

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
des Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)

Die Rolle der Strahlentherapie
in der interdisziplinären extremitätenerhaltenden Therapie
von Weichteilsarkomen
der Extremitäten

Eva Maria Schindler

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. M. Molls
2. apl. Prof. Dr. Dr. H. P. Rechl

Die Dissertation wurde am 28.01.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin
am 21.07.2010 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

Inhalt	
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	4
1 Einleitung	7
2 Zielsetzung	9
3 Material und Methoden	10
3.1 Patientengut	10
3.1.1 Einschlusskriterien	10
3.1.2 Patientenrekrutierung	10
3.2 Informationsquellen	11
3.2.1 Strahlentherapie-Akte	11
3.2.2 Kooperation mit den Kliniken für Orthopädie und Internistische Onkologie im Hause	11
3.2.3 Brief an Hausarzt und Fragebogen	12
3.2.4 Telefonat mit Patienten	12
3.2.5 Nachsorgeuntersuchung	12
3.2.6 Bildgebung zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung	13
3.2.7 Kooperation mit dem Tumorregister München	13
3.3 Daten	14
3.3.1 Interdisziplinäre Sarkomdatenbank	14
3.3.2 Endpunkte	14
3.3.2.1 Tumorbezogene Endpunkte	14
3.3.2.2 Toxizitätsbezogene Endpunkte	14
3.3.2.3 Funktionsbezogene Endpunkte	15
4 Ergebnisse	16
4.1 Patientengut	16
4.1.1 Übersicht	16
4.1.2 Alter und Geschlecht	16
4.1.3 Primärtumor/Rezidiv bei Vorstellung zur Strahlentherapie	17
4.1.4 Histologie	17
4.1.5 Lokalisation	18
4.1.6 TNM-Stadium	18
4.1.7 Tumorgröße	19
4.1.8 Grad der Differenzierung	19
4.1.9 AJCC-Stadium	19
4.1.10 Vorgegangene Therapie	20
4.1.10.1 Operation	20
4.1.10.2 Chemotherapie	22
4.1.10.3 Frühere Strahlentherapie	22
4.2 Strahlentherapie	22
4.2.1 Adjuvante perkutane Strahlentherapie mit Photonen (EBRT)	22
4.2.2 Kombination aus IORT und perkutaner Strahlentherapie (kombinierte RT)	23
4.2.3 IORT alleinig	23
4.2.4 Behandlung mit Neutronen	24
4.3 Nachbeobachtungszeit	27
4.4 Tumorbezogene Endpunkte	27
4.4.1 Auftreten von Lokalrezidiven	27
4.4.1.1 Einflussgröße Primärtumor/Rezidiv	28
4.4.1.2 Einflussgröße Histologie	28
4.4.1.3 Einflussgröße Lokalisation	28
4.4.1.4 Einflussgröße Tumorgröße	29
4.4.1.5 Einflussgröße Differenzierungsgrad	30
4.4.1.6 Einflussgröße Tumorstadium	30
4.4.1.7 Einflussgröße Resektionsstatus	30

INHALTSVERZEICHNIS

4.4.1.8 Einflussgröße Strahlentherapie	31
4.4.1.9 Ergebnisse der aktuarischen univariaten Analyse von Einflussfaktoren auf die lokale Kontrollrate für Patienten mit EBRT oder kombinierter RT	32
4.4.2 Auftreten von Metastasen	34
4.4.2.1 Einflussgröße Primärtumor/Rezidiv	35
4.4.2.2 Einflussgröße Histologie	35
4.4.2.3 Einflussgröße Lokalisation	36
4.4.2.4 Einflussgröße Tumorgröße	37
4.4.2.5 Einflussgröße Differenzierungsgrad	37
4.4.2.6 Einflussgröße Tumorstadium	38
4.4.2.7 Einflussgröße Resektionsstatus	39
4.4.2.8 Einflussgröße Strahlentherapie	39
4.4.2.9 Ergebnisse der aktuarischen univariaten Analyse von Einflussfaktoren auf die Metastasenrate für Patienten mit EBRT oder kombinierter RT	40
4.4.2.10 Multivariate Analyse von potentiellen Einflussfaktoren auf die Metastasierungshäufigkeit für Patienten mit EBRT oder kombinierter RT	42
4.4.3 Gesamtüberleben	44
4.4.3.1 Einflussgröße Primärtumor/Rezidiv	44
4.4.3.2 Einflussgröße Histologie	45
4.4.3.3 Einflussgröße Lokalisation	46
4.4.3.4 Einflussgröße Tumorgröße	46
4.4.3.5 Einflussgröße Differenzierungsgrad	47
4.4.3.6 Einflussgröße Tumorstadium	47
4.4.3.7 Einflussgröße Resektionsstatus	48
4.4.3.8 Einflussgröße Strahlentherapie	48
4.4.3.9 Ergebnisse der aktuarischen univariaten Analyse von Einflussfaktoren auf das Überleben für Patienten mit EBRT oder kombinierter RT	49
4.4.3.10 Multivariate Analyse von potentiellen Einflussfaktoren auf das Überleben für Patienten mit EBRT oder kombinierter RT	52
4.4.4 Krankheitsspezifisches Überleben	53
4.5 Verträglichkeit der Therapie	55
4.5.1 Haut/Unterhaut	55
4.5.2 Bindegewebe	56
4.5.3 Nerven	56
4.5.4 Knochen	57
4.5.5 Gelenke	58
4.5.6 Vergleich der Verträglichkeit nach Art der Strahlentherapie und Dosis	59
4.6 Funktion und Patientenzufriedenheit	61
4.7 Extremitätenerhalt	66
5 Diskussion	67
5.1 Patientengut	67
5.2 Therapie	69
5.3 Lokale Kontrolle und Extremitätenerhalt	72
5.4 Metastasenfreies Überleben und Gesamtüberleben	77
5.5 Toxizität	80
5.6 Funktion und Patientenzufriedenheit	83
6 Zusammenfassung	84
7 Literaturverzeichnis	86
8 Anhang	92
8.1 Faxanfrage Hausarzt	92
8.2 Fragebogen Nachuntersuchung	94
8.3 Funktionale Evaluation nach Enneking	99
8.4 Lebenslauf	103
8.5 Danksagung	104

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer – Herausgeber einer international gültigen Tumorklassifikation
χ^2 -Test	Chi-Quadrat-Test zur Prüfung der Verteilungseigenschaften einer statistischen Grundgesamtheit
CT	Computertomographie
DFS	Krankheitsfreies Überleben ("disease-free survival")
EBRT	Perkutane Strahlentherapie ("external-beam radiotherapy")
EIA-Schema	Chemotherapie mit den Substanzen Etoposid, Ifosfamid und Adriamycin
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G	Differenzierungsgrad ("Grading")
GD	Gesamtdosis
Gy	Gray, Einheit der absorbierten Strahlendosis pro Masseinheit (J/kg)
ICD	International Classification of Diseases
IORT	Intraoperative Strahlentherapie ("intraoperative radiotherapy")
LC	Lokale Kontrolle ("local control")
LENT-SOMA	Internationale Klassifikation von Späteffekten nach Tumorthherapie ("Late Effects of Normal Tissues: Subjective, Objective, Management and Analytic Categories")
LR	Lokalrezidiv ("local recurrence")
MeV	Megaelektronenvolt
MFS	Metastasenfreies Überleben ("metastasis-free survival")
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
OS	Gesamtüberleben ("overall survival")
p	p-Wert (Signifikanzniveau)
R-Status	Resektionsstatus, R0 = tumorfrei, R1 = mikroskopischer Tumorrest, R2 = makroskopischer Tumorrest
RT	Strahlentherapie ("radiotherapy")
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
Tab.	Tabelle
TNM	Internationales System zur Tumorklassifikation unter Berücksichtigung von Tumorgöße, Nodalstatus und Metastasierung
TRM	Tumorregister München

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1	Altersverteilung bei Diagnosestellung.....	16
Tab. 1	Histologie bei Diagnosestellung.....	17
Tab. 2	Tumorlokalisierung bei Diagnosestellung	18
Abb. 2	T-Stadium bei Diagnosestellung	18
Abb. 3	Grad der Differenzierung bei Diagnosestellung	19
Tab. 3	AJCC-Klassifikation - Definition und Verteilung im Patientengut	20
Abb. 4	AJCC-Klassifikation - Häufigkeitsverteilung.....	20
Tab. 4	Resektionsstatus bei der der RT vorangehenden oder nachfolgenden Operation	21
Abb. 5	Umkehrplastik nach Borggreve	21
Tab. 5	Strahlentherapeutische Details für Patienten mit perkutaner Photonentherapie und/oder IORT	25
Abb. 6	Lokale Kontrolle für alle Patienten	27
Tab. 6	Lokalrezidivhäufigkeit nach Histologie	28
Tab. 7	Vierfeldertafel – Einfluss der Tumorlokalisierung auf die Lokalrezidivhäufigkeit.....	29
Tab. 8	Vierfeldertafel – Einfluss der Tumorgöße > 10 cm auf die Lokalrezidivhäufigkeit	29
Tab. 9	Lokalrezidivhäufigkeit nach AJCC-Stadium	30
Tab. 10	Vierfeldertafel – Einfluss der Art der Strahlentherapie auf die Lokalrezidivhäufigkeit.....	31
Abb. 7	Lokale Kontrolle nach Art der Strahlentherapie	31
Tab. 11	Vierfeldertafel – Einfluss der Dosis auf die Lokalrezidivhäufigkeit.....	32
Tab. 12	Aktuarische univariate Analyse der Einflussfaktoren auf die lokale Kontrolle für Patienten mit EBRT oder kombinierter RT	33
Tab. 13	Entwicklung von Fern- und Lymphknotenmetastasen im Verlauf der Untersuchung.....	34
Abb. 8	Metastasierungshäufigkeit	35
Tab. 14	Anteil der Metastasen nach Histologie.....	36
Tab. 15	Vierfeldertafel – Einfluss der Histologie auf die Metastasierungshäufigkeit.....	36

Tab. 16	Vierfeldertafel – Einfluss der Tumorgröße > 5 cm auf die Metastasierungshäufigkeit.....	37
Tab. 17	Vierfeldertafel – Einfluss der Tumorgröße > 10 cm auf die Metastasierungshäufigkeit....	37
Tab. 18	Vierfeldertafel – Einfluss des Differenzierungsgrades auf die Metastasierungshäufigkeit.....	38
Tab. 19	Metastasierungshäufigkeit nach AJCC-Stadium.....	38
Tab. 20	Vierfeldertafel – Einfluss des AJCC-Stadiums auf die Metastasierungshäufigkeit	39
Tab. 21	Vierfeldertafel – Einfluss der Art der Strahlentherapie auf die Metastasierungshäufigkeit.....	40
Abb. 9	Metastasenfreies Überleben nach Art der Strahlentherapie	41
Tab. 22	Aktuarische univariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Metastasierungshäufigkeit für initial nicht metastasierte Patienten mit EBRT und kombinierter RT.....	42
Abb. 10	Gesamtüberleben	44
Tab. 23	Anteil der verstorbenen Patienten nach Histologie	45
Tab. 24	Vierfeldertafel – Einfluss der Histologie Liposarkom auf das Gesamtüberleben	45
Tab. 25	Vierfeldertafel – Einfluss der Tumorgröße > 5 cm auf das Gesamtüberleben	46
Tab. 26	Vierfeldertafel – Einfluss der Tumorgröße > 10 cm auf das Gesamtüberleben	46
Tab. 27	Vierfeldertafel – Einfluss des Differenzierungsgrades auf das Gesamtüberleben.....	47
Tab. 28	Anteil der verstorbenen Patienten nach AJCC-Stadium	47
Tab. 29	Vierfeldertafel – Einfluss des AJCC-Stadiums auf das Gesamtüberleben.....	48
Tab. 30	Vierfeldertafel – Einfluss der Art der Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben.....	48
Abb. 11	Gesamtüberleben nach AJCC-Stadium für Patienten mit EBRT oder kombinierter RT....	49
Abb. 12	Gesamtüberleben nach Art der Strahlentherapie.....	50
Tab. 31	Aktuarische univariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben für Patienten mit EBRT und kombinierter RT	51
Tab. 32	Univariate Analyse der Einflussfaktoren auf das krankheitsspezifische Überleben für Patienten mit EBRT und kombinierter RT	54
Abb. 13	Subjektive (s) und objektive (o) Einschätzung der Hauttoxizität nach LENT-SOMA und RTOG.....	55

Abb. 14	Subjektive (s) und objektive (o) Einschätzung der Weichteiltoxizität nach LENT-SOMA .	56
Abb. 15	Subjektive (s) und objektive (o) Einschätzung der Neurotoxizität nach LENT-SOMA und RTOG.....	57
Tab. 33	Charakteristika der Patienten mit pathologischen Frakturen nach Strahlentherapie	57
Abb. 16	Objektive (o) Einschätzung der Knochentoxizität nach LENT-SOMA und RTOG.....	58
Abb. 17	Subjektive (s) und objektive (o) Einschätzung der Gelenktoxizität nach LENT-SOMA und RTOG.....	58
Abb. 18 a, b	Toxizität der Strahlentherapie nach EBRT und kombinierter RT (nach RTOG)	59
Abb. 19 a, b	Toxizität der Strahlentherapie nach RT mit ≤ 64 Gy und > 64 Gy (nach RTOG)	60
Abb. 20	Funktion und Akzeptanz nach Enneking.....	61
Tab. 34	Vergleich EBRT und kombinierte RT anhand des Enneking-Scores	62
Tab. 35	Vierfeldertafel – Einfluss der Art der Strahlentherapie auf die Extremitätenfunktion	63
Abb. 21 a, b	Funktion und Akzeptanz nach EBRT und kombinierter RT (nach Enneking).....	63
Abb. 22 a, b	Funktion und Akzeptanz nach RT mit ≤ 64 Gy und > 64 Gy (nach Enneking).....	64
Abb. 23 a, b	Emotionale Akzeptanz der perkutanen und kombinierten Strahlentherapie (nach Enneking).....	65
Abb. 24	Extremitätenerhalt nach EBRT und kombinierter RT	66
Tab. 36	Literaturvergleich der lokalen Kontrolle (nach 5 Jahren) und des Extremitätenerhalts.....	72
Tab. 37	Literaturvergleich für Metastasenfreies Überleben (MFS) und Gesamt-überleben (OS) nach 5 Jahren	77

1 Einleitung

Maligne Weichteiltumoren sind eine seltene Tumorerkrankung. Im Stadtgebiet München belief sich der Anteil von Neuerkrankungen im Jahr 2006 auf 0,7% aller Tumorerkrankungen (0,5% im Großraum München). Dass dies eine repräsentative Zahl darstellt zeigt sich darin, dass auch in der umfassenden Statistik des National Cancer Institute in den USA für das Jahr 2007 ein Anteil von 0,64% Weichteilsarkomen an allen Tumorerkrankungen gefunden wurde [22, S. 45]. Für Deutschland beträgt die Inzidenzrate ca. 2 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, d. h. es ist mit ca. 1.500 Neuerkrankungen im Jahr zu rechnen [47, S. 137].

Unter dem Begriff „Weichteilsarkome“ wird eine heterogene Gruppe mesenchymaler Tumore zusammengefasst: An Entitäten unterscheidet man beispielsweise je nach Ursprungsgewebe Alveoläre Weichteilsarkome, Angiosarkome, Fibrosarkome, Leiomyosarkome, Liposarkome, Maligne fibröse Histiozytome, Rhabdomyosarkome, Maligne periphere Nervenscheidentumore, Synoviale Sarkome, Osteo- und Chondrosarkome der Weichteile und viele weitere, auch Mischformen.

Zudem gibt es mannigfaltige Lokalisationen, man unterscheidet: An der unteren Extremität einschließlich Leiste und Gesäß (46%), an der oberen Extremität (13%), an Kopf und Hals (9%) sowie am Stamm (18%) und retroperitoneal (13%). Die Lokalisation und die Lage des Tumors (proximal/distal, oberflächlich/tief) haben prognostische Bedeutung [3, S. 207], [5, S. 1053], [9, S. 133], [19, S. 489, 490], [36, S. 73], [39, S. 316], [58, S. 75], [63, S. 741].

Aufgrund der Heterogenität und Seltenheit dieser Tumoren und der Überlegenheit einer multimodalen Therapie sollte die Behandlung von einem interdisziplinären Team mit erfahrener Personal geplant und durchgeführt werden [6, S. 476], [23, S. 147], [51, S. 347], [52, S. 614]. Wichtigster Bestandteil einer kurativen Therapie ist eine möglichst komplette Tumoresektion [18, S. 115], [35, S. 568], [55, S. 713], [58, S. 74]. Die adjuvante Strahlentherapie ist bei der Mehrzahl der Patienten mit Weichteilsarkomen der Extremitäten indiziert, vor allem bei großen, tief liegenden Tumoren und/oder knappen Resektionsrändern. Eine alleinige Operation ohne adjuvante Strahlenbehandlung wird nur bei oberflächlichen, kleinen Tumoren und weiten Resektionsrändern empfohlen [10, S. 194], [32, S. 196], [36, S. 76].

Die perkutane Strahlentherapie (EBRT) wird am häufigsten in der postoperativen Situation eingesetzt, daneben gibt es auch die Möglichkeiten einer präoperativen und – in spezialisierten Zentren – einer intraoperativen Strahlenbehandlung (IORT). Die IORT wird in kurativer Intention meist in Kombination mit einer EBRT angewendet (kombinierte RT), dagegen in palliativer Intention auch alleinig.

Bei Anwendung einer präoperativen Strahlentherapie gibt es Hinweise auf eine Verbesserung der lokalen Kontrolle und Gesamtüberlebenszeit [57, S. 181].

Über die Ergebnisse einer kombinierten RT gibt es aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit nicht allzu viele Daten. Die vorliegenden postulieren eine gute lokale Kontrolle sowie die Ermöglichung eines Extremitätenerhalts mit guter Funktion [7, S. 337], [29, S. 369], [42, S. 1422]. Theoretischer Hintergrund ist die Chance einer gezielten Dosiserhöhung in einem intraoperativ exakt lokalisierbaren, vergleichsweise umschriebenen Hochrisikovolumen. Im Hinblick auf die Toxizität dieses Therapieschemas zeigte sich, dass das Ausmaß der resultierenden Fibrose von der Größe des initial behandelten IORT-Volumens abhängt [56, S. 96]. Meist treten jedoch insgesamt geringe Nebenwirkungen auf, die nicht höher sind als bei der konventionellen Therapie [29, S. 369].

2 Zielsetzung

Die Zielsetzung dieser Arbeit besteht darin, die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit Weichteilsarkomen der Extremitäten zu untersuchen, die im Rahmen ihrer multimodalen Therapie in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Klinikums rechts der Isar der TU München in den Jahren 1995 bis 2005 eine Strahlenbehandlung erhielten.

Zum einen sollen die Ergebnisse im Hinblick auf tumorbezogene Endpunkte wie lokale Kontrolle (LC), metastasenfreies Überleben (MFS) und Gesamtüberleben (OS) untersucht werden. Das Hauptaugenmerk liegt auf dem Vergleich der (neo-) adjuvanten perkutanen Strahlentherapie mit der kombinierten RT. Bislang liegen zum Stellenwert der IORT keine randomisierten Daten vor. Die Besonderheit der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass nahezu die Hälfte der Patienten eine IORT erhielten, und somit unter sorgfältiger Beachtung der initialen Verteilung der Prognosefaktoren ein Vergleich zwischen Patienten mit und ohne IORT ermöglicht wird. Darüber hinaus werden aus der Literatur bekannte Einflussgrößen bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft in unserem Kollektiv überprüft.

Zum anderen sollen die Ergebnisse im Hinblick auf die Therapieverträglichkeit evaluiert werden. Dazu werden die beobachteten Späteffekte an den verschiedenen strahlenexponierten Normalgeweben nach international gültigen Kriterien klassifiziert und in Subgruppen untereinander bzw. mit der Literatur verglichen. Insbesondere die Rate des Extremitätenerhalts, aber auch die Funktionalität der behandelten Extremität und die Zufriedenheit der Patienten sollen gezielt evaluiert werden.

3 Material und Methoden

3.1 Patientengut

3.1.1 Einschlusskriterien

Es wurden Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, die an einem Weichteilsarkom der Extremitäten (distal der Articulatio humeri bzw. der Articulatio coxae) erkrankt waren. Einen Sonderstatus nimmt dabei ein Chondrosarkom ein, das im allgemeinen zu den Knochentumoren gezählt wird, im vorliegenden Fall aber unter die Klassifikation „Weichteilsarkom“ fällt, da es primär vom Bindegewebe ausging und kein Anschluss an Knorpel oder Knochen erkennbar war.

Die Strahlentherapie erfolgte bei allen Patienten zwischen dem 15. 02. 1995 und 15. 03. 2005 in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar. Es wurden sowohl Primärtumore als auch Rezidive in die Untersuchung eingeschlossen.

3.1.2 Patientenrekrutierung

Um die Patienten mit oben genannten Einschlusskriterien ausfindig zu machen, wurden verschiedene Quellen gesichtet.

Patienten, die zwischen 1995 und 1999 eine Strahlentherapie erhielten, waren anhand der Simulationsbücher ausfindig zu machen. Darin wurden Patienten vermerkt, bei denen im Rahmen ihrer Bestrahlungsplanung eine Simulation der Strahlenfelder im Vorfeld der eigentlichen Behandlung durchgeführt wurde. Neben der Diagnose wurde zu jedem Patient notiert, welche Lokalisation bestrahlt werden sollte.

Weiterhin erfolgte eine Abfrage des LANTIS-EDV-Systems, in dem seit 1999 die Therapiedaten der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar elektronisch gespeichert werden. So konnten mit einer gezielten Abfrage der ICD-Nummern C49.* alle Patienten mit Tumoren des Weichteil- und Bindegewebes identifiziert werden, wobei C49.1 der oberen Extremität und C49.2 der unteren Extremität entspricht.

Eine weitere Möglichkeit, Patienten ausfindig zu machen, war die Durchsicht der OP-Bücher bzw. der OP-Datenbank, in denen generell alle Operationen im klinikeigenen, speziell für den Strahlenschutz ausgestatteten Operationssaal notiert wurden und die Operationen mit intraoperativer Strahlentherapie identifiziert werden konnten. Darin fanden sich Informationen zum Zeitpunkt und zur Art der Operation mit Angabe der Diagnose und den persönlichen Daten des Patienten.

3.2 Informationsquellen

Nachdem die Patienten gefunden waren, die die oben genannten Kriterien erfüllten, ging es daran, möglichst viel Information über sie zusammen zu tragen. Dazu wurde auf folgende Quellen zurückgegriffen:

3.2.1 Strahlentherapie-Akte

Aus der Patientenakte der Klinik für Strahlentherapie ging folgende Information hervor:

- ▷ Patientenanamnese
- ▷ OP-Berichte, in denen der Ablauf der OP, und in den meisten Fällen auch das Ausmaß der Exzision, notiert waren
- ▷ Histologie und Zytologie, histologische Befunde von Probeexzisionen und OP-Präparaten
- ▷ Befunde von Röntgen-, Computertomographie-, Magnetresonanztomographie-, Sonographie- und Szintigraphie-Untersuchungen sowie sonstigen bildgebenden Verfahren
- ▷ Konsile fremder Fachrichtungen
- ▷ Dokumentation der strahlentherapeutischen Behandlung mit Planung und Verlauf der Therapie sowie Angabe des Behandlungszeitraums, der Art der Strahlentherapie, Dosis, Feldgrößen, Bestrahlungsplänen, fotografische Dokumentation der Felder auf der Haut
- ▷ Dokumentation anderer erfolgter Therapieformen wie Chemotherapie, u. a.
- ▷ Verlauf der Krankengeschichte mit Dokumentation von Nachsorgeuntersuchungen, Untersuchungsbefunden und Procedere sowie Begründungen für Therapieabbrüche/-umgestaltung. Bei stationären Aufenthalten wurden auch die Kurvenblätter in der Akte abgelegt sowie Laborbefunde
- ▷ Arztbriefe zur Dokumentation von erfolgten Therapien und Krankheitsverlauf des Patienten

3.2.2 Kooperation mit den Kliniken für Orthopädie und Internistische Onkologie im Hause

Um die vorliegende Information auf einen möglichst aktuellen Stand zu bringen, erfolgte der Abgleich mit Akten aus den oben genannten Kliniken, die in der multidisziplinären Therapie mitwirkten oder die Nachsorge der Patienten übernommen hatten.

3.2.3 Brief an Hausarzt und Fragebogen

Von den Hausärzten der Patienten wurden Informationen über den Kontakt zu den Patienten erfragt, beispielsweise ob die Patienten noch regelmäßig, bzw. wann zuletzt in der Praxis vorstellig waren. Weiterhin wurde die Frage nach aufgetretenen Lokalrezidiven, Lymphknotenrezidiven oder Metastasen (mit Lokalisation und Zeitpunkt) und deren weitere Behandlung gestellt. Auch galt das Interesse aufgetretenen Nebenwirkungen oder Spätfolgen und deren Therapie sowie der Tatsache, ob (und wenn ja, wann) ein Patient bereits verstorben war (s. 8.1).

3.2.4 Telefonat mit Patienten

Primäres Ziel des Telefonats war, die Patienten zu einer aktuellen Nachsorgeuntersuchung einzubestellen. Patienten, die nicht persönlich erscheinen konnten oder wollten, wurden telefonisch befragt mit dem Ziel, sich einen Eindruck vom Gesundheitszustand und der Alltagsbewältigung des Patienten zu verschaffen. Das Augenmerk wurde vor allem auf die Tumoranamnese seit dem letzten Kontakt im Hause gelegt, sowie auf das allgemeine Befinden und die Funktionsfähigkeit der therapierten Extremität.

3.2.5 Nachsorgeuntersuchung

Nebenwirkungen der Strahlentherapie werden in akute Nebenwirkungen und Spätfolgen unterteilt. Die akuten treten definitionsgemäß innerhalb von 90 Tagen nach Beginn der Strahlentherapie auf und wurden für die folgende Untersuchung nicht berücksichtigt. Das Augenmerk bei dieser Untersuchung wurde auf die Spätfolgen der Strahlentherapie gelegt, die auch noch nach Jahren auftreten können. Die Evaluierung der Nebenwirkungen hinsichtlich Toxizität und Funktion erfolgte nach den gebräuchlichsten Einteilungssystemen: Der LENT-SOMA- sowie RTOG-Klassifikation für die Toxizität und des Enneking-Scores für Funktion und Emotionale Akzeptanz.

Dabei wurde anhand des Fragebogens (siehe 8.2) der Allgemeinzustand, die tumor-spezifische Anamnese (insbesondere seit der letzten Nachsorgeuntersuchung) und die zuletzt durchgeführte Bildgebung abgefragt.

Daran schloss sich die Befragung nach der subjektiven Einschätzung von chronischen Nebenwirkungen der Strahlentherapie im Hinblick auf Funktion, Sensorik, Motorik, Kraft und Schmerzen an.

Bei der klinischen Untersuchung wurde das Augenmerk auf einen Anhalt für ein Lokalrezidiv oder Lymphknotenmetastasen gelegt. Weiterhin wurde eine Quantifizierung der Gelenkbeweglichkeit nach der Neutral-Null-Methode durchgeführt sowie der Kraftgrad bestimmt. Danach erfolgte die objektive Beurteilung von chronischen Nebenwirkungen

im Hinblick auf Schäden an oberflächlichen und tiefen Geweben, Funktion, Beweglichkeit, Motorik und Sensorik.

Abschließend wurden aktuell angewendete Therapiemaßnahmen zur Behandlung etwaiger Therapiefolgestörungen wie Schmerzen, Ödeme, Bindegewebsschäden, motorische und sensorische Fehlfunktion oder Maßnahmen zur Verbesserung der Funktion abgefragt.

Eine Beurteilung der Funktionalität der behandelten Extremität und der emotionalen Akzeptanz der Strahlenbehandlung durch den Patienten wurde anhand des Enneking-Scores durchgeführt (siehe 8.3). Dabei wurden in jedem Fall die Kriterien „Schmerz“, „Funktion“ und „Emotionale Akzeptanz“ erhoben. Neben diesen allgemeingültigen Kriterien wurden auch extremitätenspezifische Parameter evaluiert. Für die untere Extremität sind dies „Benutzung von Gehhilfen“, „Gehfähigkeit“ und „Gangbild“, für die oberere Extremität „Positionierung der Hand“, „manuelle Fertigkeiten“ und „Hebevermögen“. Dabei erfolgte die Einschätzung seitens der Patienten subjektiv auf einer Skala von 0–5, wobei 0 einen kompletten Funktionsverlust der jeweiligen Extremität bedeutet, 5 Punkte keine Einschränkung. Das Ergebnis stellt ein Maß für die Funktion der behandelten Extremität dar. Bei Patienten, bei denen im weiteren Verlauf die Extremität amputiert wurde, gehen nur die allgemeingültigen Kriterien Schmerz, Funktion und emotionale Akzeptanz in die Bewertung ein. Die extremitätenspezifischen Kriterien werden bei diesen Patienten nicht berücksichtigt [17, S. 242].

3.2.6 Bildgebung zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Wenn nicht bereits bildgebende Diagnostik aus den letzten 12 Monaten vorlag, wurde im Hause ein CT- oder Röntgen-Thorax sowie eine MRT der Primärtumorregion veranlasst. Bei wenigen Patienten konnte aus verschiedenen Gründen wie beispielsweise „nicht-MRT-fähiges Osteosynthesematerial“ keine aktuelle MRT-Bildgebung erfolgen.

3.2.7 Kooperation mit dem Tumorregister München

Am 18. 05. 2006 erfolgte die Ergänzung der bis dahin vorliegenden Information durch die Daten des Tumorregisters München (TRM). Dort werden Daten gespeichert zu Erstmanifestation der Tumorerkrankung, Therapien, Verlauf und Sterbedatum.

3.3 Daten

3.3.1 Interdisziplinäre Sarkomdatenbank

Alle erhobenen Daten fanden Eingang in die interdisziplinäre Sarkom-Datenbank des Klinikums rechts der Isar, die von den Kliniken für Orthopädie, Internistische Onkologie und Strahlentherapie initiiert wurde. So wurden in die Datenbank patienten-, diagnose-, therapie- und verlaufsbezogene Daten eingetragen.

Für die vorliegende Arbeit wurde die Datenbank mit einem weiteren Formular ergänzt, in das die zum Zeitpunkt der strahlentherapeutischen Nachsorgeuntersuchung erhobenen Toxizitäts- und Funktionsparameter entsprechend der RTOG- und LENT-SOMA-Klassifikation bzw. nach Enneking eingetragen werden konnten.

3.3.2 Endpunkte

3.3.2.1 Tumorbezogene Endpunkte

Ausgewertet wurde das erste Lokalrezidiv (LR) nach erfolgter Strahlenbehandlung als Endpunkt für die lokale Kontrolle, das erste Auftreten von Lymphknoten- oder Fernmetastasen als Endpunkt für metastasenfreies Überleben sowie das Sterbedatum als Endpunkt für das Gesamtüberleben. Alle aktuarischen Auswertungen beziehen sich auf die Zeit von der histologischen Sicherung des behandelten Tumors bis zum Erreichen des Endpunktes bzw. des letzten Kontakts.

Für die statistische Auswertung von Häufigkeitsverteilungen in Subgruppen wurden die Rohdaten der entsprechenden Vierfeldertafel mit dem Chi-Quadrat-Test (χ^2) geprüft, bei Anhalt für einen Trend oder signifikante Unterschiede zwischen Subgruppen erfolgte die weitere Auswertung aktuarisch univariat mit Hilfe der Kaplan-Meier-Statistik und dem Logrank-Test, sowie multivariat mit Hilfe der Cox-Regression. Für den Vergleich von kontinuierlichen Parametern in Subgruppen wurde der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

3.3.2.2 Toxizitätsbezogene Endpunkte

Die toxizitätsbezogenen Endpunkte ergeben sich aus der Bewertung der chronischen Folgen der Strahlentherapie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Hinblick auf Schädigung von Haut, Unterhaut, periphere Nerven, Knochen, Gelenken und Weich-

gewebe nach RTOG/EORTC-Kriterien und der LENT-SOMA-Klassifikation. Die statistische Auswertung auf Unterschiede zwischen Subgruppen erfolgte hierbei mit dem χ^2 -Test bzw. dem T-Test.

3.3.2.3 Funktionsbezogene Endpunkte

Das Ergebnis des Enneking-Scores bezieht sich auf die Funktion der therapierten Extremität und auf die emotionale Akzeptanz zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Unterschiede zwischen Subgruppen wurden mit Hilfe des χ^2 -Tests und dem T-Test auf Signifikanz überprüft.

4 Ergebnisse

4.1 Patientengut

4.1.1 Übersicht

Die oben genannten Einschlusskriterien wurden von 99 Patienten erfüllt. Bei 91 Patienten war die Strahlentherapieakte verfügbar, bei den übrigen Patienten konnten die relevanten Angaben aus den ergänzenden Informationsquellen rekonstruiert werden. Das Tumorregister München hatte Informationen zu 89 Patienten. 41 Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits verstorben. Von 58 lebenden Patienten wurden 53 telefonisch erreicht. Von diesen stellten sich 39 zu einer strahlentherapeutischen Nachuntersuchung vor.

Insgesamt konnte bei 95 von 99 Patienten der aktuelle Status 2005/2006 ermittelt werden. Bei den übrigen vier Patienten betrug der bekannte Nachsorgezeitraum 5, 8, 16 und 28 Monate nach histologischer Sicherung des behandelten Tumors, ein aktueller Kontakt konnte nicht hergestellt werden.

4.1.2 Alter und Geschlecht

Das betrachtete Patientengut besteht aus 99 Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 11 und 87 Jahre alt waren (medianes Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 58 Jahre). Die genaue Altersverteilung ist in Abb. 1 dargestellt.

51 Patienten waren männlich (51,5%) und 48 weiblich (48,5%).

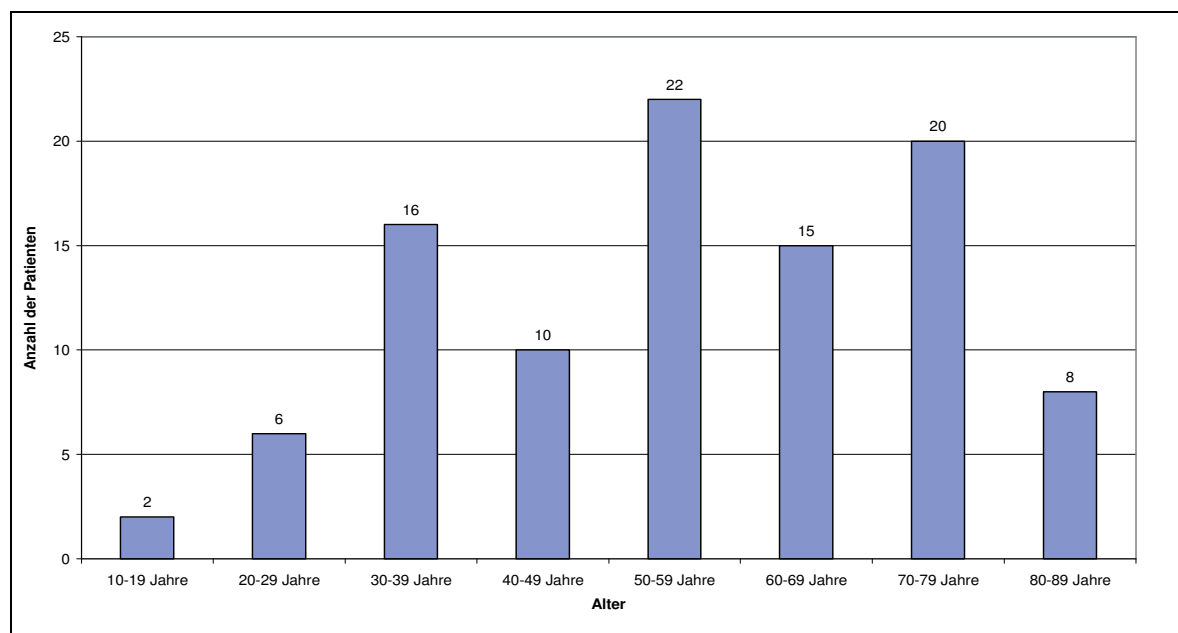


Abb. 1 Altersverteilung bei Diagnosestellung

4.1.3 Primärtumor/Rezidiv bei Vorstellung zur Strahlentherapie

In 71 Fällen erfolgte die Strahlenbehandlung im Rahmen der Ersttherapie eines neu diagnostizierten Primärtumors (71,7%), davon wurde die Diagnose in 58 Fällen im Hause selbst gestellt. In vier Fällen war die Diagnosestellung bereits auswärts erfolgt und die Patienten wurden zur Therapie an das Klinikum rechts der Isar verwiesen; bei neun Patienten wurde auch die Therapie bereits auswärts begonnen.

Bei 28 Patienten wurde ein Tumorrezidiv behandelt (28,3%), bei 12 Patienten war dabei die Primärtherapie im Hause erfolgt, bei den anderen 16 war die Primärtherapie auswärts erfolgt.

4.1.4 Histologie

Bei allen Patienten handelte es sich entsprechend den Einschlusskriterien um ein Weichteilsarkom, dabei entfiel annähernd ein Drittel auf das Maligne Fibrose Histiozytom und circa ein weiteres Drittel auf das Liposarkom. Alle anderen Entitäten traten entsprechend selten auf, Details siehe Tab. 1.

Histologie	Anzahl der Patienten (%)
Malignes fibröses Histiozytom	31 (31,3%)
Liposarkom	29 (29,3%)
Synoviales Sarkom	11 (11,1%)
Leiomyosarkom	7 (7,1%)
Maligner peripherer Nervenscheidentumor	5 (5,1%)
Fibrosarkom	5 (5,1%)
Spindelzelliges Sarkom	2 (2,0%)
Rhabdomyosarkom	2 (2,0%)
Myofibroblastäres Sarkom	1 (1,0%)
Epitheloides Hämangiosarkom	1 (1,0%)
Myxofibrosarkom	1 (1,0%)
Pleomorphes Sarkom	1 (1,0%)
Chondrosarkom	1 (1,0%)
Primärer neuroektodermaler Tumor	1 (1,0%)
Dedifferenzierter mesenchymaler Tumor	1 (1,0%)

Tab. 1 Histologie bei Diagnosestellung

4.1.5 Lokalisation

Der Tumor befand sich bei 82 Patienten an der unteren Extremität (82,8%) und bei 17 an der oberen Extremität (17,2%), die genaue Lokalisation ist in Tab. 2 dargestellt.

Untere Extremität	Anzahl Patienten	(%)	Obere Extremität	Anzahl Patienten	(%)
Leiste	3	3,0%	Schulter	4	4,0%
Oberschenkel	64	64,6%	Oberarm	6	6,1%
Knie	6	6,1%	Ellbogen	3	3,0%
Unterschenkel	8	8,1%	Unterarm	4	4,0%
Fuss	1	1,0%	Hand	0	0%
Summe	82	82,8%	Summe	17	17,2%

Tab. 2 Tumorlokalisation bei Diagnosestellung

4.1.6 TNM-Stadium

98,9% der Tumoren hatten eine tiefe Lage (b, innerhalb der oberflächlichen Faszie), dabei betrug die Tumorgöße bei 75,8% der Patienten > 5 cm (T2) (siehe Abb. 2).

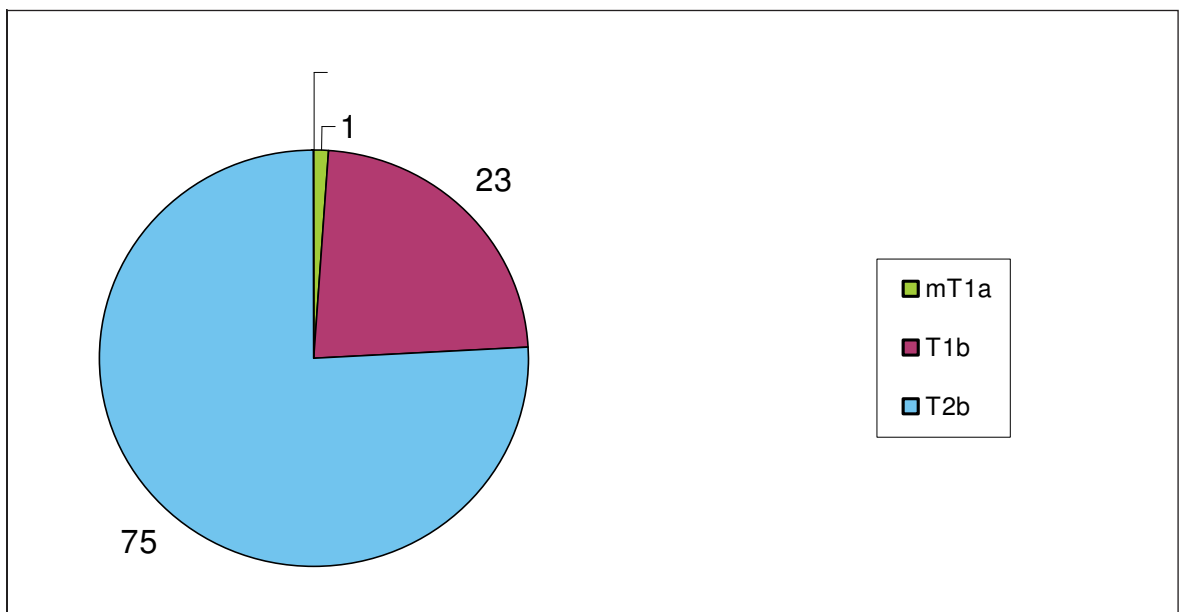


Abb. 2 T-Stadium bei Diagnosestellung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestanden bereits bei zwei Patienten Lymphknoten- (N1 M0) und bei drei Patienten Fernmetastasen (N0 M1). Bei drei Patienten lag zu diesem Zeitpunkt beides vor (N1 M1).

4.1.7 Tumorgröße

Die mediane Größe belief sich auf 9,5 cm (range 1,5–28 cm). Bei 25 Patienten war der Tumor ≤ 5 cm (25,3%) und bei 74 > 5 cm (74,7%). Bei 59 Patienten betrug die Tumorgröße ≤ 10 cm (59,6%), bei 39 > 10 cm (39,4%). Bei einem Patienten mit T2-Tumor war die genaue Tumorgröße in cm nicht eruierbar.

4.1.8 Grad der Differenzierung

Für die histopathologische Einteilung der Differenzierung und entsprechend für die darauf aufbauende AJCC-Stadieneinteilung nach Brennan wurde eine dreistufige Gradeinteilung verwendet (G1 = low-grade, G2 und G3 = high-grade). Somit hatten 14 Patienten einen low-grade-Tumor (14,1%) und 85 Patienten einen high-grade-Tumor (85,9%) (siehe Abb. 3).

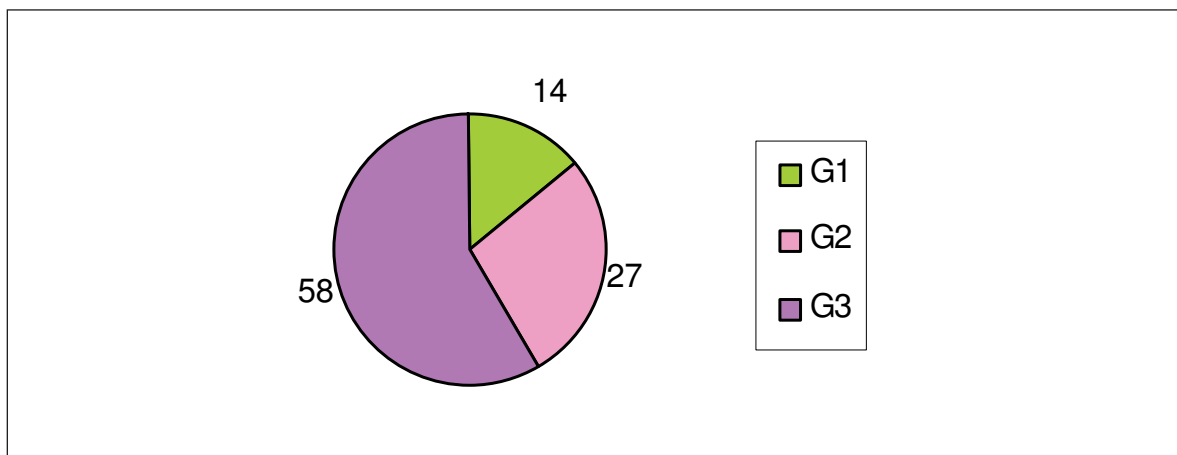


Abb. 3 Grad der Differenzierung bei Diagnosestellung

4.1.9 AJCC-Stadium

Die AJCC-Stadieneinteilung berücksichtigt sowohl die TNM-Klassifikation (Größe, Lage), als auch die Tumordifferenzierung. Die Bildung der Stadien und die Verteilung in unserem Patientengut ist in Tab. 3 bzw. Abb. 4 dargestellt. Mehr als die Hälfte der Patienten wiesen ein Stadium IIIB auf. Die Kombination eines großen, aber oberflächlichen high-grade-Tumors (AJCC-Stadium IIB) kam nicht vor.

	G1	G2	G3
T1a N0 M0	IA (n=2)	IIA (n=21)	
T1b N0 M0			
T2a N0 M0	IB (n=11)	IIB (n=0)	
T2b N0 M0		III (n=57)	
T1-2 N1 M0	IV (n=8)		
T1-2 N0-1 M1			

Tab. 3 AJCC-Klassifikation: Definition und Verteilung im Patientengut

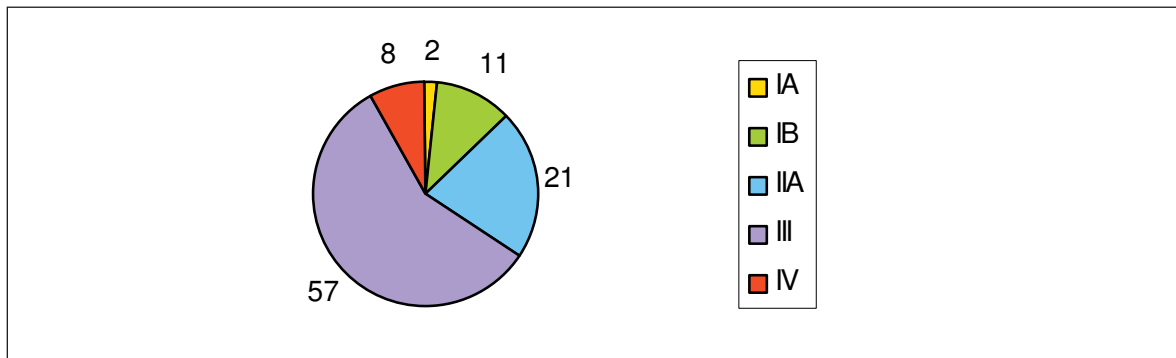


Abb. 4 AJCC-Klassifikation: Häufigkeitsverteilung (n=99)

4.1.10 Vorangegangene Therapie

4.1.10.1 Operation

Bei 97 Patienten wurde eine Tumorresektion durchgeführt, somit erfolgte die Strahlentherapie in einer adjuvanten bzw. neoadjuvanten Situation.

Bei zwei Patienten erfolgte eine definitive Bestrahlung des Tumors ohne Operation: Eine Patientin wurde nach multiplen Vor-Operationen und bereits hoher Strahlenbelastung in palliativer Intention ausschliesslich mit Neutronen behandelt, bei einer anderen wurde aufgrund des ausgedehnten Befundes mit initialen abdominalen und pelvinen Lymphknotenmetastasen eine ausschließlich perkutane Bestrahlung mit Photonen durchgeführt.

Bei einem Großteil der Patienten wurde der Tumor komplett im Gesunden entfernt (59,6%) (siehe Tab. 4).

Es wurde bei 5 von 59 Patienten (8,5%) mit R0-Resektion ein Resektionssaum von mehr als 10 mm erreicht, bei 7 Patienten (11,9%) betrug der Resektionssaum zwischen 5 und 10 mm, bei 43 Patienten (72,9%) weniger als 5 mm. Bei 4 Patienten (6,8%) mit negativen Resektionsrändern war zum Resektionssaum keine Angabe vorhanden.

Resektionsstatus	Patientenzahl	(%)
R0	n=59	59,6%
R1	n=28	28,3%
R2	n=8	8,1%
Rx	n=2	2,0%
Summe	n=97	100%

Tab. 4 Resektionsstatus bei der der RT vorangehenden oder nachfolgenden Operation (n=97)

Bei zwei Patienten wurde eine Umkehrplastik nach Borggreve durchgeführt. Dabei wird der tumortragende distale Oberschenkel einschließlich Kniegelenk reseziert und der Unterschenkel, um 180° nach dorsal gedreht, replantiert (siehe Abb. 5). Das nach hinten gedrehte Sprunggelenk übernimmt somit die Funktion des Kniegelenks, der Fuß steht für eine weitere prothetische Versorgung zur Verfügung [8, S. 176].

Bei einem Patienten wurde die Umkehrplastik nach Borggreve unter Annahme des Vorliegens eines Osteosarkoms des distalen Oberschenkels durchgeführt. Bei der histologischen Untersuchung des gesamten Resektatmaterials fand sich ein Synoviales Sarkom, Stadium III.



Bei dem anderen Patienten mit angeborener hypoplastischer rechter Extremität lag ein Fibrosarkom, Stadium IIA des Schenkelhalses vor. Nach Abwägung der Therapieoptionen wurde eine Segmentamputation des rechten proximalen Oberschenkels durchgeführt und der distale Oberschenkel mit Kniegelenk und Unterschenkel im Sinne einer Borggreve-Plastik auf das Os ilium gesetzt. Somit wurde bei dem jungen Patienten eine gute prothetische Versorgung gewährleistet und auch in Anbetracht eines möglichen Rezidives die Möglichkeit zu einer weiteren operativen Therapie gegeben.

Abb. 5 Umkehrplastik nach Borggreve

4.1.10.2 Chemotherapie

23 (23,2%) Patienten erhielten im Vorfeld der Strahlenbehandlung eine neoadjuvante Chemotherapie. Sie erfolgte über eine Dauer von 1 bis 8 Zyklen (Median 3), und wurde meist als Zweierkombinationstherapie mit den Substanzen Adriamycin und Ifosfamid, bzw. als Dreierkombination mit Etoposid im Rahmen des EIA-Schemas durchgeführt.

4.1.10.3 Frühere Strahlentherapie

Bei sechs Patienten mit einem Rezidivtumor war zuvor im Rahmen der Erstbehandlung bereits eine Strahlenbehandlung erfolgt. Die Primärtumorregion war mit einer Dosis von 45 Gy bis 64 Gy lokal vorbestrahlt (mediane Dosis der Vorbelastung 55,2 Gy).

4.2 Strahlentherapie

49 Patienten wurden ausschließlich perkutan bestrahlt (49,5%). Für die perkutane Strahlentherapie wurden in der Regel Photonen eines Linearbeschleunigers verwendet (siehe 4.2.1), lediglich zwei der postoperativ bestrahlten Patienten erhielten als individuelles Konzept eine Strahlenbehandlung mit Reaktorneutronen in Garching (siehe 4.2.4).

41 Patienten wurden mit einer Kombination aus IORT und EBRT behandelt (41,4%), (siehe 4.2.2). Neun Patienten (9,1%) wurden ausschließlich mit einer IORT zum Zeitpunkt der Tumorresektion behandelt (siehe 4.2.3). Die intraoperative Strahlentherapie wurde mit Elektronen eines Linearbeschleunigers oder in flap-Technik unter Verwendung eines Silikonkissens und multiplen Kathetern mit einem High-Dose-Rate-Afterloading-Gerät und Iridium-192 durchgeführt.

Die applizierte nominelle Gesamtdosis betrug für alle Patienten im Median 64 Gy (10,8 bis 81 Gy), 50 Patienten (50,5%) erhielten \leq 64 Gy, 49 Patienten (49,5%) $>$ 64 Gy. Einzelheiten zu Technik und Dosierung der Strahlentherapie sind zum Vergleich in Tab. 5 dargestellt.

4.2.1 Adjuvante perkutane Strahlentherapie mit Photonen (EBRT)

47 Patienten wurden perkutan bestrahlt, davon einer primär, einer prä- und 45 postoperativ. Dies erfolgte zunächst mit einer Dosis von 45 bis 54 Gy (mediane Dosis 50 Gy) in einem Zielvolumen mit großzügigen Sicherheitssäumen um die Tumorregion.

Bei 44 Patienten wurde anschließend auf ein verkleinertes Zielvolumen (Boostbestrahlung) nochmals zwischen 5,4 und 21,6 Gy appliziert (mediane Dosis 14 Gy). Es resultierte eine Gesamtdosis der perkutanen postoperativen Bestrahlung von 10,8 bis 70 Gy (mediane Dosis 60 Gy).

Bei einer Patientin wurde die Strahlentherapie bei einer perkutanen Dosis von 10,8 Gy

aufgrund eines infizierten Seroms im RT-Feld unterbrochen. Die geplante Weiterführung der Strahlentherapie nach Seromentlastung fand nicht statt, da zu diesem Zeitpunkt bei der Patientin der Verdacht auf ein Rezidiv eines Mamma-Karzinoms gestellt wurde und die Patientin sich nicht wieder in der Klinik für Strahlentherapie vorstellte.

Bei einem Patienten war ursprünglich eine neoadjuvante Therapie in Kombination mit einer IORT vorgesehen gewesen. Auf die IORT wurde dann verzichtet, nachdem eine regionäre Lymphknotenmetastasierung bekannt geworden war. Die neoadjuvante Strahlentherapie wurde bei 50 Gy Gesamtdosis beendet.

4.2.2 Kombination aus IORT und perkutaner Strahlentherapie (komb. RT)

41 Patienten wurden mit einer Kombination aus IORT und EBRT behandelt. Bei der IORT wurden zwischen 10 und 15 Gy verabreicht (mediane Dosis: 15 Gy). Sie wurde bei 10 Patienten mit einem Elektronentubus und bei 31 Patienten mit einem Flap durchgeführt.

Bei der adjuvanten perkutanen Bestrahlung wurde eine Dosis von 45 – 65,4 Gy verabreicht. Bei einer Patientin wurden postoperativ nur 12,6 Gy appliziert. Danach wurde die Strahlentherapie zugunsten einer Chemotherapie abgebrochen, da Metastasen diagnostiziert wurden.

13 Patienten erhielten weiterhin eine Feldverkleinerung im Sinne einer Boostbestrahlung, wobei nochmals zwischen 4 und 14,4 Gy appliziert wurden. Letztendlich resultierte eine perkutane Gesamtdosis zwischen 12,6 und 66 Gy.

Bei zwei Patienten wurde eine neoadjuvante Strahlentherapie durchgeführt. Präoperativ erhielten die Patienten 50 und 50,4 Gy sowie intraoperativ dann 12 und 15 Gy.

Bei rein numerischer Addition der Strahlendosen von IORT und EBRT erhielten die Patienten eine mediane Gesamtdosis von 65,4 Gy (22,6 – 81 Gy).

4.2.3 IORT alleinig

Bei neun Patienten wurde als Strahlenbehandlung ausschliesslich eine IORT durchgeführt.

Von diesen 9 Patienten waren zwei an einem Primärtumor erkrankt. Ein Patient lehnte die geplante perkutane Strahlentherapie wegen der mittlerweile aufgetretenen Fernmetastasierung ab, bei dem anderen Patienten verzögerte sich auswärts die Durchführung der anschließenden perkutanen Bestrahlung aus uns unbekanntem Gründen. Sechs Monate nach der primären Operation wurde bereits ein Lokalrezidiv diagnostiziert, welches dann heimatnah mit einer EBRT als Rezidivtherapie behandelt wurde.

Bei sieben Patienten mit Rezidivtumor lehnte eine Patientin mit Stadium IIA die weiter-

führende Behandlung ab. Von vier Patienten mit Stadium III lehnte eine Patientin die perkutane Strahlentherapie ab, da im Verlauf Metastasen aufgetreten waren, die anderen drei wiesen bereits eine Vorbelastung von 60, 60 und 64 Gy auf. Bei weiteren zwei Patienten mit Stadium IV wurde auf die postoperative Strahlentherapie wegen der Metastasierung verzichtet.

Die IORT wurde bei zwei Patienten mit Elektronenstrahlung, bei sieben Patienten in Afterloading-Technik mit Iridium-192 und Flap durchgeführt. Es wurde eine Gesamtdosis von 14 – 15 Gy appliziert (mediane Dosis 15 Gy).

4.2.4 Behandlung mit Neutronen

Eine Behandlung mit Reaktoneutronen wurde bei zwei Patienten durchgeführt, die bereits vorbehandelt waren mit einer Dosis von 50,4 und 52 Gy. Zur Tumorgröße war bei beiden Patienten keine Angabe vorhanden. Die Feldlänge betrug jeweils 30 cm.

Bei der ersten Patientin wurde ein Primärtumor (bereits auswärts operiert und mit perkutaner Strahlentherapie anbehandelt) postoperativ über Gegenfelder bestrahlt und bei einer Fraktionierung von einer Fraktion pro Woche wurden Einzeldosen von 2 x 2 Gy und 1 x 1 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 5 Gy appliziert. Dies entspricht bei einer theoretischen radiobiologischen Wertigkeit mit dem Faktor 3 für Neutronen circa 15 Gy Photonenstrahlung.

Die zweite Patientin wurde an einem Rezidivtumor über Stehfelder bestrahlt. Die Behandlung des Primärtumors war bereits mit einer Dosis von 50,4 Gy postoperativ erfolgt. Im Rahmen dieser primären Strahlentherapie des Rezidivs wurden Einzeldosen von 1,5 Gy appliziert und bei einer Fraktionierung von fünf Einheiten pro Woche eine Gesamtdosis von 7,5 Gy erreicht, was etwa einer Dosis von 22,5 Gy Photonenstrahlung entspricht.

ERGEBNISSE

	EBRT n=47	IORT + EBRT n=41	IORT n=9
Primärtumor bei Erstdiagnose	33	35	2
Rezidivtumor (n=)	14	6	7
Tumorgröße, Median (range)	7,7 cm (1,5–24 cm)	12 cm (1,5–22 cm)	11 cm (3–28 cm)
Technik perkutan (n=)			
3D	16	21	–
Gegenfeld	29	12	–
Stehfeld	2	–	–
	–	8 unbekannt	–
Feldlänge, Median (range)	22,1 cm (12–40 cm)	26 cm (8–40 cm)	– –
Dosis, Median (range)	50 Gy (10,8–54Gy)	50 Gy (12,6-65,4 Gy)	
Einzeldosis, Median (range)	2 Gy (1,8–2,5 Gy)	2 Gy (1,8–2 Gy)	– –
Fraktionierung (in Fraktionen pro Woche)	5	2-5	–
Boost (n=)	43	15	–
Boost-Feldlänge, Median (range)	13,6 cm (6,2–30,5 cm)	16 cm (10–24,2 cm)	–
Boost-Technik (n=)			
3D	14	8	–
Gegenfeld	25	3	–
Stehfeld	4	2	–
	–	2 unbekannt	–
Boost-Dosis, Median (range)	14 Gy (5,4–21,6 Gy)	6 Gy (4–14,4 Gy)	–
Boost-Einzeldosis, Median (range)	1,8 Gy (1,6–2 Gy)	2 Gy (1,8–2 Gy)	– –
Boost-Fraktionierung (in Fraktionen pro Woche)	5	2–5	–
IORT-Technik: Flap (n=)	–	31	7
Flap-Länge, Median (range)	– –	12,5 cm (1,5–22 cm)	12 cm, (3,5–16 cm)

ERGEBNISSE

	EBRT n=47	IORT + EBRT n=41	IORT n=9
Flap- Nadeln , Median (range)	– – –	8 (1–16) 1 unbekannt	8 (3–8) 1 unbekannt
Flap- Dosis , Median (range)	– –	15 Gy (10–15 Gy)	15 Gy –
Flap- Bezugspunkt (n=) Flap-Oberfläche	–	31	7
IORT-Technik: Elektronen (n=)	–	10	2
Elektronen- Tubusdurchmesser , Median (range)	– –	11 cm (7–12 cm)	10 cm (7–13 cm)
Elektronen- Energie , Median (range)	– –	9 MeV (6–10 MeV)	15 MeV –
Elektronen- Dosis , Median (range)	– –	15 Gy (12–15 Gy)	14,5 Gy (14–15 Gy)
Elektronen- Bezugspunkt 90% - Isodose (n=)	–	10	2
Perkutane Gesamtdosis , Median (range)	60 Gy (10,8–70 Gy)	54 Gy (12,6–66 Gy)	– –
Gesamtdosis IORT , Median (range)	– –	15 Gy (10–15 Gy)	15 Gy (14–15 Gy)
Gesamtdosis nominell , Median (range)	60 Gy (10,8–70 Gy)	65,4 Gy (22,6–81 Gy)	15 Gy (14–15 Gy)

Tab. 5 Strahlentherapeutische Details für Patienten mit perkutaner Photonentherapie und/oder IORT

4.3 Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit betrug zwischen 4,7 und 134,7 Monaten, es ergibt sich ein medianes Follow-up von 39,6 Monaten für alle Patienten.

Die mediane Nachbeobachtungszeit für lebende Patienten beträgt 47,6 Monate.

4.4 Tumorbezogene Endpunkte

4.4.1 Auftreten von Lokalrezidiven

Bei 20 von 99 Patienten trat ein Lokalrezidiv auf (absolut 20,2%), 79 von 99 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung in anhaltender lokaler Kontrolle. Der Zeitraum bis zum Auftreten des Lokalrezidivs betrug im Median 20,8 Monate (4,5 bis 68,3 Monate).

Laut Kaplan-Meier-Statistik betrug die lokale Kontrollrate nach fünf Jahren 73,5% für alle Patienten (siehe Abb. 6)

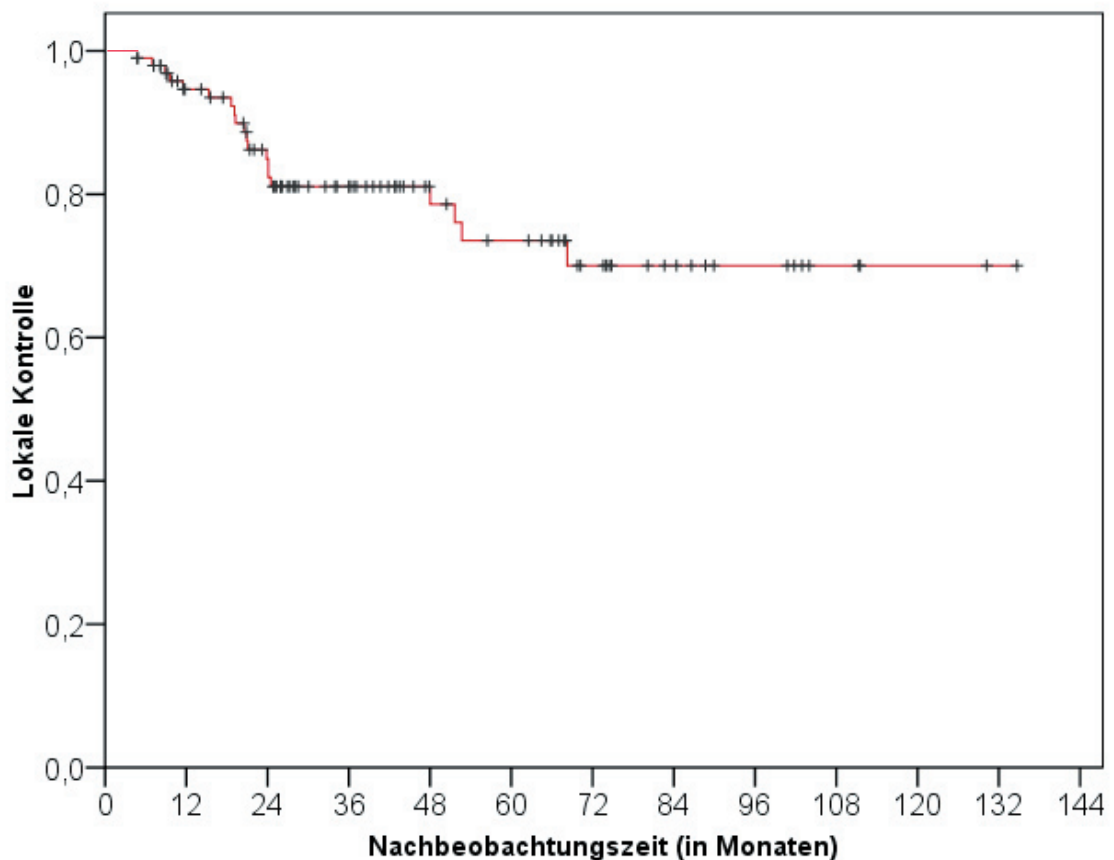


Abb. 6 Lokale Kontrolle für alle Patienten (n=99)

4.4.1.1 Einflussgröße Primärtumor/Rezidiv

13 von 71 Patienten, die sich zur Behandlung eines neu diagnostizierten Primärtumors vorstellten, entwickelten ein Lokalrezidiv (18,3%) gegenüber sieben von 28 Patienten mit Behandlung eines Rezidivtumors (25%). Der Unterschied war nicht signifikant (Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test $\chi^2 = 0,55$, $p > 0,05$).

4.4.1.2 Einflussgröße Histologie

In Tab. 6 ist die Anzahl der Patienten und Rezidive sowie der prozentuale Anteil an den histologischen Subgruppen dargestellt. Unterschiede zwischen den drei größten Subgruppen erreichten keine statistische Signifikanz.

Histologie	Anzahl Patienten (n)	Anzahl Rezidive (n)	Anteil Rezidive (%)
Malignes fibröses Histiozytom	31	4	12,9%
Liposarkom	29	7	24,1%
Synoviales Sarkom	11	3	27,3%
Leiomyosarkom	7	1	14,3%
Maligner peripherer Nervenscheidentumor	5	1	20%
Fibrosarkom	5	1	20%
Rhabdomyosarkom	2	1	50%
Chondrosarkom	1	1	100%
Dediff. mesenchym. Sarkom	1	1	100%
Andere Entitäten	7	0	0%
Summe	99	20	20,2%

Tab. 6 Lokalrezidivhäufigkeit nach Histologie

4.4.1.3 Einflussgröße Lokalisation

Ein Lokalrezidiv entwickelten sechs von 17 Patienten (35,3%), bei denen sich der Tumor an der oberen Extremität, und 14 von 82 Patienten (17,1%), bei denen sich der Tumor an der unteren Extremität befand. Bei allen 20 Patienten war eine tiefe Lage gegeben, also innerhalb der Muskelfaszien mit Bezug zu Nerven und Gefäßen. Die statistische Auswertung des Einflusses der oberflächlichen und tiefen Lage (innerhalb oder außerhalb der Faszie) auf die Lokalrezidivhäufigkeit war nicht möglich, da eine oberflächliche Tumorage nur bei einem Patienten vorlag.

Bei Tumoren an der oberen Extremität traten tendenziell häufiger Lokalrezidive auf, als bei Tumoren an der unteren Extremität. Die Tab. 7 zeigt die Vierfeldertafel für den Einfluss der Tumorlokalisation hinsichtlich der Extremität, $\chi^2 = 2,87$. Somit erreichte dieser Trend noch keine statistische Signifikanz ($p > 0,05$).

	Kein Rezidiv	Rezidiv	Summe
Obere Extremität	11	6	17
Untere Extremität	68	14	82
Summe	79	20	99

Tab. 7 Vierfeldertafel – Einfluss der Tumorlokalisation auf die Lokalrezidivhäufigkeit

4.4.1.4 Einflussgröße Tumorgroße

Bei Patienten, die ein Lokalrezidiv entwickelten, belief sich die Größe des initialen Tumors im Median auf 12 cm (range 2,0 – 28,0 cm). Von 25 Patienten, deren ursprünglicher Tumor ≤ 5 cm gewesen war, entwickelten 7 ein Lokalrezidiv (28%), bei einer Tumorgroße > 5 cm trat bei 13 von 74 Patienten ein Lokalrezidiv auf (17,6%). Patienten mit Tumoren ≤ 10 cm entwickelten in 15,3% ein Lokalrezidiv (9 von 59 Patienten), bei einer Tumorgroße > 10 cm in 28,2% (11 von 39 Patienten).

Im direkten Vergleich der Subgruppen mit initialer Tumorgroße ≤ 5 cm vs. > 5 cm zeigte sich mit einem $\chi^2 = 1,25$, $p > 0,05$ kein Zusammenhang mit der Lokalrezidivhäufigkeit. Bei den Subgruppen ≤ 10 cm vs. > 10 cm ergab sich ein Trend für mehr Rezidive bei großen Tumoren (siehe Tab. 8), ohne jedoch eine statistische Signifikanz zu erreichen ($\chi^2 = 2,39$, $p > 0,05$).

Die Berechnung erfolgte mit $n=98$, da bei einem Patienten mit T2-Tumor die genaue Größe nicht bekannt war.

	Kein Rezidiv	Rezidiv	Summe
Größe ≤ 10 cm	50	9	59
Größe > 10 cm	28	11	39
Summe	78	20	98

Tab. 8 Vierfeldertafel – Einfluss der Tumorgroße > 10 cm auf die Lokalrezidivhäufigkeit

4.4.1.5 Einflussgröße Differenzierungsgrad

Von 14 Patienten mit einem low-grade-Tumor (G1) entwickelte einer ein Lokalrezidiv (7,1%), bei 85 Patienten mit high-grade-Tumoren (G2, G3) bildete sich bei 19 ein lokales Tumorrezidiv (22,4%), das heißt bei 5 von 27 Patienten (18,5%) mit einem G2-Tumor und 14 von 58 Patienten (24,1%) mit einem G3-Tumor. Im direkten Vergleich von low- und high-grade-Tumoren erwies sich der Unterschied als nicht signifikant ($\chi^2 = 1,71$, $p > 0,05$).

4.4.1.6 Einflussgröße Tumorstadium

Die Rezidivhäufigkeit betrug bei Patienten mit den Stadien I, II, III und IV 7,7%, 19,0%, 21,1% und 37,5%. Die Anteile der Lokalrezidive an den AJCC-Stadien sind in Tab. 9 dargestellt. Der direkte Vergleich der Subgruppen (I-II, III-IV) anhand des χ^2 -Tests ergab keine signifikante Zunahme der Rezidivwahrscheinlichkeit mit Zunahme des Stadiums ($\chi^2 = 0,96$, $p > 0,05$).

AJCC-Stadium	Anzahl Patienten (n)	Anzahl Rezidive (n)	(%)
IA	2	1	50%
IB	11	0	0%
IIA	21	4	19,0%
IIB	0	#	#
III	57	12	21,1%
IV	8	3	37,5%
Summe	99	20	20,2%

Tab. 9 Lokalrezidivhäufigkeit nach AJCC-Stadium

4.4.1.7 Einflussgröße Resektionsstatus

Bei 11 von 59 Patienten (18,6%) mit negativen Resektionsrändern (R0), bei 5 von 28 Patienten mit R1-Status (17,9%) und bei 2 von 8 Patienten mit R2-Status (25%) trat ein Lokalrezidiv auf. Bei zwei Patienten war der R-Status nicht bekannt, sie wurden in der statistischen Prüfung nicht berücksichtigt.

Im direkten Vergleich von Patienten mit negativen (R0) und positiven Resektionsrändern (R1 und R2) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied in der Lokalrezidivhäufigkeit (11/59 vs. 7/36, $\chi^2 = 0,009$, $p > 0,05$).

4.4.1.8 Einflussgröße Strahlentherapie

Die Lokalrezidivrate war für Patienten mit kombinierter Strahlentherapie, bestehend aus EBRT und IORT, am geringsten mit 12,2% (5 von 41 Patienten), gefolgt von alleiniger EBRT mit 23,4% (11 von 47 Patienten), alleiniger IORT mit 33,3% (3 von 9 Patienten) und Therapie mit Neutronen (50%, 1 von 2 Patienten).

Im direkten Vergleich der kombinierten RT mit den anderen Strahlentherapie-Formen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der kombinierten RT ($\chi^2 = 5,02$, $p < 0,05$). Die entsprechende Vierfeldertafel für den Vergleich der kombinierten RT mit den anderen Formen der Strahlentherapie stellt Tab. 10 dar.

	Kein Rezidiv	Rezidiv	Summe
Kombinierte RT	42	5	47
IORT, EBRT, Neutronen	37	15	52
Summe	79	20	99

Tab. 10 Vierfeldertafel – Einfluss der Art der Strahlentherapie auf die Lokalrezidivhäufigkeit

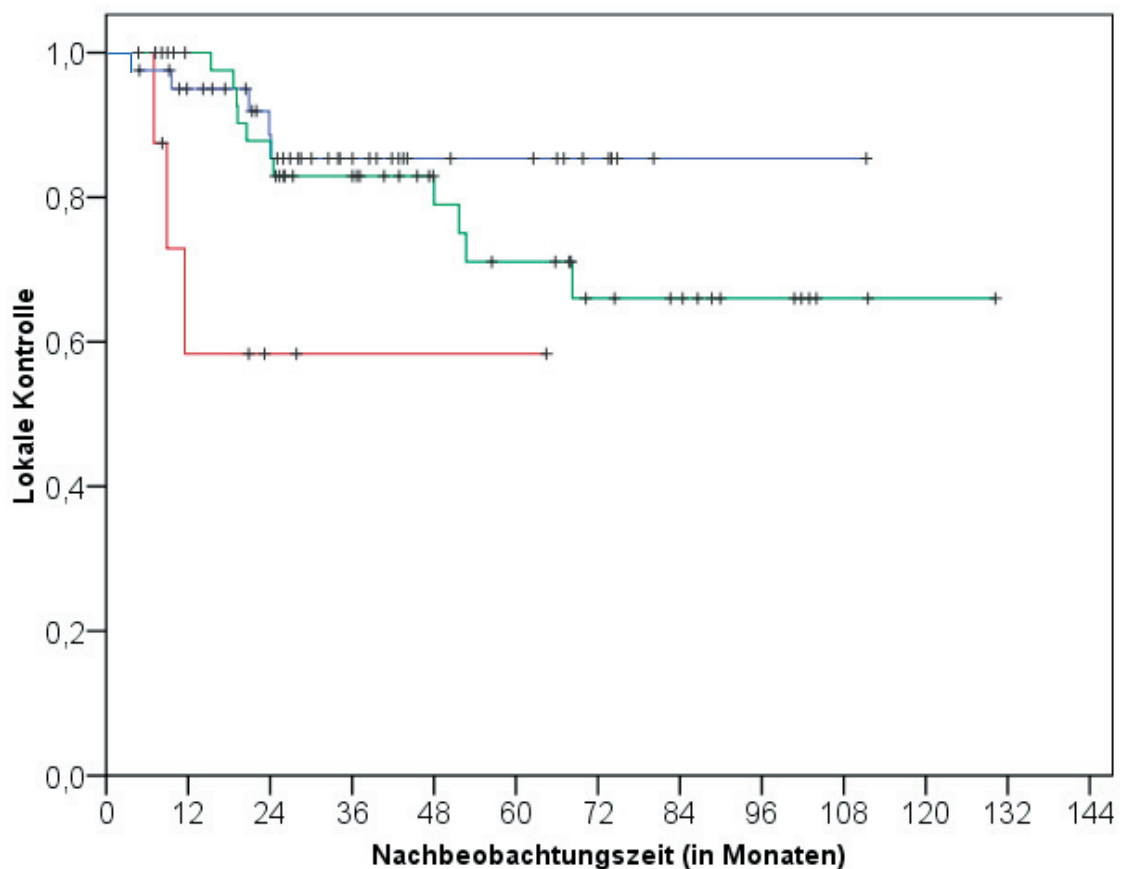


Abb. 7 Lokale Kontrolle nach Art der Strahlentherapie (n=97) (grün: EBRT, n=47; blau: kombinierte RT, n=41; rot: IORT, n=9; log rank, $\chi^2= 5,92$, $p = 0,052$)

In der aktuarischen Analyse mit Vergleich der kombinierten RT mit den anderen RT-Formen zeigte sich eine grenzwertig signifikant niedrigere Lokalrezidivhäufigkeit bei Patienten mit kombinierter RT ($\chi^2 = 5,92$, $p = 0,052$ für zwei Freiheitsgrade, siehe Abb. 7).

26% (13 von 50 Patienten) der Patienten, die eine Dosis von ≤ 64 Gy erhalten hatten, entwickelten ein Lokalrezidiv im Vergleich zu 14,3% bei einer Dosis von > 64 Gy (7 von 49 Patienten, siehe Tab. 11). Im direkten Vergleich ergab sich eine Tendenz zur größeren Lokalrezidivrate bei einer niedrigeren Strahlendosis ($\chi^2 = 2,09$, $p > 0,05$).

	Kein Rezidiv	Rezidiv	Summe
≤ 64 Gy	37	13	50
> 64 Gy	42	7	49
Summe	79	20	99

Tab. 11 Vierfeldertafel – Einfluss der Dosis auf die Lokalrezidivhäufigkeit

4.4.1.9 Ergebnisse der aktuarischen univariaten Analyse von Einflussfaktoren auf die lokale Kontrollrate für Patienten mit EBRT oder kombinierter RT

Um die Ergebnisse für die beiden größten Subgruppen EBRT und kombinierte RT besser einschätzen zu können, wurden die vorgenannten Einflussgrößen zusätzlich aktuarisch für die $n=88$ Patienten dieser beiden Behandlungsformen mit Kaplan-Meier-Statistik und logrank-Test auf ihre Bedeutung untersucht.

Mehrere Einflussgrößen wurden bei der aktuarischen univariaten Analyse nicht berücksichtigt: Die Histologie wurde aufgrund zu vieler Untergruppen und somit zu kleiner Fallzahlen nicht ausgewertet. Weiterhin konnte die Einflussgröße „Lage“ (oberflächlich vs. tief) nicht berücksichtigt werden, da die Patientenzahl mit oberflächlichen Tumoren $n=1$ betrug.

Hinsichtlich der Lokalrezidivrate konnte bei keiner der geprüften Größen ein signifikanter Einfluss festgestellt werden. Die Details sind in Tab. 12 dargestellt.

Die 5-Jahresrate für die lokale Kontrolle betrug 71,1% für EBRT und 85,4% für die kombinierte RT (siehe Abb. 7). Laut logrank-Test war dieser Unterschied nicht signifikant ($\chi^2 = 0,70$, $p = 0,403$).

ERGEBNISSE

Einflussgröße	Anzahl Patienten	EBRT + komb. RT	5-Jahres-lokale Kontrolle	χ^2	p
Primärtumor	68	33 + 35	75,4%	0,21	0,651
Rezidiv	20	14 + 6	77,8%		
Untere Extremität	73	36 + 37	75,2%	0,37	0,541
Obere Extremität	15	11 + 4	60,4%		
Tumorgröße ≤ 10 cm	55	38 + 17	78,4%	1,42	0,234
Tumorgröße > 10 cm	32	9 + 23	71,3%		
	1 unbekannt				
Tumorgröße ≤ 5 cm	24	17 + 7	81,3%	0,65	0,419
Tumorgröße > 5 cm	64	30 + 34	64,6%		
Low-grade	14	7 + 7	92,3%	1,68	0,196
high-grade	74	40 + 34	72,2%		
AJCC-Stadium I	13	7 + 6	91,7%	5,41	0,144
AJCC-Stadium II	20	13 + 7	70,0%		
AJCC-Stadium III	50	23 + 27	77,5%		
AJCC-Stadium IV	5	4 + 1	50%		
Resektionsstatus				0,33	0,848
R0	56	26 + 30	76,5%		
R1-R2	31	20 + 11	74,0%		
	1 unbekannt				
Dosis ≤ 64 Gy	41	30 + 11	70,1%	1,53	0,216
Dosis > 64 Gy	47	17 + 30	81,1%		
EBRT	47	47 + 0	71,1%	0,70	0,403
Kombinierte RT	41	0 + 41	85,4%		

Tab. 12 Aktuarische univariate Analyse der Einflussfaktoren auf die lokale Kontrolle für n=88 Patienten mit EBRT oder kombinierter RT

4.4.2 Auftreten von Metastasen

Zusätzlich zu den bereits bei Diagnosestellung betroffenen acht Patienten mit Lymphknoten- (N1, 2 Patienten), Fernmetastasen (M1, 3 Patienten) oder beidem (N1, M1, 3 Patienten) entwickelten weitere 33 der 99 Patienten eine Metastasierung. Dabei handelte es sich bei 25 Patienten um alleinige Fernmetastasen, ein Patient entwickelte isolierte Lymphknotenmetastasen und sieben Patienten beides. Somit lag beim letzten Follow-up insgesamt bei 41 Patienten eine Metastasierung vor (Details siehe Tab. 13).

	N0 M0	N1 M0	N0 M1	N1 M1	Summe
Bei Diagnosestellung	91	2	3	3	99
Im Verlauf	-33	+1	+25	+7	
Letzter Status	58	3	28	10	99
Summe	Metastasenfreiheit 58 (58,6%)	Metastasen 41 (41,4%)			99 (100%)

Tab. 13 Entwicklung von Fern- und Lymphknotenmetastasen im Verlauf der Untersuchung

Die häufigste Lokalisation der systemischen Metastasierung bei den insgesamt 41 Patienten war Lunge/Pleura (61,7%), gefolgt von entfernten Lymphknoten (14,9%), Leber (10,6%) und Skelett (8,5%). Bei 27,3% der systemisch metastasierten Patienten waren zwei oder mehr Organsysteme betroffen. Die Metastasierung trat im Median nach einem Zeitraum von 12,7 Monaten auf (range 1,6 bis 73,8 Monate).

Die isolierte lymphogene Metastasierung trat bei dem einzigen betroffenen Patienten 4,5 Monate nach der Tumordiagnose auf, die systemische Metastasierung bei n=32 Patienten im Median nach 15,0 Monaten (range 1,6 bis 73,8 Monate).

Aufgrund der relativ geringen Zahl isolierter Lymphknotenmetastasen werden im Folgenden regionäre und systemische Metastasen gemeinsam betrachtet.

Nach fünf Jahren betrug das metastasenfreie Überleben für alle Patienten 55,2% (siehe Abb. 8)

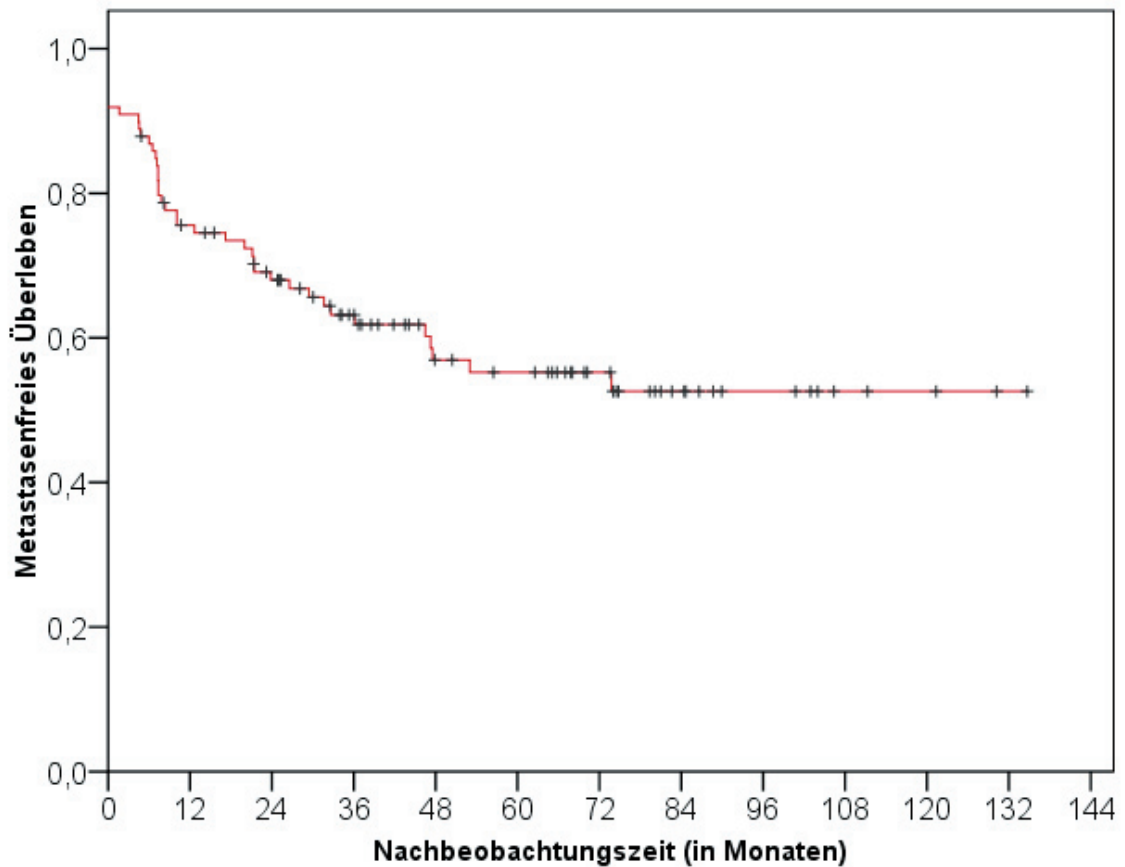


Abb. 8 Metastasierungshäufigkeit (n=99)

4.4.2.1 Einflussgröße Primärtumor/Rezidiv

28 von 71 Patienten entwickelten Metastasen nach Behandlung eines Primärtumors (39,4%), 13 von 28 Patienten nach Behandlung eines Rezidivs (46,4%).

Im statistischen Vergleich dieser beiden Gruppen erwies sich der Unterschied bzgl. der Metastasierungsrate als nicht signifikant ($\chi^2 = 0,40$, $p > 0,05$).

4.4.2.2 Einflussgröße Histologie

Metastasen entwickelten sich in den unterschiedlichen histologischen Subgruppen mit unterschiedlicher Häufigkeit. Für die meisten stärker besetzten Subgruppen ergab sich eine absolute Häufigkeit von $> 40\%$, siehe Tab. 14. Lediglich die Liposarkome wiesen mit 27,6% einen Trend zu einer niedrigeren Metastasierungsrate auf ($\chi^2 = 3,2$, $p > 0,05$, siehe Tab. 15).

ERGEBNISSE

Histologie	Alle Patienten	Anzahl der Patienten mit Metastasen	(%)
Malignes fibröses Histiocytom	31	13	41,9%
Liposarkom	29	8	27,6%
Synoviales Sarkom	11	5	45,4%
Leiomyosarkom	7	3	42,9%
Maligner peripherer Nervenscheidentumor	5	2	40,0%
Fibrosarkom	5	3	60,0%
Spindelzelliges Sarkom	2	2	100%
Rhabdomyosarkom	2	2	100%
Chondrosarkom	1	1	100%
Dediff. Mesenchym. Tumor	1	1	100%
Myofibroblastäres Sarkom	1	1	100%
Andere Entitäten	4	0	0%
Summe	99	41	41,4%

Tab. 14 Anteil der Metastasen nach Histologie

	Keine Metastasen	Metastasen	Summe
Liposarkom	21	8	29
Andere	37	33	70
Summe	58	41	99

Tab. 15 Vierfeldertafel – Einfluss der Histologie auf die Metastasierungshäufigkeit

4.4.2.3 Einflussgröße Lokalisation

5 von 17 Patienten (29,4%), bei denen der Tumor an der oberen Extremität lokalisiert war und 36 von 82 Patienten (43,9%) bei denen der Tumor an der unteren Extremität lokalisiert war, entwickelten Metastasen. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war laut χ^2 -Test nicht signifikant ($\chi^2 = 1,20$, $p > 0,05$).

Eine Aussage zum Einfluss der oberflächlichen und tiefen Lage (innerhalb oder außerhalb der Faszie) auf die Metastasierungshäufigkeit war wegen der geringen Patientenzahl der oberflächlich liegenden Tumoren (n=1) nicht möglich.

4.4.2.4 Einflussgröße Tumorgröße

Bei Patienten, die Metastasen entwickelten, betrug die mediane Tumorgröße 10 cm (range 2 – 24 cm). Bei 6 von 25 Patienten (24%) mit einer Tumorgröße ≤ 5 cm und bei 35 von 74 Patienten > 5 cm (47,3%) traten Metastasen auf. Bei zwei Patienten war keine Tumorgröße angegeben, da jedoch das T-Stadium bekannt war, konnten diese Patienten auf die unterschiedlichen Subgruppen verteilt werden.

Das Ergebnis des Subgruppenvergleichs ≤ 5 cm vs. > 5 cm mit dem χ^2 -Test ergab ein χ^2 von 4,13, $p < 0,05$ (siehe Tab. 16), d. h. die Metastasierungsrate bei Tumoren > 5 cm war signifikant höher als bei Tumoren ≤ 5 cm.

	Keine Metastasen	Metastasen	Summe
≤ 5 cm	19	6	25
> 5 cm	39	35	74
Summe	58	41	99

Tab. 16 Vierfeldertafel – Einfluss der Tumorgröße > 5 cm auf die Metastasierungshäufigkeit

Bei Patienten mit Tumoren ≤ 10 cm entwickelten 20 von 59 Metastasen (33,9%) und bei Tumoren > 10 cm 21 von 39 Patienten (53,8%).

Vergleicht man die Subgruppen ≤ 10 cm vs. > 10 cm, ergibt sich ein χ^2 von 3,80, $p > 0,05$. Somit hatten Tumoren > 10 cm ein tendenziell höheres Metastasierungsrisiko als Tumoren ≤ 10 cm (siehe Tab. 17), es wird jedoch soeben keine statistische Signifikanz erreicht.

Bei dieser Berechnung wurde ein Patient mit T2-Tumor nicht berücksichtigt (n=98), da eine Größenangabe in cm bei ihm nicht vorhanden war.

	Keine Metastasen	Metastasen	Summe
≤ 10 cm	39	20	59
> 10 cm	18	21	39
Summe	57	41	98

Tab. 17 Vierfeldertafel – Einfluss der Tumorgröße > 10 cm auf die Metastasierungshäufigkeit

4.4.2.5 Einflussgröße Differenzierungsgrad

1 Patient von 14 (7,1%) mit einem low-grade-Tumor sowie 40 von 85 Patienten (47,1%) mit high-grade-Tumoren entwickelten Metastasen. Bei den high-grade-Tumoren entwickelten sich bei 14 von 27 Patienten mit G2-Tumoren (51,9%) und bei 26 von 58 Patienten mit G3-Tumoren (44,8%) Metastasen.

Die statistische Prüfung des Einflusses des Differenzierungsgrades auf die Metastasenrate ergab $\chi^2 = 7,81$, $p < 0,01$, d. h. es traten signifikant mehr Metastasen bei Patienten mit high-grade-Tumoren als bei Patienten mit low-grade-Tumoren auf. Die Vierfeldertafel zu diesem Test ist in Tab. 18 dargestellt.

	Keine Metastasen	Metastasen	Summe
Low-grade	13	1	14
High-grade	45	40	85
Summe	58	41	99

Tab. 18 Vierfeldertafel – Einfluss des Differenzierungsgrades auf die Metastasierungshäufigkeit

4.4.2.6 Einflussgröße Tumorstadium

Mit einer Metastasierungshäufigkeit von 52,6% war das Stadium III überrepräsentiert, das Stadium IV dagegen per definitionem zu 100% betroffen (Tab. 19). Vergleicht man die AJCC-Stadien I–II vs. III (siehe Tab. 20), so ergibt sich eine signifikant höhere Metastasierungshäufigkeit mit einem höheren Stadium ($\chi^2 = 17,49$, $p < 0,001$). Diese Berechnung erfolgte mit $n=91$, Patienten mit bereits bestehenden Metastasen bei Diagnosestellung (Stadium IV) wurden nicht berücksichtigt.

AJCC-Stadium	Anzahl Patienten (n)	Anzahl Patienten mit Metastasierung (n)	Anteil der Metastasierung (%)
IA	2	0	0%
IB	11	0	0%
IIA	21	3	14,3%
IIB	0	#	#
III	57	30	52,6%
IV	8	8	100% (per definitionem)
Summe	99	41	41,4%

Tab. 19 Metastasierungshäufigkeit nach AJCC-Stadium

ERGEBNISSE

	Keine Metastasen	Metastasen	Summe
AJCC I - II	31	3	34
AJCC III	27	30	57
Summe	58	33	91

Tab. 20 Vierfeldertafel – Einfluss des AJCC-Stadiums auf die Metastasierungshäufigkeit

4.4.2.7 Einflussgröße Resektionsstatus

20 von 58 Patienten, die R0-reseziert wurden, entwickelten Metastasen (34,5%), bei 9 von 25 Patienten mit R1-Resektion (36%) und 3 von 5 Patienten mit R2-Resektion (60%) traten ebenfalls Metastasen auf. Die Fallzahl belief sich hierbei auf n=88, da bei zwei Patienten keine Operation im Zusammenhang mit der Strahlentherapie stattfand und bei einem Patienten keine Angaben zum Resektionsstatus vorhanden waren. Im direkten Vergleich der Subgruppen R0 vs. R1-R2 konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Metastasierungshäufigkeit aufgezeigt werden ($\chi^2 = 1,89$, $p > 0,05$).

4.4.2.8 Einflussgröße Strahlentherapie

Hierbei wird von einer Patientenzahl von n=91 und Metastasenentwicklung bei n=33 ausgegangen, Patienten mit bereits bei Diagnosestellung bestehenden Metastasen sind von dieser Betrachtung ausgenommen.

Die Metastasierungsrate war für Patienten mit EBRT am geringsten mit 32,6% (14 von 43 Patienten), gefolgt von kombinierter RT mit 35% (14 von 40 Patienten), Therapie mit Neutronen (50%, 1 von 2 Patienten) und alleiniger IORT mit 66,7% (4 von 6 Patienten). Der Vergleich der Metastasierungshäufigkeit der Strahlentherapie-Subgruppen ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen EBRT und kombinierter RT ($\chi^2 = 0,05$, $p > 0,05$). Die Patienten, die ausschließlich eine IORT erhalten hatten, zeigten eine tendenziell höhere Metastasierungsrate als die Patienten aus anderen Behandlungsgruppen ($\chi^2 = 2,54$, $p > 0,05$).

Die Vierfeldertafel für den Vergleich der alleinigen IORT mit den anderen Formen der Strahlentherapie ist in Tab. 21 dargestellt.

In der aktuarischen univariaten Analyse zeigte sich eine signifikant höhere Metastasierungsrate bei Patienten mit alleiniger IORT im Vergleich mit den anderen Strahlentherapieformen, $\chi^2 = 11,17$, $p = 0,04$ (Abb. 9).

	Keine Metastasen	Metastasen	Summe
IORT	2	4	6
EBRT, Komb. RT, Neutronen	56	29	85
Summe	58	33	91

Tab. 21 Vierfeldertafel – Einfluss der Art der Strahlentherapie auf die Metastasierungshäufigkeit

37,2% der Patienten (16 von 43), die eine Dosis ≤ 64 Gy erhalten hatten, bildeten im Verlauf Metastasen, sowie 35,4% der Patienten (17 von 48), die > 64 Gy erhalten hatten. Die Strahlentherapie-Dosis zeigt somit keinen Einfluss auf die Metastasierungshäufigkeit ($\chi^2 = 0,03$, $p > 0,05$).

Dies zeigte sich auch im Vergleich der applizierten Gesamtdosen mit dem T-Test. Die Gesamtdosis bei Patienten, die Metastasen entwickelten, unterschied sich nicht signifikant von der Gesamtdosis bei Patienten, die keine Metastasen entwickelten ($p = 0,861$).

4.4.2.9 Ergebnisse der aktuarischen univariaten Analyse von Einflussfaktoren auf die Metastasenrate für Patienten mit EBRT oder kombinierter RT

Die aktuarische univariate Analyse zum Vergleich der Subgruppen EBRT und kombinierte RT erfolgte mit $n=83$. Patienten, die bereits bei Diagnosestellung Metastasen aufwiesen (Stadium IV, $n=5$), wurden nicht berücksichtigt, da die Strahlentherapie zeitlich später als die Metastasierung einsetzte.

Es konnte gezeigt werden, dass das AJCC-Stadium die Metastasierungshäufigkeit signifikant beeinflusst mit einem 5-Jahres-MFS von 100% bei Stadium I sowie 77,7% und 48,2% bei Stadium II und III ($\chi^2 = 14,38$, $p \leq 0,001$).

Auch konnte ein signifikanter Einfluss des Differenzierungsgrades festgestellt werden mit einer 5-Jahres-Metastasenfreiheit von 92,9% bei low-grade- und 53,8% bei high-grade-Tumoren ($\chi^2 = 4,98$, $p = 0,026$).

Hinsichtlich der Tumorgröße zeigte sich eine tendenziell höhere Metastasierungsrate bei Tumoren > 5 cm im Vergleich mit Tumoren ≤ 5 cm ($\chi^2 = 3,28$, $p = 0,07$).

Die Histologie hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Metastasierungsrate: Bei Liposarkomen entwickelten sich zwar weniger Metastasen als bei anderen Histologien, der Unterschied erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau ($\chi^2 = 1,90$, $p = 0,168$).

Befand sich der Tumor an der oberen Extremität, betrug das 5-Jahres-MFS 77,0%, bei Tumoren der unteren Extremität 60,1% ($\chi^2 = 1,59$, $p = 0,207$).

Die Metastasenfreiheit stand in keinem Zusammenhang mit der Art der Strahlentherapie, nach fünf Jahren betrug diese bei Patienten mit EBRT 67,8% und bei Patienten mit kombinierter RT 57,7% ($\chi^2 = 0,62$, $p = 0,431$) (siehe Abb. 9).

Die weiteren Einflussgrößen beeinflussten die Metastasierungshäufigkeit nicht signifikant, Einzelheiten sind in Tab. 22 dargestellt.

Auch bei der univariaten aktuarischen Analyse der Einflussfaktoren auf die Metastasierungshäufigkeit wurden verschiedene Faktoren (Histologie außer Liposarkom, Lage, Strahlentherapie mit Neutronen und definitiver IORT) z. B. aufgrund zu kleiner Fallzahlen oder eines palliativen bzw. nicht vollständigen Behandlungskonzeptes nicht berücksichtigt.

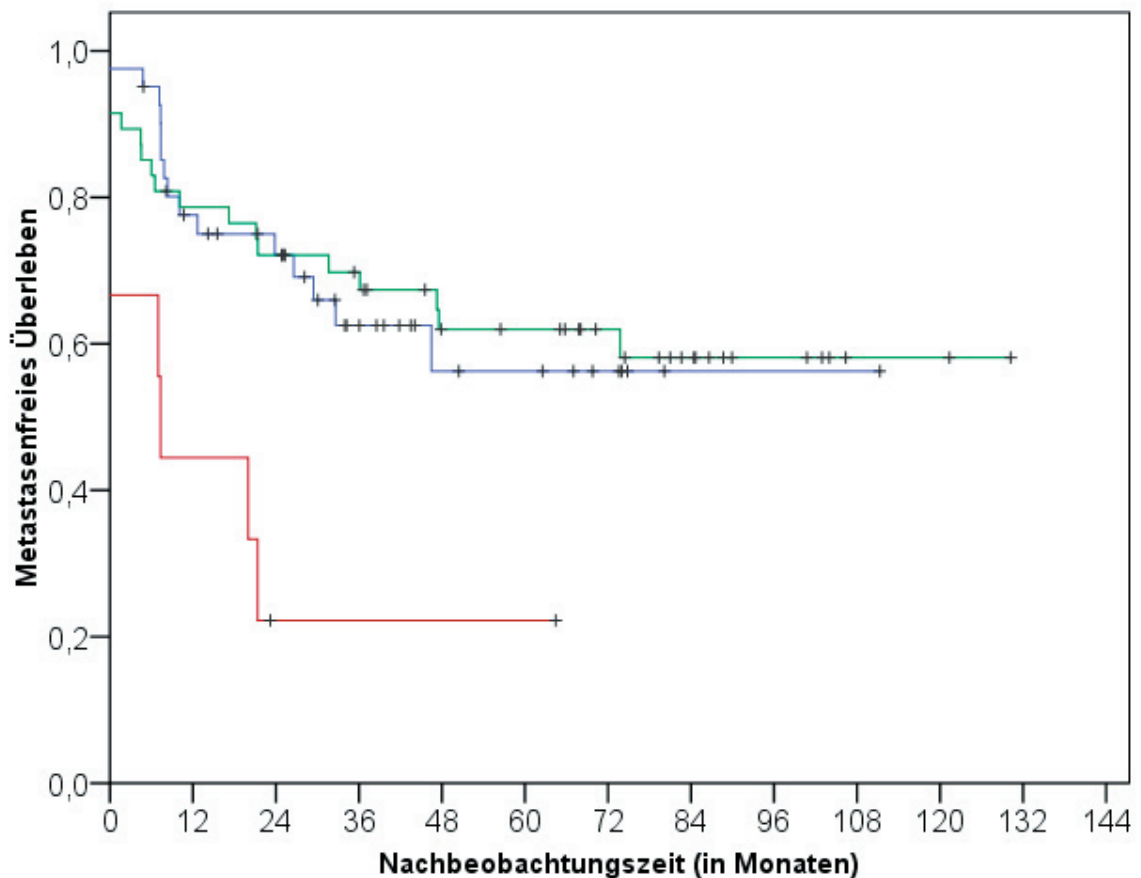


Abb. 9 Metastasenfreies Überleben nach Art der Strahlentherapie (grün: EBRT, $n=47$; blau: kombinierter RT, $n=41$; rot: IORT, $n=9$; log rank, $\chi^2 = 0,62$, $p = 0,431$)

ERGEBNISSE

Einflussgröße	Anzahl Patienten	EBRT + komb. RT	5-Jahres-metastasen-freies Überleben	χ^2	p
Primärtumor	63	29 + 34	56,3%	1,54	0,213
Rezidiv	20	14 + 6	71,6%		
Untere Extremität	68	32 + 36	60,1%	1,59	0,207
Obere Extremität	15	11 + 4	77%		
Liposarkom	27	11 + 16	74,5%	1,90	0,168
Andere Entitäten	56	32 + 24	57,6%		
Tumorgröße ≤ 10 cm	50	33 + 17	63,7%	0,88	0,348
Tumorgröße > 10 cm	33	10 + 23	52,8%		
Tumorgröße ≤ 5 cm	21	14 + 7	73,6%	3,28	0,070
Tumorgröße > 5 cm	62	29 + 33	54,4%		
Low-grade	13	7 + 6	92,9%	4,98	0,026
High-grade	70	36 + 34	53,8%		
AJCC-Stadium I	13	6 + 7	100%	14,38	0,001
AJCC-Stadium II	20	7 + 13	77,7%		
AJCC-Stadium III	50	27 + 23	48,2%		
Resektionsstatus					
R0	55	25 + 30	62,1%	0,88	0,644
R1-R2	28	18 + 10	55,5%		
Dosis ≤ 64 Gy	37	26 + 11	67,9%	0,12	0,726
Dosis > 64 Gy	46	17 + 29	59,1%		
EBRT	43	43 + 0	67,8%	0,62	0,431
Kombinierte RT	40	0 + 40	57,7%		

Tab. 22 Aktuarische univariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Metastasierungshäufigkeit für n=83 initial nicht metastasierte Patienten mit EBRT und kombinierter RT

4.4.2.10 Multivariate Analyse von potentiellen Einflussfaktoren auf die Metastasierungshäufigkeit für Patienten mit EBRT oder kombinierter RT

In der multivariaten Analyse nach der Cox-Regression wurde das AJCC-Stadium mit den anderen Einflussgrößen, die mindestens einen Trend von $\chi^2 > 3,0$ zeigten (Differenzierungsgrad und Tumorgröße), geprüft.

Wurden in die multivariate Analyse ausschließlich AJCC-Stadium und Differenzierungsgrad einbezogen, erwies sich das AJCC-Stadium als die prognostisch bedeutsamere

Größe, die mit $p = 0,018$ signifikant blieb, die Hazard-Rate betrug 4,263 (95% Konfidenzintervall 1,285 bis 14,145). Der Differenzierungsgrad war (erwartungsgemäß) nicht unabhängig vom AJCC-Stadium und verlor seine Signifikanz.

Wurden alle drei Parameter (AJCC, Differenzierungsgrad und Tumorgroße) in die multivariate Analyse einbezogen, verloren alle drei ihre Signifikanz, was die definitionsgemäße Abhängigkeit (AJCC wird durch Differenzierung, Tumorgroße und Lage definiert, siehe 4.1.9) unterstreicht.

4.4.3 Gesamtüberleben

Von 99 Patienten lebten zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung 58, 41 waren bereits verstorben. 31 Patienten verstarben infolge der Tumorerkrankung, sieben unabhängig von der Tumorerkrankung und bei drei Patienten war die Todesursache unbekannt. Die Patienten verstarben insgesamt nach einer medianen Zeit von 26,0 Monaten (range 4,7 bis 111,3 Monate), das Gesamtüberleben nach fünf Jahren betrug für alle Patienten 61,7% (siehe Abb. 10).

Bei Patienten, die infolge des Tumors verstarben, geschah dies im Median 22,0 Monate nach Diagnosestellung (4,7 bis 84,1 Monate).

Patienten, die nicht infolge des Tumors verstarben, starben nach einem medianen Zeitraum von 80,2 Monaten im Median (4,8 bis 111,3 Monate), bei Patienten mit unbekannter Todesursache trat der Tod im Median nach 26,0 Monaten nach Diagnosestellung ein (10,7 bis 88,7 Monate).

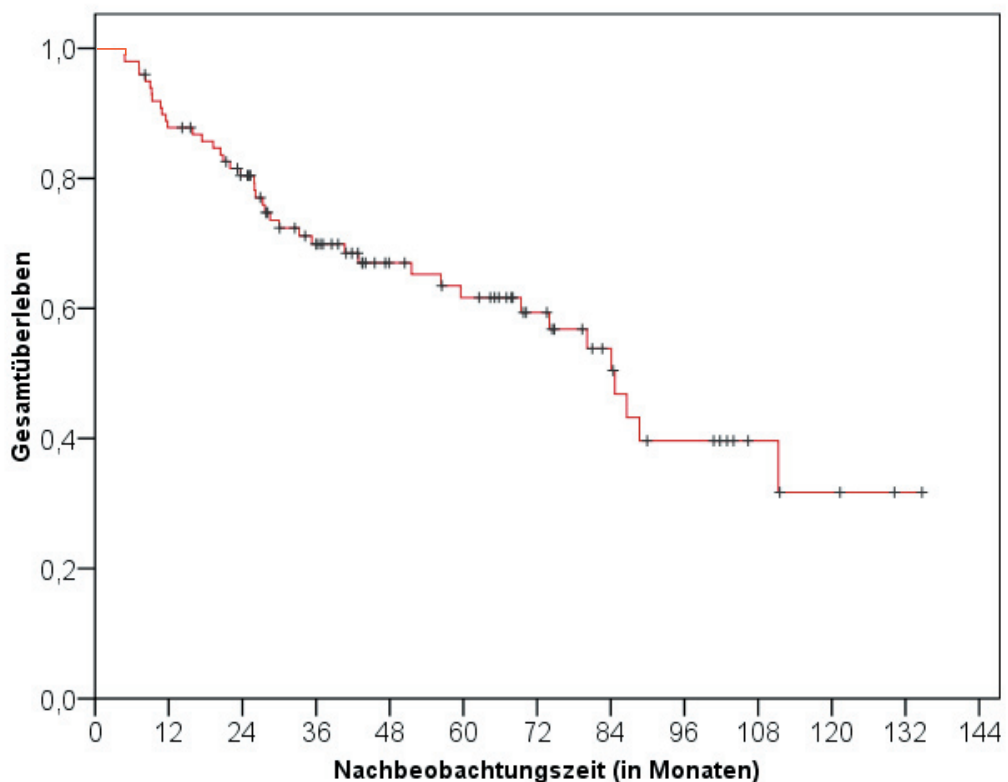


Abb. 10 Gesamtüberleben (n=99)

4.4.3.1 Einflussgröße Primärtumor/Rezidiv

31 von 71 Patienten, die an einem Primärtumor behandelt wurden, waren verstorben (43,7%) sowie 10 von 28, die an einem Rezidiv erkrankt waren (35,7%).

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied bzgl. des Gesamtüberlebens zwischen Patienten mit Primär- und Rezidivtumor ($\chi^2 = 0,51$, $p > 0,05$).

4.4.3.2 Einflussgröße Histologie

Die insgesamt geringste Sterblichkeit hatten Patienten mit Liposarkom (27,6%), gefolgt von Patienten mit Synovialen Sarkom (36,4%) und Leiomyosarkom (42,9%). Die Details sind in Tab. 23 dargestellt. Der direkte Vergleich der histologischen Subgruppen zeigte ein tendenziell längeres Überleben bei den Liposarkomen im Vergleich zu anderen Histologien ($\chi^2 = 3,19$, $p > 0,05$), das Signifikanzniveau wurde nicht erreicht (siehe Tab. 24).

Bei den anderen Subgruppen zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf die Sterblichkeit.

Histologie	Patienten (n)	Verstorbene Patienten (n)	Verstorbene Patienten (%)	Lebende Patienten (%)
Malignes fibröses Histiozytom	31	15	48,4%	51,6%
Liposarkom	29	8	27,6%	72,4%
Synoviales Sarkom	11	4	36,4%	63,6%
Leiomyosarkom	7	3	42,9%	57,1%
Maligner peripherer Nerven-scheidentumor	5	4	80%	20%
Fibrosarkom	5	3	60%	40%
Spindelzelliges Sarkom	2	1	50%	50%
Rhabdomyosarkom	2	2	100%	0%
Dediff. Mesenchym. Sarkom	1	1	100%	0%
Andere Entitäten	6	0	0%	100%
Summe	99	41	41,4%	58,6%

Tab. 23 Anteil der verstorbenen Patienten nach Histologie

	Lebende Patienten	Verstorbene Patienten	Summe
Liposarkom	21	8	29
Andere	37	33	70
Summe	58	41	99

Tab. 24 Vierfeldertafel – Einfluss der Histologie Liposarkom auf das Gesamtüberleben

4.4.3.3 Einflussgröße Lokalisation

Zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt waren 35 von 82 Patienten (42,7%), deren Tumor sich an der unteren Extremität befand und 6 von 17 mit Tumor an der oberen Extremität (35,3%) verstorben.

Die statistische Prüfung ergab kein signifikant niedrigeres Überleben bei Patienten, bei denen die untere Extremität betroffen war ($\chi^2 = 0,31$, $p > 0,05$).

4.4.3.4 Einflussgröße Tumorgroße

Die mediane Tumorgroße bei den bereits verstorbenen Patienten betrug 10 cm (range 2 – 28 cm). Von den 25 Patienten mit einer Tumorgroße ≤ 5 cm verstarben 7 (28%) und 34 von 74 mit Tumoren > 5 cm (45,9%). Der Vergleich der Subgruppen ≤ 5 cm und > 5 cm ergab eine tendenziell höhere Sterblichkeit bei einer Tumorgroße von > 5 cm ($\chi^2 = 2,45$, $p > 0,05$) (siehe Tab. 25)

	Lebende Patienten	Verstorbene Patienten	Summe
≤ 5 cm	18	7	25
> 5 cm	40	34	74
Summe	58	41	99

Tab. 25 Vierfeldertafel – Einfluss der Tumorgroße > 5 cm auf das Gesamtüberleben

Bei Tumoren ≤ 10 cm waren 20 von 59 Patienten verstorben (33,9%) und 20 von 39 Patienten mit Tumor > 10 cm (51,3%).

Auch bei den Gruppen ≤ 10 cm und > 10 cm zeigte sich eine tendenziell höhere Sterblichkeit für Patienten mit größeren Tumoren ($\chi^2 = 2,90$, $p > 0,05$). Die Berechnung erfolgt mit $n=98$, da bei einem Patienten mit T2-Tumor keine genaue Tumorgroße angegeben war (siehe Tab. 26)

	Lebende Patienten	Verstorbene Patienten	Summe
≤ 10 cm	39	20	59
> 10 cm	19	20	39
Summe	58	40	98

Tab. 26 Vierfeldertafel – Einfluss der Tumorgroße > 10 cm auf das Gesamtüberleben

4.4.3.5 Einflussgröße Differenzierungsgrad

Von den 14 Patienten mit G1-Tumoren waren 2 verstorben (14,3%), von den 85 mit G2/G3-Tumoren waren 39 verstorben (45,9%). Unter den high-grade-Tumoren waren 12 von 27 Patienten mit G2-Tumoren (44,4%) und 27 von 58 Patienten mit G3-Tumoren (46,6%) verstorben.

Beim Vergleich der Sterblichkeit von Patienten mit low- und high-grade-Tumoren ergab sich ein signifikant niedrigeres Überleben für Patienten mit high-grade-Tumoren ($\chi^2 = 4,89$ $p < 0,05$). Die Vierfeldertafel dazu ist in Tab. 27 dargestellt.

	Lebende Patienten	Verstorbene Patienten	Summe
low-grade	12	2	14
high-grade	46	39	85
Summe	58	41	99

Tab. 27 Vierfeldertafel – Einfluss des Differenzierungsgrades auf das Gesamtüberleben

4.4.3.6 Einflussgröße Tumorstadium

Der Anteil der verstorbenen Patienten erhöhte sich mit Zunahme des AJCC-Stadiums von 0% bei Stadium IA auf 87,5% bei Stadium IV. Der statistische Vergleich der Stadien I–II mit III–IV ergab ein χ^2 von 11,93, $p < 0,001$, somit sind unter den Stadien III und IV signifikant mehr Patienten (35 von 65 Patienten, 53,8%) verstorben als in den Stadien I und II (6 von 34 Patienten, 17,6%). Die Details sind in den Tab. 28 und 29 dargestellt.

AJCC-Stadium	Alle Patienten (n)	Verstorbene Patienten (n)	Verstorbene Patienten (%)
IA	2	0	0%
IB	11	2	18,2%
IIA	21	4	19,0%
III	57	28	49,1%
IV	8	7	87,5%
Summe	99	41	41,4%

Tab. 28 Anteil der verstorbenen Patienten nach AJCC-Stadium

ERGEBNISSE

	Lebende Patienten	Verstorbene Patienten	Summe
I–II	28	6	34
III–IV	30	35	65
Summe	58	41	99

Tab. 29 Vierfeldertafel – Einfluss des AJCC-Stadiums auf das Gesamtüberleben

4.4.3.7 Einflussgröße Resektionsstatus

22 von 59 Patienten mit R0-Resektion (37,3%) verstarben bis zum letzten Follow-up, sowie auch 14 von 28 mit R1-Resektion (50%) und 5 von 8 mit R2-Resektion (62,5%). Statistisch ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen R0- und R1/R2-resezierten Patienten hinsichtlich des Gesamtüberlebens ($\chi^2 = 1,89$, $p > 0,05$).

4.4.3.8 Einflussgröße Strahlentherapie

Die Sterblichkeit war für die ausschließlich mit IORT behandelten Patienten am höchsten mit 66,7% (6 von 9 Patienten), gefolgt von der Neutronenbehandlung (50%, 1 von 2 Patienten), der kombinierten RT mit 39,0% (16 von 41 Patienten) und der EBRT mit 38,3% (18 von 47 Patienten).

Bei dem Vergleich mit den übrigen Subgruppen zeigte sich eine tendenziell höhere Sterblichkeit bei den Patienten mit alleiniger IORT ($\chi^2 = 2,57$, $p > 0,05$). Die Vierfeldertafel zu diesem Vergleich ist in Tab. 30 dargestellt.

	Lebende Patienten	Verstorbene Patienten	Summe
EBRT, komb. RT, Neutronen	55	35	90
IORT	3	6	9
Summe	58	41	99

Tab. 30 Vierfeldertafel – Einfluss der Art der Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben

Unter Zensur der Patienten mit IORT und Neutronenbehandlung zeigte sich zwischen den Patienten mit kombinierter RT und EBRT bezüglich des Gesamtüberlebens kein signifikanter Unterschied ($\chi^2 = 0,004$, $p > 0,05$).

Von den Patienten, die eine Dosis ≤ 64 Gy erhalten hatten, waren 23 von 50 (46%) verstorben, von denen mit einer Dosis > 64 Gy waren 17 von 49 (34,7%) verstorben. Im direkten Vergleich der Subgruppen zeigte sich mit $\chi^2 = 0,87$, $p > 0,05$ kein signifikanter Einfluss der Dosis auf das Gesamtüberleben, wie auch beim Vergleich der Gesamtdosen für lebende und verstorbene Patienten anhand des T-Tests ($p = 0,616$).

4.4.3.9 Ergebnisse der aktuarischen univariaten Analyse von Einflussfaktoren auf das Überleben für Patienten mit EBRT oder kombinierter RT

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte in der aktuarischen univariaten Analyse ein signifikanter Einfluss des AJCC-Stadium auf das Gesamtüberleben gezeigt werden. Nach fünf Jahren betrug das OS 100% bei Stadium I, sowie 88,7% und 55,8% für die Stadien II und III ($\chi^2 = 15,45$, $p = 0,001$), die 3-Jahresüberlebensrate für Patienten im Stadium IV betrug 20%.

Abb. 11 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für alle Stadien.

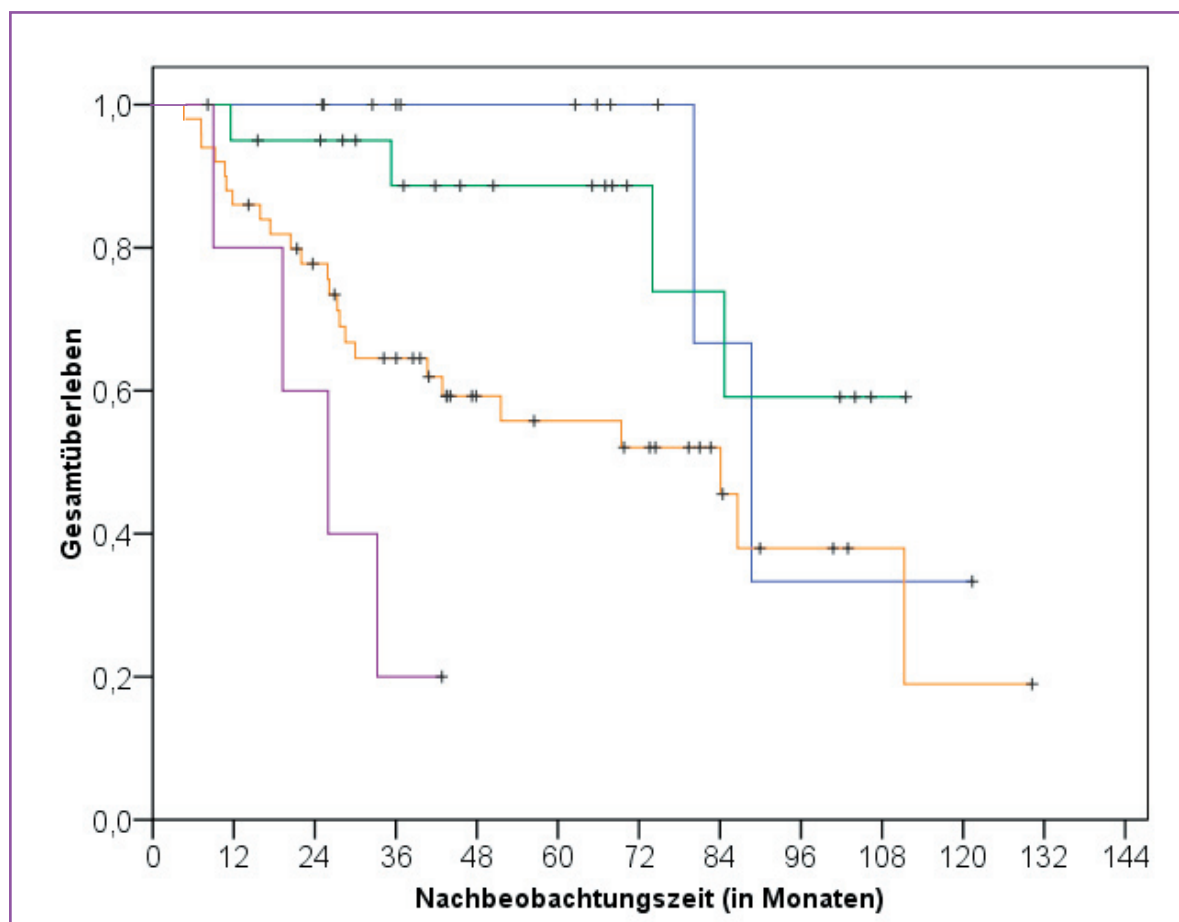


Abb. 11 Gesamtüberleben nach AJCC-Stadium für $n=88$ Patienten mit EBRT oder komb. RT (blau: Stadium I, $n=13$; grün: Stadium II, $n=20$, orange: Stadium III, $n=50$; violett: Stadium IV, $n=5$)

ERGEBNISSE

Es zeigte sich ein tendenziell höheres Gesamtüberleben bei Tumoren ≤ 5 cm (81,2%) im Vergleich mit Tumoren > 5 cm (61,1%) ($\chi^2 = 3,23$, $p = 0,072$).

Weiterhin konnte ein tendenzieller Einfluss des Differenzierungsgrades festgestellt werden mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 100% bei low-grade- und 61,2% bei high-grade-Tumoren ($\chi^2 = 3,09$, $p = 0,079$).

Patienten, die an einem Liposarkom erkrankt waren, lebten tendenziell länger als Patienten mit anderen Tumorentitäten ($\chi^2 = 3,06$, $p = 0,080$).

Rezidivtumoren hatten im Vergleich zu Primärtumoren tendenziell ein besseres OS ($\chi^2 = 3,01$, $p = 0,083$).

Vergleicht man das Gesamtüberleben von Patienten mit EBRT direkt mit Patienten mit kombinierter RT, so besteht kein signifikanter Unterschied mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 70,5% für EBRT und 60,3% für kombinierte RT ($\chi^2 = 2,07$, $p = 0,15$, siehe Tab. 31).

Werden Patienten mit alleiniger IORT in die aktuarische Analyse einbezogen, findet sich eine signifikante Abhängigkeit des Gesamtüberlebens von der Art der Strahlentherapie mit ($\chi^2 = 10,47$, $p = 0,005$, siehe Abb. 12).

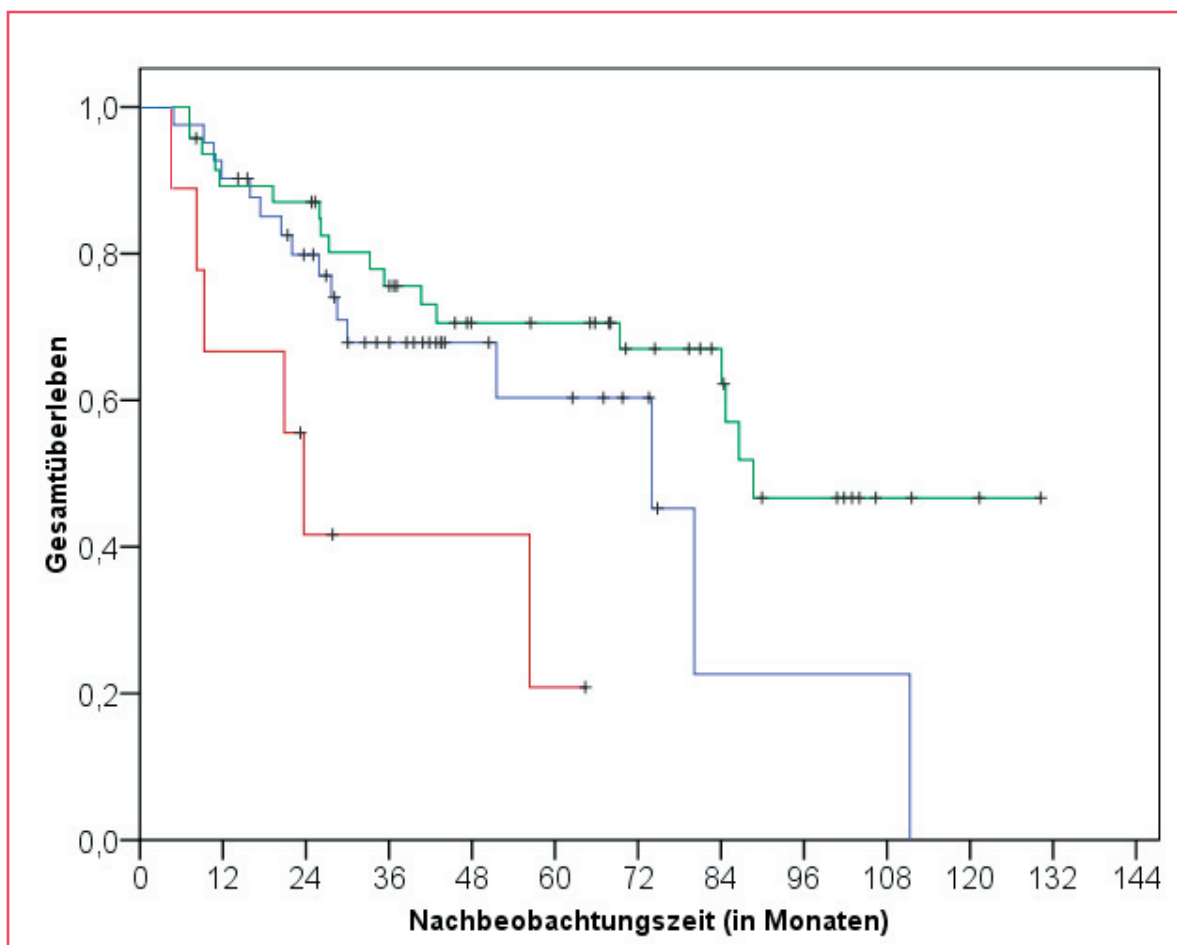


Abb. 12 Gesamtüberleben nach Art der Strahlentherapie (grün: EBRT, $n=47$; blau: kombinierte RT, $n=41$; rot: IORT, $n=9$; log rank, $\chi^2=10,47$, $p=0,005$)

ERGEBNISSE

Die weiteren Einflussfaktoren zeigten keine Signifikanz hinsichtlich des Gesamtüberlebens, Einzelheiten sind in Tab. 31 dargestellt.

Einflussgröße	Anzahl Patienten	EBRT + komb. RT		5-Jahres-OS	χ^2	p	
Primärtumor	68	33	+	35	63,5%	3,01	0,083
Rezidiv	20	14	+	6	77,9%		
Untere Extremität	73	36	+	37	62,6%	1,83	0,177
Obere Extremität	15	11	+	4	85,1%		
Liposarkom	27	11	+	16	88,5%	3,06	0,080
andere	61	36	+	25	56,5%		
Tumorgröße ≤ 10 cm	55	38	+	17	69,0%	1,43	0,233
Tumorgröße > 10 cm	32	9	+	23	63,0%		
	1 unbekannt						
Tumorgröße ≤ 5 cm	24	17	+	7	81,2%	3,23	0,072
Tumorgröße > 5 cm	64	30	+	34	61,1%		
low-grade	14	7	+	7	100%	3,09	0,079
high-grade	74	40	+	34	61,2%		
AJCC-Stadium I	13	7	+	6	100%	15,45	0,001
AJCC-Stadium II	20	13	+	7	88,7%		
AJCC-Stadium III	50	23	+	27	55,8%		
AJCC-Stadium IV	5	4	+	1	20% (3J.)		
Resektionsstatus						2,28	0,131
R0	56	26	+	30	71,2%		
R1-R2	31	20	+	11	60,2%		
	1 unbekannt						
Dosis ≤ 64 Gy	41	30	+	11	63,1%	0,05	0,852
Dosis > 64 Gy	47	17	+	30	71,2%		
EBRT	47	47	+	0	70,5%	2,07	0,150
Kombinierte RT	41	0	+	41	60,3%		

Tab. 31 Aktuarische univariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben für n=88 Patienten mit EBRT und kombinierter RT

Auch bei der univariaten aktuarischen Analyse der Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben wurden verschiedene Faktoren (Histologie außer Liposarkom, Lage), aufgrund zu kleiner Fallzahlen sowie Patienten mit Neutronentherapie oder alleiniger IORT aufgrund des unvollständigen oder palliativen Behandlungskonzeptes nicht berücksichtigt.

4.4.3.10 Multivariate Analyse von potentiellen Einflussfaktoren auf das Überleben für Patienten mit EBRT oder kombinierter RT

In der multivariaten Analyse mit Hilfe der Cox-Regression wurde das AJCC-Stadium mit den anderen Einflussgrößen, die mindestens einen Trend von $\chi^2 > 2,0$ zeigten (Tumorgröße 5 cm, Differenzierungsgrad, Primär-, Rezidivtumor, Resektionsstatus und Art der Strahlentherapie), geprüft.

Das AJCC-Stadium blieb unter Einbeziehung der Faktoren Größe, Differenzierungsgrad und Histologie signifikant, zuletzt mit einem $p = 0,033$ und einer Hazard-Rate von 2,182 (95% Konfidenzintervall 1,066 bis 4,464). Alle hinzugezogenen Einflussgrößen verloren ihre Signifikanz. Wurde einbezogen, ob ein Primär- oder Rezidivtumor vorlag, verlor auch das AJCC-Stadium seine Signifikanz.

4.4.4 Krankheitsspezifisches Überleben

Um zu erkennen, ob die unter 4.4.3 gefundenen Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens durch die Patienten mit tumorunabhängiger Todesursache und unbekannter Todesursache maßgeblich beeinflusst wurden, wurden die Einflussgrößen, die in der univariaten Analyse des OS mindestens einen Trend mit einem $\chi^2 > 2$ zeigten, für den Endpunkt tumorspezifisches Überleben erneut geprüft.

Das krankheitsspezifische Überleben betrug nach fünf Jahren für die Patienten mit EBRT und kombinierter RT zusammen 70,8%. Insgesamt waren von 88 Patienten 31 tumorbedingt verstorben.

Dabei zeigte sich, dass die Unterschiede zwischen den Subgruppen deutlicher hervortraten und zwei der Faktoren (Differenzierungsgrad, Histologie) mit einem tendenziellen Einfluss auf das Gesamtüberleben sich als prognostisch signifikant für das krankheitsspezifische Überleben erwiesen. So ergab sich für das AJCC-Stadium ein χ^2 von 17,11, $p < 0,001$, für den Differenzierungsgrad ein χ^2 von 4,94, $p = 0,026$. Grenzwertig signifikant war die Histologie mit einem χ^2 von 3,83, $p = 0,050$.

Nicht prognostisch signifikant, aber mit einem Trend erwiesen sich die Tumorgöße > 5 cm mit einem χ^2 von 3,52, $p = 0,061$ und der Resektionsstatus mit einem χ^2 von 2,47, $p = 0,291$.

Primär- oder Rezidivtumor und die Art der Strahlentherapie hatten keinen signifikanten Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben (siehe Tab. 32).

ERGEBNISSE

Einflussgröße	Anzahl Patienten	EBRT + komb. RT	5-Jahres-krankheits-spez. Überleben	χ^2	p
Primärtumor	68	33 + 35	67,6%	1,79	0,181
Rezidiv	20	14 + 6	82,0%		
Liposarkom	27	11 + 16	88,5%	3,83	0,050
andere	61	50 + 11	62,0%		
Tumorgröße ≤ 5 cm	24	17 + 7	86,2%	3,52	0,061
Tumorgröße > 5 cm	64	30 + 34	64,6%		
low-grade	14	7 + 7	100%	4,94	0,026
high-grade	74	40 + 34	65,7%		
AJCC-Stadium I	13	7 + 6	100%	17,11	<0,001
AJCC-Stadium II	20	13 + 7	95,0%		
AJCC-Stadium III	50	23 + 27	58,2%		
AJCC-Stadium IV	5	4 + 1	30,0% (3 J.)		
Resektionsstatus				2,47	0,291
R0	56	26 + 30	76,1%		
R1-R2	31	20 + 11	62,3%		
	1 unbekannt				
EBRT	47	47 + 0	74,7%	0,336	0,562
Kombinierte RT	41	0 + 41	63,5%		

Tab. 32 Univariate Analyse der Einflussfaktoren auf das krankheitsspezifische Überleben für n=88 Patienten mit EBRT und kombinierter RT

4.5 Verträglichkeit der Therapie

Zur Beurteilung der Verträglichkeit der Strahlentherapie wurden die relevanten Organsysteme nach Kriterien der RTOG und des LENT-SOMA-Scores bei 39 Patienten im Rahmen der strahlentherapeutischen Nachsorgeuntersuchung evaluiert (siehe Erhebungsbogen 8.2). Davon hatten 21 eine EBRT und 18 eine kombinierte Strahlentherapie erhalten. Bei 4 Patienten, die im Krankheitsverlauf amputiert wurden oder bei denen eine Umkehrplastik erfolgte, war kein Gewebe mehr vorhanden, das der Strahlentherapie ausgesetzt gewesen ist. Bei diesen konnte zu den Kriterien Haut, Unterhaut, Nerven, Gelenk und Knochen keine Aussage gemacht werden. Deshalb wird bei diesen Kriterien von einer Referenzgruppe von n=35 ausgegangen.

4.5.1 Haut/Unterhaut

Die Folgeschäden der Strahlentherapie an der Haut waren bis auf wenige Fälle gering bis mäßig ausgeprägt (siehe Abb. 13). Stärker ausgeprägt war vor allem der Haarverlust (bei 25,7% Grad III) und Gefühlsstörungen (bei 8,6% Grad III) im ehemaligen Bestrahlungsfeld.

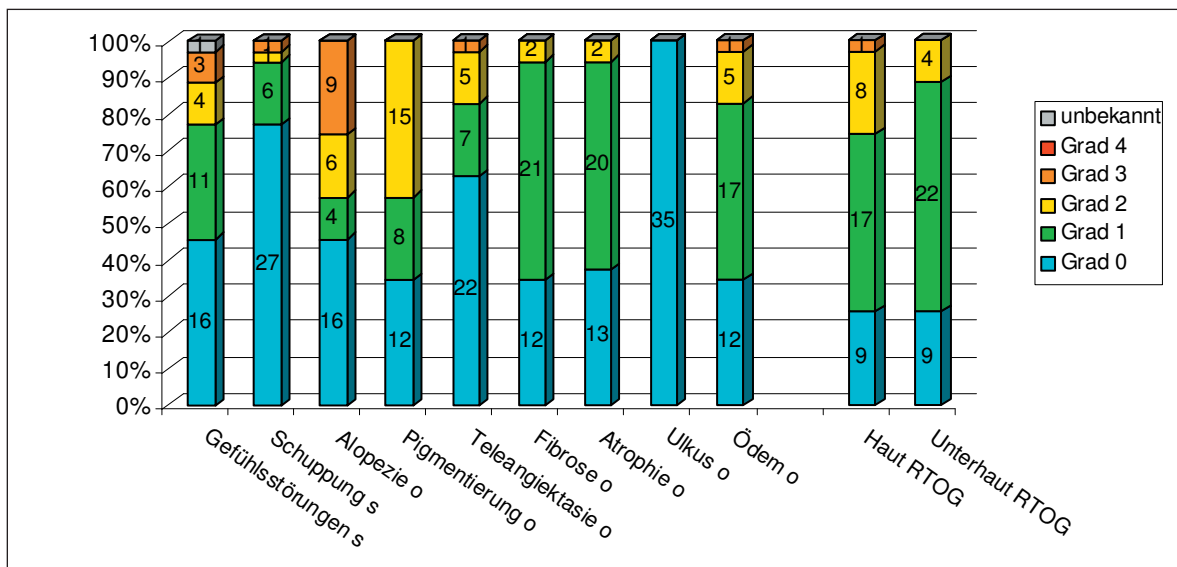


Abb. 13 Subjektive (s) und objektive (o) Einschätzung der Hauttoxizität nach LENT-SOMA und RTOG

4.5.2 Bindegewebe

Bei einem Großteil der Patienten waren am Bindegewebe nur gering- bis mäßiggradige Folgen der Strahlentherapie vorhanden, einige gaben jedoch an, von einer funktionellen Beeinträchtigung im Alltag und dauerhaften/starken Schmerzen betroffen zu sein, was allerdings durch die Parameter „Ödem“ und „Mobilität“ nicht in diesem Ausmaß objektivierbar war (siehe Abb. 14).

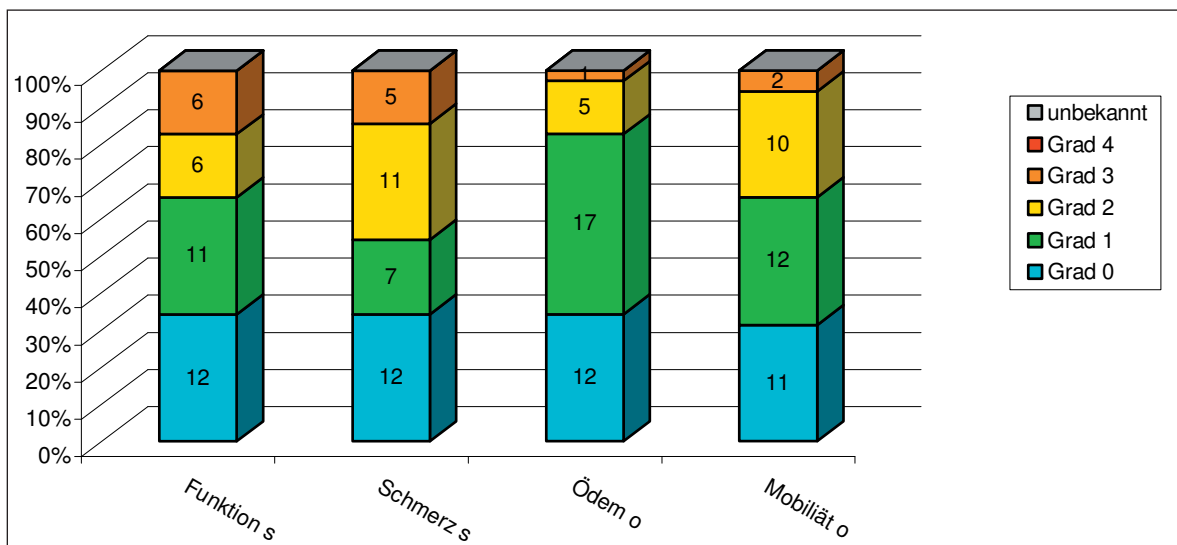


Abb. 14 Subjektive (s) und objektive (o) Einschätzung der Weichteiltoxizität nach LENT-SOMA

4.5.3 Nerven

Die Spättoxizität an den peripheren Nerven war im allgemeinen gering bis mäßig ausgeprägt. Motorik, Sensorik und Kraft wurden von den Patienten selbst oft sehr viel schlechter eingestuft, als dies objektiv der Fall war. Objektiv betrachtet war die Motorik am stärksten beeinträchtigt mit einer Kraftminderung von > 30% und > 50% bei je 2 Patienten (je 5,7%). Von diesen 4 Patienten hatten 2 eine EBRT und 2 eine kombinierte Strahlentherapie erhalten. Die nominelle Gesamtdosis betrug bei der perkutanen RT 59,4 und 70 Gy, bei der kombinierten 62 und 69 Gy. Die Details zur Neurotoxizität sind in Abb. 15 dargestellt.

ERGEBNISSE

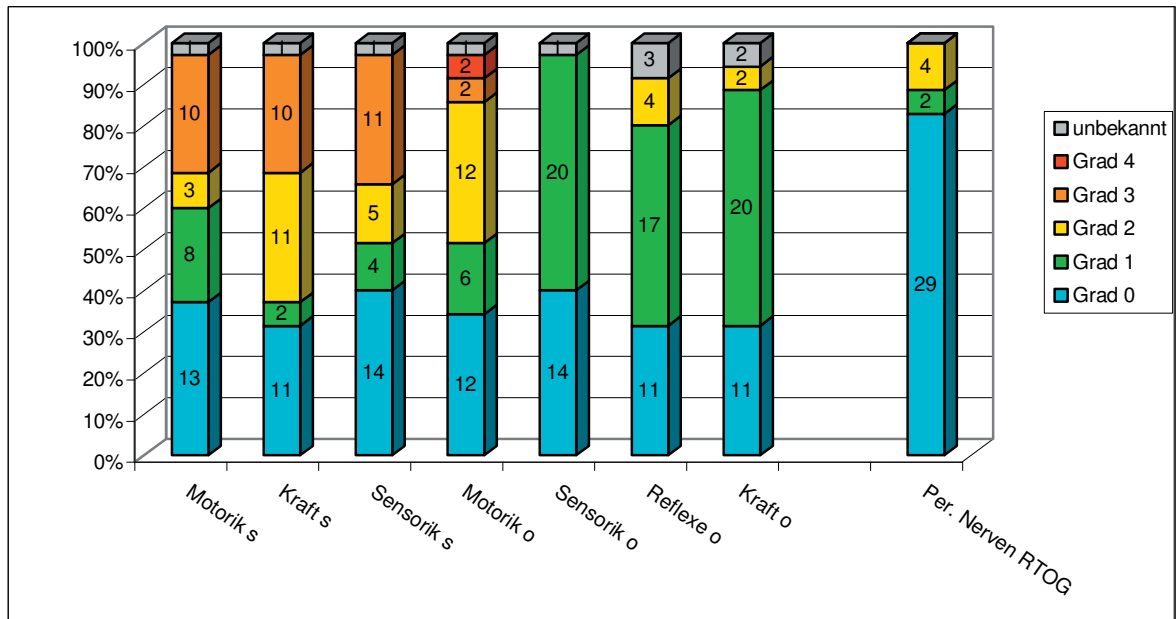


Abb. 15 Subjektive (s) und objektive (o) Einschätzung der Neurotoxizität nach LENT-SOMA und RTOG

4.5.4 Knochen

Bei 4 Patienten (11,4%) trat eine pathologische Fraktur der vorbestrahlten Region auf. Davon entfielen je zwei Patienten auf die Gruppe der EBRT und der kombinierten RT. In Tab. 33 werden Details zu diesen vier Patienten dargestellt.

Geschlecht	Alter der Patienten bei Fraktur	Lokalisation der Fraktur	Zeit vom RT-Ende bis zur Fraktur	Partielle Knochenresektion bei der OP	Applizierte Gesamtdosis
♂	58 Jahre	Os pubis	2 Monate	ja	66 Gy
♀	51 Jahre	Femur	7 Monate	ja	54+15 Gy
♀	58 Jahre	Femur	84 Monate	nein	66,6 Gy
♀	84 Jahre	Humerus	37 Monate	ja	60+15 Gy

Tab. 33 Charakteristika der Patienten mit pathologischen Frakturen nach Strahlentherapie

Bei einem Patienten zeigte sich nach RTOG eine Grad-1-Nebenwirkung in Form einer verminderten Knochendichte. Die übrigen Patienten hatten keine feststellbaren Spätschäden an den Knochen (siehe Abb. 16).

ERGEBNISSE

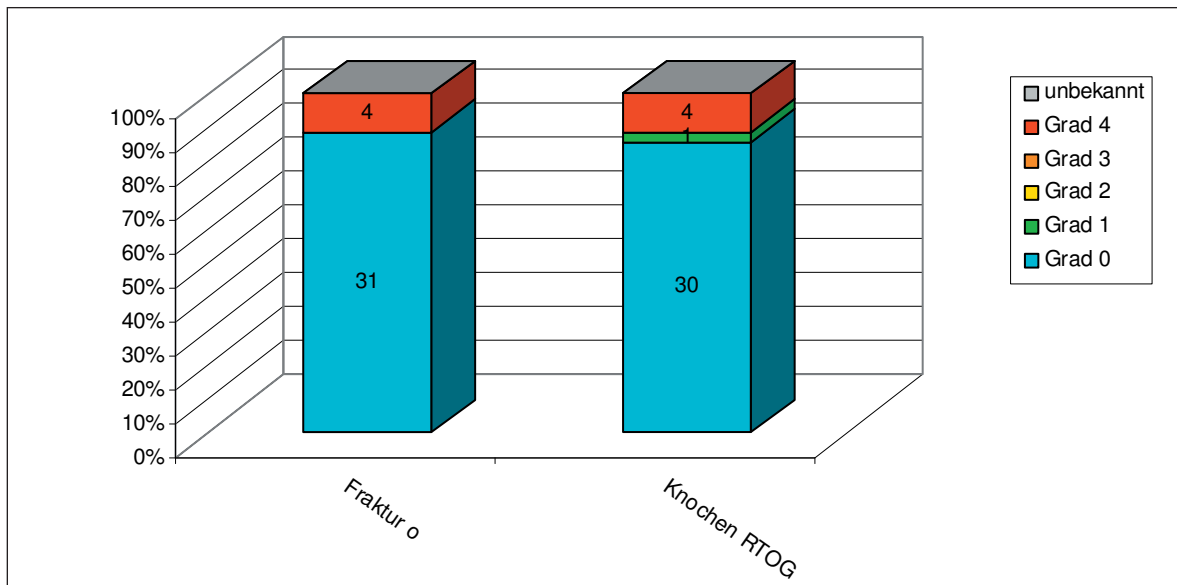


Abb. 16 Objektive (o) Einschätzung der Knochentoxizität nach LENT-SOMA und RTOG

4.5.5 Gelenke

Ein Großteil der Patienten hatte gering bis mäßiggradig ausgeprägte Spätschäden der Strahlentherapie an den beteiligten Gelenken, siehe Abb. 17. Insgesamt trat bei sechs Patienten eine ausgeprägte Gelenksteife III° auf (17,1%).

Bei insgesamt 18 von 39 (46,2%) nachuntersuchten Patienten befand sich ein Gelenk im RT-Feld. Vier Patienten von diesen gehörten zu denjenigen, die ausgeprägte Funktionseinbußen an den Gelenken aufwiesen. Diese Patienten hatten eine nominelle Gesamtdosis von 62 Gy, zweimal 69 Gy und 70 Gy erhalten.

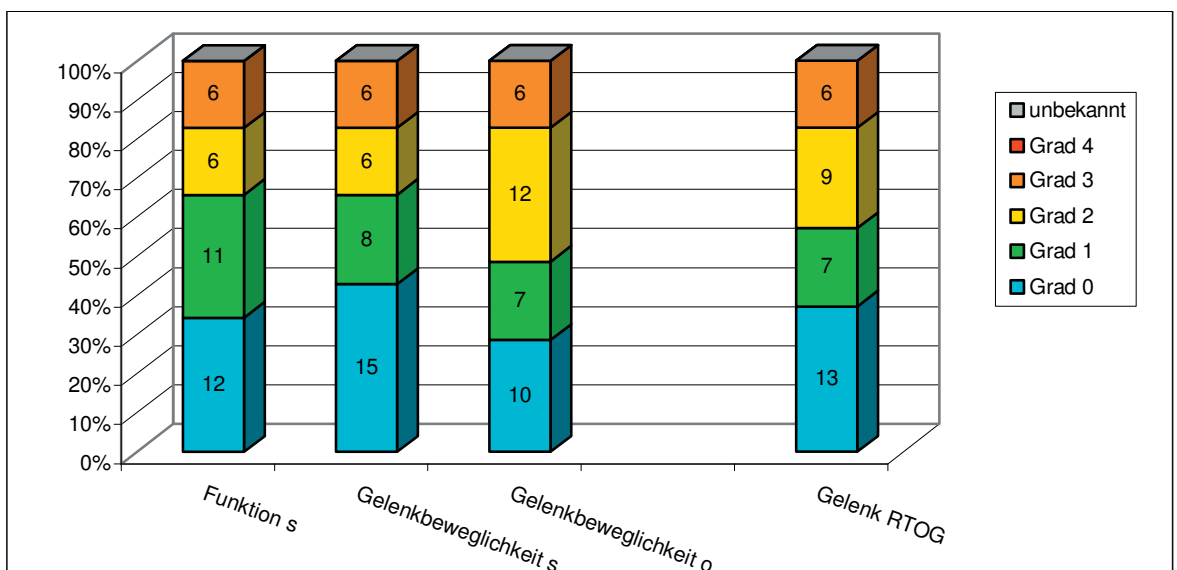


Abb. 17 Subjektive (s) und objektive (o) Einschätzung der Gelenktoxizität nach LENT-SOMA und RTOG

4.5.6 Vergleich der Verträglichkeit nach Art der Strahlentherapie und Dosis

Im Folgenden ist die Verträglichkeit der Strahlentherapie im direkten Vergleich zwischen alleiniger perkutaner Strahlentherapie (EBRT) und kombinierter RT, bestehend aus IORT plus perkutaner Strahlentherapie, dargestellt. Dabei werden ausschließlich die RTOG-Kriterien Haut, Unterhaut, Nerven, Gelenk und Knochen aufgeführt, siehe Abb. 18 a und b. Eine Beurteilung des Weichgewebes kann nach RTOG nicht erfolgen, da dafür kein eigenes Kriterium vorhanden ist.

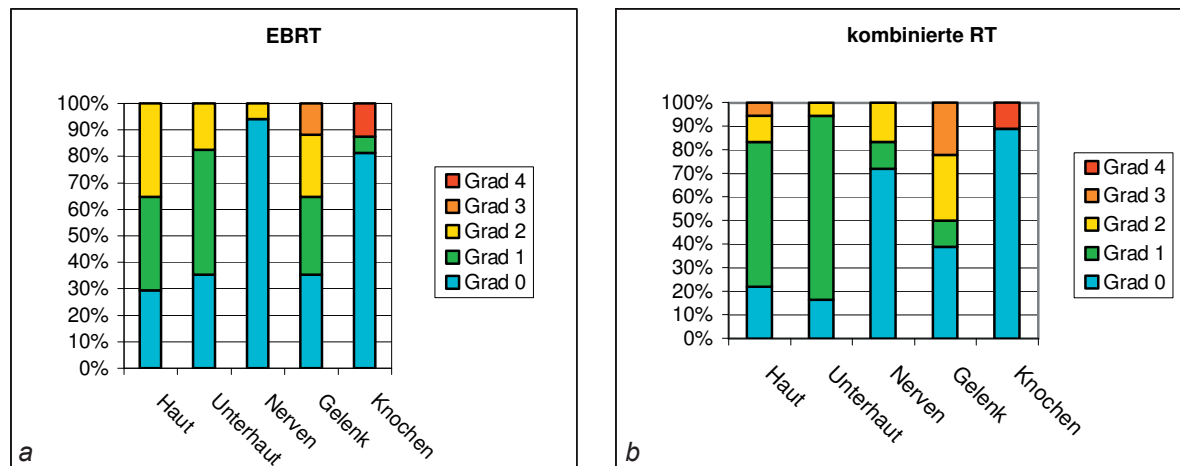


Abb. 18 a, b Toxizität der Strahlentherapie nach EBRT und kombinierter RT nach RTOG

Laut T-Test unterschieden sich die Mittelwerte der nominellen Gesamtdosis mit einer mittleren Dosis von 60,5 Gy für allein perkutan behandelte und 65,7 Gy für kombiniert behandelte Patienten signifikant, $p = 0,006$.

Die Nebenwirkungen für alle RTOG-Kriterien zusammengenommen ergaben keinen Unterschied zwischen den beiden RT-Formen, trotz einer signifikant höheren Gesamtdosis bei der kombinierten RT (T-Test, $p = 0,705$). Auch für jedes einzelne Kriterium zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Haut $p = 0,829$, Unterhaut $p = 0,756$, Nerven $p = 0,147$, Gelenke $p = 0,582$, Knochen $p = 0,578$).

Beim Vergleich der Spätfolgen der Strahlentherapie nach der Dosis wurden Patientengruppen verglichen, die eine nominelle Gesamtdosis von ≤ 64 oder > 64 Gy erhalten hatten (siehe Abb. 19 a, b). Alle pathologische Frakturen traten bei einer Dosis ≥ 66 Gy auf (siehe 4.5.4).

Insgesamt traten bei höherer Dosis tendenziell mehr Nebenwirkungen III. oder IV. Grades auf ($\chi^2 = 2,90$, $p > 0,05$).

ERGEBNISSE

Im T-Test unterschied sich die Toxizität in den Subgruppen mit ≤ 64 oder > 64 Gy für alle Kriterien zusammen nicht mit einer mittleren Gradangabe von 0,71 bei ≤ 64 Gy und 0,85 bei > 64 Gy ($p = 0,367$). Für jedes einzelne Kriterium zeigte sich nur bei den Knochen ein signifikanter Unterschied ($p = 0,036$). Wie bereits oben beschrieben, traten alle Frakturen bei einer hohen Gesamtdosis auf. Für die anderen Kriterien zeigte sich kein Unterschied (Haut $p = 0,467$, Unterhaut $p = 0,246$, Nerven $p = 1,0$, Gelenk $p = 0,522$).

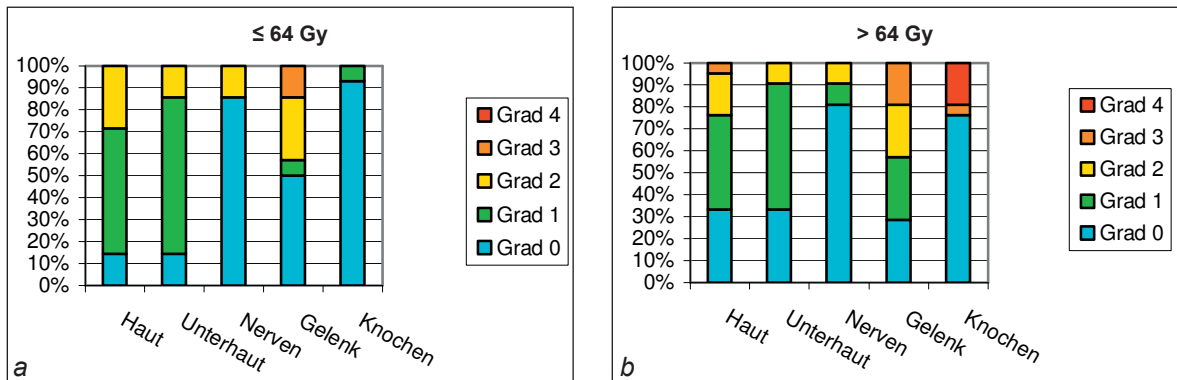


Abb. 19 a, b Toxizität der Strahlentherapie nach RT mit ≤ 64 Gy und > 64 Gy nach RTOG

4.6 Funktion und Patientenzufriedenheit

Die Funktion der therapierten Extremität und die Patientenzufriedenheit mit der Behandlung wurde anhand des Enneking-Scores beurteilt, siehe Abb. 20.

Die allgemeinen Kriterien Schmerz, Funktion und Emotionale Akzeptanz waren für alle 39 Patienten, die zur strahlentherapeutischen Nachsorgeuntersuchung gekommen waren, eruierbar.

32 Patienten waren an der unteren Extremität erkrankt. Bei zwei Patienten wurde die betroffene Extremität amputiert, so dass die spezifischen Kriterien für die untere Extremität (Gehhilfe, Gehfähigkeit und Gangbild) für 30 Patienten erhoben werden konnten.

Von den 39 Patienten, die zur Nachuntersuchung erschienen waren, waren sieben an der oberen Extremität betroffen. Zwei Patienten wurden im Verlauf amputiert, bei diesen konnten die extremitätenspezifischen Kriterien nicht beurteilt werden. Bei den anderen fünf Patienten wurden die Kriterien für die obere Extremität erhoben: Positionierung der Hand, manuelle Fertigkeiten und Hebevermögen.

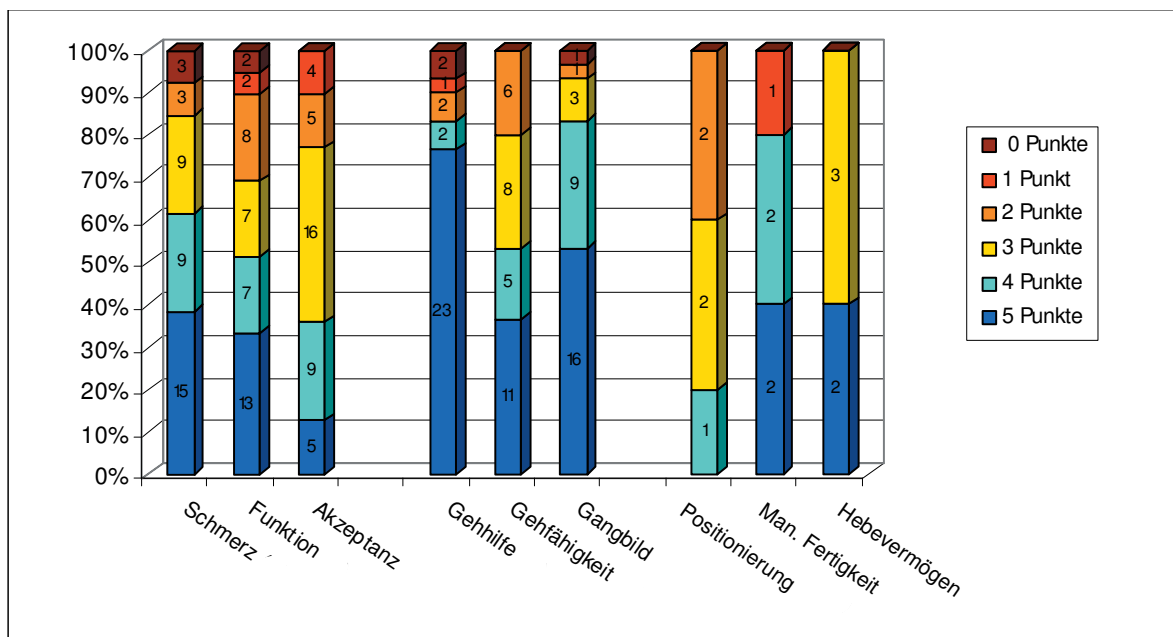


Abb. 20 Funktion und Akzeptanz nach Enneking (für allgemeine Kriterien n=39, untere Extremität n=30 und obere Extremität n=5)

ERGEBNISSE

Das Ergebnis des Enneking-Scores ergibt ein Maß für die erhaltene Funktion der Extremität in Prozent. Bei den untersuchten Patienten ergab sich ein medianer Funktionserhalt von 73,3% (range 20 bis 100%), 32 von 39 Patienten (82,1%) hatten eine Funktion > 60%.

Unter Zensur der Patienten mit Amputation oder Umkehrplastik ergab sich ein medianer Funktionserhalt von 83,3% (range 20 bis 100%), 31 von 35 hatten eine Funktion > 60% (88,6%).

Die Auswirkung der unterschiedlichen Art der Strahlentherapie auf die Funktion der betroffenen Extremität lässt sich im direkten Vergleich zwischen kombinierter Strahlentherapie (n=18) und EBRT (n=21) erkennen (siehe Abb. 21 a, b). Nach EBRT betrug die mediane Funktion nach Enneking 70% (range 20 bis 100%), nach der kombinierten Strahlentherapie 83% (range 20 bis 96,7%). Details zum Enneking-Score sind in Tab. 34 dargestellt.

Enneking-Score	EBRT (n=21)	Kombinierte RT (n=18)
Schmerz (A)	3,6 P	3,8 P
Funktion (A)	3,3 P	3,5 P
Emotionale Akzeptanz (A)	3,1 P	3,2 P
Gehhilfe(U)/Handpositionierung (O)	3,9 P	4,2 P
Gehfähigkeit (U)/man. Fertigkeit (O)	3,6 P	3,8 P
Gangbild (U)/Hebevermögen (O)	4,3 P	4,1 P
Median range	70% 20–100%	83% 20–96,7%

Tab. 34 Vergleich EBRT und kombinierte RT anhand des Enneking-Scores
(für allgemeine Kriterien (A) n=39, untere Extremität (U) n=30 und obere Extremität (O) n=5)

Im direkten Vergleich anhand des T-Tests unterschied sich die mittlere Funktion nach EBRT mit 68,9% nicht signifikant von der nach kombinierter RT mit 75,4% ($p = 0,369$). In der Gruppe mit kombinierter RT gab es jedoch tendenziell mehr Patienten mit einem Funktionserhalt $\geq 90\%$ (7 von 18, 38,9%) als in der Gruppe mit EBRT (3 von 21, 14,3%) mit einem $\chi^2 = 2,99$, $p > 0,05$. Die Vierfeldertafel dazu ist in Tab. 35 dargestellt.

ERGEBNISSE

	Funktion $\geq 90\%$	Funktion $< 90\%$	Summe
Kombinierte RT	7	11	18
EBRT	3	18	21
Summe	10	29	39

Tab. 35 Vierfeldertafel – Einfluss der Art der Strahlentherapie auf die Extremitätenfunktion

Vergleicht man die mittlere Funktion nach EBRT und kombinierter RT für alle Enneking-Kriterien zusammen, ergibt sich kein signifikanter Unterschied mit einer mittleren Funktion von 3,61 Punkten nach EBRT und 3,76 Punkten nach der kombinierten RT ($p = 0,408$).

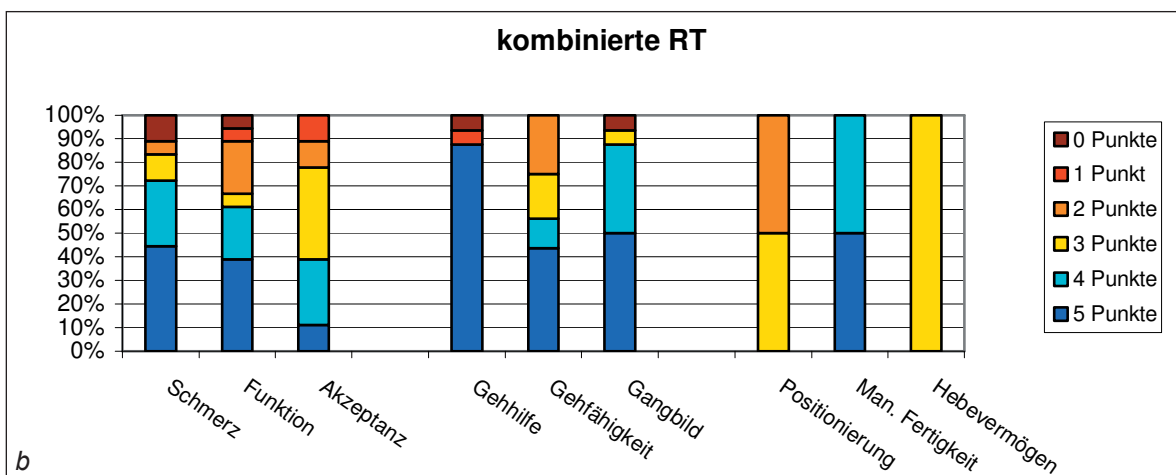
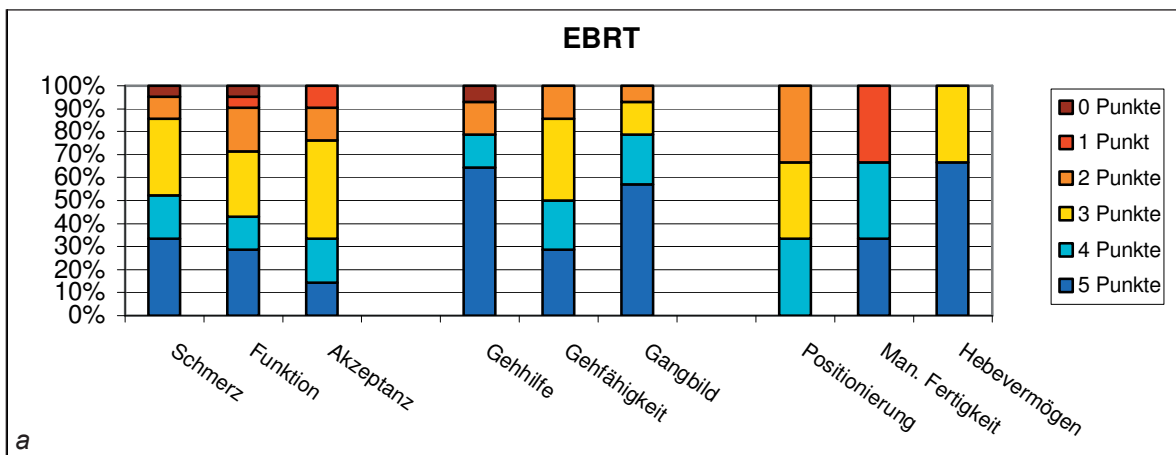


Abb. 21 a, b Funktion und Akzeptanz nach EBRT und kombinierter RT (nach Enneking)
(für allgemeine Kriterien $n=39$, untere Extremität $n=30$ und obere Extremität $n=5$)

ERGEBNISSE

Weiterhin wurde der Enneking-Score danach ausgewertet, welche Dosis die Patienten erhalten hatten, siehe Abb. 22 a, b.

Im T-Test zeigte sich beim Vergleich der Gruppen mit nomineller Gesamtdosis ≤ 64 Gy (mittlere Funktion 69,9%) und > 64 Gy (mittlere Funktion 73,4%) ein Unterschied der Funktionalität von 3,41% zugunsten der höheren Dosis, dieser war jedoch nicht signifikant ($p = 0,643$).

Auch der Vergleich der mittleren Punktzahl ergab keinen signifikanten Unterschied mit $p = 0,680$ zwischen einer Dosis von ≤ 64 Gy (3,63 Punkte) und > 64 Gy (3,71 Punkte).

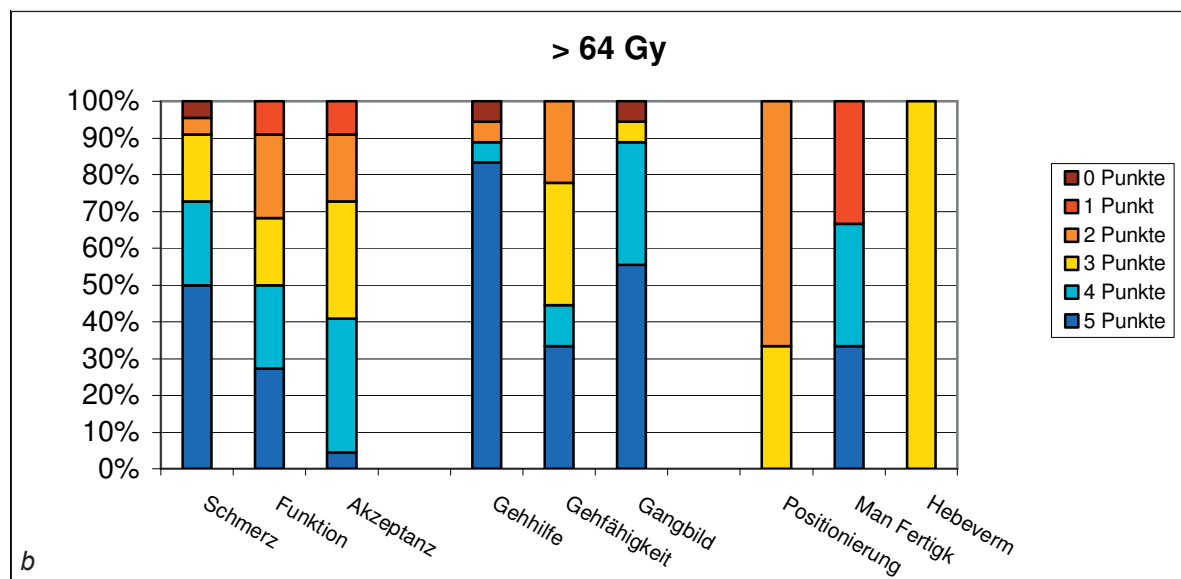
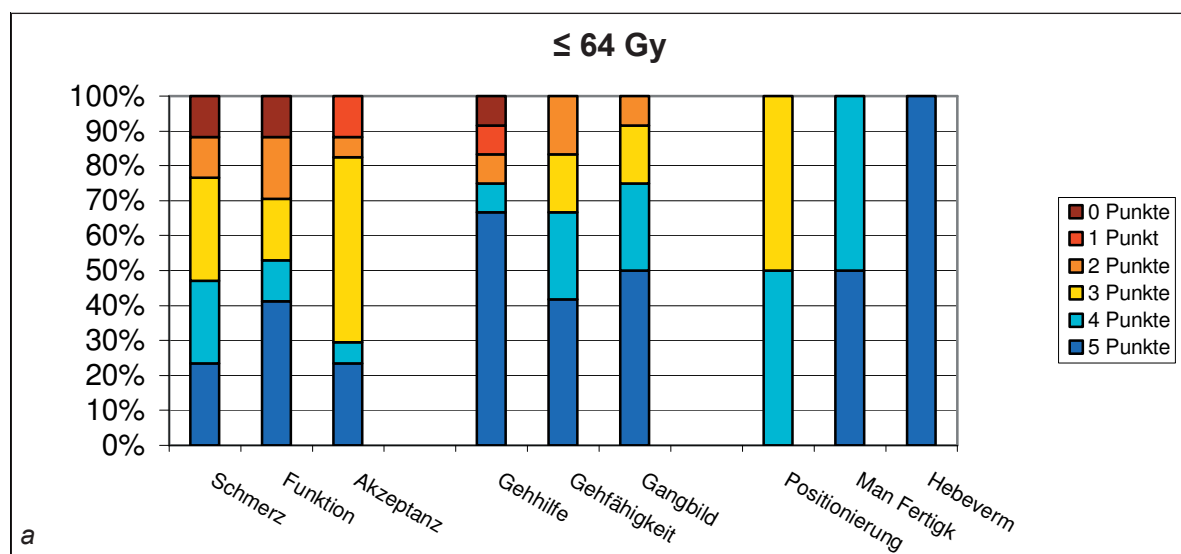


Abb. 22 a, b Funktion und Akzeptanz nach RT mit ≤ 64 Gy und > 64 Gy (nach Enneking)
(für allgemeine Kriterien $n=39$, untere Extremität $n=30$ und obere Extremität $n=5$)

Die emotionale Akzeptanz der Therapie war in beiden Therapiegruppen gleich ausgeprägt: Patienten mit EBRT hatten in 76%, Patienten mit kombinierter RT in 78% die jeweilige Behandlungsform mit „zufrieden“ oder besser bewertet. Details zur emotionalen Akzeptanz sind in den Abb. 23 a und b dargestellt.

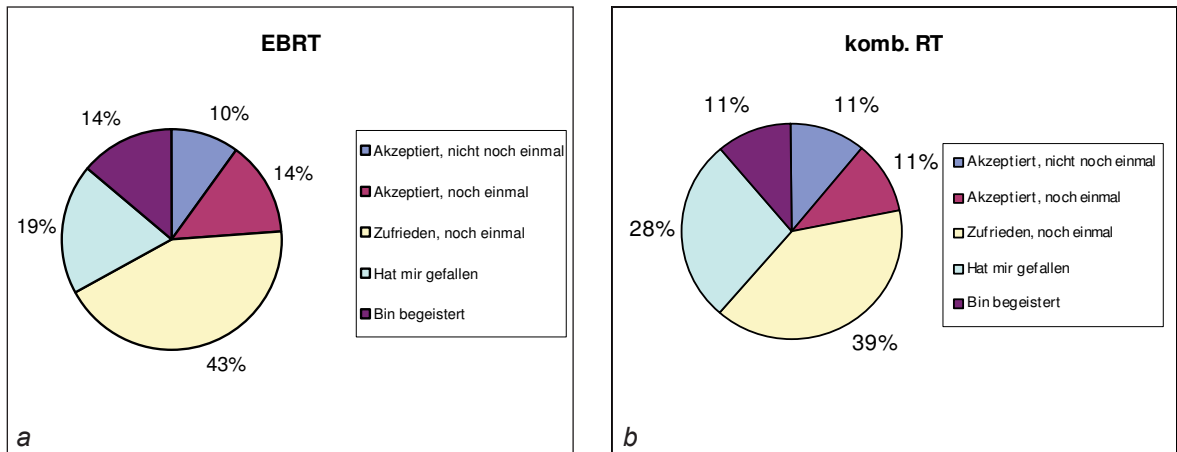


Abb. 23 a, b Emotionale Akzeptanz der perkutanen (n=21, EBRT) und kombinierten Strahlentherapie (n=18, kombinierte RT) nach Enneking

4.7 Extremitätenerhalt

Bei zwei Patienten wurde im Rahmen der Primärtumor-Operation eine Umkehrplastik nach Borggreve durchgeführt (siehe 4.1.10.1), sie werden im weiteren nicht berücksichtigt.

Der Erhalt der Extremität war insgesamt bei 88 von 97 Patienten möglich (90,7%). Bei neun Patienten (9,3%) wurde die Amputation der betroffenen Extremität im weiteren Verlauf aufgrund von Lokalrezidiven erforderlich. Eine Amputation wurde bei 3 von 41 Patienten (7,3%) mit kombiniertem Behandlungskonzept, bei 5 Patienten von 47 mit EBRT (10,6%) und einem von 2 Patienten mit Neutronenbehandlung durchgeführt.

Der Extremitätenerhalt nach fünf Jahren betrug bei Patienten, die mit EBRT behandelt wurden 90,6% und bei Patienten mit kombinierter RT 91,5%.

In der aktuarischen univariaten Analyse zeigte sich hinsichtlich des Extremitätenerhalts kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden RT-Gruppen ($\chi^2 = 0,07$, $p = 0,799$, siehe Abb. 24).

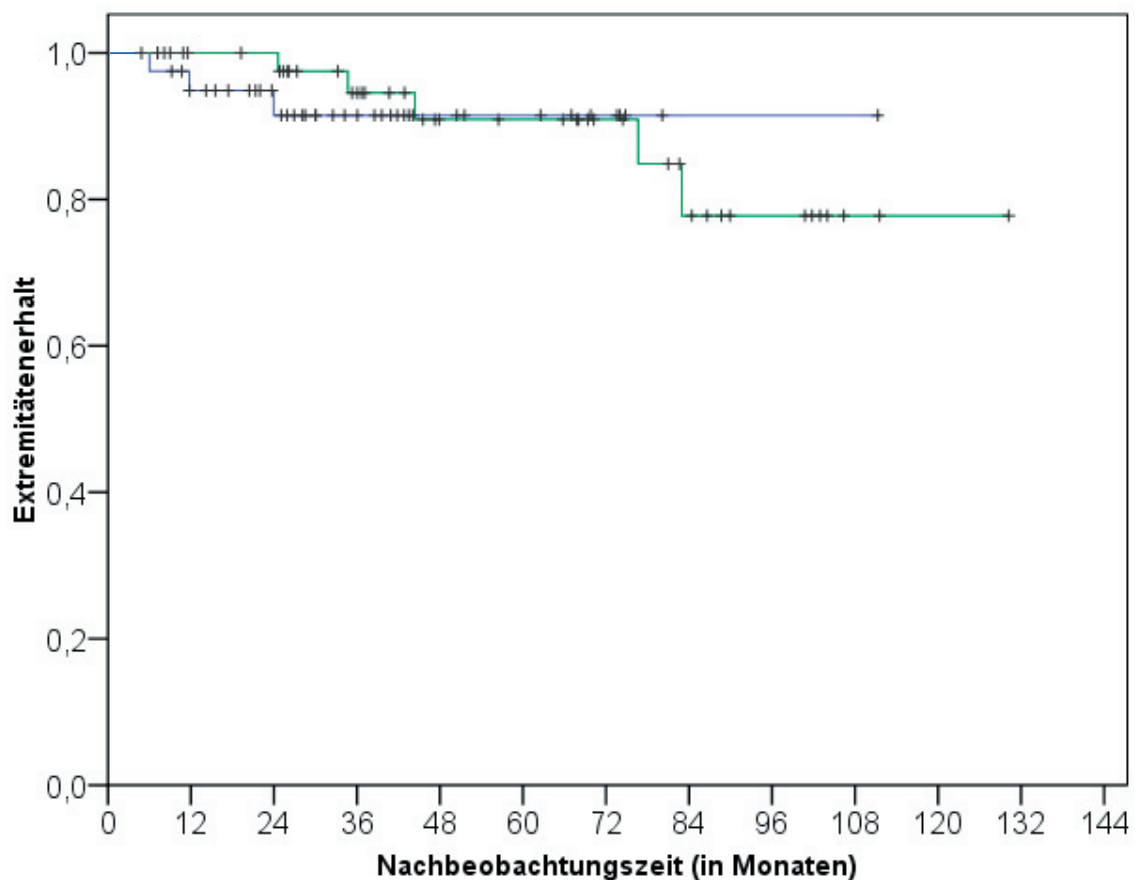


Abb. 24 Extremitätenerhalt nach EBRT und kombinierter RT (grün: EBRT, n=47; blau: komb. RT, n=41; logrank, $\chi^2 = 0,07$, $p = 0,799$)

5 Diskussion

5.1 Patientengut

An 99 Patienten wurde die Effektivität der Strahlentherapie im interdisziplinären extremitätenerhaltenden Therapiekonzept in der Behandlung von Weichteilsarkomen der Extremitäten untersucht. Die optimale Behandlung von Weichteilsarkomen ist eine besondere Herausforderung, weil diese Tumoren selten vorkommen und sehr heterogen sind. Die Heterogenität kommt durch die vielen histologischen Subtypen, die mannigfaltige Lokalisation und auch dadurch zustande, dass sie prinzipiell in jedem Alter auftreten können. In der vorliegenden Untersuchung betrug das Alter der Patienten zwischen 11 und 87 Jahren, im Median 58 Jahre. Da die Behandlung von Kindern an der TU München im Klinikum Schwabing angesiedelt ist, erfolgte gegebenenfalls auch eine Strahlentherapie in der dortigen Klinik, so dass die Anzahl der Kinder unterrepräsentiert ist. Auch Coindre et al. [11, S. 1917] berichtet von einem Patientengut zwischen 15 und 99 Jahren mit einem medianen Erkrankungsalter von 52 Jahren. Bei Brooks et al. [9, S. 131] lag das Erkrankungsalter zwischen 16 und 86 Jahren, im Median 52.

In der vorliegenden Untersuchung waren Männer etwas häufiger als Frauen betroffen (51,5% vs. 48,5%). Dem entspricht das Ergebnis von Vraa et al. [59, S. 1878]. Auch Alderman et al. [1, S. 513] und Jemal et al. [22, S. 45] stellten in umfassenden epidemiologischen Analysen fest, dass Männer häufiger von dieser Tumorerkrankung betroffen sind als Frauen. Bei Aldermann waren Männer in 55,3% und Frauen in 44,7% betroffen, bei Jemal in 54,8% bzw. 45,2%.

Je nach Erkrankungsalter sind bestimmte Histologien häufiger vertreten als andere. Bei jüngeren Patienten zwischen 30 und 40 Jahren liegen meist Epitheloide und Synoviale Sarkome vor, bei Patienten zwischen 50 und 60 Jahren Leiomyo- und Liposarkom und ab 60 hauptsächlich das Maligne Fibröse Histiozytom [1, S. 513]. Im vorliegenden Patientengut kristallisierten sich – dem medianen Erkrankungsalter von 58 Jahren entsprechend – aus 15 vertretenen histologischen Subgruppen zwei heraus, die mit Abstand am häufigsten auftraten. Es handelte sich um das Maligne Fibröse Histiozytom und das Liposarkom mit 31% und 29%. Alle anderen Entitäten traten entsprechend weniger häufig auf.

Auch in anderen Untersuchungen waren diese Histologien bei Weichteilsarkomen der Extremitäten am häufigsten vertreten [11, S. 1916], [19, S. 487] [20, S. 107], [39, S. 314] [54, S. 2924].

Weichteilsarkome können prinzipiell überall im Körper entstehen. Die Mehrzahl befindet sich an den Extremitäten, davon wiederum circa 2/3 an der unteren Extremität. Weitere Lokalisationen sind Kopf und Hals, Stamm und Retroperitoneum [50, S. 517].

83% der Tumoren in der vorliegenden Untersuchung waren an der unteren Extremität lokalisiert, 17% an der oberen. Die Dominanz der unteren Extremität war somit noch wesentlich stärker ausgeprägt als in anderen Serien. Alektiar et al. [3, S. 203] und Kepka et al. [27, S. 40] berichten von 72% bzw. 70% der Tumoren an der unteren Extremität und 28% bzw. 30% an der oberen Extremität.

Bei 99% der Patienten hatte der Tumor eine tiefe Lage, nur bei einem Patienten war der Tumor oberflächlich, außerhalb der Faszie gelegen. In der Literatur betrug der Anteil tief liegender Tumoren zwischen 72 und 85% [4, S. 164], [9, S. 132], [36, S. 70]. Sowohl die Tumorlokalisation an der unteren Extremität als auch die tiefe Lage sind mit einem erhöhten Risiko einer Metastasierung und einem verringerten Gesamtüberleben assoziiert [9, S. 133], [19, S. 489], [27, S. 41], [36, S. 72], [39, S. 316], so dass für dieses Kollektiv eine ungünstige Prognose zu erwarten ist.

Wird die Tumorgöße entsprechend dem T-Stadium eingeteilt, ähnelt das Ergebnis Literaturdaten: 25% der Patienten wiesen Tumoren ≤ 5 cm auf, bei 75% der Patienten waren die Tumoren > 5 cm. Eine ähnliche Verteilung zeigte sich bei Azinovic et al. [7, S. 332] und McKee et al. [36, S. 71] mit einem Anteil von 80 und 76% an großen Tumoren. Allerdings gibt es im eigenen Patientengut mit 39% einen beträchtlichen Anteil an Tumoren, die größer als 10 cm sind, auch von dieser Seite ist eine ungünstige Prognose zu erwarten [35, S. 569], [45, S. 282].

Bei der histologischen Untersuchung fand sich bei 14% der Patienten ein low-grade-Tumor, bei 85% ein high-grade-Tumor. Dabei wurde das 3-stufige Grading berücksichtigt, das G1 als low-grade und G2 und G3 als high-grade einstuft. In den meisten anderen Studien lag ein ähnlich großer Anteil schlecht-differenzierter Sarkome vor, der Anteil belief sich bei Kepka et al. [26, S. 853], Lazzaro et al. [31, S. 937] und Virkus et al. [57, S. 180] auf 89%, 83% und 86%.

Es erfolgte die Einteilung der Tumoren in das AJCC-Stadium, das sich aus der Tumorgöße, Lage und dem Differenzierungsgrad zusammensetzt. Entsprechend lag bei 13% das Stadium I vor, Stadium II, III und IV waren mit 21%, 58% und 8% der Patienten vertreten. Bei Delaney et al. [13, S. 1465] zeigte sich eine Verteilung von 9%, 36%, 53% und 2% für Stadium I, II, III und IV. Bei Rachbauer et al. [44, S. 482] war Stadium I etwas weniger vertreten zugunsten von Stadium II. Er hatte 5%, 31%, 56% und 8% der Patienten in Stadium I, II, III und IV.

Insgesamt ist somit unser Patientengut im Vergleich zu Literaturdaten von Erwachsenen durch ein etwas höheres Patientenalter charakterisiert, mit Dominanz von tief liegenden, ausgesprochen großen Tumoren der unteren Extremität, was für eine ungünstige Prognose spricht. In bezug auf die Geschlechtsverteilung, histologische Subgruppen, Differenzierungsgrad und AJCC-Stadien finden sich der Literatur vergleichbare Verteilungen.

5.2 Therapie

In der vorliegenden Untersuchung konnte bei 60% der operierten 97 Patienten der Tumor im Gesunden entfernt werden, jedoch betrug in dreiviertel der Fälle der tumorfreie Resektionsrand weniger als 5 mm. Bei einem Drittel aller Patienten lagen mikroskopische Tumorreste vor, bei acht Patienten konnte der Tumor nur unter Belassen makroskopischer Tumorreste entfernt werden. Dieses Ergebnis ist geringfügig ungünstiger als in den Serien von Azinovic et al. [7, S. 333] und Milbeo et al. [37, S. 296]. Diese beschrieben eine Rate an kompletten Resektionen von je 67%, mikroskopischen Tumorresten bei 20% bzw. 30% und makroskopischen Tumorresten bei 13% bzw. 3%.

Eine komplette Resektion mit großem Sicherheitsabstand ist bei einem kurativen Therapieansatz der wichtigste Faktor. Bei bestimmten Tumorcharakteristika ist dies ausreichend, vor allem bei Resektionen weit im Gesunden und bei oberflächlichen, gut differenzierten Tumoren, die kleiner als 5 cm sind [10, S. 195], [24, S. 434], [38, S. 193]. Im vorliegenden Patientengut war der einzige oberflächliche Tumor multifokal, ansonsten handelte es sich um tief liegende Tumoren, überwiegend größer als 5 cm, high-grade und marginal reseziert, so dass eine Strahlenbehandlung in jedem Fall indiziert war.

Früher wurde oft die Amputation der betroffenen Extremität durchgeführt, um eine komplette Entfernung des Tumors zu erreichen. Heutzutage kann bei einer marginalen Resektion oder auch bei nachgewiesenen Tumorresten mit Hilfe einer adjuvanten Strahlentherapie eine lokale Kontrolle von 70–80% und ein Extremitätenerhalt von mehr als 90% (siehe Tab. 36) erreicht werden, ohne die Überlebensrate zu gefährden.

Die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie wird gestellt, wenn Faktoren vorliegen, die die Entwicklung eines Lokalrezidives wahrscheinlich machen: Eine Tumorgroße > 5 cm, high-grade-Tumoren sowie Resektionsränder < 10 mm.

Je nach Resektionsstatus werden lokale Kontrollraten von 80–90% bei R0-Status, 70–80% bei R1- und 20–45% bei R2-Status berichtet [5, S. 1054], [26, S. 854], [64, S. 2534]. Den Nachteil mikroskopischer Tumorreste kann die Strahlentherapie jedoch nicht ganz ausgleichen [37, S. 297], [62, S. 478]. In diesen Fällen sollte eine Nachresektion mit kompletter Entfernung des Tumors erwogen werden. Dies geht aber meist mit einem erheblichen Funktionsverlust einher. Aus diesem Grund sollte die primäre Operation einem in der Sarkomchirurgie erfahrenen Operateur vorbehalten sein.

Traditionell besteht das radioonkologische Standardkonzept in einer perkutanen postoperativen Strahlentherapie, die circa sechs Wochen nach der Operation – nach Abschluss der Wundheilung – begonnen wird. In der Regel werden 45 bis 50 Gy in Einzeldosen von 1,8 oder 2,0 Gy auf das initiale Zielvolumen – das sich zusammensetzt aus dem

Tumolvolumen sowie einem Sicherheitssaum von 1 – 2 cm lateral und 5 – 7 cm kranio-kaudal – appliziert. Dabei soll erreicht werden, dass zum einen das Tumorbett und die möglicherweise mikroskopisch betroffenen benachbarten Gewebe optimal erfasst werden, zum anderen umliegende Strukturen – vor allem Knochen und Gelenke – weitestgehend geschont bleiben. Es wird bewusst nicht die ganze Zirkumferenz bestrahlt, um den Lymphabfluß zu gewährleisten [40, S. 979], [42, S. 1417], [61, S. 39]. Nach einer Verkleinerung des kranio-kaudalen Sicherheitssaumes auf 2 cm wird im Rahmen einer Boostbestrahlung nochmals bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy bei R0-, 66 Gy bzw. bis zu 70 Gy bei R1- und R2-Resektion und nicht operablen Tumoren behandelt. Bei Anwendung einer Dosis von 66 bis 70 Gy steigt jedoch auch das Risiko, schwere Spätfolgen zu entwickeln [26, S. 855].

Im Sinne dieses Standardkonzepts wurden aus dem vorliegenden Patientengut 47 Patienten ausschließlich perkutan strahlenbehandelt, davon 33 an einem Primärtumor, 14 an einem Rezidiv. Die Gesamtdosis bei diesen Patienten betrug im Median 60 Gy (10,8 – 70 Gy).

Die Kombination einer EBRT mit einer IORT ist nur an wenigen ausgesuchten Zentren möglich, die über einen speziell ausgestatteten Operationssaal verfügen, der nach den Regeln des Strahlenschutzes für die Strahlenanwendung zugelassen ist. Im Klinikum rechts der Isar waren diese Voraussetzungen gegeben. Die Indikation zur IORT wurde gesehen, wenn aufgrund der Tumurlage an Nerven, Gefäßen oder Knochen nur eine marginale oder unvollständige Resektion absehbar war. Dieses Vorgehen erweitert somit die Möglichkeit eines Extremitätenerhalts bei guter lokaler Kontrolle [7, S. 334] [44, S. 483], [56, S. 97]. Im dargestellten Kollektiv erfolgte die intraoperative Strahlenbehandlung überwiegend in Afterloadingtechnik mit einem Gammastrahler (Iridium 192). Über ein Kunststoffkissen, das mit der Strahlenquelle verbunden ist, werden 12 bis 15 Gy Oberflächendosis direkt auf das Tumorbett appliziert [29, S. 366]. Es kann auch Elektronenstrahlung angewendet werden [42, S. 1417]. Der Vorteil des intraoperativen Verfahrens liegt in der direkten Bestrahlung des Tumorbettes mit einem raschen Dosisabfall zur Tiefe. Somit kann die Haut und das umliegende Gewebe geschont werden, wodurch potentiell weniger Spätfolgen entstehen. Ein weiterer Vorteil liegt in der höheren biologischen Wertigkeit der IORT im Vergleich zu einer fraktionierten Bestrahlung, da in der kurzen Zeit der Applikation der hohen Einzeldosis keine umfassenden Reparaturvorgänge in den Zellen stattfinden können [44, S. 484], [29, S. 366], [42, S. 1421].

Die kombinierte RT wurde bei 41 Patienten angewandt, es handelte sich dabei um 35 Primär- und sechs Rezidivtumoren, bei denen die Tumoroperation im Hause durchgeführt wurde und die präoperative Bildgebung eine Nähe des Tumors zu erhaltungswürdigen Gefäßen, Nerven oder Knochen erkennen ließ. Bei 31 Patienten wurde die

Afterloading-Technik mit Flap eingesetzt, bei den übrigen zehn Elektronen eines Linearbeschleunigers, dabei wurden im Median 15 Gy (10 – 15 Gy) appliziert. Die nominelle Gesamtdosis betrug bei diesen Patienten im Median 65,4 Gy (22,6 – 81 Gy).

Einen Sonderstatus nehmen die Patienten ein, die mit alleiniger IORT oder Neutronen behandelt wurden, hier führten jeweils individuelle Gründe zu einer Abweichung vom Therapiestandard.

Die alleinige IORT wurde bei neun Patienten durchgeführt, bei denen bereits eine hohe Vorbelastung oder eine Metastasierung vorlag oder bei denen nach Auftreten eines Lokalrezidivs kurze Zeit nach der IORT die perkutane Bestrahlung bereits als Rezidivtherapie durchgeführt wurde.

Mit einer Neutronenbestrahlung kann in bestimmten Fällen bei inoperablen oder R2-resezierten Tumoren eine gute lokale Kontrolle erreicht werden [41, S. 349]. In der vorliegenden Untersuchung wurde bei zwei Patienten mit Tumorlokalisierung an Ellenbogen bzw. Knie eine Strahlentherapie mit Neutronen durchgeführt, bei einer Patientin mit R2-reseziertem Rezidiv als alleinige Therapie (nach Strahlenvorbelastung im Rahmen der Primärtherapie) und bei einer Patientin mit marginaler Resektion nach auswärtiger postoperativer EBRT im Sinne einer lokalen Dosiserhöhung.

5.3 Lokale Kontrolle und Extremitätenerhalt

Im Nachbeobachtungszeitraum war bei insgesamt 20,2% der Patienten ein Lokalrezidiv aufgetreten. Die aktuarisch ermittelte lokale Kontrollrate betrug nach fünf Jahren für alle Patienten 73,5%.

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich bei anderen Untersuchungen (siehe Tab. 36).

Autor	5-Jahres-LC alle	Extremitäten- erhalt	Anzahl der Patienten
Alektiar et al. 2000 [5, S. 1053]	71,0%	98,2%	110
Kaytan et al. 2003 [25, S. 412]	70,6%	94,0%	143
Sampo et al. 2007 [48, S. 239]	76,4%	91,1%	270
Vraa et al. 1998 [59, S. 1879]	82,0%	80,0%	336
eigene Daten 2007	73,5%	90,7%	99

Tab. 36 Literaturvergleich der lokalen Kontrolle (nach 5 Jahren) und des Extremitätenerhalts

Die lokale Kontrollrate liegt in der Regel zwischen 70 und 76%, lediglich bei Vraa überschreitet sie 80%. Dieses Ergebnis wurde durch Einschränkungen des Extremitätenerhalts erkauft, da circa 20% der Patienten mit einer primären Amputation behandelt wurden. Kann durch ein adjuvantes Behandlungskonzept keine ausreichende lokale Kontrolle erreicht werden, stellt die Amputation eine Handlungsoption beim ersten oder auch bei wiederholten Lokalrezidiven dar.

In unserem Patientengut war der Extremitätenerhalt insgesamt bei 88 von 97 Patienten (90,7%) möglich. Auch Azinovic et al. [7, S. 335] und Oertel et al. [42, S. 1419] berichten über einen Extremitätenerhalt von 88 bzw. 90% bei einer kombinierten RT und Schoenfeld et al. [49, S. 64] von 91% nach perkutaner RT.

Trotz einer Häufung ungünstiger Eingangsbedingungen (s. o.) und Einschluss von nahezu 30% Rezidivpatienten konnten somit im eigenen Kollektiv Ergebnisse im Hinblick auf lokale Kontrolle und Extremitätenerhalt erzielt werden, die einem internationalen Vergleich stand halten.

In bezug auf bekannte Risikofaktoren zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls häufig eine Tendenz zu einer erhöhten Lokalrezidivrate. Einen signifikanten Einfluss zeigte jedoch keine der Einflussgrößen. Unter anderem wird das an den geringen Fallzahlen der Subgruppen liegen.

Hinsichtlich des AJCC-Stadiums sind die Ergebnisse in unserem Patientengut nicht homogen. Für Patienten mit Stadium I ergab sich eine 5-Jahres-Kontrollrate von 91,7%, für die Stadien II, III und IV entsprechend 70%, 77,5% und 50%. Bei Kepka et al.

[27, S. 41] häuften sich die Lokalrezidive mit zunehmendem Stadium. Bei ihm betragen die 5-Jahres-Kontrollraten 100%, 93% und 66% für Stadium I, II und III. In der Untersuchung von Kepka et al. können die besseren Ergebnisse der niedrigeren Stadien und das schlechtere Ergebnis von Stadium III damit begründet werden, dass die ungeplante Resektion bei niedrigen Stadien nicht so ins Gewicht fällt, bei höheren Stadien dieser Nachteil jedoch nicht durch eine adjuvante Strahlentherapie ausgeglichen werden kann.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich nach fünf Jahren bei high-grade-Tumoren häufiger ein Rezidiv als bei low-grade-Tumoren (5-Jahres-Kontrollrate 72,2% vs. 92,3%). Dieser Einflussfaktor ist auch aus der Literatur bekannt. Bei Alektiar et al. [4, S. 165] und Oertel et al. [42, S. 1419] zeigten sich nach fünf Jahren ähnliche Ergebnisse mit lokalen Kontrollraten von 70% bzw. 67% für high- und 90% bzw. 80% für low-grade-Tumoren. Die niedrigere lokale Kontrolle bei low-grade-Tumoren in der Arbeit von Oertel et al. kann dadurch verursacht sein, dass dort das vierstufige Grading verwendet wurde und somit G2-Tumoren definitionsgemäß als low-grade-Tumoren gewertet werden.

Bei einer Tumorgroße von ≤ 5 cm mit einer lokalen Kontrollrate von 81,3% traten nach fünf Jahren weniger häufig Lokalrezidive auf als bei Tumoren > 5 cm mit einer Kontrollrate von 64,6%. Auch in anderen Arbeiten wird eine Zunahme der Rezidivhäufigkeit bei großen Tumoren beschrieben. Bei Alektiar et al. [4, S. 165] und Oertel et al. [42, S. 1419] zeigten sich ähnliche Ergebnisse mit einer lokalen Kontrollrate von 84 bzw. 88% für Tumore ≤ 5 cm und 66 bzw. 67% für Tumore > 5 cm.

Bei Tumoren ≤ 10 cm bzw. > 10 cm trat in unserem Patientengut eine 5-Jahres-LC von 78,4 bzw. 71,3% auf. In einer Arbeit von Zagars und Ballo [62, S. 741] entwickelten sich in einer ähnlichen Häufigkeit Lokalrezidive, bei Tumoren ≤ 10 cm nach fünf Jahren in 84%, bei Tumoren > 10 cm in 67%.

Die 5-Jahres-LC der unteren Extremität ist im Vergleich zur oberen Extremität höher (75,2% vs. 60,4%). Auch bei anderen Autoren zeigte sich eine bessere lokale Kontrolle an der unteren Extremität (86% bzw. 78%) im Vergleich zur oberen Extremität (70% bzw. 52%) [3, S. 205], [5, S. 1053]. Der Unterschied zwischen oberer und unterer Extremität kommt wahrscheinlich dadurch zustande, dass an der unteren Extremität aufgrund der größeren räumlichen Verhältnisse häufiger eine Resektion im Gesunden möglich ist, bzw. an der oberen Extremität weniger radikal reseziert wird, um die differenzierten Funktionen möglichst gut zu erhalten.

In unserem Patientengut mit einer Lokalrezidiv-Häufigkeit von insgesamt 20,2% sind die Malignen Fibrösen Histiocytoome mit einer Häufigkeit von 12,9% unterrepräsentiert. Bei den Liposarkomen traten bei 24,1% der Patienten Lokalrezidive auf.

In der Literatur wird ein Einfluss der Histologie auf die Lokalrezidivrate beschrieben. Bei Gerrand et al. [19, S. 488] traten insgesamt bei 17% der Malignen Fibrösen Histiocytoome

und bei 8% der Liposarkome Lokalrezidive auf. In weiteren Arbeiten von Kaytan et al. [25, S. 412], Khanfir et al. [28, S. 1875], Mundt et al. [40, S. 981] und Ramanathan et al. [45, S. 282] betrug die lokale Kontrolle nach fünf Jahren 53%, 64%, 68% bzw. 34% bei den Malignen Fibrösen Histiozytomen und 88%, 81%, 83% bzw. 74% bei den Liposarkomen. Zagars et al. [65, S. 314], [66, S. 987] publizierte, dass das Maligne Fibröse Histiozytom im Vergleich zu anderen Histologien mit einer schlechten lokalen Kontrolle einhergeht. Dagegen scheint bei Liposarkomen eine gute lokale Kontrolle möglich zu sein, sie ist allerdings vom histologischen Subtyp abhängig. Die gut differenzierten und myxoiden Liposarkome zeigten bei Zagars eine lokale Kontrolle von 92% bzw. 93% nach 10 Jahren, die pleomorphen Liposarkome wiesen dagegen eine lokale Kontrolle von nur 63% auf.

Trotz teils ungünstiger Voraussetzungen wurde sowohl bei den Liposarkomen als auch bei den Malignen Fibrösen Histiozytomen eine gute lokale Kontrolle erreicht. Bei den letztgenannten war unter den oben genannten Voraussetzungen das Risiko für eine Metastasierung hoch. Annähernd die Hälfte dieser Patienten entwickelte auch Metastasen, welche auch überwiegend die Todesursache darstellten. In unserer Untersuchung war die lokale Kontrolle nach Therapie eines Rezidivs genauso gut wie nach Therapie eines erstdiagnostizierten Primärtumors (77,8% vs. 75,4%). Dieses Ergebnis entspricht nicht den bisher in der Literatur publizierten Daten. Auf ein erhöhtes Risiko, bei einem bereits bestehendem Lokalrezidiv ein weiteres Lokalrezidiv zu entwickeln, weisen Ramanathan et al. [45, S. 281] und Zagars et al. [66, S. 987], [64, S. 2535] hin. Als Ursache für unser günstigeres Ergebnis könnte eine erfolgreiche Strahlentherapie diskutiert werden.

In unserer Untersuchung zeigte sich nach fünf Jahren kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit negativen und mit positiven Resektionsrändern in der Lokalrezidivrate für Patienten mit EBRT oder kombinierter RT (23,5% vs. 26%). Auch unter Einschluss der Patienten mit alleiniger IORT oder Neutronen betrug die Rezidivhäufigkeit jeweils nur um 20%. In vielen Arbeiten wird jedoch auf einen Einfluss der Resektionsränder auf die lokale Kontrolle hingewiesen. Bei positiven Rändern zeigte sich eine höhere Lokalrezidivrate als nach negativen Resektionsrändern. Die lokale Kontrollrate betrug in anderen Untersuchungen zwischen 97% und 65% für komplett im Gesunden resezierte Tumoren und zwischen 72% und 38% für Resektionen mit mikro- oder makroskopischen Tumorresten [3, S. 205], [34, S. 649], [42, S. 1418], [45, S. 281], [59, S. 1878], [62, S. 475]. Unsere Behandlungsergebnisse für positive Resektionsränder liegen auf Höhe der günstigsten Literaturdaten. Eine Erklärung liegt in der konsequenten Anwendung höherer Gesamtdosen für Patienten mit positiven Absetzungsrändern und in dem großzügigen Einsatz der IORT.

Unterschieden nach den Behandlungsformen ergab sich nach fünf Jahren in unserem

Patientengut für die Gruppe EBRT eine lokale Kontrolle von 71,1% und für die Gruppe kombinierte RT 85,4%. Zum Einfluss der Strahlentherapie auf die Lokalrezidivrate gibt es differierende Meinungen. Alektiar et al. [4, S. 165] konnte im Patientengut des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center keinen signifikanten Unterschied feststellen, weder ob Patienten eine Strahlenbehandlung erhalten hatten oder nicht, noch in welcher Form die Strahlentherapie appliziert wurde. Er berichtete von einer 5-Jahres-LC von 80% mit RT und 71% ohne RT, bzw. 84% mit EBRT und 73% mit Brachytherapie. In einer anderen Arbeit berichtete er jedoch von einer durch adjuvante Strahlentherapie verbesserten Kontrollrate bei Tumoren mit positiven Resektionsrändern. Patienten, die nur eine Operation und keine adjuvante Strahlentherapie erhalten hatten, wiesen nach fünf Jahren eine lokale Kontrolle von 56% auf. Patienten, die eine adjuvante RT in Form einer EBRT, Brachytherapie oder beidem erhalten hatte, erreichten eine lokale Kontrolle von 74% [5, S. 1053]. Auch in anderen Arbeiten wurde die Verbesserung der lokalen Kontrolle durch eine adjuvante Strahlentherapie beschrieben, vor allem auch für marginale und R1-Resektionen [59, S. 1878].

Zum direkten Vergleich der Effektivität von EBRT gegenüber kombinierter RT liegen bisher keine publizierten Daten vor. Es gibt lediglich die Ergebnisse von Behandlungsserien mit kombinierter Strahlentherapie ohne Vergleichsgruppe wie von Alekhteyar et al. [2, S. 323], Azinovic et al. [7, S. 336], Kretzler et al. [29, S. 368], Oertel et al. [42, S. 1419], Rachbauer et al. [44, S. 485] und van Kampen et al. [56, S. 97], die mit kombinierter Strahlentherapie eine gute lokale Kontrolle erzielten. Die 5-Jahres-LC betrug bei Alekhteyar bei positivem R-Status 90% für EBRT und Brachytherapie und 59% für Brachytherapie alleine. Azinovic berichtet von einer Kontrollrate von 88% für R0- und 57% für R1/2-Tumoren. Bei Kretzler, Oertel und van Kampen betrug die lokale Kontrolle nach fünf Jahren 84%, 78% und 88% nach einer kombinierten RT, wie auch in unserem Kollektiv mit 85,4%. Darüber hinaus bietet unser Kollektiv die Chance eines direkten Vergleichs zwischen den Ergebnissen nach EBRT und kombinierter RT: Obwohl die großen Tumoren > 10 cm in der Gruppe der kombiniert behandelten Patienten überrepräsentiert waren, war die lokale Kontrollrate überlegen, wenn auch bei limitierter Patientenzahl keine Signifikanz erreicht wurde. In der EBRT-Gruppe kamen allerdings auch „obere Extremität“ und „positiver Resektionsstatus“ etwas häufiger vor, was zu dem ungünstigeren Ergebnis bzgl. der lokalen Kontrolle beigetragen haben könnte.

Ein günstiger Einfluss einer höheren Gesamtdosis wurde bereits von Delaney et al. [13, S. 1466], Kepka et al. [26, S. 854] und Zagars und Ballo [62, S. 478] beschrieben, wobei Delaney und Zagars oberhalb einer Dosis von 64 Gy eine bessere lokale Kontrolle beobachteten. Kepka legte eine Grenzdosis von 63 Gy zugrunde. In unserem Patientengut war ebenfalls ein Trend zu einer verbesserten 5-Jahres-LC erkennbar mit 81,1% bei einer Gesamtdosis von > 64 Gy und 70,1% bei niedrigerer Gesamtdosis.

Der Extremitätenerhalt nach fünf Jahren lag in unserer Untersuchung für alle Patienten bei 90,9% ohne signifikanten Unterschied zwischen EBRT (90,6%) und kombinierter RT (91,5%).

In anderen Untersuchungen wurden ähnliche Ergebnisse nach unterschiedlichen Behandlungskonzepten berichtet. Sampo et al. [48, S. 239] erreichte einen Extremitätenerhalt von 91,1% nach einer kombinierten RT. Bei Alektiar et al. [5, S. 1053] war mit einem Behandlungskonzept aus Brachytherapie, EBRT oder beidem ein Extremitätenerhalt von 98,2% bei positiven Resektionsrändern möglich. Nach Operation mit und ohne adjuvante RT wurde in anderen Arbeiten ein Extremitätenerhalt von 80% und 94% beschrieben [25, S. 412], [59, S. 1879].

5.4 Metastasenfreies Überleben und Gesamtüberleben

Da die Einflussgrößen für die Entwicklung von Metastasen und das Gesamtüberleben ähnlich sind und die Metastasierung in engem Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben steht, werden diese beiden Endpunkte im Folgenden gemeinsam betrachtet.

Insgesamt lagen am Ende der Nachbeobachtungszeit bei 41,4% der Patienten Metastasen vor, die aktuarische metastasenfreie Überlebensrate betrug nach fünf Jahren 55,2%.

Von 99 Patienten lebten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 58, während 41 bereits verstorben waren. Nach fünf Jahren betrug die Gesamtüberlebensrate für alle Patienten 61,7%.

In der Literatur variiert die Rate an Metastasenfreiheit nach fünf Jahren zwischen 47% und 72%, das Gesamtüberleben zwischen 62% und 77%, siehe Tab. 37.

Autor	5-Jahres- rate MFS	5-Jahres- rate OS	Anzahl der Patienten
Delaney et al. 2007 [13, S. 1465]	47%	65%	154
Mundt et al. 1995 [40, S. 982]	61%	76%	64
Oertel et al. 2006 [42, S. 1418]	48%	77%	153
Zagars und Ballo 2003 [62, S. 475/476]	72%	69%	775
eigene Daten 2007	55%	62%	99

Tab. 37 Literaturvergleich für Metastasenfreies Überleben (MFS) und Gesamtüberleben (OS) nach 5 Jahren

Die niedrige Gesamtüberlebensrate im eigenen Patientengut hängt offenbar mit einem prognostisch ungünstigen Patientengut hinsichtlich der initialen Stadienverteilung und des Differenzierungsgrads zusammen:

Der aussagekräftigste Prognosefaktor hinsichtlich des metastasenfreien und des Gesamtüberlebens war in unserem Patientengut das AJCC-Stadium. Das 5-Jahres-MFS betrug 100%, 77,7% und 48,2% für Stadium I, II und III und 0% für Stadium IV. Entsprechend zeigte sich nach fünf Jahren ein signifikant schlechteres Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Stadium (100%, 88,7%, 55,8% und 20% für Stadium I, II, III und IV).

Der Einfluss des AJCC-Stadiums auf die Prognose wurde auch bei Kepka et al. [26, S. 855], [27, S. 41] und Delaney et al. [13, S. 1465] beschrieben. Bei Delaney zeigte sich ein 5-Jahres-MFS von 92,3%, 76,4% und 54,8% für Stadium I, II und III und ein 5-Jahres-OS von 92,3%, 79,8% und 52,1% für Stadium I, II und III. In dieser Arbeit waren keine Ergebnisse zum Stadium IV angegeben.

Im direkten Vergleich wird deutlich, dass im eigenen Patientengut für jedes einzelne Stadium ein gleichwertiges bzw. überlegeneres Ergebnis für das Überleben erzielt werden konnte.

Ebenso korrelierte in der vorliegenden Arbeit der Differenzierungsgrad mit der Prognose: Low-grade-Tumoren hatten nach fünf Jahren ein MFS von 92,9%, high-grade-Tumoren 53,8%. Nach fünf Jahren waren von den Patienten mit high-grade-Tumoren tendenziell mehr verstorben als von den Patienten mit low-grade-Tumoren (38,8% vs. 0%).

Auch McKee et al. [36, S. 72] und Khanfir et al. [28, S. 1876] stellten eine Abhängigkeit der Metastasierungshäufigkeit vom Differenzierungsgrad fest. Lediglich Kepka et al. [26, S. 855] fand bezüglich des Gesamtüberlebens bei low- und high-grade-Tumoren keinen Unterschied. In anderen Untersuchungen hatten Patienten mit low-grade-Tumoren jedoch längere Überlebenszeiten [9, S. 133], [13, S. 1462], [16, S. 222], [28, S. 1876], [34, S. 649], [36, S. 72], [39, S. 316], [42, S. 1418], [45, S. 283], [57, S. 183], [59, S. 1878]. So beschrieben Brooks et al. [9, S. 133], Oertel et al. [42, S. 1418] und Virkus et al. [57, S. 183] bei low-grade-Tumoren 5-Jahres-Überlebensraten von 89%, 96% und 79%, bei high-grade-Tumoren dagegen nur bestenfalls 61% wie im eigenen Kollektiv, bzw. 53% und 57%. Auch hierin bestätigt sich, dass im eigenen Patientengut ungünstige Risikofaktoren akkumulierten, für die jedoch im Vergleich zur Literatur bestmögliche Ergebnisse erzielt werden konnten.

In unserem Patientengut traten bei Tumoren > 5 cm tendenziell mehr Metastasen und eine geringere Gesamtüberlebensrate auf als bei Tumoren < 5 cm. Auch Choong et al. [10, S. 194], McKee et al. [36, S. 72], Ramanathan et al. [45, S. 283] und Vraa et al. [59, S. 1878] beschreiben ein geringeres MFS und OS bei großen Tumoren. Dem kann sich Oertel et al. [42, S. 1419] nicht anschließen. Sie konnte keinen signifikanten Einfluss der Tumgröße auf das Überleben feststellen.

Patienten mit Liposarkom erreichten in der vorliegenden Untersuchung ein tendenziell besseres Gesamtüberleben als Patienten mit anderer Histologie. Dies entspricht auch dem Tenor der Literatur: In Arbeiten von Ramanathan et al. [45, S. 281] und Zagars et al. [65, S. 313] zeigten Liposarkome günstige 5-Jahres-Überlebensraten.

Patienten mit Rezidivtumor erreichten in unserer Untersuchung ein tendenziell besseres 5-Jahres-Gesamtüberleben als Patienten mit Primärtumor.

Zum Einfluss dieses Faktors auf das Gesamtüberleben gibt es unterschiedliche Ergebnisse: In einigen Arbeiten war die Überlebensrate bei Rezidivtumoren geringer als bei Primärtumoren [13, S. 1468], [16, S. 222], [57, S. 183]. Moureau-Zabotto et al. [39, S. 316] stellte fest, dass das Überleben erst bei Auftreten eines zweiten Lokalrezidivs signifikant beeinflusst wird. Bei anderen Untersuchungen zeigte sich zwar kein Zusammenhang zwischen Primär- und Rezidivtumor hinsichtlich des Gesamtüberlebens, jedoch hatte der Zeitraum bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs einen signifikanten

Einfluss auf das OS. Ramanathan et al. [45, S. 283] beschreibt einen Zeitraum von ≤ 6 Monaten, Zagars et al. [63, S. 743] von ≤ 12 Monaten, der prognostisch ungünstig ist. Als Ursache für die differierenden Ergebnisse kommt in Frage, dass Metastasen im Median zeitlich früher auftreten als Lokalrezidive. Viele Patienten versterben an der Metastasierung [57, S. 187], nicht am Lokalrezidiv. So ist es denkbar, dass die in unserem Therapiezentrum vorgestellten Patienten mit Primärtumor ein besonders hohes Metastasierungsrisiko aufwiesen, während bei den anderen die Tatsache, ein Lokalrezidiv zu erleben bereits eine Positivselektion darstellte.

Ein günstigeres Ergebnis für das metastasenfreie und Gesamtüberleben fand sich für Tumoren der oberen Extremität bzw. nach Resektion im Gesunden.

Auch bei Gerrand et al. [19, S. 489], Moureau-Zabotto et al. [39, S. 316] und Vraa et al. [59, S. 1878] zeigten Patienten mit Tumoren der oberen Extremität ein besseres Ergebnis. Zum Resektionsstatus gibt es unterschiedliche Meinungen in der Literatur: Laut Trovik et al. [55, S. 713] gibt es keinen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Resektion und der Entwicklung von Metastasen. Die Untersuchung von Fiore et al. [18, S. 115] ergab jedoch, dass das Vorliegen von Tumorresten die Metastasenrate erhöht. In einer anderen Untersuchung fand sich bei solchen Patienten ein reduziertes Gesamtüberleben [9, S. 133].

Im direkten Vergleich von EBRT und kombinierter RT zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Metastasierungshäufigkeit. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei den ausschließlich perkutan bestrahlten Patienten 70,5%, bei den kombiniert bestrahlten Patienten 60,3% und spiegelt am ehesten prognostische Unterschiede im eingehenden Patientengut wider.

Die Datenlage bezüglich der Metastasierungshäufigkeit nach unterschiedlichen Formen der Strahlentherapie ist sehr dürftig. Laut Richter et al. [46, S. 1146] gibt es bei den Behandlungskonzepten Operation vs. Operation mit IORT keinen Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von Metastasen. Zur Behandlung mit EBRT und kombinierter RT gibt es eine Untersuchung von Dubois et al. [15, S. 163] die besagt, dass das MFS nicht mit einer zusätzlichen IORT verbessert werden kann, sondern dass dies mit einer Chemotherapie erreicht werden soll.

Hinsichtlich der Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Behandlungskonzepten mit Strahlentherapie gibt es widersprüchliche Aussagen: Khanfir et al. [28, S. 1877] konnte keine Verbesserung des Überlebens nach einem Behandlungskonzept mit Strahlentherapie feststellen. DeLaney et al. [14, S. 1122] stellte fest, dass das Überleben nach einer präoperativen Strahlentherapie und Chemotherapie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe besser ist. O'Sullivan et al. [43, S. 2239] fand nach präoperativer Strahlentherapie ein etwas besseres Gesamtüberleben als nach postoperativer Strahlentherapie.

5.5 Toxizität

Schwerwiegende Spätschäden treten bei 5 – 10% der Patienten mit Weichteilsarkomen auf, die eine Strahlentherapie erhalten haben [27, S. 42], [65, S. 316], der Zeitraum der Manifestation kann Jahre bis Jahrzehnte nach Abschluss der Behandlung betragen [27, S. 43].

Oftmals ist keine Differenzierung möglich, ob die bestehenden Schäden Folgen der Operation oder der Strahlentherapie oder von beidem sind, vor allem bei tiefer liegenden Geweben. Am häufigsten entwickelt sich eine Fibrose und/oder ein Ödem. Auch pathologische Frakturen können entstehen, bevorzugt auf dem Boden einer vorbestehenden Osteoporose.

Häufiger können Spätfolgen der Strahlentherapie vor allem bei einer Dosis von > 60 Gy und einem großen Bestrahlungsvolumen beobachtet werden [21, S. 317].

Bei Kepka et al. [26, S. 855] traten Komplikationen zudem nach einer Dosis von ≥ 68 Gy früher auf (83% in den ersten drei Jahren) als nach einer geringeren Dosis (33% in drei Jahren).

Typische Spätfolgen an der Haut, jedoch ohne Krankheitswert, sind beispielsweise Hyperpigmentierung, Teleangiektasien und Alopezie. In der Literatur gibt es – wahrscheinlich wegen des fehlenden Krankheitswertes – keine Informationen dazu.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich als Spätfolge der Haut nur eine Alopezie III° mit einer relevanten Häufigkeit von 25,7%. Diese Nebenwirkung war jedoch für die Patienten subjektiv unbedeutend.

Am Bindegewebe sind Fibrose und die Bildung eines Ödems durch die zerstörten Lymphabflusswege eine häufige Nebenwirkung der Strahlentherapie. Meist liegen diese Nebenwirkungen jedoch in geringer Ausprägung vor und bedingen keine sekundären Defizite. Fibrose und Ödem können jedoch in deutlicher Ausprägung durchaus einen Krankheitswert in Form einer eingeschränkten Funktion entwickeln [12, S. 51].

Bei keinem der von uns nachuntersuchten Patienten fand sich mehr als eine gering- bis mäßiggradige Fibrosierung. Ein ausgeprägtes Ödem mit sekundärer Fehlfunktion fand sich in unserer Untersuchung nur bei einem Patienten (2,6%). Somit ist die Entwicklung eines schweren, funktionseinschränkenden Ödems keine häufige Spätfolge der Strahlentherapie, sondern tritt eher in Einzelfällen auf.

Bei Tawfiq et al. [53, S. 426] fand sich eine ausgeprägte Ödembildung sowohl als Folge einer alleinigen IORT sowie einer kombinierten Bestrahlung.

Eine Schädigung der peripheren Nerven durch die Strahlenbelastung kann sich in unterschiedlicher Weise äußern. Typisch ist das sogenannte L'hermitte-Zeichen, bei dem die Patienten nach einer Nervenschädigung ein elektrisierendes Gefühl im betroffenen

Areal verspüren. Häufig sind auch Parästhesien oder Hypästhesien, abgeschwächte Reflexe sowie eine motorische Fehlfunktion. Die schwerste Ausprägung einer peripheren Nervenschädigung stellt die Monoplegie dar.

In der vorliegenden Untersuchung traten bei vier Patienten (11,4%) Spätschäden II° an den peripheren Nerven meist in Form von Parästhesien oder Hypästhesien auf. Daraus ergab sich für die betroffenen Patienten ebenfalls kein Krankheitwert.

In der Arbeit von Moureau-Zabotto et al. [39, S. 317] traten in signifikanter Häufigkeit Missempfindungen nach einer perkutanen Strahlenbehandlung auf. Alektiar et al. [4, S. 166] fand jedoch keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Schädigung peripherer Nerven bei Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten hatten und solchen, die nicht bestrahlt worden waren. Zu diesem Aspekt kann keine Aussage gemacht werden, da in unserer Untersuchung keine Kontrollgruppe ohne Strahlentherapie teilnahm.

Ist der Knochen infolge der Strahlentherapie betroffen, kann sich dies in einem breiten Spektrum äußern: Dies reicht von einer reduzierten Knochendichte bis hin zur Radioosteonekrose und Spontanfrakturen.

In der vorliegenden Untersuchung traten bei vier Patienten pathologische Frakturen als schwerwiegendste Nebenwirkung auf. Fraglich ist jedoch, ob diese im Einzelfall als Spätfolge der Strahlentherapie zu werten sind. Es hatten zwar alle vier Patienten Dosen von 66 bis 75 Gy erhalten. 3 von diesen 4 Frakturen traten jedoch auf, nachdem im Rahmen der Operation am Knochen manipuliert wurde, dabei handelte es sich um Periostabschabungen bis hin zur Resektion von Knochenteilstücken. Ebenso handelte es sich bei 3 der 4 Patienten um Frauen in der Postmenopause. Alektiar et al. [4, S. 165, 166] stellte fest, dass es hinsichtlich der Frakturhäufigkeit zwischen Patienten mit Strahlentherapie und ohne Strahlentherapie nach fünf Jahren keinen signifikanten Unterschied gibt. In anderen Untersuchungen fanden sich bei jeweils 4% der Patienten im Rahmen eines kombinierten Behandlungskonzeptes pathologische Frakturen [3, S. 206] und [7, S. 335]. Bei Livi et al. [33, S. 232] traten nach EBRT mit und ohne Brachytherapie bei 3% der Patienten pathologische Frakturen auf, jedoch alle bei postmenopausalen Frauen > 55 Jahre. Auch Holt et al. [21, S. 317] fand bei Frauen, die älter als 55 Jahre waren, ein erhöhtes Risiko für Frakturen nach Tumorresektion und Strahlentherapie, er stellte auch einen Zusammenhang zwischen Dosis und Frakturhäufigkeit fest. Bei einer Dosis von ≥ 60 Gy traten häufiger Frakturen auf als bei geringerer Dosis.

Gerade bei Weichteilsarkomen an den Extremitäten kann oft nicht vermieden werden, dass ein Gelenk im RT-Feld zu liegen kommt und einer erheblichen Strahlenbelastung ausgesetzt ist. Die Spätfolgen reichen von geringen Funktionseinbußen bis zur völligen Gelenksteife mit komplettem Funktionsverlust.

In unserem Patientengut war die Gelenkbeweglichkeit bei 6 Patienten (17,1%) deutlich eingeschränkt. Bei 4 von diesen Patienten (10,3%) befand sich ein Gelenk im RT-Feld und wurde einer Dosis von 62 – 70 Gy ausgesetzt.

Alektiar et al. [4, S. 166] und Moureau-Zabotto et al. [39, S. 317] stellten fest, dass bei einem Behandlungskonzept mit Strahlentherapie die Gelenksteifigkeit signifikant höher ist als ohne Strahlentherapie (Alektiar: 24% vs. 0%), mäßig bis schwergradig war sie jedoch nur bei wenigen Patienten ausgeprägt. Da das Risiko, bei Gelenkeinschluss im RT-Feld ausgeprägte Funktionseinbußen zu erleiden in der vorliegenden Untersuchung mit über 20% recht hoch ist, ergibt sich die Schlussfolgerung, dass Gelenke – wann immer möglich – von der Strahlentherapie ausgespart bleiben sollten.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich hinsichtlich der Strahlentherapie-Formen kein Zusammenhang mit der Toxizität. Dieser Sachverhalt erlangt Bedeutung, wenn die Gesamtdosis in die Betrachtungen involviert wird. In der Gruppe mit kombinierter RT wurde eine signifikant höhere Dosis appliziert, daraus ergab sich jedoch keine erhöhte Toxizitätsrate. Die Anwendung einer IORT in Kombination mit einer EBRT ermöglicht somit eine Dosiserhöhung, ohne mehr Nebenwirkungen hervorzurufen. Die therapeutische Ratio kann somit verbessert werden.

Auch Azinovic et al. [7, S. 336] spricht von einer Verbesserung der therapeutischen Ratio durch die IORT. Sie ermöglicht im Rahmen einer kombinierten RT eine Verminderung der Toxizität an den dosislimitierenden Geweben. Die Spättoxizität unterschied sich bei Kunos et al. [30, S. 249] bei einem Vergleich von EBRT und kombinierter RT nicht.

Die Dosis hatte jedoch insofern einen Einfluss, als dass bei ≥ 64 Gy tendenziell mehr schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten als nach einer niedrigeren Dosis.

Delaney et al. [13, S. 1468] und Kepka et al. [27, S. 43] konnten keinen Zusammenhang zwischen der applizierten Gesamtdosis und dem Auftreten von Spätschäden erkennen. Dem widersprechen die Ergebnisse einer anderen Arbeit. Dort traten ab einer Gesamtdosis von ≥ 68 Gy signifikant mehr Spätschäden auf als bei einer geringeren Dosis [26, S. 855].

5.6 Funktion und Patientenzufriedenheit

Zur Evaluation der Funktion und Patientenzufriedenheit wurde der Enneking-Score verwendet, der lt. Tawfiq et al. [53, S. 425] und Wada et al. [60, S. 661] ein guter Indikator für die funktionellen Fähigkeiten und die Akzeptanz der Behandlung durch die Patienten ist. Dieser Score wurde für die Evaluation der Funktion nach Tumorrekonstruktion an den Extremitäten entwickelt, ebenso kann er aber auch zur funktionellen Evaluation nach Amputation und Prothesenversorgung verwendet werden [17, S. 242].

In der vorliegenden Untersuchung lag der Funktionserhalt bei Patienten mit EBRT im Median bei 70% und nach kombinierter RT günstiger mit 83%. Insgesamt konnte also in unserem Patientengut ein guter Funktionserhalt erreicht werden. Wiederum zeigte sich ein Vorteil der kombinierten RT, da trotz einer höheren Gesamtdosis, was in der Regel mit mehr Nebenwirkungen und somit einer schlechteren Funktion einhergeht, ein tendenziell besserer Funktionserhalt möglich war.

In der Literatur gibt es unterschiedliche Ergebnisse zum Funktionserhalt nach einem adjuvanten Therapiekonzept: Tawfiq et al. [53, S. 426] konnte unter Verwendung des Enneking-Scores keinen Einfluss der Strahlentherapie auf die Funktion feststellen. Bei Moureau-Zabotto et al. [39, S. 317] hingegen zeigte sich eine eingeschränkte Funktion bei Patienten, die eine EBRT in Kombination mit einer Brachytherapie erhalten hatten im Vergleich mit Patienten, die nur eine Chemotherapie erhalten hatten. In dieser Arbeit war jedoch keine Angabe vorhanden, nach welchen Kriterien die Funktion beurteilt wurde. Bei Azinovic et al. [7, S. 335] und Oertel et al. [42, S. 1419] zeigte sich nach einer kombinierten RT eine gute Funktion ohne Einschränkung des täglichen Lebens bei 77% bzw. 86% der Patienten. Diese Ergebnisse ergaben sich aus den common toxicity criteria, die sich auf das muskuloskelettale System beziehen. In unserem Patientengut zeigte sich eine ausgesprochen hohe Patientenzufriedenheit, sowohl bei der EBRT als auch bei der kombinierten RT: So wurden zum Aspekt der emotionalen Akzeptanz von 78% der Befragten drei oder mehr Punkte vergeben (Skala von 0 – 5, d. h. sie waren zufrieden und würden die Behandlung wieder so durchführen). Dieses Ergebnis spricht dafür, dass die Patienten sich nicht nur fachlich (gutes Outcome, wenig Nebenwirkungen), sondern auch zwischenmenschlich sehr gut betreut gefühlt haben.

In der Untersuchung von Tawfiq et al. [53, S. 426] attestierten dagegen nur 65,6% ihre Zufriedenheit mit dem Behandlungskonzept. Dieses vergleichbar schlechte Ergebnis könnte damit erklärt werden, dass annähernd die Hälfte der Patienten in dieser Untersuchung zusätzlich zu OP und RT eine Chemotherapie erhalten hatten. Möglicherweise war die Emotionale Akzeptanz aufgrund der darunter auftretenden Nebenwirkungen niedriger. Weitere Angaben zur Emotionalen Akzeptanz einer Strahlenbehandlung waren in der Literatur nicht vorhanden.

6 Zusammenfassung

Diese Arbeit wertet die Therapieergebnisse von Patienten mit Weichteilsarkomen der Extremitäten aus, die in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar im Rahmen eines extremitätenerhaltenden interdisziplinären Behandlungskonzeptes strahlentherapeutisch behandelt wurden. Die Wirkung der Strahlentherapie, und speziell der Einfluss einer IORT, wurde anhand des Verlaufs der Tumorerkrankung und die Nebenwirkungen anhand von Spätfolgen und Funktionserhalt evaluiert.

In den Jahren 1995 bis 2005 wurden 99 Patienten behandelt, darunter 51 Männer und 48 Frauen, im Median 58 Jahre alt (11 bis 87 Jahre). Eingeschlossen wurden 71 Primärtumore und 28 Rezidive, lokalisiert an der oberen bzw. unteren Extremität bei 17 bzw. 82 Patienten. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um große (im Median 9,5 cm, 75% > 5 cm), schlecht differenzierte Tumore (86% high-grade), die meist nur mit einem knappen Sicherheitssaum reseziert werden konnten (nur 12% \geq 5 mm). Bei sechs Patienten lag eine strahlentherapeutische Vorbehandlung mit einer medianen Dosis von 55,2 Gy (45 – 64 Gy) vor.

46 Patienten wurden postoperativ perkutan bestrahlt, mit einer medianen Gesamtdosis von 60 Gy (10,8 – 70 Gy). Bei einem Patienten fand die perkutane Strahlentherapie präoperativ mit einer Dosis von 50 Gy statt. Bei 41 Patienten wurde ein kombiniertes Behandlungskonzept aus perkutaner und intraoperativer Strahlentherapie durchgeführt. Es wurden im Median 54 Gy (45 – 65,4 Gy) perkutan und 15 Gy intraoperativ (10 – 15 Gy) appliziert. Neun Patienten erhielten – meist aufgrund einer systemischen Metastasierung – ausschließlich eine intraoperative Strahlentherapie. Die Dosis für diese Patienten betrug im Median 15 Gy (14 – 15 Gy). Eine Neutronenbehandlung wurde bei zwei Patienten mit Vorbelastung \geq 60 Gy und marginaler bzw. intraläsionaler Resektion angewandt.

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 39,6 Monate (range 4,7 – 134,7 Monate). Es traten 20 Lokalrezidive auf nach einem medianen Intervall von 20,8 Monaten. Die lokale Kontrollrate nach fünf Jahren betrug für alle Patienten 73,5%; 71,1% für EBRT und 85,4% für kombinierte RT. Keine der untersuchten tumor- oder therapieassoziierten Einflussgrößen erwies sich als signifikant für die lokale Kontrolle. Tumorsitz an der oberen Extremität, Tumorgröße > 10 cm und Gesamtdosis < 64 Gy waren tendenziell ungünstig. Der Extremitätenerhalt war bei 90,7% der Patienten möglich.

Bei insgesamt 41 metastasierten Patienten (acht bei Diagnosestellung, 33 im Verlauf nach median 12,7 Monaten) betrug die metastasenfremde Überlebensrate nach fünf Jahren für alle Patienten 55,2%. Signifikanten Einfluss darauf hatten das AJCC-Stadium, der Differenzierungsgrad (aktuarisch) und eine Tumorgöße > 5 cm (crude). Der Unterschied zwischen der Metastasenfremde nach EBRT und kombinierter RT war mit 67,8% bzw. 57,7% nicht signifikant.

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug für alle Patienten 61,7%. Es wurden 41 Todesfälle nach median 26 Monaten beobachtet, davon 31 sicher tumorbedingt. Auch darauf hatte das AJCC-Stadium (aktuarisch) und die Differenzierung (crude) einen signifikanten Einfluss, ein günstiger Trend zeigte sich bei kleiner Tumorgöße, Vorliegen eines Rezidivtumors sowie für die Subgruppe der Liposarkome. EBRT und kombinierte RT unterschieden sich mit einer Gesamtüberlebensrate von 74,7% bzw. 63,5% nicht signifikant.

39 Patienten konnten im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung hinsichtlich der Spätfolgen und der Funktion untersucht werden. Es traten wenige schwerwiegende Spätfolgen der Strahlentherapie auf, diese waren am ehesten bei einer Dosis > 64 Gy zu finden. Patienten mit kombinierter RT wiesen trotz signifikant höherer Dosis nicht mehr Spätfolgen auf als Patienten mit EBRT.

Der mediane Funktionserhalt betrug für alle nachuntersuchten Patienten 73,3%. Die mediane Funktion war bei Patienten mit kombinierter RT mit 83% besser als bei Patienten mit EBRT (70%), jedoch nicht signifikant. Beide Therapieformen wurden vergleichbar gut akzeptiert.

Die IORT in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie kann somit in der extremitätenerhaltenden Behandlung von Weichteilsarkomen empfohlen werden, da sie im Vergleich zur alleinigen EBRT eine Dosisescalation bei vergleichbar guter Verträglichkeit erlaubt mit der Chance einer verbesserten lokalen Kontrolle.

7 Literaturverzeichnis

1. Alderman, AK, Kim, HM, Kotsis, SV, Chung, KC: Upper-extremity sarcomas in the United States: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database, 1973-1998. *J Hand Surg [Am]* 2003, 28(3):511-518.
2. Alekhteyar, KM, Leung, DH, Brennan, MF, Harrison, LB: The effect of combined external beam radiotherapy and brachytherapy on local control and wound complications in patients with high-grade soft tissue sarcomas of the extremity with positive microscopic margin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996, 36(2):321-324.
3. Alektiar, KM, Brennan, MF, Singer, S: Influence of site on the therapeutic ratio of adjuvant radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 63(1):202-208.
4. Alektiar, KM, McKee, AB, Jacobs, JM, McKee, BJ, Healey, JH, Brennan, MF: Outcome of primary soft tissue sarcoma of the knee and elbow. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, 54(1):163-169.
5. Alektiar, KM, Velasco, J, Zelefsky, MJ, Woodruff, JM, Lewis, JJ, Brennan, MF: Adjuvant radiotherapy for margin-positive high-grade soft tissue sarcoma of the extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 48(4):1051-1058.
6. Anwar, SF, Bashir, EA: Management and outcome of extremity soft tissue sarcomas. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004, 14(8):474-477.
7. Azinovic, I, Martinez Monge, R, Javier Aristu, J, Salgado, E, Villafranca, E, Fernandez Hidalgo, O, Amillo, S, San Julian, M, Villas, C, Manuel Aramendia, J et al: Intraoperative radiotherapy electron boost followed by moderate doses of external beam radiotherapy in resected soft-tissue sarcoma of the extremities. *Radiother Oncol* 2003, 67(3):331-337.
8. Borggreve, J. Kniegelenkersatz durch das in der Beinlängsachse um 180° gedrehte Fußgelenk. *Arch Orthop Trauma Surg* 1930, 28:175 - 178.
9. Brooks, AD, Bowne, WB, Delgado, R, Leung, DH, Woodruff, J, Lewis, JJ, Brennan, MF: Soft tissue sarcomas of the groin: diagnosis, management, and prognosis. *J Am Coll Surg* 2001, 193(2):130-136.
10. Choong, PF, Petersen, IA, Nascimento, AG, Sim, FH: Is radiotherapy important for low-grade soft tissue sarcoma of the extremity? *Clin Orthop Relat Res* 2001(387):191-199.
11. Coindre, JM, Terrier, P, Guillou, L, Le Doussal, V, Collin, F, Ranchere, D, Sastre, X, Vilain, MO, Bonichon, F, N'Guyen Bui, B: Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001, 91(10):1914-1926.

LITERATURVERZEICHNIS

12. Davis, AM, O'Sullivan, B, Turcotte, R, Bell, R, Catton, C, Chabot, P, Wunder, J, Hammond, A, Benk, V, Kandel, R et al: Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus post-operative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005, 75(1):48-53.
13. Delaney, TF, Kepka, L, Goldberg, SI, Hornicek, FJ, Gebhardt, MC, Yoon, SS, Springfield, DS, Raskin, KA, Harmon, DC, Kirsch, DG et al: Radiation therapy for control of soft-tissue sarcomas resected with positive margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, 67(5):1460-1469.
14. DeLaney, TF, Spiro, IJ, Suit, HD, Gebhardt, MC, Hornicek, FJ, Mankin, HJ, Rosenberg, AL, Rosenthal, DI, Miryousefi, F, Ancukiewicz, M et al: Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 56(4):1117-1127.
15. Dubois, JB, Debrigode, C, Hay, M, Gely, S, Rouanet, P, Saint-Aubert, B, Pujol, H: Intra-operative radiotherapy in soft tissue sarcomas. *Radiother Oncol* 1995, 34(2):160-163.
16. Eilber, FC, Rosen, G, Nelson, SD, Selch, M, Dorey, F, Eckardt, J, Eilber, FR: High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Ann Surg* 2003, 237(2):218-226.
17. Enneking, WF, Dunham, W, Gebhardt, MC, Malawar, M, Pritchard, DJ: A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res* 1993(286):241-246.
18. Fiore, M, Casali, PG, Miceli, R, Mariani, L, Bertulli, R, Lozza, L, Collini, P, Olmi, P, Mussi, C, Gronchi, A: Prognostic effect of re-excision in adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 2006, 13(1):110-117.
19. Gerrand, CH, Bell, RS, Wunder, JS, Kandel, RA, O'Sullivan, B, Catton, CN, Griffin, AM, Davis, AM: The influence of anatomic location on outcome in patients with soft tissue sarcoma of the extremity. *Cancer* 2003, 97(2):485-492.
20. Gutierrez, JC, Perez, EA, Franceschi, D, Moffat, FL, Jr., Livingstone, AS, Koniaris, LG: Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry. *J Surg Res* 2007, 141(1):105-114.
21. Holt, GE, Griffin, AM, Pintilie, M, Wunder, JS, Catton, C, O'Sullivan, B, Bell, RS: Fractures following radiotherapy and limb-salvage surgery for lower extremity soft-tissue sarcomas. A comparison of high-dose and low-dose radiotherapy. *J Bone Joint Surg Am* 2005, 87(2):315-319.
22. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, Murray, T, Xu, J, Thun, MJ: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007, 57(1):43-66.
23. Junginger, T, Kettelhack, C, Schonfelder, M, Saeger, HD, Rieske, H, Krummenauer, F, Hermanek, P: [Therapeutic strategies in malignant soft tissue tumors. Results of the soft tissue tumor register study of the Surgical Oncology Working Group]. *Chirurg* 2001, 72(2):138-148.

LITERATURVERZEICHNIS

24. Karakousis, CP, Zografos, GC: Radiation therapy for high grade soft tissue sarcomas of the extremities treated with limb-preserving surgery. *Eur J Surg Oncol* 2002, 28(4):431-436.
25. Kaytan, E, Yaman, F, Cosar, R, Eralp, Y, Saip, P, Darendeliler, E: Prognostic factors in localized soft-tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 2003, 26(4):411-415.
26. Kepka, L, DeLaney, TF, Suit, HD, Goldberg, SI: Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 63(3):852-859.
27. Kepka, L, Suit, HD, Goldberg, SI, Rosenberg, AE, Gebhardt, MC, Hornicek, FJ, Delaney, TF: Results of radiation therapy performed after unplanned surgery (without re-excision) for soft tissue sarcomas. *J Surg Oncol* 2005, 92(1):39-45.
28. Khanfir, K, Alzieu, L, Terrier, P, Le Pechoux, C, Bonvalot, S, Vanel, D, Le Cesne, A: Does adjuvant radiation therapy increase loco-regional control after optimal resection of soft-tissue sarcoma of the extremities? *Eur J Cancer* 2003, 39(13):1872-1880.
29. Kretzler, A, Molls, M, Gradinger, R, Lukas, P, Steinau, HU, Wurschmidt, F: Intraoperative radiotherapy of soft tissue sarcoma of the extremity. *Strahlenther Onkol* 2004, 180(6):365-370.
30. Kunos, C, Colussi, V, Getty, P, Kinsella, T: Intraoperative electron radiotherapy for extremity sarcomas does not increase acute or late morbidity. *Clin Orthop Relat Res* 2006, 446:247-252.
31. Lazzaro, G, Lazzari, R, Pelosi, G, De Pas, T, Mariani, L, Mazzarol, G, Sances, D, Tosti, G, Baldini, F, Mosconi, M et al: Pulsed dose-rate perioperative interstitial brachytherapy for soft tissue sarcomas of the extremities and skeletal muscles of the trunk. *Ann Surg Oncol* 2005, 12(11):935-942.
32. Le Pechoux, C, Pautier, P, Delannes, M, Bui, BN, Bonichon, F, Bonvalot, S, Chevalier-Place, A, Coindre, JM, Le Cesne, A, Morice, P et al: [Clinical practice guidelines: 2006 update of recommendations for the radiotherapeutic management of patients with soft tissue sarcoma (sarcoma of the extremity, uterine sarcoma and retroperitoneal sarcoma)]. *Cancer Radiother* 2006, 10(4):185-207.
33. Livi, L, Santoni, R, Paiar, F, Bastiani, P, Beltrami, G, Caldora, P, Capanna, R, De Biase, P, Detti, B, Fondelli, S et al: Late treatment-related complications in 214 patients with extremity soft-tissue sarcoma treated by surgery and postoperative radiation therapy. *Am J Surg* 2006, 191(2):230-234.
34. Mack, LA, Crowe, PJ, Yang, JL, Schachar, NS, Morris, DG, Kurien, EC, Temple, CL, Lindsay, RL, Magi, E, DeHaas, WG et al: Preoperative chemoradiotherapy (modified Eilber protocol) provides maximum local control and minimal morbidity in patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2005, 12(8):646-653.
35. Massi, D, Beltrami, G, Mela, MM, Pertici, M, Capanna, R, Franchi, A: Prognostic factors in soft tissue leiomyosarcoma of the extremities: a retrospective analysis of 42 cases. *Eur J Surg Oncol* 2004, 30(5):565-572.

LITERATURVERZEICHNIS

36. McKee, MD, Liu, DF, Brooks, JJ, Gibbs, JF, Driscoll, DL, Kraybill, WG: The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma. *J Surg Oncol* 2004, 85(2):68-76.
37. Milbeo, Y, Kantor, G, Laharie, H, Lagarde, P, Stoeckle, E, Bonichon, F, Thomas, L, Brouste, V, Bui, BN: [Adjuvant radiation therapy for soft tissue sarcoma of the extremities: analysis of local control according to volume and dose]. *Cancer Radiother* 2005, 9(5):293-303.
38. Mollabashy, A, Virkus, WW, Zlotecki, RA, Berrey, BH, Scarborough, MT: Radiation therapy for low-grade soft tissue sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2002(397):190-195.
39. Moureau-Zabotto, L, Thomas, L, Bui, BN, Chevreau, C, Stockle, E, Martel, P, Bonneville, P, Marques, B, Coindre, JM, Kantor, G et al: Management of soft tissue sarcomas (STS) in first isolated local recurrence: a retrospective study of 83 cases. *Radiother Oncol* 2004, 73(3):313-319.
40. Mundt, AJ, Awan, A, Sibley, GS, Simon, M, Rubin, SJ, Samuels, B, Wong, W, Beckett, M, Vijayakumar, S, Weichselbaum, RR: Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: clinical and radiobiological results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 32(4):977-985.
41. Noel, G, Feuvret, L, Ferrand, R, Mazeron, JJ: [Treatment with neutrons: hadrontherapy part II: physical basis and clinical experience]. *Cancer Radiother* 2003, 7(5):340-352.
42. Oertel, S, Treiber, M, Zahlten-Hinguranage, A, Eichin, S, Roeder, F, Funk, A, Hensley, FW, Timke, C, Niethammer, AG, Huber, PE et al: Intraoperative electron boost radiation followed by moderate doses of external beam radiotherapy in limb-sparing treatment of patients with extremity soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, 64(5):1416-1423.
43. O'Sullivan, B, Davis, AM, Turcotte, R, Bell, R, Catton, C, Chabot, P, Wunder, J, Kandel, R, Goddard, K, Sadura, A et al: Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002, 359(9325):2235-2241.
44. Rachbauer, F, Sztankay, A, Kreczy, A, Sununu, T, Bach, C, Nogler, M, Krismer, M, Eichberger, P, Schiestl, B, Lukas, P: High-dose-rate intraoperative brachytherapy (IOHDR) using flab technique in the treatment of soft tissue sarcomas. *Strahlenther Onkol* 2003, 179(7):480-485.
45. Ramanathan, RC, A'Hern, R, Fisher, C, Thomas, JM: Prognostic index for extremity soft tissue sarcomas with isolated local recurrence. *Ann Surg Oncol* 2001, 8(4):278-289.
46. Richter, Treiber, M, Wannenmacher, M, Bernd, L: [Intraoperative radiotherapy as part of the treatment concept of soft tissue sarcomas]. *Orthopade* 2003, 32(12):1143-1150.
47. Entwicklung der Überlebensraten von Krebspatienten in Deutschland. Herausgeber: Robert-Koch-Institut [http://www.rki.de/cIn_048/nn_203954/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Ueberlebensraten/bindegewebe__weichteile,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/bindegewebe_weichteile.pdf]



48. Sampo, M, Tarkkanen, M, Huuhtanen, R, Tukiainen, E, Bohling, T, Blomqvist, C: Impact of the smallest surgical margin on local control in soft tissue sarcoma. *Br J Surg.* 2008 Feb;95(2):237-43.
49. Schoenfeld, GS, Morris, CG, Scarborough, MT, Zlotecki, RA: Adjuvant radiotherapy in the management of soft tissue sarcoma involving the distal extremities. *Am J Clin Oncol* 2006, 29(1):62-65.
50. Strander, H, Turesson, I, Cavallin-Stahl, E: A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. *Acta Oncol* 2003, 42(5-6):516-531.
51. Suit HD, Spiro I: Role of radiation in the management of adult patients with sarcoma of soft tissue. *Semin Surg Oncol.* 1994 Sep-Oct;10(5):347-56.
52. Taeger, G, Ruchholtz, S, Schutte, J, Nast-Kolb, D: [Diagnostics and treatment strategies for soft tissue sarcomas]. *Unfallchirurg* 2004, 107(7):601-615.
53. Tawfiq, N, Lagarde, P, Stockle, E, Thomas, L, Bui, BN, Kantor, G: [Conservative treatment of extremity soft tissue sarcomas. Functional evaluation using LENT-SOMA scales and Enneking scoring]. *Cancer Radiother* 2000, 4(6):421-427.
54. Toro, JR, Travis, LB, Wu, HJ, Zhu, K, Fletcher, CD, Devesa, SS: Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer* 2006, 119(12):2922-2930.
55. Trovik, CS, Bauer, HC, Alvegard, TA, Anderson, H, Blomqvist, C, Berlin, O, Gustafson, P, Saeter, G, Walloe, A: Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Eur J Cancer* 2000, 36(6):710-716.
56. van Kampen, M, Eble, MJ, Lehnert, T, Bernd, L, Jensen, K, Hensley, F, Krempien, R, Wannemacher, M: Correlation of intraoperatively irradiated volume and fibrosis in patients with soft-tissue sarcoma of the extremities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, 51(1):94-99.
57. Virkus, WW, Mollabashy, A, Reith, JD, Zlotecki, RA, Berrey, BH, Scarborough, MT: Preoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 2002(397):177-189.
58. Vraa, S, Keller, J, Nielsen, OS, Jurik, AG, Jensen, OM: Soft-tissue sarcoma of the thigh: surgical margin influences local recurrence but not survival in 152 patients. *Acta Orthop Scand* 2001, 72(1):72-77.
59. Vraa, S, Keller, J, Nielsen, OS, Sneppen, O, Jurik, AG, Jensen, OM: Prognostic factors in soft tissue sarcomas: the Aarhus experience. *Eur J Cancer* 1998, 34(12):1876-1882.
60. Wada, T, Kawai, A, Ihara, K, Sasaki, M, Sonoda, T, Imaeda, T, Yamashita, T: Construct validity of the Enneking score for measuring function in patients with malignant or aggressive benign tumours of the upper limb. *J Bone Joint Surg Br* 2007, 89(5):659-663.

LITERATURVERZEICHNIS

61. Wylie, JP, O'Sullivan, B, Catton, C, Gutierrez, E: Contemporary radiotherapy for soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol* 1999, 17(1):33-46.
62. Zagars, GK, Ballo, MT: Significance of dose in postoperative radiotherapy for soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 56(2):473-481.
63. Zagars, GK, Ballo, MT, Pisters, PW, Pollock, RE, Patel, SR, Benjamin, RS: Prognostic factors for disease-specific survival after first relapse of soft-tissue sarcoma: analysis of 402 patients with disease relapse after initial conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 57(3):739-747.
64. Zagars, GK, Ballo, MT, Pisters, PW, Pollock, RE, Patel, SR, Benjamin, RS, Evans, HL: Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 225 patients. *Cancer* 2003, 97(10):2530-2543.
65. Zagars, GK, Goswitz, MS, Pollack, A: Liposarcoma: outcome and prognostic factors following conservation surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996, 36(2):311-319.
66. Zagars, GK, Mullen, JR, Pollack, A: Malignant fibrous histiocytoma: outcome and prognostic factors following conservation surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996, 34(5):983-994.

8 Anhang

8.1 Faxanfrage Hausarzt

	Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München Anstalt des öffentlichen Rechts	
Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls		
<small>Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München</small>		Briefanschrift: 81664 München Telefon: (089) 41 40-45 00-02 Telefax: (089) 41 40-48 82 E-mail: Klinik-fuer-Strahlentherapie@ lrz.tu-muenchen.de Internet: www.radonc.med.tu-muenchen.de
		Auskunft erteilt: OÄ Dr. B. Röper
		Telefon: (089) 41 40- 0 (anfunken lassen)

Dr.

Sehr geehrte(r) Fr./Hr. Dr.

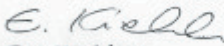


im Namen der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar, TU München, soll eine Untersuchung bzgl. der Behandlungsergebnisse (Effektivität und Nebenwirkungen/Spätfolgen) einer Strahlentherapie bei Patienten mit Weichteilsarkom der Extremitäten erfolgen.

Unsere Anfrage betrifft die/den gemeinsame(n) Patientin/en

Wir bitten Sie um die Beantwortung der folgenden Fragen (s. nächste Seite). Auch für die Übermittlung von Ihnen vorliegenden Briefen oder Befunden sind wir Ihnen sehr dankbar (Fax: 089-4140-4300).

Vielen Dank für Ihre Hilfe.

Mit freundlichen Grüßen

 Eva Kächler Doktorandin	 Dr. med. B. Röper Oberärztin	 Prof. Dr. M. Molls Direktor der Klinik
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Strahl. 6

Rückfax an 089-4140-4300 z. Hd. Frau Eva Kächler - Vielen Dank!
Betrifft Pat.:

Kommt die Patientin/der Patient regelmäßig in Ihre Praxis? Ja Nein
Wann zuletzt?

Ist bei dem Patienten ein Lokalrezidiv/Lymphknotenrezidiv aufgetreten? Ja Nein
Wenn ja, wann?
Wie wurde therapiert?

Ist eine Metastasierung aufgetreten? Ja Nein
Wenn ja, wann?
In welchem Organ?
Wie wurde therapiert?

Sind Ihnen Spätfolgen der Strahlenbehandlung bekannt geworden? Ja Nein
Wenn ja, seit wann?
Welche?
Wie wurde therapiert?

Ist die Patientin/der Patient inzwischen verstorben? Ja Nein
Wenn ja, wann?

Sonstiges:

Praxisstempel:

8.2 Fragebogen Nachuntersuchung

ANAMNESE

Datum:

Name:

Geboren:

Tumorlokalisation:

Histologie:

IORT:

Allgemeinzustand:

Karnofsky-Index:

Tumorspezifische Anamnese:

Lokalrezidiv: wo? wann?

Metastasen: wo? wann?

LK-Metastasen: wo? wann?

OP's: wo? wann?

Bemerkung:

Bestrahlung: wo? wann?

Lokalisation: Dosis:

Bemerkung:

Nachsorge: wo? wie oft?

wann zuletzt?

Bildgebung: MRT Röntgen-Thorax

ANHANG

RTOG/EORTC-Toxizitätskriterien, LENT-SOMA-Score

Rosa=freie Kriterien, blau=RTOG/EORTC, gelb=LENT-SOMA

Toxizität/Grad	0	1 = gering/leicht	2 = mäßig/deutlich	3 = stark/ausgeprägt	4 = lebensbedrohlich	Heutiger Stand	Seit wann
Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) (1, RTOG)	Normal: KI 90–100 %	Gering geminderte Leistungskraft: voll ambulant, noch zu leichter Arbeit fähig; KI 70–80%	Deutlich geminderte Leistungskraft; tags > 50% aus dem Bett; meist Selbstversorgung; arbeitsunfähig; KI 50–60%	Stark geminderte Leistungskraft; tags > 50% bettlägerig; kaum Selbstversorgung; pflegebedürftig; KI 30–40%	Lebensbedrohlicher Zustand, ständig bettlägerig und voll pflegebedürftig; KI < 30%	Grad	
Hautschuppung, Rauheit (38)	–	Vorhanden, asymptomatisch	Symptomatisch	Ständige Pflege notwendig	–	Grad	
Gefühlsstörung (38)		Hypersensibilität/Juckreiz	Zeitweilig Schmerzen	Dauerhaft Schmerzen	Behindernde Fehlfunktion	Grad	
Knochen (15, RTOG)	Normal	Keine Symptome; keine Wachstumsverzögerung; (gering) reduzierte Knochendichte	Mäßige Schmerzen oder Spannungsgefühl; (mäßige) Wachstumsstörungen; irreguläre Knochen-sklerosierung	Ausgeprägte Schmerzen oder Spannungsgefühl; völliger Wachstumsstillstand; dichte Knochen-sklerosierung	Nekrose bzw. Osteoradionekrose; Spontanfraktur	Grad	
Gelenkbeweglichkeit (36)	–	Steifheit bei Sport/Freizeit	Steifheit bei Arbeit/Beruf	Steifheit bei Alltagstätigkeit	Völlige Fixation, Nekrose	Grad	
Funktion (33, 36)	–	Beeinträchtigung der sportlichen Aktivitäten	Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit	Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten	Vollständiger Funktionsverlust	Grad	
Sensorik (34)	–	Gelegentlich Parästhesien und Hyperästhesien	Zeitweilig auftretende Parästhesien	Dauerhafte Parästhesien	Vollständiges Fehlen sensorischer Information	Grad	
Motorik (34)	–	Gelegentlich motorische Lähmung	Kraft < 50% gemindert	Kraft ≥ 50% gemindert	Komplette motorische Lähmung	Grad	
Kraft (34)	–	–	Feststellbare Schwäche	Dauerhafte Schwäche	Lähmung	Grad	
Schmerzen (33, 34, 36)	–	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und quälend	Grad	

UNTERSUCHUNG

Palpationsbefund ehem. Tumorbett:

Palpationsbefund reg. Lymphknoten:

ANHANG

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Heutiger Stand	Seit wann?
Alopezie (38)	–	Ausdünnend	Fleckig, dauerhaft	Vollständig, dauerhaft	–	Grad	
Änderung der Pigmentierung (38)	–	Vorübergehend, geringfügig	Dauerhaft, deutlich	–	–	Grad	
Teleangiektasie (38)	–	Gering	Mäßig, < 50%	Massiv, > 50%	–	Grad	
Fibrose/Narbe (38)	–	Vorhanden, asymptomatisch	Symptomatisch	Sekundäre Fehlfunktion	Völliger Funktionsausfall	Grad	
Atrophie/Kontraktion (Einsenkung, Vertiefung) (38)	–	Vorhanden, asymptomatisch	Symptomatisch < 10%	Sekundäre Fehlfunktion, 10–30%	Völliger Funktionsausfall, > 30%	Grad	
Ulkus/Nekrose (36, 38)	–	Nur epidermal	Dermal	Subkutan	Freiliegender Knochen, Fistelbildung	Grad	
Haut (3, RTOG)	normal	Geringe Atrophie, Pigmentveränderungen; geringer Haarausfall	Flächige Atrophie, mäßige Teleangiektasie (≤ 50%); vollständiger Haarverlust	Ausgeprägte Atrophie, ausgeprägte Teleangiektasie (> 50%)	Ulzeration, Nekrose (operative Therapie nötig)	Grad	
Ödem (33, 38)	–	Vorhanden, asymptomatisch	Symptomatisch	Sekundäre Fehlfunktion	Völliger Funktionsausfall	Grad	
Extremitätenumfang		Re /	Li /	(= mittig/distal)*1			
Unterhaut (3, RTOG)	normal	Geringe asymptomatische Fibrose, ohne Kontraktur; gering reduziertes subkutanes Fettgewebe	Mäßige, asymptomatische Fibrose mit ≤ 10% linearer Kontraktur; mäßig reduziertes subkutanes Fettgewebe	Ausgeprägte symptomatische Fibrose mit > 10% linearer Kontraktur; stark reduziertes subkutanes Fettgewebe	Ulzeration, Nekrose (operative Therapie nötig)	Grad	
Mobilität und Extremitätenfunktion *2 (33)	–	Vorhanden, asymptomatisch	Symptomatisch	Sekundäre Fehlfunktion	Keine Mobilität, völlige Gelenksteifheit	Grad	
Gelenkbeweglichkeit (36)	–	< 10 % Einschränkung	10–30% Einschränkung	30–80% Einschränkung	> 80% Einschränkung	Grad	
Aktiver/passiver Bewegungsumfang (Flexion-0-Extension)		Aktiv	Passiv	Gelenk:			

ANHANG

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Heutiger Stand	Seit wann?
Gelenk (16, RTOG)	Normal	Geringe Gelenksteife; geringe Funktions-einbußen	Mäßige Gelenksteife; zeitweilige oder mäßige Gelenkschmerzen; mäßige Funktions-einbußen	Ausgeprägte Gelenksteife; ausgeprägte Gelenkschmerzen mit ausgeprägten Funktions-einbußen	Nekrose; vollständige Gelenksteife (Ankylose mit Funktionsverlust)	Grad	
Kraftgrad				Bewegung:			
Motorische Fehlfunktion (34)	–	< 20% Minderung	20–30% Minderung	> 30–50% Minderung	> 50 % Minderung	Grad	
Sensorische Fehlfunktion (34)	–	Parästhesien	Vibrationsempfinden vermindert	–	–	Grad	
Reflexe (34)	–	Abgeschwächte tiefe Sehnenreflexe	Fehlende tiefe Sehnenreflexe	Verminderte Schmerzreflexe auf Nadelstiche	Vollständige Anästhesie	Grad	
Periphere Nerven (18, RTOG)	Normal	Diskretes L'hermitte-Zeichen (Parästhesien; reduzierte Reflexe)	Ausgeprägtes L'hermitte-Zeichen (mit Parästhesien oder Muskelschwäche)	Objektive (segmentale) neurologische Ausfälle (mit Parästhesien oder Paresen)	Monoplegie	Grad	
Fraktur (36)	–	–	–	Inkomplette Fraktur, Sequesterbildung	Komplette Fraktur	Grad	

*1 mittig = Mitte der Längsausdehnung d. Bestrahlungsfeldes

distal = distal d. Bestrahlungsfeldes in der max. Ausdehnung d. Extremität

*2 Klassifikation von Fibrose/Atrophie/Kontraktur aus LENT-SOMA (33) nicht praktikabel, daher nicht aufgeführt

ANHANG

Behandlung

LENT SOMA Score

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Heutiger Stand	Seit wann?
Trockenheit, Gefühlsstörungen, Ulkus, Fibrose/Narbe der Haut (38)	–	Zeitweilige medikamentöse Therapie	Ständige medikamentöse Therapie	Chirurgische Maßnahmen	Grad	
Schmerzen (33, 34, 36)	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie	Grad	
Ödem (33, 38)	–	Stützstrümpfe/ Stützverband	Medikamentöse Therapie	Chirurgische Maßnahmen	Grad	
Mobilität, allg. Funktion (33, 36)	Gelegentlich Physiotherapie	Zeitweilig Physiotherapie	Dauerhaft Physiotherapie oder medikamentöse Therapie	Chirurgische Maßnahmen	Grad	
Fibrose (33)	Gelegentlich Physiotherapie	Zeitweilig Physiotherapie	–	Chirurgische Maßnahmen	Grad	
Atrophie (33)	–	Zeitweilig Physiotherapie	–	Chirurgische Maßnahmen	Grad	
Motorische Fehlfunktion (34)	–	–	Physikalische oder medikamentöse Therapie	Chirurgische Maßnahmen	Grad	
Sensorische Fehlfunktion (34)	–	–	Physikalische oder medikamentöse Therapie	Chirurgische Maßnahmen	Grad	
Gelenk-beweglichkeit (36)	Gelegentlich Physiotherapie	Intensive Physiotherapie	Chirurgische Korrektur	–	Grad	

8.3 Funktionale Evaluation nach Enneking

Auswertung:

Summe der Werte dividiert durch die maximal mögliche Summe (Anzahl der ausgefüllten Kriterien x 5) multipliziert mit 100 = %-Rate

Allgemeine Kriterien

Schmerz

Wert	Bewertung	Einschätzung
5	Kein Schmerz	Keine Medikation
4	Geringfügiger Schmerz	Keine Medikation
3	Geringer Schmerz/kaum belastend	Nicht-Opioide-Analgetika
2	Mittlerer Schmerz	Nicht-Opioide-Analgetika
1	Gerade noch erträglich/zeitweilig belastend	Zeitweilig Opioide
0	Schwer/andauernd belastend	Dauergabe von Opioiden

Funktion

Wert	Bewertung	Einschätzung
5	Keine Einschränkung	Volle Funktionsfähigkeit
4	Zeitweilige Einschränkung	Volle Funktionsfähigkeit
3	Einschränkung der Freizeitaktivitäten	Gering eingeschränkte Funktionsfähigkeit
2	Zeitweise Einschränkung der beruflichen Aktivitäten	Gering eingeschränkte Funktionsfähigkeit
1	Teilweise berufsunfähig	Stark eingeschränkte Funktionsfähigkeit
0	Berufsunfähig	Komplett funktionsunfähig

Untere Extremität

Gehhilfen

Wert	Bewertung	Einschätzung
5	Keine	Keine Hilfe nötig
4	Zeitweise Stütze	Gelegentliche Nutzung einer Stütze
3	Stütze	Meistens mit einer Stütze
2	Zeitweise Unterarmgehilfe	Gelegentliche Nutzung einer Unterarmgehilfe
1	Eine Unterarmgehilfe	Meistens Nutzung einer Unterarmgehilfe
0	Zwei Unterarmgehilfen	Immer zwei Unterarmgehilfen

Gehfähigkeit

Wert	Bewertung	Einschätzung
5	Uneingeschränkt	Wie vor der OP
4	Gering eingeschränkt	Wie vor der OP
3	Eingeschränkt	Erheblich geringer als vor der OP
2	Stark eingeschränkt	Erheblich geringer als vor der OP
1	Nur innerhalb der Wohnung	Kein Ausgang mehr möglich
0	Nicht selbstständig möglich	Nur mit Begleitung oder mit Rollstuhl

Gangbild

Wert	Bewertung	Einschätzung
5	Normal	Keine Änderung
4	Geringfügige Änderung	Keine Änderung
3	Änderung im Erscheinungsbild	Änderung im Erscheinungsbild
2	Erhebliche Änderungen im Erscheinungsbild	Änderung im Erscheinungsbild
1	Starke Änderungen im Erscheinungsbild	Geringes bis mittleres Funktionsdefizit
0	Behindert	Großes Funktionsdefizit

Obere Extremität

Positionierung der Hand

Wert	Bewertung	Einschätzung
5	Uneingeschränkt	Hebung bis 180°
4	Geringfügige Einschränkung	Hebung bis 180°
3	Nicht über die Schulter hinaus, keine Pro-/Supination	Hebung bis 90°
2	Mäßige Einschränkung	Hebung bis 90°
1	Nur bis zur Taille	Hebung bis 30°
0	Keine	Keine Hebung möglich

Manuelle Fertigkeit

Wert	Bewertung	Einschätzung
5	Uneingeschränkt	Normale Fertigkeit und Empfindlichkeit
4	Geringfügige Einschränkung der Feinmotorik	Normale Fertigkeit und Empfindlichkeit
3	Verlust der Feinmotorik	Kann nicht zuknöpfen o. ä. oder geringer Verlust der Empfindlichkeit
2	Geringfügige Einschränkung der Grobmotorik	Kann nicht zuknöpfen o. ä. oder geringer Verlust der Empfindlichkeit
1	Kann nicht zukneifen	Starker Verlust der Empfindlichkeit
0	Kann nicht greifen	Unempfindliche Hand

Hebevermögen

Wert	Bewertung	Einschätzung
5	Normal	Normal
4	Geringfügige Einschränkung	Weniger als normal
3	Eingeschränkt	Nur geringe Gewichte
2	Mäßige Einschränkung	Nur Eigengewicht
1	Nur mit Hilfe der anderen Hand	Weniger als Eigengewicht
0	Kann nicht heben	Unbeweglich

Emotionale Akzeptanz

Name:

Bitte lesen Sie die folgenden Aussagen genau durch und kreuzen die an, die am ehesten Ihre Meinung zur Strahlenbehandlung bei Ihrem Tumorleiden widerspiegelt.

- Ich bin begeistert und würde es anderen Patienten in derselben Situation empfehlen.
- Ich fand es gut und würde es wieder so machen.
- Ich bin zufrieden und würde es wieder so machen.
- Ich akzeptiere es und würde es wieder so machen.
- Ich akzeptiere es, würde es aber nicht wieder machen, wenn es eine andere Möglichkeit gäbe.
- Es gefiel mir nicht, und ich würde es nicht wieder machen.

Bitte kreuzen Sie an, aus welchen der folgenden Gründe Ihnen die Strahlenbehandlung zugesagt oder nicht gefallen hat:

Hat mir gefallen wegen:

Hat mir nicht gefallen wegen:

- Aussehen im bestrahlten Gebiet
- Ich kann arbeiten
- Schmerzlinderung
- kann nicht sagen warum
- Ich kann Dinge tun wie
.....

- Aussehen im bestrahlten Gebiet
- Ich kann nicht arbeiten
- Unangenehmes Gefühl/Schmerzen
- Ich kann nicht sagen warum
- Ich kann Dinge nicht mehr tun wie
.....

Andere Gründe:.....

Andere Gründe:.....

8.4 Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum	23. Januar 1981
Geburtsort	Illertissen
Familienstand	ledig

Schulbildung

1987 bis 1991	Grundschule Balzheim
1991 bis 2000	Kolleg der Schulbrüder Illertissen, Abschluss: Abitur, Note 2,2

Hochschulbildung

2001 bis 2003	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München,
12.09.2003	Physikum, Note 3,66
2003 bis 2008	Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München, Abschluss mit der 2. Ärztlichen Prüfung im Frühjahr 2008, Note 2,0

Praktisches Jahr

08/06 bis 12/06	Innere Medizin, Klinikum St. Elisabeth, Straubing
12/06 bis 02/07	Orthopädie, Klinikum Rechts der Isar, München
02/07 bis 04/07	Orthopädie, Prince of Wales Hospital, Hong Kong, China
04/07 bis 07/07	Chirurgie, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz

Ärztliche Tätigkeit

Seit September 2008	Assistenzärztin in der Orthopädischen Klinik München-Harlaching, Wirbelsäulenzentrum
---------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

8.5 Danksagung

Mein Dank gilt allen, die an der Fertigstellung dieser Arbeit beteiligt waren, insbesondere sind Priv.-Doz. Dr. med. Barbara Röper, die mir in allen Belangen jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand, und Dr. med. Eva-Maria Schottdorf, die mich vor allem im klinischen Teil der Untersuchung unterstützte, zu nennen.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Geschwistern und Freunden, ohne die weder das Studium noch diese Arbeit möglich gewesen wäre.