

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. Gradinger)

Frühkomplikationen der intraoperativen Radiotherapie im Vergleich zur adjuvanten
Radiatio bei der Behandlung von Weichteilsarkomen der Extremitäten

Alexandra Brauner

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. Rudert, Julius-Maximilians-
Universität, Würzburg
2. Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Die Dissertation wurde am 29.03.2010 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.02.2011 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	i
Tabellenverzeichnis.....	ii
Abkürzungsverzeichnis	iii
1 Einleitung	7
Einteilung der Weichteilsarkome.....	8
Klinik.....	11
Diagnostik	11
Therapie	13
a) Operative Therapie	14
b) Operative Therapie und adjuvante Radiatio	14
c) Alleinige Strahlentherapie	15
d) Neoadjuvante/adjuvante Radiatio und operative Therapie	17
e) Brachytherapie und intraoperative Radiotherapie	17
2 Fragestellung.....	22
3 Patienten und Methodik.....	23
A) Intraoperative Strahlentherapie (IORT)	26
Flap-Methode.....	26
Tube-Technik.....	27
B) Perkutane Radiotherapie (EBRT)	28
4 Ergebnisse	32
5 Diskussion	48
6 Zusammenfassung.....	81
7 Literaturverzeichnis	84
8 Lebenslauf	97
9 Danksagung.....	98

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Verteilung der in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten auf die unterschiedlichen Studienarme	S. 24
Abb. 2	Applikator für die intraoperative Hochdosis-Brachytherapie.....	S. 27
Abb. 3	Münchener „Flab“-Applikator in situ.....	S. 27
Abb. 4	Linearbeschleuniger	S. 28
Abb. 5	Säulendiagramm (Chi-Quadrat-Test): Wundheilungsstörung	S. 35
Abb. 6	Säulendiagramm (Chi-Quadrat-Test): Infektion.....	S. 35
Abb. 7	Säulendiagramm (Chi-Quadrat-Test): Revision	S. 36
Abb. 8	Kaplan-Meier-Kurve: Lokale Kontrolle „IORT+EBRT“ vs. EBRT allein.....	S. 37
Abb. 9	Kaplan-Meier-Kurve: Metastasenfreies Überleben „IORT+EBRT“ vs. EBRT allein	S. 38
Abb. 10	Kaplan-Meier-Kurve: 5-Jahres-Überleben „IORT+EBRT“ vs. „EBRT allein“	S. 39
Abb. 11	Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben „IORT+EBRT“ vs. „EBRT allein“ ...	S. 40
Abb. 12	Kaplan-Meier-Kurve: Lokale Kontrolle „IORT+EBRT“ vs. „EBRT allein“ vs. „ keine RT“	S. 41
Abb. 13	Kaplan-Meier-Kurve: Lokale Kontrolle RT vs. „ keine RT“	S. 42
Abb. 14	Kaplan-Meier-Kurve: Metastasenfreies Überleben „IORT+EBRT“ vs. „EBRT allein“ vs. „ keine RT“	S. 43
Abb. 15	Kaplan-Meier-Kurve: Metastasenfreies Überleben RT vs. „ keine RT“	S. 43
Abb. 16	Kaplan-Meier-Kurve: 5-Jahres-Überleben „IORT+EBRT“ vs. „EBRT allein“ vs. „ keine RT“	S. 44
Abb. 17	Kaplan-Meier-Kurve: 5-Jahres-Überleben RT vs. „ keine RT“	S. 45
Abb. 18	Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben „IORT+EBRT“ vs. „EBRT allein“ vs. „ keine RT“	S. 46
Abb. 19	Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben RT vs. „ keine RT“	S. 47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Histopathologische Einteilung von Weichteiltumoren.....	S. 9
Tabelle 2	AJCC-Staging-System für Weichteilsarkome	S. 10
Tabelle 3	Patientencharakteristika	S. 25
Tabelle 4	Behandlungscharakteristika	S.29
Tabelle 5	Frühkomplikationen	S. 33
Tabelle 6	Übersicht der bisher publizierten Arbeiten im Vergleich zu unseren Ergebnissen hinsichtlich der beobachteten Frühkomplikationen, der lokalen Kontrolle und des Gesamtüberlebens.....	S. 70

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BRT	Brachytherapie
CT	Computertomographie
DMFS	Distant metastasis-free survival
EBRT	External-beam radiotherapy
ED	Erstdiagnose
Gy	Gray (SI-Einheit der Energiedosis)
ILP	Isolated limb perfusion
IOERT	Intraoperative Elektronenstrahl-Radiotherapie
IORT	Intraoperative Radiotherapie
LC	Local control
LDR	Low dose rate
m	month
MeV	Megaelektronenvolt
MFH	Malignes Fibröses Histiocytom
min	Minuten
MPNET	Maligner primitiver neuroektodermaler Tumor
MRT	Magnetresonanztomographie
NOS	Not otherwise specified
OBS	Oberbauchsonogramm
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PE	Probeexzision
PET	Positronenemissionstomographie
PVC	Polyvinylchlorid
RB-1	Retinoblastom-1-Gen
RT	Radiotherapie
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
UICC	Union internationale contre le cancer
y	year

1 Einleitung

Weichteilsarkome sind äußerst seltene maligne Tumore, die, ausgehend von mesenchyalem Gewebe, ubiquitär im Körper lokalisiert sein können. Sie stellen eine inhomogene Gruppe von weit über 100 unterschiedlichen Tumoren dar. Rund 2.500 bis 3.000 Neuerkrankungen werden in Deutschland jährlich diagnostiziert. Die Inzidenz beträgt somit etwa 3-4 pro 100.000 Einwohnern und Jahr [44, 84]. Damit machen sie weniger als 1% aller Krebsneuerkrankungen im Erwachsenenalter aus. Bei Kindern stellen sie dagegen die vierthäufigste Gruppe solider Tumore (nach ZNS-Tumoren, Lymphomen und Nephroblastomen) dar und machen etwa 10% aller malignen Neoplasien aus, wobei es sich in rund 60% der Fälle um Rhabdomyosarkome handelt [48]. Sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter ist das männliche Geschlecht etwa 1.5 Mal häufiger betroffen. Weichteilsarkome können in allen Altersstufen auftreten, zeigen allerdings zwei Häufigkeitsgipfel, einen im Kindesalter um das 10. Lebensjahr sowie einen im Erwachsenenalter bevorzugt zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr. Betroffen ist überwiegend die untere Extremität mit etwa 40% der Fälle, gefolgt vom Körperstamm und dem Retroperitoneum mit 30% und in etwa 15% die obere Extremität sowie der Kopf-/Hals-/Nackebereich. Das Verhältnis zwischen gut- und bösartigen Weichteiltumoren beträgt etwa 100:1 [15, 31].

Die Entstehungsursachen von Weichteilsarkomen sind weitgehend unklar. Diskutiert werden eine vorausgegangene Strahlenexposition sowie eine verstärkte PVC- oder Asbest-Exposition. Neuere Studien sprechen zudem für eine gewisse

genetische Komponente, wie z.B. einer Mutation im RB-1-Gen oder dem Tumorsuppressorgen p53. Ein Beispiel für eine genetisch determinierte Grundlage für die Entwicklung von malignen peripheren Nervenscheidentumoren ist die autosomal-dominant vererbte Neurofibromatose Typ Recklinghausen [34].

Einteilung der Weichteilsarkome

Gemäß der WHO-Klassifikation werden über 150 histologische Subtypen von Weichteilsarkomen zusammengefasst, die sich hinsichtlich ihres biologischen Verhaltens, ihrer Prognose und ihres Ansprechens auf unterschiedliche Therapieverfahren teilweise deutlich unterscheiden. Die am häufigsten diagnostizierten Weichgewebstumore sind in Tabelle 1 (S. 9) aufgeführt [33].

Im Bereich der Extremitäten tritt dabei das Liposarkom am häufigsten auf, gefolgt vom Malignen Fibrösen Histiocyten (MFH), Synovialsarkom und Fibrosarkom. Liposarkome und Leiomyosarkome entstehen v.a. im Retroperitoneum. Am Körperstamm findet man am häufigsten Desmoidtumore, gefolgt von Liposarkomen und myogenen Sarkomen.

Bei Kindern werden am häufigsten Rhabdomyosarkome diagnostiziert, wobei diese dann v.a. im Bereich des Rumpfes sowie der Arme und Beine lokalisiert sind.

Tabelle 1: Histopathologische Einteilung von Weichteiltumoren [33]

Ursprungsgewebe	benigne Form	intermediäre Form	maligne Form
Fettgewebe	Lipom Angiolipom Lipoblastom Myolipom Angiomyolipom	atypisches Lipom gut differenziertes Liposarkom	Liposarkom - myxoid - pleomorph
Fibrohistiozytäres Gewebe	Riesenzelltumor (Sehnenscheide) Histiozytom	Riesenzelltumor (Weichgewebe) Fibrohistiozytom	MFH Riesenzell-MFH
Skelettmuskulatur	Rhabdomyom		Rhabdomyosarkom
Glatte Muskulatur	Leiomyom Angioleiomyom		Leiomyosarkom
Blut-/Lymphgefäße	Hämangiom Lymphangiom Angiomatose	Hämangioendotheliom Kaposisarkom	Angiosarkom
Fibroblasten/ Myofibroblasten	Noduläre Fasziiitis Proliferative Fasziiitis Myositis ossificans	Fibro-/ Lipofibromatose Fibrosarkom – infantil	Fibrosarkom – adult Myxofibrosarkom Fibromyxoidsarkom

Für Prognose und Therapieplanung von Bedeutung sind, zunächst unabhängig von der histologischen Klassifizierung, in erster Linie Grading, Tumolvolumen bzw. -größe und die Lokalisation (oberflächlich oder tief bezogen auf die Fascia superficialis) entscheidend. Für die Stadieneinteilung wird meist das AJCC-Staging-System der UICC verwendet, wobei neben der bereits erwähnten Tumorgöße der Befall von regionären Lymphknotenstationen und das Vorhandensein von Fernmetastasen in das Staging einbezogen werden (*s.a. Tabelle 2, S. 10*). Aufgrund des primär hämatogenen Metastasierungsweges werden Lymphknotenmetastasen allerdings äußerst selten beobachtet, eine Ausnahme bilden lediglich Rhabdomyosarkome sowie Epitheloid- und Synovialsarkome [39].

Während bei der Erstdiagnose nur in seltenen Fällen Metastasen vorliegen, entwickeln sich diese häufig im weiteren Krankheitsverlauf und sind im Wesentlichen vom Grading und von der Tumorgröße abhängig. Dabei treten bei Sarkomen im Bereich der Extremitäten in 70-80% der Fälle Lungenmetastasen auf, die letztlich im Endstadium bei fast jedem Patienten vorhanden sind und auch die überwiegende Todesursache darstellen.

Tabelle 2: AJCC-Staging-System für Weichteilsarkome [39]

G	Histologisches Grading	T	Primärtumor (Durchmesser/Lokalisation)
G1	low gut differenziert	T1	Tumor <= 5 cm
G2	intermediate mittelgradig differenziert	T1a	oberflächlich gelegen ^{a)}
G3	High schlecht differenziert	T1b	tief gelegen ^{b)}
N	Regionale Lymphknoten	T2	Tumor > 5 cm
N0	Keine histologisch verifizierte regionale Lymphknotenmetastase	T2a	oberflächlich gelegen
N1	Histologisch verifizierte regionale Lymphknotenmetastase	T2b	tief gelegen
	Stage	M	Fernmetastasen
IA	T1a,b; N0M0; G1,2	M0	Keine Fernmetastasen
IB	T2a,b; N0M0; G1,2	M1	Fernmetastasen
IIA	T2b; N0M0; G1,2		
IIB	T1a,b; N0M0; G3,4		
IIC	T2a; N0M0; G3,4		
III	T2b; N0M0; G3,4		
IV	jedes T; N1M0; jedes G; jedes T; N0M1, jedes G		

^{a)} Oberflächlicher Tumor, außerhalb der Fascia superficialis lokalisiert und ohne diese zu infiltrieren

^{b)} Tiefer Tumor, unter der Fascia superficialis lokalisiert oder Infiltration/Durchdringung der Faszie, retroperitoneale und mediastinale Sarkome sowie Sarkome im Becken werden als tiefe Tumore eingestuft

Klinik

Klinisch besteht zunächst meist eine indolente Gewebsvermehrung, die erst bei weiterer Größenzunahme sekundär durch Druck auf Nerven oder Knochen schmerzhaft werden kann. Differentialdiagnostisch sind benigne Läsionen, Metastasen, Lymphome und Melanome abzugrenzen. Das Wachstum ist in vielen Fällen lokal verdrängend. Im weiteren Verlauf kann es zur Infiltration von Nachbarstrukturen kommen. Gelegentlich wird auch eine diskontinuierliche Ausbreitung, sog. „skip-lesions“, beobachtet. Meist erfolgt die Ausbreitung allerdings longitudinal entlang von Gewebsschichten. Faszien- und Knochengrenzen werden im frühen Stadium nur selten überschritten [40].

Diagnostik

Neben Anamnese und klinischer Untersuchung stellen Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen auch bei Weichteiltumoren die Grundlage der Diagnostik dar. Neben der Abgrenzung primärer Weichteilprozesse von Knochentumoren und dem Nachweis bzw. Ausschluss einer sekundären ossären Beteiligung können sie, z.B. durch die Darstellung von Kalzifikationen, mitunter differentialdiagnostische Hinweise liefern. Die diagnostische Methode der Wahl für das lokale Staging stellt aufgrund des hervorragenden Weichteilkontrastes die Magnetresonanztomographie (MRT) dar, die eine Abgrenzung des Tumors zu Gefäßen und Nerven sowie den umliegenden anatomischen Strukturen möglich macht. Dabei müssen benachbarte Gelenke mit abgebildet sein und das gesamte Kompartiment zumindest in einer Ebene erfasst

werden um die bereits erwähnten, möglichen „skip-lesions“ zu erfassen bzw. auszuschließen.

Die Computertomographie (CT) spielt in der Lokaldiagnostik von Weichteilsarkomen keine große Rolle, besitzt allerdings ihren festen Platz beim Ganzkörperstaging, insbesondere in Hinblick auf die Diagnose von Lungenmetastasen.

Dagegen ist die Rolle des PET-Scans im Staging noch nicht ausreichend validiert. Die Sensibilität für primäre Sarkome wird mit 74 bis 100% angegeben und ist für hochmaligne höher als für niedrigmaligne Sarkome. Das Verfahren spielt jedoch bei der Detektion von Fernmetastasen hochmaligner Sarkome oder auch in Kombination mit der Computertomographie als PET-CT eine Rolle.

Am Ende der nicht-invasiven Diagnostik und weiterhin bestehendem Tumorverdacht oder Unklarheit über Art und Dignität des Tumors ist die histopathologische Untersuchung einer Gewebeprobe in jedem Fall angezeigt. Ziel der Biopsie ist die Gewinnung einer qualitativ und quantitativ ausreichenden Menge repräsentativen Tumorgewebes ohne jedoch die nachfolgende Therapie negativ zu beeinflussen. Empfehlenswert ist die Durchführung der Biopsie in der definitiv behandelnden Klinik [47, 77].

Ziel aller diagnostischen Bemühungen bei hinreichendem Verdacht auf das Vorliegen einer muskuloskelettalen Tumormanifestation ist die Feststellung des

histopathologischen Tumortyps, des Differenzierungsgrades (histopathologisches Grading) sowie des Stadiums der Tumorerkrankung nach der TNM-Klassifikation der AJCC (s.a. *Tabelle 2, S. 10*) um ein adäquates Therapiekonzept zu erarbeiten und eine Aussage zur Prognose machen zu können [82].

Häufige, in Betracht zu ziehende Differenzialdiagnosen sind gutartige Weichteiltumore (Verhältnis zu bösartigen ~ 100:1), maligne Knochentumore mit Weichteilbeteiligung, entzündliche Prozesse, Weichteilmetastasen und Lymphome [44, 45].

Therapie

Die Tatsache, dass embryonale mesenchymale Zellen die Eigenschaft haben, sich in gestreifte oder glatte Muskulatur, Fett- oder Bindegewebe sowie in Knochen oder Knorpel zu differenzieren, macht deutlich, dass eine einfache histopathologische Zuordnung sowie das weitere therapeutische Vorgehen schwierig sein können.

Verglichen mit anderen Tumoren lassen die geringe Inzidenz von Sarkomen, das breite Spektrum an histopathologischen Subtypen und ihr inkonstantes biologisches Verhalten eine Einschätzung hinsichtlich Tumorgenese, Therapiekonzept und Prognose nur schwer zu. Daher sollte in spezialisierten Tumorzentren ein interdisziplinäres, multimodales Therapiekonzept unter Mitwirkung von Orthopäden, Internisten und Onkologen angestrebt werden, um

die Behandlung von Weichteilsarkomen hinsichtlich Therapieplanung, unnötiger Mehrfachuntersuchungen und der Implementierung des definitiven Therapieplans zu optimieren.

a) Operative Therapie

Die Primärbehandlung lokalisierter Weichteilsarkome besteht – nach histologischer Sicherung – nach wie vor in der radikalen chirurgischen Resektion, die weit im Gesunden, also mit weiten, tumorfreien Resektionsrändern, erfolgen sollte. Kann diese Anforderung an die Radikalität in Hinblick auf den Extremitäten- und Funktionserhalt nicht erfüllt werden, so ist bei Resektionen, die nur knapp im Gesunden erfolgen (sog. marginale Resektion), mit einer Lokalrezidivrate von 60 bis 90% zu rechnen. Erfolgt allerdings eine Kompartimentresektion, so kann mit einer deutlich geringeren Lokalrezidivrate von 10 bis 20% gerechnet werden [9, 55, 95, 98].

b) Operative Therapie und adjuvante Radiatio

Da sich die meisten Patienten aufgrund des lange Zeit unbemerkt wachsenden Tumors erst in einem relativ fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (T2b) vorstellen, ist das oben postulierte radikale Vorgehen mit dem Ziel des Extremitätenerhalts aus anatomischen Gründen häufig nicht mehr möglich. Aus diesem Grund erfolgt heute in fast allen Zentren, die eine Behandlung von Weichteilsarkomen anbieten, eine Kombination aus konservativer Resektion und Bestrahlung. Es konnte gezeigt werden, dass die Kombination einen Vorteil gegenüber dem unimodalen Ansatz, also der jeweils alleinigen Operation bzw.

Radiotherapie bietet. Wird eine relativ moderate Strahlendosis von 60 bis 65 Gy im Bereich des Tumorbetts appliziert, so ist dieses Vorgehen ebenso effektiv, wie eine radikale Resektion, um mikroskopische Ausläufer des makroskopisch erfassbaren Tumors zu beseitigen. Dieser Therapieansatz führte zu einer Maximierung des Funktionserhalts der Extremität sowie zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle, so dass eine Amputation bei nahezu allen Patienten mit einem Weichteilsarkom im Extremitätenbereich vermieden werden kann [57, 62, 70, 73, 75, 80, 89, 100].

Nach derzeitigem Wissensstand wird bei fortgeschrittenem Erkrankungsstadium die Kombination von konservativer Operation und Strahlentherapie für einen Großteil der Patienten, deren Gesundheitszustand nicht gegen eine Operation spricht, empfohlen. Für die meisten Patienten resultieren aus diesem Vorgehen eine verbesserte lokale Kontrolle sowie ein gutes funktionelles und kosmetisches Ergebnis im Gegensatz zur alleinigen radikalen Resektion. Ein Abweichen von dieser Strategie ist lediglich bei kleinen (<5 cm od. T1), oberflächlich gelegenen Tumoren, die großzügig reseziert werden können und zudem hochdifferenziert (G1) sind, akzeptabel. Unter diesen Voraussetzungen ist die alleinige operative Entfernung gerechtfertigt [90].

c) Alleinige Strahlentherapie

Bei Patienten, die nicht funktionserhaltend operiert werden können und keine Amputation wünschen, kann die Radiotherapie allein effektiv sein. Bei einem Tumolvolumen von 15 bis 65 ml (ca. 3 bis 5 cm im Durchmesser) sind allerdings hohe Strahlendosen (>75 Gy) notwendig, um eine gute lokale

Kontrolle zu erzielen, so dass bei nahezu allen Patienten Spätfolgen nach Bestrahlung des gesunden Gewebes in der Umgebung des Tumors auftreten [86]. Bei kleinen Tumoren kann die Radiotherapie allein jedoch einen wirksamen Therapieansatz für die Behandlung von Weichteilsarkomen darstellen, da die Strahlenempfindlichkeit von Sarkomzelllinien mit der von epithelialen Zellen vergleichbar ist, so dass im T1-Stadium eine gute lokale Kontrolle erzielt werden kann [49, 87]. In einem Tiermodell konnte jedoch gezeigt werden, dass die Strahlendosis erheblich reduziert werden kann, wenn die Radiotherapie mit einer konservativen Resektion kombiniert wird [81, 92].

Die Indikation zur Strahlentherapie wird maßgeblich von dem Vorliegen von Risikofaktoren für die Entstehung eines lokalen Tumorrezidivs bestimmt. Dazu zählt eine aufgrund ungünstiger anatomischer Gegebenheiten durchführbare marginale oder intraläsionale Resektion, die bei wünschenswerter Radikalität nicht mit einem Funktionserhalt der Extremität vereinbar wäre. Des Weiteren sollte auch nach radikaler, also im Gesunden erfolgter Resektion hochmaligner Tumore (G3 und G4) dringend eine Strahlentherapie im Behandlungskonzept berücksichtigt werden [75]. Des Weiteren ist bei jeder Nachresektion (z.B. nach inkompletter Tumorresektion in nicht-spezialisierten Kliniken unter nicht-onkologischen Gesichtspunkten) und nach Auftreten eines Lokalrezidivs eine Bestrahlung indiziert. Die zum Thema vorliegenden Studien zeigen einen günstigen Einfluss der Strahlentherapie auf die lokale Kontrolle, d.h. eine geringere Rate an Lokalrezidiven; ein positiver Einfluss auf das krankheitsbezogene Überleben oder Gesamtüberleben zeigte sich allerdings nicht [32, 46, 50, 64, 102, 105].

d) Neoadjuvante/adjuvante Radiatio und operative Therapie

Auch der Frage, ob sich hinsichtlich des Timings der Radiotherapie in Bezug auf die Operation weitere Vorteile bzgl. der lokalen Kontrolle und des Gesamtüberlebens ergeben, wurde nachgegangen [11, 18, 79]. Für beide Vorgehensweisen, sowohl für die prä- als auch die postoperative perkutane Strahlenadministration (EBRT) sprechen die jeweils charakteristischen Vor- und Nachteile. Nach präoperativer Radiotherapie erhofft man sich durch Reduktion des Tumorumfanges eine weniger radikale Operation mit geringeren Resektionsausmaßen; die postoperative Radiotherapie erlaubt die genaue Bestimmung des Resektionsstatus und die ggf. damit verbundene weitere Therapiestrategie. Bei der präoperativen Radiatio ist jedoch mit einer höheren Rate an Wundkomplikationen, besonders bei Tumoren im Bereich der unteren Extremitäten zu rechnen [2, 16, 21, 96]. Hinsichtlich der lokalen Kontrolle werden in verschiedenen retro- und auch prospektiven Studien vergleichbare Ergebnisse für beide Therapieansätze erzielt [2, 11, 12, 14, 16, 18, 21, 28, 29, 59, 65, 79, 96, 101, 103].

e) Brachytherapie und intraoperative Radiotherapie

Erklärtes Ziel ist also die Minimierung der Strahlendosis im den Tumor umgebenden gesunden Gewebe. Um diese erreichen zu können, wurden in den letzten Jahren verschiedene Methoden zur intraoperativen Radiotherapie (IORT) und unmittelbar postoperativen Strahlenapplikation entwickelt, die dieser Anforderung Rechnung tragen. Dies kann einerseits durch den intra- und postoperativen Einsatz der Brachytherapie (BRT) mit Hilfe von Kathetern, die in

Abständen von 1 cm in das Tumorbett eingebracht und nach dem Afterloading-Verfahren beschickt werden, erreicht werden. Andererseits wird ein speziell entwickeltes Silikonkissen mit eingelassenen Kathetern, die wiederum einmalig intraoperativ bzw. ebenfalls nach dem Afterloading-Verfahren beschickt werden können, verwendet, das sich durch seine Flexibilität besonders gut dem Tumorbett anpassen lässt. Durch diese Verfahren ist es möglich geworden, das gesunde Gewebe in der Umgebung des resezierten Tumors maximal zu schonen und gleichzeitig bei limitierter Eindringtiefe eine hohe Dosis zu applizieren [5, 26, 63, 71]. Noch ist unklar, ob die BRT oder IORT im Vergleich zur EBRT mit einer höheren Rate an Wundheilungsstörungen assoziiert ist, da bislang keine randomisierten Vergleichsstudien veröffentlicht wurden. Es gibt allerdings erste Hinweise, dass die BRT zu einer höheren Rate an Revisionsoperationen aufgrund von Wundheilungsstörungen führt [4].

In Abhängigkeit von der lokalen Tumorausbreitung, des histologischen Gradings und der Tumorlokalisation kann eine Strahlentherapie also prä-, intra- und/oder postoperativ zum Einsatz kommen und ermöglicht in vielen Fällen erst den Extremitäten- und Funktionserhalt durch Verzicht auf eine Amputation [88]. Auch bei der Behandlung eines Lokalrezidivs ist in Einzelfällen eine erneute fraktionierte Bestrahlung möglich [17, 93]. In der Palliativsituation wird die Strahlentherapie nicht nur bei Weichteilsarkomen erfolgreich zur Schmerzlinderung und mittelfristigen Stabilisierung eingesetzt [94].

Die Wirkung von ionisierenden Strahlen wird dabei über Ionisationsvorgänge und Radiolyse von Wasser im Gewebe vermittelt. Die bei der Radiolyse entstehenden Radikale stellen aggressive Reaktionspartner dar, die im Idealfall mit dem Genom der Tumorzelle reagieren und die Apoptose induzieren. Bedeutsam für die biologische Wirksamkeit der fraktionierten Bestrahlung sind Reparaturmechanismen in den betreffenden Zellen, ihre Stellung im Zellzyklus, die Anwesenheit von Sauerstoff und die Fähigkeit zur Repopularisierung zwischen den einzelnen Fraktionen. Dabei ist die Tumorphoxie besonders hervorzuheben: hypoxisches Tumorgewebe erweist sich als geringer strahlensensibel, so dass eine höhere Strahlendosis erforderlich ist, um gleiche Effekte, wie unter normoxischen Bedingungen, zu erzielen. Die Hypoxie selbst scheint jedoch auch die Tumorneoangiogenese und die Invasion in benachbartes Gewebe zu begünstigen, was für einen aggressiveren Tumor spricht [44].

Auch bei optimaler Lokalthherapie ist bei Patienten mit hochmalignen Weichteilsarkomen, die extrakompartimental oder unter der oberflächlichen Faszie gelegen und größer als 5 cm (T2) sind, abhängig vom histologischen Subtyp in rund 50 bis 70% mit der Entwicklung von Metastasen, insbesondere in der Lunge, zu rechnen [13, 74]. Eine Ausnahme bilden myxoide Liposarkome und epitheloide Sarkome, die bevorzugt sog. Skip-lesions im regionalen Weichgewebe bilden [69]. Lymphknotenmetastasen werden insgesamt nur selten diagnostiziert und treten bevorzugt bei klarzelligen und epitheloiden Sarkomen sowie bei Rhabdomyosarkomen auf [60]. Die Mehrzahl der Patienten, die sich im metastasierten Stadium ihrer Erkrankung vorstellen, muss als unheilbar

angesehen werden. Das mittlere Überleben nach Entwicklung von Fernmetastasen beträgt zwischen 11 und 15 Monaten, obwohl etwa 20 bis 25% der Patienten auch noch nach 2 bis 3 Jahren leben [13]. Die prognostischen Faktoren, die für ein verlängertes Gesamtüberleben charakteristisch sind, scheinen sich von den prädiktiven Faktoren hinsichtlich des Ansprechens auf Chemotherapie zu unterscheiden, was impliziert, dass das Überleben stärker von der Tumorbiologie als vom Therapieansatz abhängig ist [36].

Bei einigen Patienten kann unter gewissen Voraussetzungen die Resektion von Lungenmetastasen in Erwägung gezogen werden, so dass in diesen Fällen bei isolierten pulmonalen Metastasen noch ein kurativer Ansatz möglich ist. Die für eine Metastatektomie am besten geeigneten Patienten sollten ein langes krankheitsfreies Intervall (12 bis 18 Monate bis zum Auftreten der Lungenmetastasen), keine pleuralen, hilären oder extrathorakalen Manifestationen und eine gute lokale Kontrolle des primären Tumormanifestationsortes aufweisen. In den meisten Fällen wird dann eine parenchymsparende, atypische Keilresektion durchgeführt. Lob- oder Pneumektomien sind nur selten notwendig [61, 97].

Zusammenfassend ist der primäre multimodale Ansatz bei großen (>5 cm bzw. T2), hochmalignen Läsionen, extrakompartimentalem Tumorwachstum mit Gelenk-, Nerven- und Organinfiltration indiziert. Zudem bei jedem Lokalrezidiv nach adäquater Primärtherapie und im metastasierten Stadium.

Als ungünstige Faktoren gelten ein niedriger Differenzierungsgrad, eine schnell zunehmende Größe, ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium, eine tiefe Lokalisation bzw. die Lokalisation in der Kopf-/Halsregion und am Körperstamm sowie ein hohes Patientenalter. Bei alleiniger chirurgischer Behandlung unabhängig von der Tumorentität ergibt sich stadiumabhängig eine 5-Jahresüberlebensrate von 75 bis 79% für Stadium I, 55 bis 65% für Stadium II, 29 bis 45% für Stadium III und 7 bis 10% für Stadium IV. Abhängig von der Histologie zeigt sich absteigend eine 5-Jahres-Überlebensrate von 60% für Patienten mit Liposarkom, von 45% mit MFH und lediglich von 30% mit Rhabdomyosarkom [1, 56, 72, 104]. Anhand dieser Zahlen wird deutlich, dass selbst bei Ausschöpfung aller therapeutischen Optionen die Überlebenschancen sehr viel mehr von der Tumorbiologie abhängig sind, und weiter nach Therapiemöglichkeiten gesucht werden muss, um speziell Einfluss auf die hochmalignen und entdifferenzierten Weichteilsarkome nehmen zu können.

2 Fragestellung

In dieser Arbeit wird das Augenmerk speziell auf Frühkomplikationen, wie eine erhöhte Infektionsrate und einen protrahierten Heilungsverlauf nach operativer Entfernung des Primärtumors, die im Rahmen der intraoperativen Bestrahlung auftreten können, gelenkt und einem Patientenkollektiv gegenübergestellt, dessen Therapiestrategie aus Tumorresektion und postoperativer Radiotherapie bestand. Da bei Weichteilsarkomen hohe Strahlendosen notwendig sind, und, wenn diese allein perkutan appliziert werden, sind sog. radiogene Spätfolgen, wie dem Verlust des Subkutangewebes oder Kontrakturen zu erwarten. Postoperativ ist zudem ein erweitertes Bestrahlungsfeld notwendig und aus technischen Gründen wird unweigerlich auch gesundes Gewebe betroffen, weshalb der Versuch unternommen wurde, intraoperativ das Tumorbett direkt durch eine gezieltere Applikation der Strahlendosis zu versehen (sog. Boost) und in Hinblick auf den Extremitätenerhalt die Spätfolgen einer Bestrahlung zu minimieren.

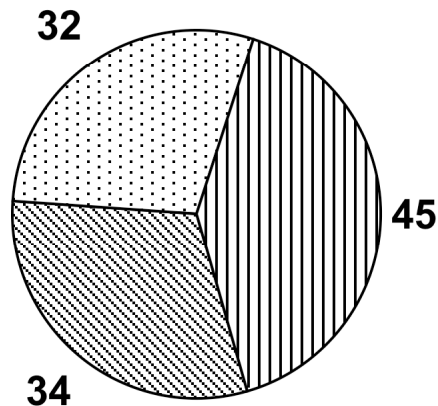
Bietet die intraoperative Strahlentherapie im multimodalen Therapieansatz bei der Behandlung von Weichteilsarkomen im Vergleich zur herkömmlichen adjuvanten Radiatio einen Vorteil, ist sie gleichwertig oder führen sie gehäuft zu unerwünschten Frühkomplikationen, die zu Revisionsoperationen und einer erhöhten Morbidität führen?

3 Patienten und Methodik

Als Grundlage dieser retrospektiven Studie wurden Daten der SARKOM-Datenbank der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München herangezogen und ausgewertet. Zwischen 1995 und 2005 wurden demzufolge 66 Patienten mit der Diagnose eines primären Weichteilsarkoms extremitätenerhaltend operiert.

Bei 34 Patienten erfolgte zusätzlich eine intraoperative Strahlentherapie (IORT) mittels Flab- (n = 28) oder Tube-Technik (n = 6), wovon zwei Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium vorstellten und palliativ lediglich eine IORT allein (Flab) erhielten. Somit wurde bei insgesamt 32 Patienten nach radikaler Resektion und intraoperativer Bestrahlung zusätzlich nach Abschluss der Wundheilung eine adjuvante Strahlentherapie angeschlossen.

Weitere 32 Patienten wurden lediglich postoperativ mittels fraktionierter perkutaner Radiotherapie behandelt. Außerdem wurden neun Patienten (5+1* aus dem „IORT+EBRT“-Arm, drei aus dem „EBRT“-Arm) zusätzlich einer neoadjuvanten Chemotherapie und sechs Patienten (3+1* aus der „IORT+EBRT“-Gruppe, zwei aus der EBRT-Gruppe) einer adjuvanten Chemotherapie unterzogen (s.a. Abb. 1, S. 24).



OP mit IORT+EBRT
 OP mit EBRT
 OP ohne Radiatio

Abb. 1: Verteilung der in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten auf die unterschiedlichen Studienarme

Diesen beiden Studienarmen („IORT+EBRT“ vs. „EBRT allein“) werden 45 Patienten gegenübergestellt, die lediglich extremitätenerhaltend ohne weitere adjuvante Therapie operiert wurden.

In Tabelle 3 (S. 25) sind die Patientencharakteristika nominell und prozentual aufgeführt. Lediglich die am häufigsten diagnostizierten Tumorentitäten wurden entsprechend ihres histologischen Subtyps ausführlich dargestellt. Auffällig ist eine lückenhafte Dokumentation im Studienarm „keine Radiatio“ mit insgesamt fünf Fällen, die als Gx, d.h. ohne Differenzierungsgrad eingestuft wurden, sowie jeweils 17 Fällen ohne Angabe der Tumorgöße und Lokalisation bezogen auf die Faszie (oberflächlich/tief). Diese Daten konnten retrospektiv nicht mehr erhoben werden.

Tabelle 3: *Patientencharakteristika*

	„IORT+EBRT“ (n = 32+2*)	„EBRT allein“ (n = 32)	keine Radiatio (n = 45)
Alter bei ED			
Mittelwert (y)	57.1	57.8	48.8
Median (y)	56.0	58.8	46.1
Geschlecht			
männlich	16	16	26
weiblich	16+2*	16	19
Lokalisation			
obere Extremität	2+1* (6%)	5 (16%)	3 (7%)
untere Extremität	30+1* (94%)	27 (84%)	38 (84%)
multilokulär	-	-	1 (2%)
ohne Angabe	-	-	3 (7%)
Grading			
low (G1)	7 (22%)	6 (19%)	18 (40%)
intermediate (G2)	4 (13%)	8 (25%)	7 (16%)
high (G3)	19+2* (59%)	17 (53%)	12 (27%)
dedifferentiated (G4)	2 (6%)	1 (3%)	3 (7%)
Gx	-	-	5 (11%)
Tumorgroße (cm)			
<= 5	1 (3%)	8 (25%)	9 (20%)
> 5	31+2* (97%)	24 (75%)	19 (42%)
ohne Angabe	-	-	17 (38%)
Tiefe			
oberflächlich	-	-	9 (20%)
tief	32+2* (100%)	32 (100%)	19 (42%)
ohne Angabe	-	-	17 (38%)
Histologischer Subtyp			
Liposarkom	11 (34%)	10 (31%)	13 (29%)
MFH	7+1* (22%)	10 (31%)	7 (16%)
Synovialsarkom	4+1* (13)	2 (6%)	7 (16%)
Leiomyosarkom	2 (6%)	4 (13%)	5 (11%)
MPNET	2 (6%)	2 (6%)	2 (4%)
Fibrosarkom	1 (3%)	2 (6%)	1 (2%)
Spindelzellsarkom	1 (3%)	1 (3%)	2 (4%)
Andere**	4 (13)	1 (3%)	8 (17%)

* : 2 Patienten erhielten lediglich eine intraoperative Bestrahlung (IORT) unter palliativer Zielsetzung, die Zuordnung erfolgte in den Kombinationstherapie-Arm.

** : 3 Myxofibrosarkome („IORT+EBRT“, „EBRT allein“, ø RT), 2 Extraossäre Chondrosarkome („IORT+EBRT“; ø RT), 2 Klarzellsarkome (ø RT), 1 Myofibroblastäres Sarkom („IORT+EBRT“), 1 Pleomorphes Sarkom (EBRT+IORT), 1 Hämangioperizytom (ø RT), 1 Extraossäres Ewing-Sarkom (ø RT), 1 Alveoläres Weichteilsarkom (ø RT), 1 entdifferenziertes anaplastisches Sarkom (NOS) (ø RT)

In die beiden Bestrahlungsstudienarme („IORT+EBRT“ vs. „EBRT allein“) sind somit insgesamt 66 Patienten eingeschlossen worden. Davon unterzogen sich insgesamt 38 Patienten (58%) einer primären chirurgischen Entfernung des Tumors. Bei insgesamt 20 Patienten (30%) ist eine Nachresektion notwendig gewesen. Diese war zum einen bei Patienten indiziert, die sich auswärtig mit dem Verdacht auf einen benignen Tumor einer Exstirpation oder intraläsionalen Resektion (n=10, 15%) unterzogen und zum anderen nach unzureichender Primärresektion mit positivem Resektionsrand (R1, n=1, 1.5%) oder radikaler Probeexzision (n=9, 14%).

Der in der Klinik für Radiologie und Strahlentherapie der Technischen Universität München in Zusammenarbeit mit der Firma Kabe-Labortechnik entwickelte, sog. Munich-Flab [99] kam im zugrunde liegenden Patientenkollektiv neben dem bis 2001 verwendeten Linearbeschleuniger z.T. parallel und später ausschließlich zum Einsatz.

A) Intraoperative Radiotherapie (IORT)

Flab-Methode

Bei der Flab-Methode wird ein weicher, sich den anatomischen Gegebenheiten anpassender Silikonstreifen, der äquidistante Kanäle mit einem Abstand von 1 cm für die Strahlenapplikatoren (Katheter) enthält, in das Tumorbett eingebracht, wobei für eine optimale Strahlendistribution ein

enger Kontakt zu den verbleibenden Strukturen anzustreben ist (Oberflächen-Kontakttherapie). Über diese Katheter kann im Nachladeverfahren (Afterloading-Therapie) oder, wie bei unseren Patienten einmalig intraoperativ, mittels eines Gammastrahlers (z.B. $^{192}\text{Iridium}$) die Strahlung appliziert werden, wobei intraoperativ in der Regel die Bestrahlung mit 1x15 bis 20 Gy (im Mittel 15 Gy) erfolgte. Der Abstand von der Flaboberfläche zum Tumorbett beträgt dabei 0.5 cm. Ziel dieser Methode ist eine in Kombination mit der perkutanen Radiotherapie verringerte Komplikationsrate sowie eine verbesserte lokale Kontrolle [99].

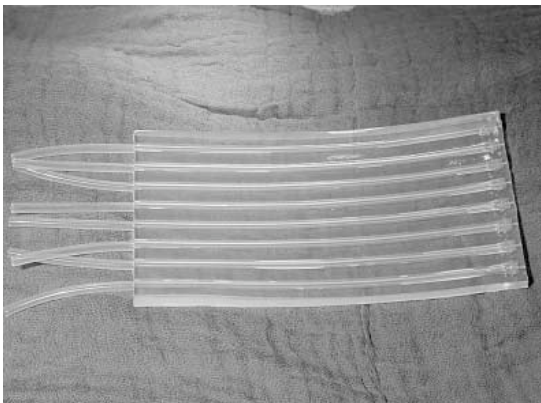


Abb. 2: Applikator für die intraoperative Hochdosis-Brachytherapie



Abb. 3: Munich-Flap in situ [76]

Tube-Technik

Bei der sog. Tube-Technik wird der Elektronentubus eines Linearbeschleunigers auf die Tumorloge bzw. Resektionshöhle aufgesetzt,

wobei durch Wahl der Beschleunigerspannung Elektronenenergie und Reichweite beliebig gewählt werden können. Eine Elektronenenergie von 8 bis 10 MeV entspricht einer Eindringtiefe von etwa 5 cm, so dass im Gegensatz zur Flab-Methode tiefere Gewebeschichten erreicht werden und dadurch zu einer höheren Komplikationsrate hinsichtlich radiogener Früh- und Spätfolgen führen können [22, 86].

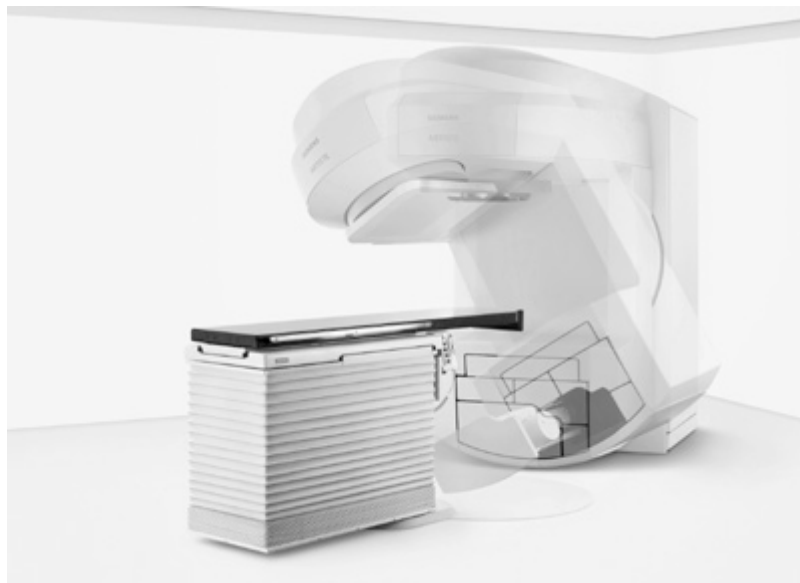


Abb. 4: Linearbeschleuniger
(Quelle: <http://w1.siemens.com/press/de/pressebild>)

B) Perkutane Radiotherapie (EBRT)

Bei der adjuvanten Strahlentherapie wird in der Regel Photonenstrahlung (ultraharte Röntgenstrahlung oder Gammastrahlung) eingesetzt, die sich durch eine hohe relative Tiefendosis bei verminderter Hautbelastung auszeichnet. Nach vollständiger Tumorresektion werden mit adäquaten Sicherheitsabständen (>0.5 cm) 45 bis 50 Gy im erweiterten Tumorbett und

mindestens 60 Gy im Bereich der Tumorloge in konventioneller Fraktionierung (d.h. 5x1.8 bis 2.0 Gy pro Woche) appliziert. Konnte eine R0-Resektion nicht erzielt werden, sollte eine Gesamtdosis von etwa 66 Gy angestrebt werden. Nach erfolgter IORT wird das erweiterte Tumorbett (unter Einbeziehung der Narbe und Drainageausleitungen) postoperativ mit mindestens weiteren 45 Gy bestrahlt [44].

Tabelle 4: Behandlungscharakteristika

	„IORT+EBRT“ (n = 32+2*)	„EBRT allein“ (n = 32)	keine Radiatio (n = 45)
Operation			
Radikale Resektion	24+1 (75%)	13 (41%)	22 (49%)
Radikale PE	2 (6%)	11 (34%)	14 (31%)
Nachresektion**	6+1**	13**	15**
Kompartimentresektion	2 (6%)	3 (9%)	2 (4%)
Exstirpation/intraläsionale Res.	4+1 (13%)	5 (16%)	7 (16%)
Resektionsstatus			
R0	23 (72%)	17 (53%)	25 (56%)
R1	6+1* (19%)	10 (31%)	5 (11%)
R2	1+1* (3%)	3 (9%)	2 (4%)
Rx	2 (6%)	2 (6%)	11 (24%)
ohne Angabe	-	-	2 (4%)
Mediane IORT-Dosis (Gy)	15.0	-	-
Mediane Gesamtdosis (Gy)	66.0	59.4	-
Neoadjuvante Chemotherapie	5+1* (16%)	3 (9%)	-
Adjuvante Chemotherapie	3+1* (9%)	2 (6%)	-

* : 2 Patienten erhielten lediglich eine intraoperative Bestrahlung (IORT), Zuordnung in den Kombinationstherapie-Arm.

** : Ohne Prozentangabe, da durch Mehrfachnennung in einem der anderen Operationsverfahren enthalten.

Nach Abschluss der Behandlung wurden die Patienten in den ersten zwei Jahren alle drei Monate, bis Ablauf des fünften Jahres alle sechs Monate und ab dem fünften Jahr in jährlichen Abständen nachuntersucht. Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung erfolgten eine Computertomographie des Thorax zum Ausschluss von Lungenmetastasen, ein Oberbauchsonogramm (OBS) zum Ausschluss von Leber- und Nebennierenmetastasen sowie eine Kernspintomographie zum Ausschluss eines Lokalrezidivs.

Zur Bestimmung der lokalen Kontrolle wurde das Zeitintervall zwischen der Operation und dem Auftreten eines Lokalrezidivs bzw. dem 31.12.2007 als Endpunkt des Nachuntersuchungszeitraumes herangezogen.

Das Gesamtüberleben bezieht sich auf den Zeitraum zwischen dem Tag der Erstdiagnose und dem Todes- bzw. dem Stichtag 31.12.2007. Der Nachuntersuchungszeitraum (median follow-up) beträgt dabei für die „IORT+EBRT“-Gruppe im Mittel 29.8 Monate [4.7 m bis 80.4 m], für die EBRT-Gruppe 61.2 Monate [7.1 m bis 129.6 m] und für die OP-Gruppe 55.0 Monate [0.2 m bis 135.2 m].

Zur Darstellung der qualitativen Merkmale „Wundheilungsstörung“, „Infektion“ und „Revision“ wurden Säulendiagramme verwendet und die Signifikanz zwischen den verschiedenen Studienarmen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests untersucht. Um die lokale Kontrolle, das metastasenfrem Überleben, das 5-Jahres- sowie das Gesamtüberleben der drei Studienarme zu vergleichen, wurden unter Anwendung

des log-rank-Tests Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt. Für die Analysen wurde das Programm GraphPad Prism, Version 5 (San Diego, CA) verwendet. Alle Untersuchungen wurden zweiseitig zu einem Signifikanzniveau von 5% getestet. Die durchgeführten Berechnungen und daraus ermittelten Ergebnisse sind von einer Mitarbeiterin des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München überprüft und validiert worden.

4 Ergebnisse

Zu Wundheilungsstörungen i.S. einer verzögerten primären Wundheilung oder anhaltenden Wundsekretion kam es bei insgesamt zehn Patienten (15%), wobei diese bei sieben Patienten nach intraoperativer Bestrahlung auftrat und lediglich bei drei Patienten aus der EBRT-Gruppe. Hierbei muss erwähnt werden, dass bei den Patienten, die lediglich eine postoperative Bestrahlung erhielten, durchschnittlich etwa zwei Monate nach operativer Entfernung des Tumors bzw. nach Abschluss der Wundheilung mit der fraktionierten Bestrahlung begonnen wurde und daher die Ursache für die Wundheilungsstörungen nicht in Zusammenhang mit der EBRT, sondern vielmehr mit der operativen Therapie gebracht werden kann.

Zu Infektionen im OP-Gebiet ist es bei fünf Patienten (7.5%) gekommen, wovon sich vier einer intraoperativen Bestrahlung unterzogen. Bei diesen fünf Patienten kam es neben einer Infektion auch zu Wundheilungsstörungen, die zu einer Revisionsoperation führten.

Insgesamt mussten zehn Revisionsoperationen (15%) bei Patienten aus den beiden Bestrahlungstherapiearmen durchgeführt werden, wobei sich neun Patienten primär einer radikalen Resektion unterzogen und bei einem Patienten zunächst eine radikale Probeexzision (PE) durchgeführt worden war. Revisionsoperationen wurden bei sieben Patienten aus dem „IORT+EBRT“-Arm sowie bei drei Patienten aus dem „EBRT“-Arm notwendig. Ein Patient aus der

Kombinationstherapiegruppe wurde zudem revidiert ohne dass eine Wundheilungsstörung oder Infektion vorgelegen hätte, so dass lediglich sechs Revisionsoperationen als komplikationsbedingt anzusehen sind.

Die Unterschiede hinsichtlich der Rate an Wundheilungsstörungen, Infektionen und Revisionsoperationen sind zwischen den beiden Bestrahlungstherapiearmen statistisch nicht signifikant. Als Revisionsoperationen sind im wesentlichen Sekundärnaht und plastische Deckung der Wunde zu nennen. Außerdem erfolgte in zwei Fällen eine Hämatomausräumung sowie jeweils eine Nekrosenabtragung je Bestrahlungstherapiearm (s.a. Tabelle 5 unten).

Tabelle 5: Frühkomplikationen

	„IORT+EBRT“ (n = 32+2*)	„EBRT allein“ (n = 32)	keine Radiatio (n = 45)
Wundheilungsstörung	7 (22%)	3 (9%)	2 (4%)
Infektion	4 (12.5%)	1 (3%)	2 (4%)
Revision⁺	7** (22%)	3 (9%)	3 (7%)
Sekundärnaht	3	3	2
Nekrosenabtragung	1	1	1
Hämatomausräumung	2	-	1
plastische Deckung	3	-	1

* : 2 Patienten, die lediglich eine IORT erhielten, werden dem Kombinationstherapie-Arm zugeordnet. Frühkomplikationen traten bei diesen beiden keine auf.

+ : Mehrfachnennungen möglich, z.B. Hämatomausräumung bzw. Nekrosenabtragung und Sekundärnaht bei einem Patienten.

** : 7 Revisionsoperationen gesamt, 6 aufgrund von Frühkomplikationen.

In die Vergleichsgruppe konnten insgesamt 45 Patienten eingeschlossen werden. Dabei erfolgte bei 22 Patienten (49%) nach histologischer Sicherung eine primäre radikale Resektion und bei 14 Patienten (31%) eine radikale Probeexzision. Bei 15 Patienten wurde eine Nachresektion notwendig. Diese war zum einen bei Patienten indiziert, die sich auswärtig mit dem Verdacht auf einen benignen Tumor einer Exstirpation (n=7, 16%) unterzogen und zum anderen nach unzureichender Primärresektion (n=3, 7%) bzw. radikaler PE (n=5, 11%).

Bei zwei Patienten (4%) kam es zu Wundheilungsstörungen, wobei es bei einem Patienten zusätzlich zu einer Infektion kam, so dass eine Revisionsoperation notwendig wurde. Außerdem kam es bei einem weiteren Patienten zu Wundheilungsstörungen und einer Infektion im Wundgebiet. Eine Revisionsoperation war bei zwei weiteren, also insgesamt drei Patienten (7%) komplikationsbedingt notwendig.

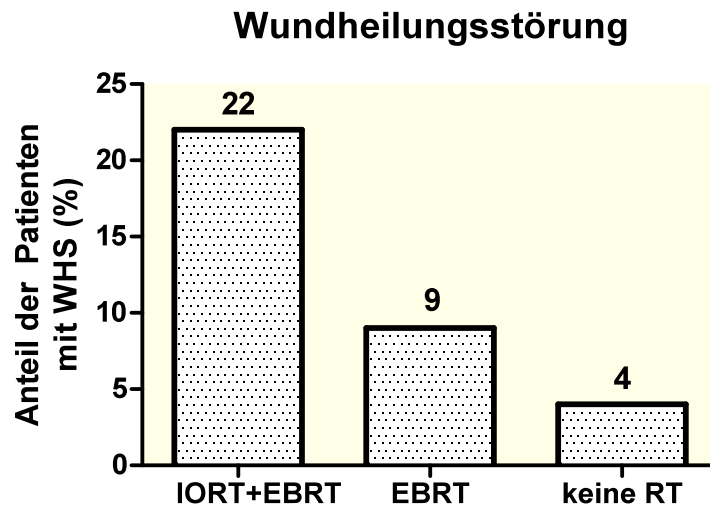


Abb. 5: Säulendiagramm: Der Vergleich der drei Studienarme hinsichtlich der Frühkomplikation Wundheilungsstörung zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

p -value (Chi-Quadrat-Test) = 0.1016.

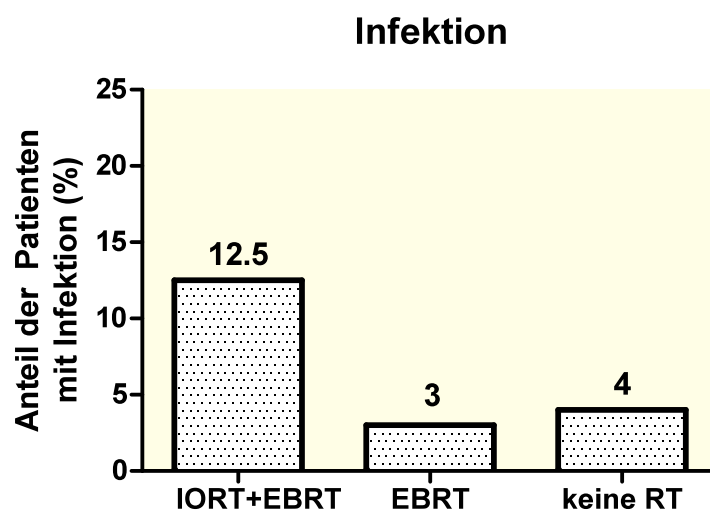


Abb. 6: Säulendiagramm: Hinsichtlich der Frühkomplikation Infektion ist ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied bei Vergleich der drei Studienarme feststellbar.

p -value (Chi-Quadrat-Test) = 0.2976.

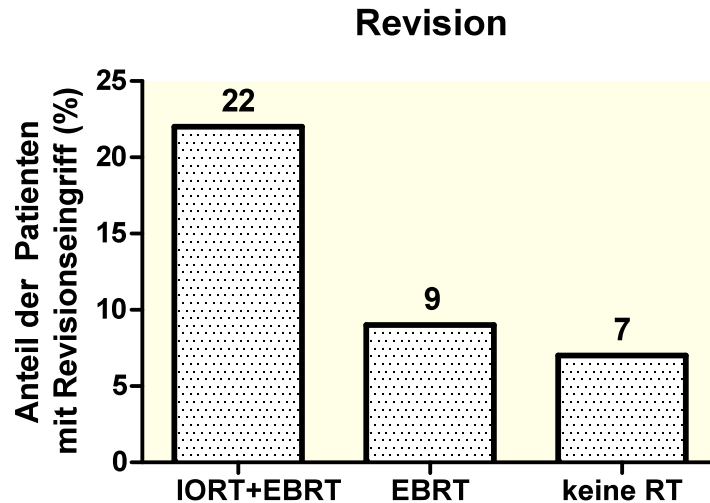


Abb. 7: Säulendiagramm: Der Unterschied zwischen den drei Studienarmen bezüglich der komplikationsbedingten Anzahl an Revisionsoperationen ist, wie auch schon die Auswertung für Wundheilungsstörungen und Infektionen zeigt, ebenfalls statistisch nicht signifikant.
 p -value (Chi-Quadrat-Test) = 0.1904.

Die statistische Auswertung (Chi-Quadrat-Test) ergab in Bezug auf die untersuchten Frühkomplikationen keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungsstrategien und dem Auftreten von Wundheilungsstörungen ($p=0.1016$), Infektionen ($p=0.2976$) oder dem Anteil notwendiger Revisionsoperationen ($p=0.1904$).

Bei Betrachtung der Lokalrezidivrate bzw. der lokalen Kontrolle (s. Abb. 8, S. 37) lässt sich bei Vergleich der beiden Bestrahlungstherapiearme, also „IORT+EBRT“ vs. „EBRT allein“, ebenfalls kein signifikanter Unterschied feststellen. Der p -Wert als Maß für die Signifikanz kann mit 0.8066 angegeben werden.

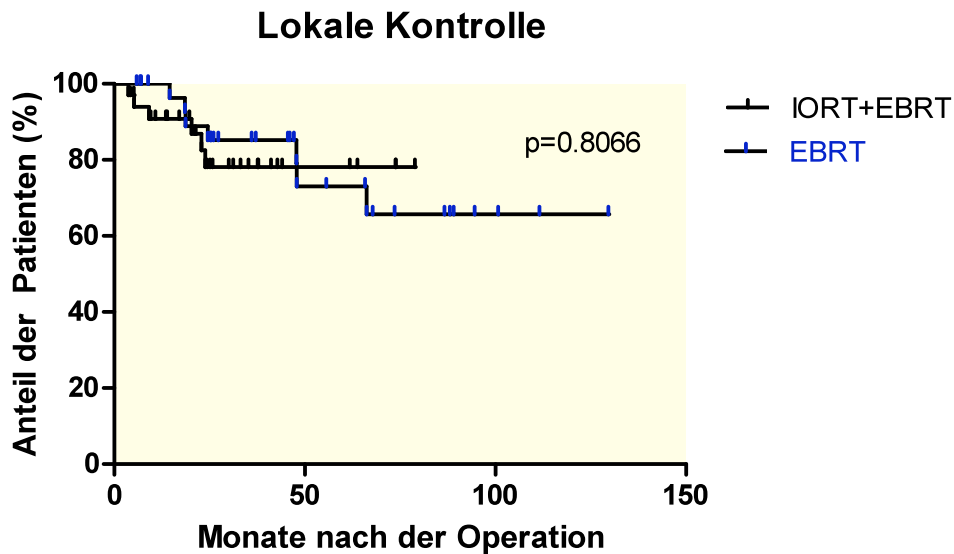


Abb. 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Hinsichtlich der lokalen Kontrolle ist im Beobachtungszeitraum zwischen den beiden Therapieansätzen, der Kombination aus „IORT+EBRT“ und „EBRT allein“ im Beobachtungszeitraum kein statistisch signifikanter Unterschied ersichtlich.
 p-value (log rank-Test) = 0.8066.

Vergleicht man die beiden Behandlungsansätze „IORT+EBRT“ vs. „EBRT allein“ bezogen auf das metastasenfremie Überleben (s. Abb. 9, S. 38), so ist der Unterschied wiederum statistisch nicht signifikant ($p=0.0607$).

Bei insgesamt 17 Patienten (50%) der „IORT+EBRT“-Gruppe traten im weiteren Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen auf. In 65% der Fälle ($n=11$) war die Lunge betroffen, bei 29% ($n=5$) wurden gleich mehrere Manifestationsorte gefunden und bei einem Patienten (6%) waren ferne Lymphknoten betroffen. Im Vergleich dazu kam es in der EBRT-Gruppe bei insgesamt 11 Patienten (34%) zur Diagnose von Fernmetastasen, wobei diese wiederum in 64% der Fälle ($n=7$) in

der Lunge lokalisiert waren und bei jeweils 18% der Fälle (n=2) wurden mehrere Manifestationsorte oder befallene ferne Lymphknoten diagnostiziert.

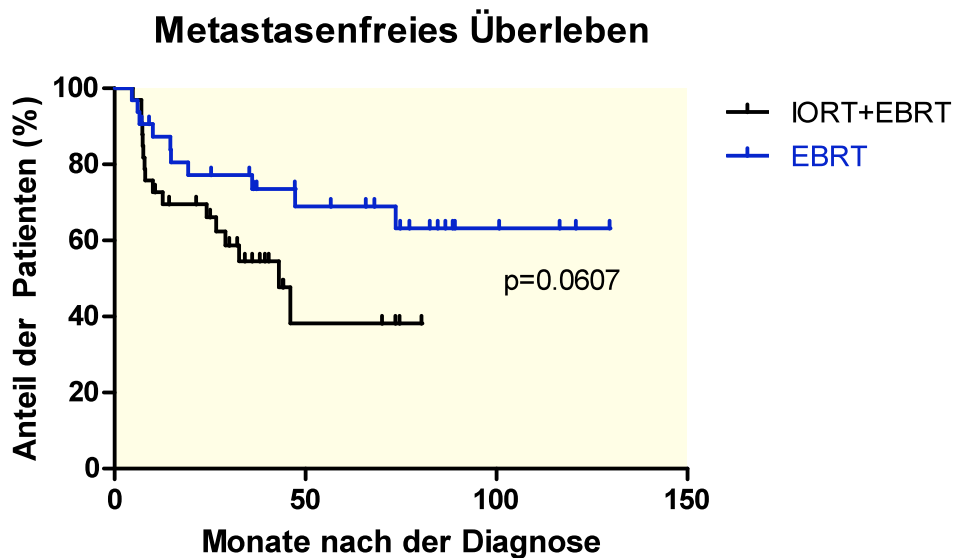


Abb. 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Hinsichtlich des metastasenfrees Überlebens ist im Vergleich der beiden Bestrahlungstherapiearme im Beobachtungszeitraum kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar. p -value (log rank-Test) = 0.0607.

Im Mittel kam es in der Kombinationstherapiegruppe 8 Monate [4.8 bis 46 Monate] nach Diagnosestellung zum Auftreten von Metastasen und nach Auftreten der Metastasen nach 6.9 Monaten [0.3 bis 49 Monate] zum Tod. Im Gegensatz dazu dauerte es bei den Patienten in der EBRT-Gruppe im Mittel 12.3 Monate [4.5 bis 73.6 Monate] bis zum Auftreten von Metastasen und weitere 11.5 Monate [0.8 bis 63.9 Monate] nach der Diagnose von Metastasen zum Tod.

Auch hinsichtlich des 5-Jahres-Überlebens (s. Abb. 10, unten) lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei Vergleich der beiden Bestrahlungstherapiearme nachweisen ($p=0.9595$).

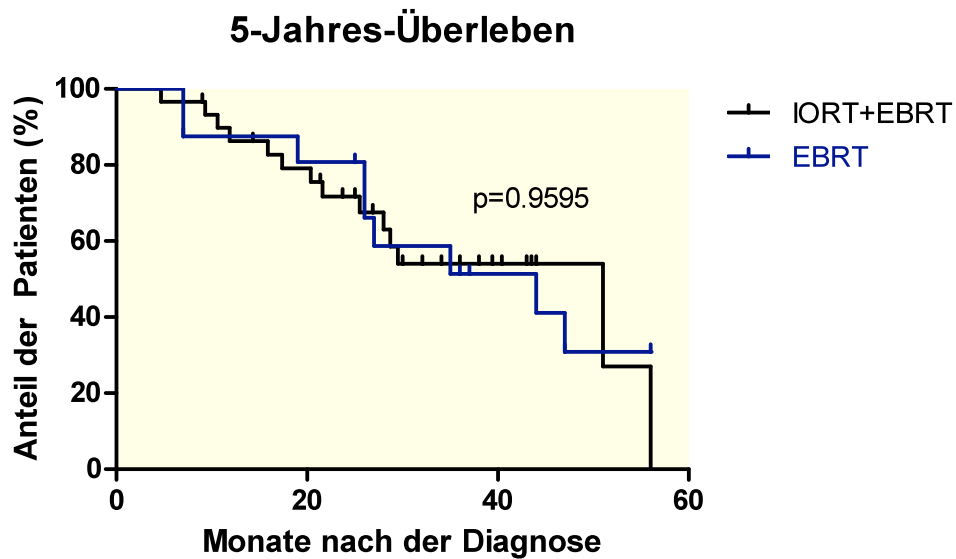


Abb. 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Hinsichtlich des Gesamtüberlebens lässt sich im Beobachtungszeitraum zwischen den beiden Therapieansätzen, der Kombination aus „IORT+EBRT“ und „EBRT allein“ kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen.

p -value (log rank-Test) = 0.9595.

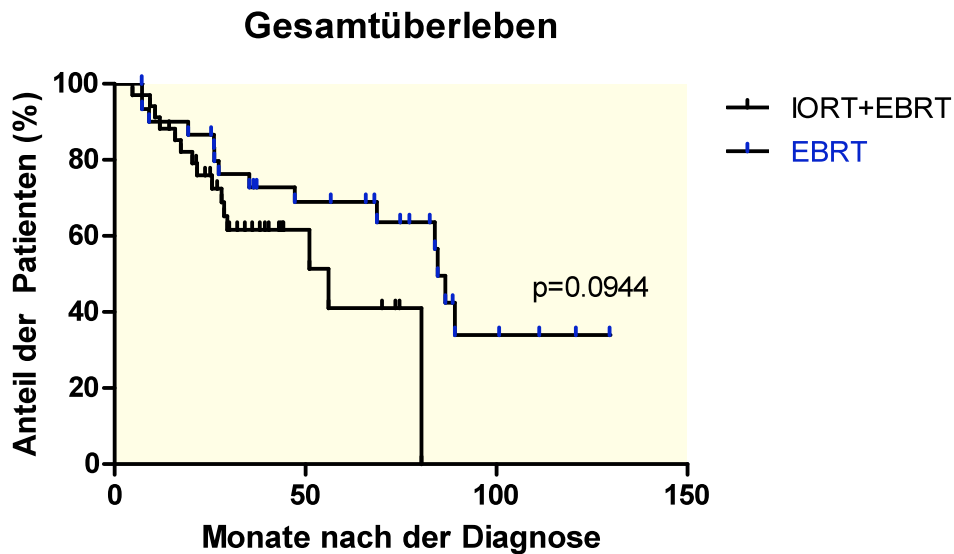


Abb. 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist im Beobachtungszeitraum zwischen den beiden Therapieansätzen, der Kombination aus „IORT+EBRT“ und „EBRT allein“ kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelbar.

p -value (log rank-Test) = 0.0944.

Bei Vergleich der schon weiter oben dargestellten Kaplan-Meier-Kurven („IORT+EBRT“ vs. „EBRT allein“) mit dem dritten Studienarm ohne Radiotherapie („OP“-Arm), lässt sich hinsichtlich der lokalen Kontrolle wiederum kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0.5990$), bzw. kein Vorteil der Bestrahlungstherapie nachweisen (s. Abb. 12, S. 41). Wie der Kurvenverlauf verdeutlicht, schneidet das Patientenkollektiv des „OP“-Armes etwas schlechter ab. Im Vergleich dazu wurde bei insgesamt 91% der Patienten aus dem „IORT+EBRT“-Arm sowie bei 84% der Patienten aus dem „EBRT“-Arm eine R0- bzw. R1-Resektion erzielt.

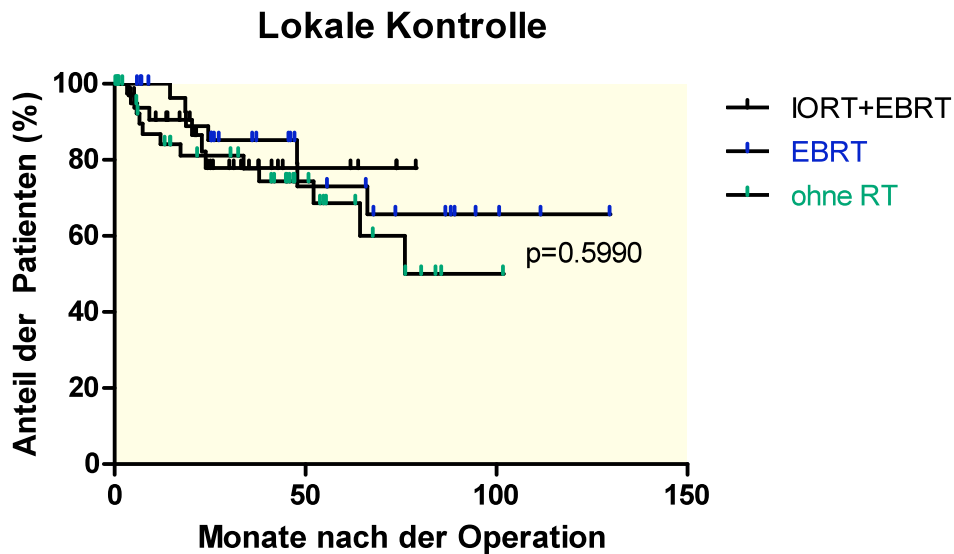


Abb. 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Hinsichtlich der lokalen Kontrolle lässt sich im Beobachtungszeitraum kein signifikanter Unterschied ermitteln.

p-value (log rank-Test) = 0.5990 über alle Vergleichsgruppen.

Fasst man die beiden Bestrahlungstherapiearme ohne Rücksicht auf das Bestrahlungskonzept zusammen und vergleicht diesen mit dem Studienarm ohne Radiotherapie, so lässt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der lokalen Kontrolle erkennen ($p=0.2415$). Beide Behandlungsansätze erscheinen im zugrunde liegenden Patientenkollektiv, ohne auf die maßgeblichen Patientencharakteristika einzugehen, gleichwertig (s. Abb. 13, S. 42).

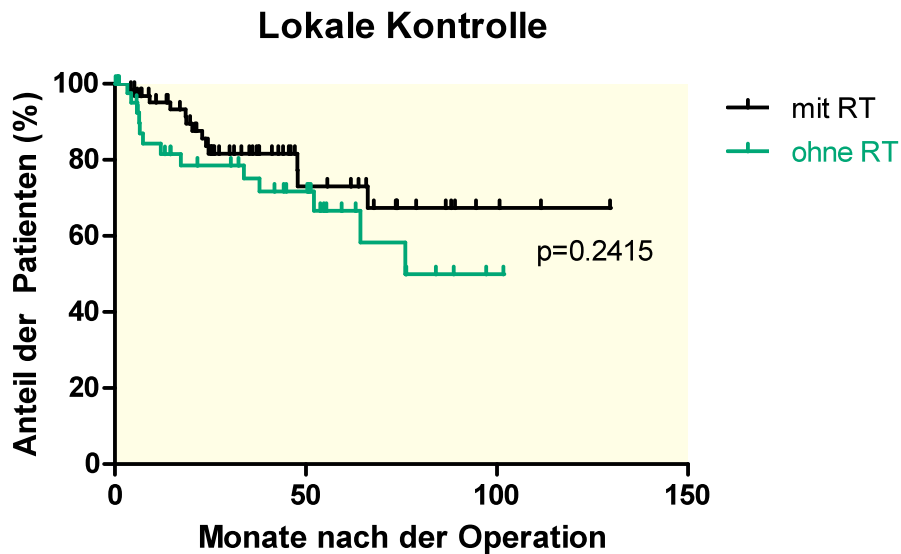


Abb. 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Hinsichtlich der lokalen Kontrolle ist im Beobachtungszeitraum auch im direkten Vergleich der beiden Therapieansätze „mit RT“ – unabhängig vom radiotherapeutischen Ansatz – vs. „ohne RT“ wiederum kein signifikanter Unterschied zu ermitteln.
 p -value (log rank-Test) = 0.2415.

Die folgenden Kaplan-Meier-Kurven (Abb. 14 und 15, S. 43) stellen das metastasenfreie Überleben, zunächst im Vergleich aller drei Studienarme sowie nach Zusammenfassung der beiden Radiotherapiearme im Vergleich zum „OP“-Arm dar.

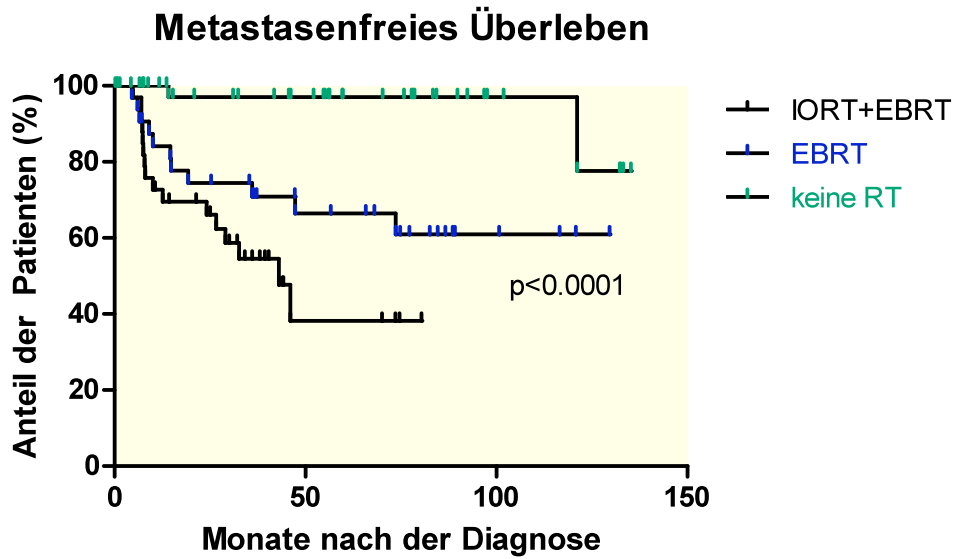


Abb. 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Hinsichtlich des metastasenfreien Überlebens wird im Beobachtungszeitraum ein signifikanter Unterschied bei Vergleich der drei Studienarme deutlich.
 p -value (log rank-Test) < 0.0001 .

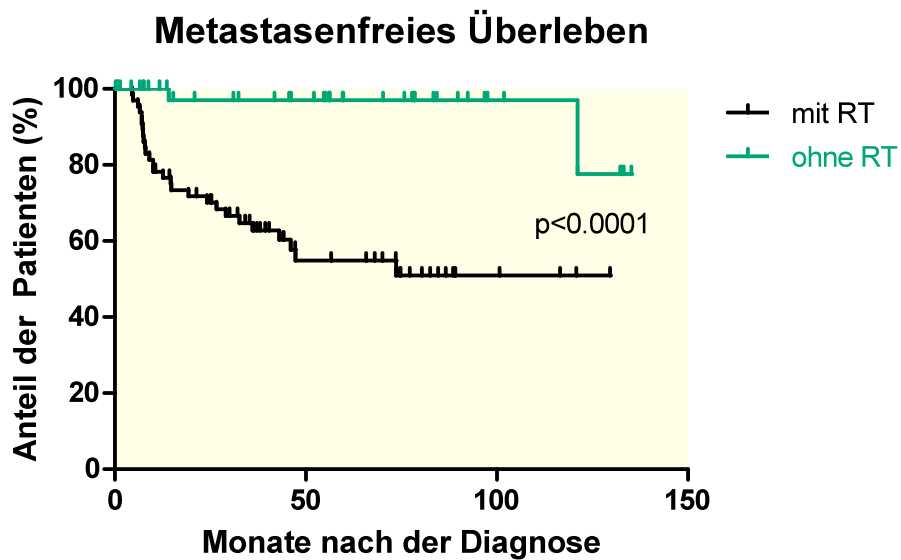


Abb. 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Fasst man die beiden unterschiedlichen Radiotherapiearme zusammen, ist der Unterschied hinsichtlich des metastasenfreien Überlebens ebenfalls statistisch signifikant.
 p -value (log rank-Test) < 0.0001 .

Abbildung 16 zeigt die 5-Jahres-Überlebenskurven für die Patienten im Vergleich aller drei Studienarme. Der Unterschied ist wiederum, wie in Abbildung 14 hinsichtlich des metastasenfremen Überlebens dargestellt, statistisch signifikant ($p=0.0090$). Die Patienten aus dem „OP“-Arm haben aufgrund der Dignität eine deutlich bessere Prognose, was sich auch im Kurvenverlauf widerspiegelt. Wie auch schon für das metastasenfremie Überleben beschrieben, sind Tumorgröße, Grading sowie die histologischen Subtypen Leiomyosarkom und MPNET die wesentlichen Prädiktoren und üben den größten Einfluss auf das Überleben aus.

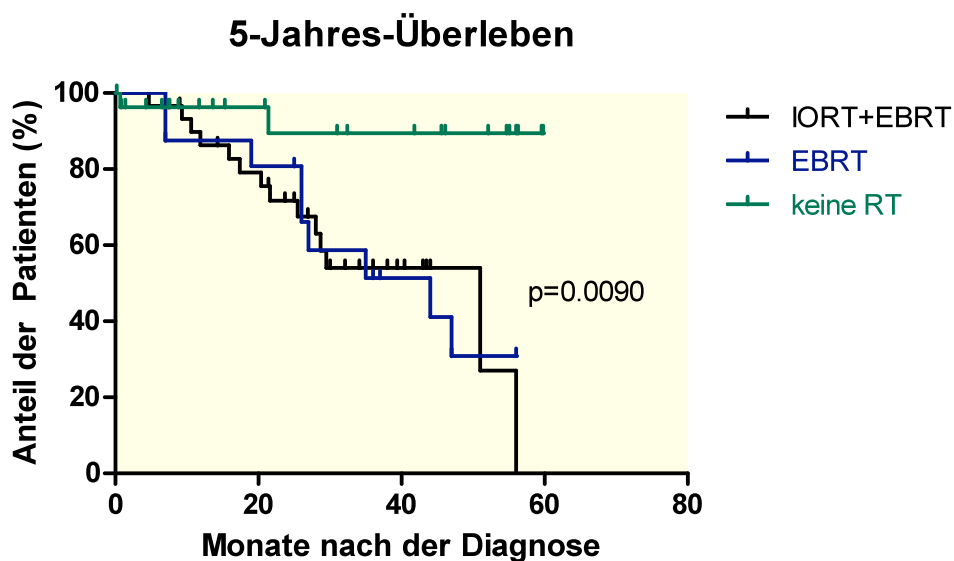


Abb. 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Bei Vergleich aller drei Studienarme ist hinsichtlich des 5-Jahres-Überlebens ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf den „OP“-Arm ersichtlich.
 p -value (log rank-Test) = 0.0090.

Aus dem Kurvenverlauf der beiden Bestrahlungstherapiearme in Abbildung 16 lässt sich ableiten, dass auch nach Zusammenlegen des „IORT+EBRT“-Arms mit

dem „EBRT“-Arm ein statistisch signifikanter Unterschied zum „OP“-Arm ermittelbar ist (s. Abb. 17). Im dokumentierten Nachuntersuchungszeitraum von 55.0 Monaten [0.2 m bis 135.2 m] sind lediglich zwei Todesfälle (4%) dokumentiert, die in den 5-Jahres-Zeitraum nach Diagnosestellung fallen (0.7 und 21.4 Monate nach Erstdiagnose). Im Gegensatz dazu sind im „IORT+EBRT“-Arm 14 Patienten (41%) und im „EBRT“-Arm neun Patienten (28%) innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung verstorben. Betrachtet man die Gesamtzahl der Verstorbenen bezogen auf den jeweiligen Studienarm, ergibt sich für den „IORT+EBRT“-Arm eine Mortalität von 93% (14/15) und für den „EBRT“-Arm von 60% (9/15) innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung.

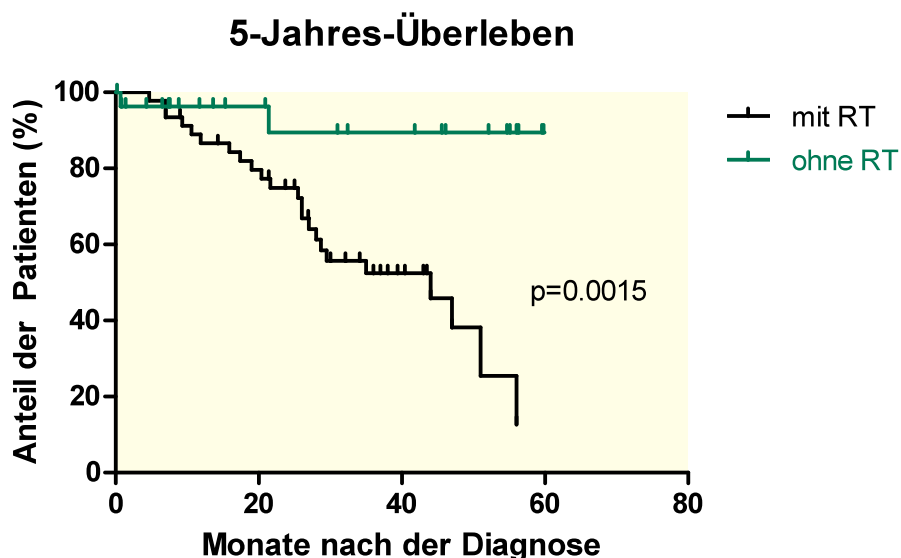


Abb. 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Fasst man die beiden Radiotherapiearme zusammen, zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zum „OP“-Arm.

p -value (log rank-Test) = 0.0015.

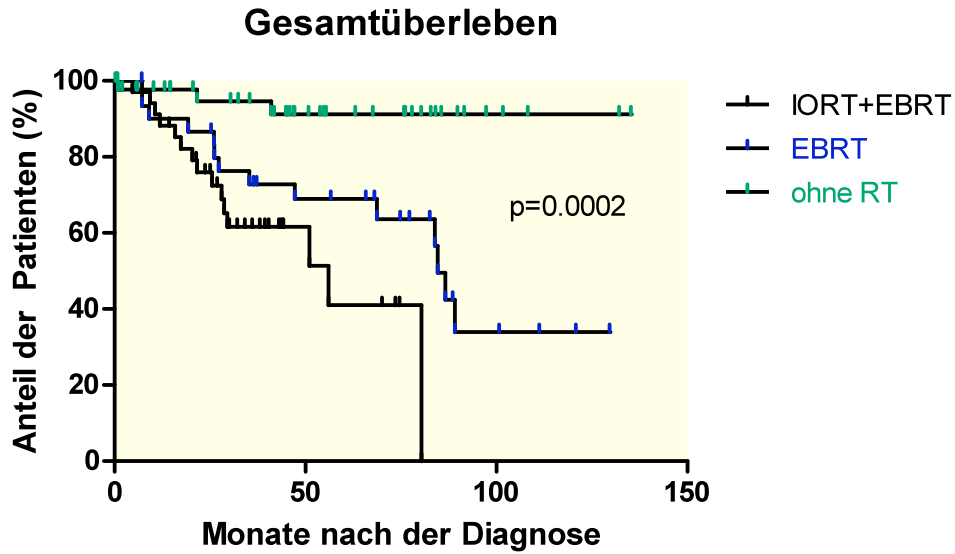


Abb. 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Für die Patienten, die keine Radiotherapie erhielten, stellt sich im Vergleich zum Patientenkollektiv mit Radiotherapie ein signifikant besseres Gesamtüberleben dar.

p -value (log rank-Test) = 0.0002.

Auch der direkte Vergleich von Bestrahlungs- und „OP“-Arm zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0.0001$). Wie für das 5-Jahres-Überleben ist auch für das Gesamtüberleben ein vergleichbarer Kurvenverlauf ermittelbar (s. Abb. 19, S. 47).

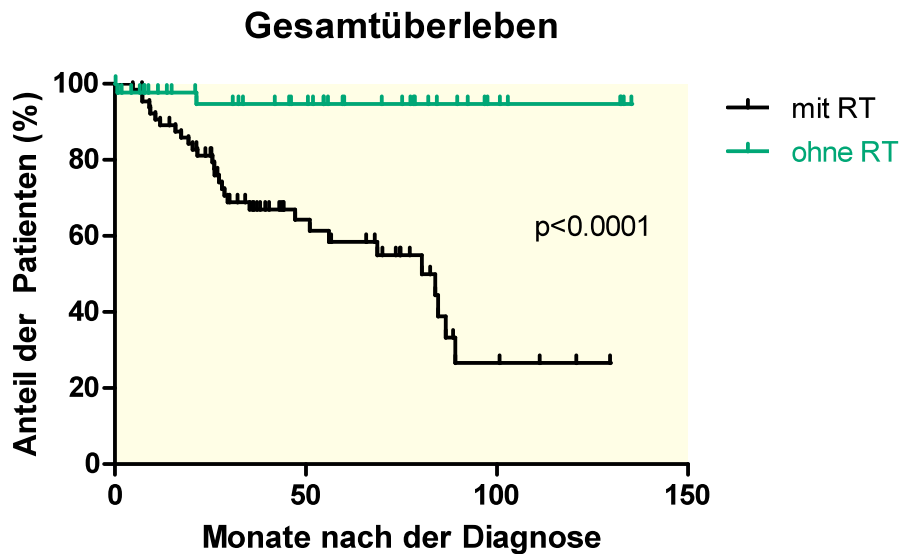


Abb. 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Die Patienten, die keine Radiotherapie erhielten zeigen ein signifikant besseres Gesamtüberleben im Vergleich zum Patientenkollektiv ohne Radiotherapie.
 p -value (log rank-Test) < 0.0001.

Aus der Gruppe der Patienten, die eine Bestrahlung – unabhängig vom therapeutischen Ansatz – erhielten, sind zum Stichtag (31.12.2007) noch 36 am Leben (55%). Dabei entfallen auf den „IORT+EBRT“-Arm 15 Patienten (15/34 bzw. 44%) sowie 15 Patienten (15/32 bzw. 47%) auf den „EBRT“-Arm. Von den Patienten, die sich lediglich einer Operation unterzogen, sind noch 43 (43/45 bzw. 96%) am Leben.

5 Diskussion

Die Primärbehandlung von Weichteilsarkomen im Bereich der Extremitäten beinhaltet nach histologischer Sicherung die radikale chirurgische Entfernung unter Erhalt einer guten Funktion (limb-salvage). In manchen Fällen ist dieses Vorgehen nicht ausreichend bzw. technisch nicht durchführbar, z.B. wenn es sich um einen großen, hochmalignen Tumor handelt oder der Tumor an ein Gefäß-/Nervenbündel heranreicht, so dass in diesen Fällen eine adjuvante Radiotherapie obligat ist, um eine gute lokale Kontrolle zu erzielen. Da dabei relativ hohe Strahlendosen notwendig sind, anzustreben sind bis zu 66 Gy, ist die intraoperative Bestrahlung (IORT) oder die Bestrahlung nach dem Afterloading-Verfahren der alleinigen postoperativen Radiatio vorzuziehen. Abhängig von der klinischen Situation sowie der histopathologischen Klassifikation des Tumors, v.a. des Gratings, kann sowohl eine prä- oder postoperative perkutane Bestrahlung (EBRT) als auch IORT notwendig sein. Sogar die Kombination von prä- und postoperativer EBRT oder vielmehr die Kombination von intraoperativer Bestrahlung und postoperativer EBRT kann in speziellen Fällen indiziert sein. Gemäß der aktuellen Datenlage gibt es derzeit keinen Anhalt, ein bestimmtes Vorgehen hinsichtlich der Terminierung der Radiotherapie in Bezug auf die Operation zu favorisieren; unabhängig von der Methode werden eine vergleichbare lokale Kontrolle und akzeptable Komplikationsraten erzielt. In Hinblick auf einen zusätzlichen Nutzen der intraoperativen Radiatio ist die Datenlage noch unzureichend und nicht eindeutig. Ein Goldstandard ist noch nicht definiert.

Diese Arbeit liefert nun einen zusätzlichen Informationsgewinn über Vor- oder Nachteile der intraoperativen Radiotherapie im Vergleich zur alleinigen postoperativen Bestrahlung (EBRT) mit besonderem Augenmerk auf die Frühkomplikationen Wundheilungsstörung und Infektion. Dabei wurde noch weiter differenziert, ob eine entsprechende Komplikation auch zu einer konsekutiven Revisionsoperation führte. Zudem wurden die gängigen Parameter, lokale Kontrolle, metastasenfreies Überleben sowie 5-Jahres- und Gesamtüberleben retrospektiv über einen Nachuntersuchungszeitraum von 12 Jahren ermittelt. Es ist nochmals darauf hinzuweisen, dass das Patientengut aus den beiden Bestrahlungsarmen in sich nicht konsistent ist (*s.a. Tab. 4, S. 29*), einige Patienten erhielten neben der Kombinationstherapie aus „IORT+EBRT“ bzw. einer „EBRT allein“ zudem entweder eine neoadjuvante Chemotherapie (n=6 bzw. 3) od. eine adjuvante Chemotherapie (n=4 bzw. 2). Bei den 32 Patienten aus dem „EBRT“-Arm betrug die Bestrahlungsdosis im Mittel 59.4 Gy, bei den Patienten aus dem „IORT+EBRT“-Arm betrug die kumulative Gesamtdosis im Mittel 66 Gy. Zwei Patienten, die dem Kombinationstherapiearm zugeordnet wurden, erhielten lediglich eine intraoperative Bestrahlung mit jeweils 1x15 Gy (palliative Radiatio).

Je nach Ausbreitungsstadium des Primärtumors kommen heute folgende Therapieoptionen einzeln oder kombiniert zum Einsatz: radikale Resektion, isolierte Extremitätenperfusion (ILP) mit zytostatischen Substanzen, Hyperthermie sowie Chemo- und/oder Radiotherapie. Dabei steht bei sämtlichen Therapieoptionen der Extremitätenerhalt im Vordergrund, was aus heutiger Sicht selbstverständlich erscheint. Noch vor rund 20 Jahren, bis weit in die 80er Jahre

galt bei Sarkomen im Bereich der Extremitäten allerdings die Amputation als Standardtherapie. In einer Arbeit, die 1982 von Rosenberg et al. publiziert wurde, konnte erstmals gezeigt werden, dass die extremitätenerhaltende Operation mit anschließender, hochdosierter Bestrahlung hinsichtlich des rezidivfreien 3-Jahres-Überlebens und des Gesamtüberlebens mit einer Amputation gleichzusetzen ist.

Nicht selten ist die radikale Resektion nicht ausreichend bzw. technisch nicht durchführbar, z.B. wenn der Tumor an ein Gefäß-/Nervenbündel heranreicht oder es ummauert und einen Extremitätenerhalt unmöglich macht. In solchen Fällen wird eine Reihe an neoadjuvanten und adjuvanten Therapieansätzen in den Therapieverlauf integriert – alle mit dem Ziel lokal und im Fall der Chemotherapie lokal und systemisch, sämtliche Tumorzellen zu eliminieren. Abhängig von der klinischen Situation können sowohl eine prä- oder postoperative (EBRT) als auch eine intraoperative Bestrahlung (IORT) notwendig sein. Sowohl die Kombination von prä- und postoperativer EBRT als auch die Kombination von präoperativer EBRT und IORT kann in speziellen Fällen indiziert sein. Gemäß der aktuellen Datenlage gibt es derzeit keinen Anhalt, ein bestimmtes Vorgehen hinsichtlich der Terminierung der Radiotherapie in Bezug auf die Operation zu favorisieren; unabhängig von der Methode werden eine vergleichbare lokale Kontrolle und akzeptable Komplikationsraten erzielt. In Hinblick auf einen zusätzlichen Nutzen der intraoperativen Radiatio ist die Datenlage allerdings nicht eindeutig und ein Goldstandard nicht definiert [3, 10, 11, 18, 25, 42, 46, 51, 66, 78, 79].

An dieser Stelle soll nochmals auf die Heterogenität der Weichteilsarkome und die individuelle Therapieplanung hingewiesen werden, die eine eindeutige Gruppierung bzw. Zuordnung der Patienten und eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschweren.

Je nach Ausstattung und Expertise haben sich in den verschiedenen Zentren unterschiedliche Techniken der intraoperativen Strahlenadministration, die im Folgenden genannt werden, durchgesetzt.

Über die Wirksamkeit der Radiotherapie bei der Behandlung von Weichteilsarkomen existiert aktuell lediglich eine prospektive randomisierte Studie von Yang et al. [101] aus dem Jahr 1998, bei der auf der einen Seite 91 Patienten mit hochmalignen Tumoren entweder eine Kombination aus Operation, adjuvanter Chemotherapie und adjuvanter Radiotherapie bzw. nur eine Operation mit anschließender Chemotherapie erhielten. Zudem wurden 50 Patienten mit niedrigmalignen Tumoren entweder einer Kombinationstherapie aus Operation und adjuvanter Bestrahlung bzw. einer alleinigen Operation unterzogen. Dabei trat in der Gruppe der Patienten mit hochmalignen Tumoren, die keine adjuvante Radiotherapie erhielten, in 22% der Fälle innerhalb von zehn Jahren ein Lokalrezidiv auf (vs. 0% in der Vergleichsgruppe mit adjuvanter Radiotherapie). Bei den Patienten mit niedrigmalignen Tumoren kam es nach Operation und adjuvanter Radiotherapie in 4% der Fälle innerhalb von zehn Jahren zu einem Lokalrezidiv, in der Vergleichsgruppe nach alleiniger Operation jedoch in 33% der Fälle, so dass die adjuvante Radiotherapie als zusätzliche Therapieoption neben

der radikalen Resektion und adjuvanten Chemotherapie seither einen festen Stellenwert in der Therapie von Weichteilsarkomen einnimmt. Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte nach adjuvanter Radiotherapie allerdings weder in der Gruppe der Patienten mit hochmalignen noch in der mit niedrigmalignen Tumoren beobachtet werden.

Des Weiteren wurden in der Arbeit von Zagars et al. [103] aus dem Jahr 2003 die Daten von insgesamt 517 Patienten, die zwischen 1960 und 1999 behandelt wurden, herangezogen. Bei 246 Patienten, die eine postoperative Radiotherapie erhielten, kam es innerhalb von zehn Jahren in 28% der Fälle zu einem Lokalrezidiv; bei 271 Patienten, die sich einer präoperativen Radiotherapie unterzogen, trat im gleichen Beobachtungszeitraum in 17% der Fälle ein Lokalrezidiv auf. Für diesen Unterschied wurde allerdings die ungleiche Verteilung prognostischer Faktoren in den beiden Gruppen verantwortlich gemacht. Hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens konnte ebenfalls kein Vorteil für einen der beiden Therapieansätze ermittelt werden.

In der einzigen klinischen Phase III-Studie von O'Sullivan et al. [66], die bisher initiiert wurde, um zu zeigen, ob die präoperative oder die postoperative Radiotherapie bei der Behandlung von Weichteilsarkomen im Bereich der Extremitäten überlegen ist, wurden primär das Auftreten von frühen Wundheilungskomplikationen, definiert als Notwendigkeit zum sekundären Wundverschluss, einer erneuten Krankenhausaufnahme zur Wundversorgung, „deep packing“ und eine verlängerte Wundsekretion, untersucht. Es wurden

insgesamt 190 Patienten eingeschlossen und zufällig auf einen der beiden Studienarme (präoperative vs. postoperative Radiotherapie) verteilt. 94 Patienten wurden präoperativ mit 50 Gy bestrahlt, wobei 14 davon bei positivem Resektionsrand postoperativ noch einen Boost von 16 bis 20 Gy erhielten. Bei 96 Patienten erfolgte postoperativ die Bestrahlung des ursprünglichen Zielvolumens mit 50 Gy und zusätzlichem Boost von 16 bis 20 Gy für alle Patienten. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 3.3 Jahren zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit präoperativer Radiotherapie mit 35% eine signifikant höhere Komplikationsrate als in der Vergleichsgruppe (17%). Dabei erwiesen sich das Resektionsvolumen und die Lokalisation im Bereich der unteren Extremität als Faktoren, die mit dem Auftreten von frühen Wundkomplikationen assoziiert waren. Zur Beurteilung von Spätfolgen nach Radiotherapie, wurde von den Autoren die Notwendigkeit einer längeren Nachbeobachtungszeit aufgeführt. Hinsichtlich lokaler Kontrolle, regionaler und Fernmetastasierung, tumorfreiem Überleben sowie des funktionellen Ergebnisses ergab sich zwischen den beiden Vergleichsgruppen kein signifikanter Unterschied. Allerdings zeigte sich für die Gruppe der Patienten, die eine präoperative Radiotherapie erhielt, ein, verglichen zur postoperativen Radiotherapie etwas verbessertes Gesamtüberleben ($p=0.0481$).

Auch nach Aktualisierung der zugrunde liegenden Daten nach 6.9 Jahren ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die lokale Kontrolle. Lediglich bei 10% der Patienten kam es zu einem Lokalrezidiv. Zudem war auch kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die regionale Metastasierung und Fernmetastasierung sowie auf tumorfreies und Gesamtüberleben nachweisbar.

Allerdings wurde bei den Patienten, die eine postoperative Bestrahlung erhielten, ein signifikant höherer Anteil mit schwerwiegenden Spätkomplikationen beobachtet (86% vs. 68%). Im Einzelnen handelte es sich dabei um starke Einziehungen der Kutis mit Verlust des Subkutangewebes sowie Nekrosen (36% vs. 23%). Obwohl der Unterschied in Hinblick auf Ödembildung (23% vs. 16%) und Gelenkversteifung (23% vs. 18%) nicht signifikant war, kam es in der Gruppe der Patienten mit postoperativer Bestrahlung tendenziell zu einem höheren Anteil dieser Spätfolgen, die sich umgekehrt proportional zum funktionellen Ergebnis verhalten. Zusammenfassend lässt sich aus dieser klinischen Studie ableiten, dass der präoperative Ansatz trotz des höheren Anteils an frühen, doch meist reversiblen Wundkomplikationen im Gegensatz zu den nicht reversiblen Spätfolgen der Radiotherapie favorisiert werden sollte. Von den Autoren wird daher speziell bei der Behandlung von Weichteilsarkomen der oberen Extremität die präoperative Radiotherapie mit nachfolgender Resektion empfohlen [66].

Besonders die Behandlung von Weichteilsarkomen im Bereich der unteren Extremität erfordert daher weitere Anstrengungen hinsichtlich der Implementierung neuer Therapieansätze, um eine Reduktion der Rate an frühen Wundkomplikationen sowie der Spätfolgen, die, aufgrund der relativ hohen Strahlendosis und des erweiterten postoperativen Bestrahlungsfeldes vermehrt auftreten, zu erreichen.

In einer weiteren Studie wurde an insgesamt 164 Patienten mit Weichteilsarkomen der Extremität oder des Stamms, die sich sämtlich einer radikalen Resektion

unterzogen (alle R0) der Einsatz der postoperativen Brachytherapie im Vergleich zur alleinigen Operation untersucht. 45 Patienten stellten sich mit niedrig-malignen, 119 mit hoch-malignen Tumoren vor. Die Strahlendosis lag für alle Patienten, die eine Brachytherapie erhielten, bei 45 Gy. Dabei konnte in dieser Gruppe nach fünf Jahren eine lokale Kontrolle von 82% vs. 69% in der OP-Gruppe ($p=0.04$) ermittelt werden. Dieser Vorteil war allerdings nur bei den Patienten mit hochgradigen Tumoren mit einer lokalrezidivfreien Rate von 89% (vs. 66% ohne Brachytherapie, $p=0.0025$) und nicht bei den Patienten mit niedriggradigen Läsionen (64% vs. 74%, $p=0.49$) zu beobachten. Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen oder krankheitsspezifischen Überlebens ergaben sich unabhängig vom Differenzierungsgrad nicht [72].

In einer retrospektiven Arbeit von Choong et al. [20] aus dem Jahr 1995 wurden die Daten von insgesamt 214 Patienten mit Lungemetastasen, die sich einer Metastatektomie unterzogen, ausgewertet. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei diesen Patienten lag, ohne Berücksichtigung der im Folgenden genannten Risikofaktoren, bei 40%. Als solche wurden die Metastasengröße (>2 cm), mehr als eine pulmonale Metastase sowie ein metastasenfreies Intervall <18 Monate definiert. Für Patienten, die keinen der genannten Risikofaktoren aufwiesen, ergab sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 60%. Dagegen wurden bei Patienten mit einem, zwei oder drei Risikofaktoren deutlich geringere 5-Jahres-Überlebensraten von 30, 20 bzw. 0% ermittelt.

In einer Metaanalyse von Frost, ebenfalls aus dem Jahr 1995, wurden die publizierten Daten von 12 Studien ausgewertet. Dabei konnte in 79% der Fälle eine Metastatektomie pulmonaler Metastasen mit kurativer Intention durchgeführt werden, wobei eine OP-Mortalität von 0.9% ermittelt wurde. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug durchschnittlich 25% [35].

Häufig erhalten Patienten, die sich einer Metastatektomie unterzogen haben, zusätzlich eine Chemotherapie, die eine weitere zusätzliche Therapieoption darstellt. Allerdings gibt es hierzu keine kontrollierten Studien und lediglich einige retrospektive Auswertungen, die z.T. widersprüchliche Ergebnisse liefern, ob die Chemotherapie neoadjuvant oder adjuvant zu erfolgen hat. Letztlich bleibt es daher Spezialisten vorbehalten, die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie gegen verschiedene Patientenvariablen, wie Alter, Komorbiditäten, Risikoprofil, histopathologischer Subtyp und erwartete Chemosensitivität abzuwägen. Daher lautet die Empfehlung zum gegenwärtigen Zeitpunkt, dass eine adjuvante Chemotherapie außerhalb von Studien nicht durchgeführt und lediglich Patienten mit primärem Rhabdomyosarkom grundsätzlich nach Metastatektomie eine Chemotherapie erhalten sollten [6].

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen Weichteilsarkomen stellt die Chemotherapie allerdings eine wichtige Komponente im Behandlungsregime dar. In Abhängigkeit verschiedener Faktoren, wie des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Tumorbiologie sollte der systemische Einsatz der Chemotherapie individuell auf jeden Patienten abgestimmt werden. Dabei stellt

sich u.a. die Frage, ob eine Monotherapie mit einem Agens oder eine Kombination aus verschiedenen Chemotherapeutika zum Einsatz kommen soll. Für viele Patienten stellt die Chemotherapie in diesem Stadium der Erkrankung nur noch einen palliativen Ansatz dar mit der Intention, das Tumolvolumen zu reduzieren und die mit der Raumforderung assoziierten Symptome zu mindern sowie die Lebensqualität zu verbessern. Wichtig ist es auch, die Patienten, die sich zwar im metastasierten Stadium vorstellen aber asymptomatisch sind, zu identifizieren und zunächst lediglich engmaschig zu kontrollieren, um die Geschwindigkeit des Fortschreitens der Erkrankung zu bestimmen. Bei symptomatischen Patienten mit chemosensitiven Sarkomen (z.B. Synovialsarkome und Liposarkome) kann wiederum in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand der Versuch unternommen werden, mit Doxorubicin allein oder Ifosfamid-enthaltenden Kombinationen zur Reduktion des Tumolvolumens beizutragen und eine Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen [6, 24, 52, 85]. Gängige Zytostatika in der Kombinationstherapie sind neben Ifosfamid und Epirubicin, Mesna, Doxorubicin und Dacarbacin. Bei der Entscheidung, welches Zytostatikum bzw. welche Kombination am besten geeignet ist, spielt die Expertise des/der behandelnden Arztes/Ärzte eine entscheidende Rolle, da wiederum keine Standards definiert und die Vorteile einer Chemotherapie im Einzelfall der chemotherapieassoziierten Toxizität gegenüberzustellen sind. Die Ansprechraten, die unter Monotherapie erzielt werden, liegen bei rund 15 bis 25%. Die Remissionsraten unter Kombinationstherapie betragen 40 bis 50%, wobei in ca. 10% komplette Remissionen beobachtet werden. Hinsichtlich der Remissionsdauer und

Überlebenszeit konnte allerdings keine Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie belegt werden [7, 19, 30, 68].

Eine weitere Therapieoption bei der Behandlung von lokal fortgeschrittenen Weichteilsarkomen im Bereich der Extremitäten stellt die isolierte Extremitätenperfusion (ILP) mit Zytostatika alleine oder in Kombination mit Zytokinen dar. Das Prinzip besteht darin, dass in einem separierten Perfusionskreislauf nur die tumortragende Extremität therapiert werden kann. Melphalan ist das dabei am häufigsten eingesetzte Zytostatikum. Es kann in Monotherapie oder in Kombination mit weiteren Zytostatika eingesetzt werden. In den letzten Jahren etablierte sich zudem die Applikation von rekombinantem, humanen Tumornekrosefaktor alpha (rhTNF α) in Kombination mit Zytostatika, wobei Dosierungen zum Einsatz kommen, die etwa dem hundertfachen der sonst maximal systemisch tolerablen Dosis entsprechen. Außerdem ist eine Kombination der ILP unter Einsatz o.g. Agenzien verbunden mit Hyperthermie (Gewebetemperatur bis über 40°C) möglich, die die zytotoxischen Effekte, v.a. der alkylierenden Substanzen, potenzieren kann. Nach Beendigung der Perfusion (ca. 90 min) wird die Extremität vor Anschluss an den systemischen Kreislauf mit Albumin oder HAES ausgewaschen und so eine Toxineinschwemmung minimiert. Diese Methode stellt eine weitere neoadjuvante Therapieoption zur Reduktion des Tumolvolumens bei lokal fortgeschrittenem Krankheitsstadium dar und der damit verbundenen Möglichkeit, ein primär nicht extremitätenerhaltendes Vorgehen durch die anschließende radikale Resektion zu ermöglichen. Die Ansprechraten liegen bei der Verwendung von Zytostatika zwischen 25 und 67%, je nachdem, ob

eine komplette Tumorrückbildung oder eine Tumorverkleinerung mit ausgedehnten Nekrosen im Resektat als Zielkriterium angesehen wird. Bei der Kombination von Melphalan mit TNF- α konnte in 28% der Fälle eine komplette Remission und in 47% eine partielle Remission (gesamte Ansprechrate 75%) erzielt werden [27, 38, 41].

Vorteile einer neoadjuvanten Chemotherapie sind die frühzeitige Elimination von eventuell vorhandenen, noch okkulten Fernmetastasen und eine Reduktion der Tumorgröße bei Ansprechen der Therapie. Trotz dieser theoretischen Vorzüge konnten diese in vergleichenden klinischen Studien bislang nicht validiert werden. In histologischen Untersuchungen der Operationspräparate konnte allerdings gezeigt werden, dass der Tumor bei unveränderter Größe nach Chemotherapie größere Nekroseareale aufweist, also von einer gewissen Regression gesprochen werden kann [43, 91].

Außer bei Vorliegen einer palliativen Therapiesituation ist unabhängig von der Vorbehandlung in jedem Fall die radikale Tumorresektion anzustreben. Abhängig von der Art der Vorbehandlung gelten die Empfehlungen bezüglich einer Nachbestrahlung oder adjuvanten Chemotherapie. Da vergleichende Untersuchungen zur Wertigkeit der unterschiedlichen präoperativen Therapieoptionen nicht vorliegen, hängt die Entscheidung für eine der Behandlungsformen von der Verfügbarkeit der Methodik und der Erfahrung des Therapieteam ab.

Bei Auftreten eines Lokalrezidivs sollte dieses grundsätzlich wieder radikal entfernt werden. Eine Nachbestrahlung ist in diesen Fällen unabhängig von der Radikalität der Operation obligat. Bezüglich einer adjuvanten Chemotherapie gelten die Empfehlungen analog zur Behandlung von Primärtumoren. Bei Patienten mit Lokalrezidiv ist, neueren Studien zufolge, mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Metastasen zu rechnen, was in der weiteren Diagnostik und Nachsorge berücksichtigt werden muss.

Bisher sind keine randomisierten Studien publiziert worden, die bestätigen oder widerlegen könnten, ob die Brachytherapie im Vergleich zur EBRT mit einer höheren Rate an Wundkomplikationen und damit verbundenen Revisionen assoziiert ist. Lediglich aus einer retrospektiven Arbeit von Alektiar et al. [4] aus dem Jahr 2000 geht hervor, dass sich Patienten, die, im Gegensatz zur alleinigen Operation eine Brachytherapie erhielten, signifikant häufiger einer Revisionsoperation aufgrund von Wundheilungsstörungen unterziehen mussten (10% vs. 0%, $p=0.006$) obwohl sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Wundheilungsstörungen im Vergleich der beiden Gruppen ergab (BRT 24% vs. keine BRT 14%, $p=0.13$). Bei der Analyse von etwaigen Kovariablen, die einen Einfluss auf eine Revision haben könnten, stellte sich heraus, dass die Ausdehnung der primär resezierten Hautspindel einen Einfluss auf die Reoperationsrate hat. Maß die Hautspindel weniger oder gleich 4 cm, kam es lediglich in 1% der Fälle zu einer Reoperation im Gegensatz zu 10% bei einer Größe der Hautspindel von mehr als 4 cm ($p=0.02$). Außerdem kam es zu einer signifikant höheren Wundkomplikationsrate, wenn mit der Radiotherapie innerhalb

der ersten fünf Tage postoperativ begonnen wurde (33% vs. 13%, $p=0.05$). Erfolgte die Radiotherapie am fünften postoperativen Tag oder später, so war die Komplikationsrate zwischen den beiden Vergleichsgruppen allerdings nicht mehr signifikant (BRT 17% vs. keine BRT 15%).

Patienten, die sich bereits einer suboptimalen Resektion unter nicht-onkologischen Gesichtspunkten unterzogen haben, sollten in jedem Fall nachreseziert werden, da bei etwa 37 bis 68% dieser Patienten nicht nur ein mikroskopisch positiver Resektionsrand nachweisbar ist. Nach sachgerecht erfolgter Nachresektion und adjuvanter Radiotherapie scheint sich für diese Patienten kein Nachteil hinsichtlich des Extremitätenerhalts, der lokalen Kontrolle sowie des metastasenfreien und des Gesamtüberlebens zu ergeben, obwohl die Nachresektion meist einen größeren Bereich erfasst, als dies durch eine primäre radikale Resektion notwendig gewesen wäre und trotz Extremitätenerhalt zu einer Funktionsverlust führen kann. In diesen Fällen kann die alleinige Radiotherapie eine Alternative zur Nachresektion darstellen [37, 58].

Auch die Ergebnisse dieser Arbeit lassen in Hinblick auf die untersuchten Frühkomplikationen keinen eindeutigen Schluss zu, eines der untersuchten Therapieverfahren zu favorisieren. Zwar war der Anteil an Patienten, bei denen es im Vergleich zur postoperativen Bestrahlung nach intraoperativer Radiotherapie zu Wundheilungsstörungen kam, etwas höher ($n=7$ vs. $n=3$ bzw. 22% vs. 9%), jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Gleiches ergab sich für die Häufigkeit von lokalen Infektionen ($n=4$ vs. $n=1$ bzw. 12.5% vs. 3%). Die aufgrund

von Frühkomplikationen notwendig gewordenen Revisionsoperationen (n=6 vs. n=3 bzw. 19% vs. 9%) sind ebenfalls nicht für einen der beiden Bestrahlungstherapiearme signifikant erhöht. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen „IORT+EBRT“ vs. „EBRT allein“ ließ sich somit weder für die Häufigkeit des Auftretens von Frühkomplikationen noch für die damit verbundenen Revisionsoperationen nachweisen. Auch bei Vergleich der beiden Radiotherapiearme mit der Gruppe der Patienten, die sich lediglich einer radikalen Resektion unterzogen, lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen. In der OP-Gruppe kam es bei insgesamt zwei Patienten zu Wundheilungsstörungen, wobei es bei einem der beiden Patienten zusätzlich zu einer Infektion kam. Bei einem weiteren Patienten trat eine isolierte Infektion im OP-Gebiet auf, so dass in dieser Gruppe komplikationsbedingt drei Revisionsoperationen notwendig wurden.

Ebenso wie für das metastasenfremie Überleben sind auch für das 5-Jahres- und Gesamtüberleben Tumorgröße und Grading die wichtigsten Prädiktoren. Neben diesen beiden Faktoren wirkt sich auch noch der histopathologische Subtyp auf das Überleben aus. Für Leiomyosarkome und MPNET wurden schlechtere tumorspezifische Überlebensraten gefunden. Dass sich der Kurvenverlauf nahezu überlappend darstellt, mag daran liegen, dass unter Berücksichtigung o.g. Prädiktoren, einerseits in der Kombinationstherapiegruppe mit 65% (vs. 56% in der EBRT-Gruppe) der Anteil hochmaligner Tumore (G3 und G4) um nahezu 10% höher ist und mit 97% fast ein Viertel mehr große Tumoren, d.h. größer 5 cm, vorlagen (vs. 75% in der EBRT-Gruppe), so dass durch die intraoperative

Bestrahlung eine vergleichbare natürliche Erkrankungsprogression wie für die hinsichtlich der Tumorbiologie prognostisch günstiger abschneidende EBRT-Gruppe erzielt werden kann. Dass in der EBRT-Gruppe ein größerer Anteil prognostisch ungünstiger Leiomyosarkome (n=4 vs. n=2 oder 13% vs. 6%) zu finden sind, lässt sich aufgrund der geringen Anzahl nicht bewerten.

Sowohl für das 5-Jahres-Überleben als auch für das Gesamtüberleben (OS) ist im Nachuntersuchungszeitraum kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der beiden Bestrahlungskonzepte nachweisbar ($p=0.0944$), so dass man auch hier nicht von einem Überlebensvorteil für eine der beiden Therapiegruppen sprechen kann. Andererseits zeigt sich bei näherer Betrachtung der Patientencharakteristika der beiden Bestrahlungstherapiearme, dass der „IORT+EBRT“-Gruppe mehr Patienten mit hochmalignen, aggressiven Tumoren zugeordnet sind und durch die intraoperative Bestrahlung, wie bereits weiter oben erwähnt, eine Annäherung an die prognostisch günstigere EBRT-Gruppe erzielt werden kann, so dass sich in Hinblick auf die lokale Kontrolle, das 5-Jahres-Überleben sowie das Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt bzw. die Prognose durch eine intraoperative Bestrahlung verbessert werden kann.

Für den „IORT+EBRT“-Arm stellt sich ein ungünstigster Kurvenverlauf dar, was möglicherweise auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass in diesem Patientenkollektiv der Anteil hochmaligner Tumore höher ist (65% vs. 56% im „EBRT“-Arm vs. 34% im „OP“-Arm) und durch die intraoperative Bestrahlung zwar

die lokale Kontrolle verbessert werden kann, doch die evtl. bereits im Körper gestreuten Tumorzellen dadurch nicht erfasst werden.

Ein Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit bisherigen Publikationen, die den Zusammenhang zwischen intraoperativer Bestrahlung (IORT) und einer erhöhten Rate an Frühkomplikationen untersuchen, zeigen vergleichbare Komplikationsraten. Allerdings gibt es bisher lediglich drei weitere Arbeiten mit relativ geringen Patientenzahlen, die einen direkten Vergleich mit den Ergebnissen dieser Arbeit hinsichtlich der Radiotherapietechnik erlauben und im folgenden aufgeführt werden. Zum Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit bezogen auf den OP-Arm wird die Publikation von Saddegh et al. [83] aus dem Jahr 1993 herangezogen. Dabei werden die Frühkomplikationen Infektion/Hämatom/Nekrose in Abhängigkeit von der Lokalisation aufgeführt, wobei sich im Bereich der oberen Extremität keine und im Bereich des Körperstamms sowie der unteren Extremität in 16 Fällen (45%) eine Infektion diagnostizieren ließ und diese als unabhängig von der Tiefe (oberflächlich/tief gelegen bezogen auf die Fascia superficialis) beobachtet wurde. Des Weiteren war in 39% der Fälle (16/41) eine Revision aufgrund der genannten Frühkomplikationen notwendig. Auch in unserem Patientengut aus dem OP-Arm kam es lediglich im Bereich der unteren Extremität in insgesamt zwei Fällen (4%) zu einer Infektion der Wunde; eine Revisionsoperation aufgrund einer Wundheilungsstörung/Infektion war in drei Fällen (6%) notwendig.

Die Vielzahl an Publikationen zur intraoperativen Elektronenbestrahlung mittels Linearbeschleuniger (IOERT) bzw. der Brachytherapie (BRT) unter Anwendung von Kathetern mittels Afterloading-Verfahren werden nicht zum Vergleich herangezogen, da diese prozedural unterschiedlich und somit mit der in dieser Arbeit untersuchten Therapieformen nicht gleichzusetzen sind.

In der Studie von Kretzler et al. [53] aus dem Jahr 2003 wurden 28 Patienten mit der Diagnose eines Weichteilsarkoms im Bereich der Extremitäten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines Lokalrezidivs eingeschlossen. Dabei handelte es sich in den meisten Fällen (n=26) um hochmaligne (G2 und G3), große (T2) Tumore (n=20) sowie um Patienten mit Lokalrezidiv (n=17) bzw. nach unvollständiger Resektion (n=11). Bei allen 28 Patienten erfolgte nach radikaler Resektion eine IORT (n=16 Flap-Methode; n=12 Elektronen; Dosis im Mittel 14.5 Gy bzw. 8-10 MeV) sowie bei 25 Patienten zusätzlich eine postoperative Bestrahlung (im Mittel 50.6 Gy). Dabei kam es in jeweils 18% der Fälle zu Wundheilungsstörungen bzw. Lymphödemen sowie in 12% der Fälle zu Hautreaktionen. Komplikationsbedingte Revisionsoperationen waren in 7% der Fälle notwendig.

In der zweiten in diesem Zusammenhang publizierten retrospektiven Arbeit von Oertel et al. [67] aus dem Jahr 2006 werden in 23% der Fälle (35/153) Frühkomplikationen i.S. von Wundheilungsstörungen (26/153, 17%), schwerwiegende Hautreaktionen (6/153, 4%) sowie perioperative Thrombosen (3/153, 2%) diagnostiziert. Das 5-Jahres-Überleben wird mit 77% und die lokale

Kontrolle mit 78% angegeben. Tumorgröße, Alter bei Erstdiagnose sowie die EBRT-Dosis scheinen keinen Einfluss auf das Überleben zu haben, wohingegen sich der Resektionsstatus und das Grading auf das Überleben und der Resektionsstatus und die IORT-Dosis auf die lokale Kontrolle auswirken.

Eine weitere retrospektive, im Jahr 2006 publizierte Arbeit von Kunos C. et al. [54], führt in 26% der Fälle (7/27) Frühkomplikationen nach intraoperativer Elektronenbestrahlung (IOERT) auf. Dabei wurden alle Patienten extremitätenerhaltend operiert und intraoperativ bestrahlt. Zudem wurde der Einfluss auf die Wundheilung nach zusätzlicher präoperativer (n=14) oder postoperativer Bestrahlung (n=13) untersucht. Es ergab sich in dieser Arbeit hinsichtlich des Zeitpunktes der EBRT in Bezug zur Operation im Gegensatz zu anderen Arbeiten kein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Wundheilungsstörungen [2, 8, 12, 14, 16, 83, 96].

Aufgrund unterschiedlicher Erfahrungen in verschiedenen Zentren und der nach wie vor kontrovers diskutierten Standpunkte hinsichtlich einer präoperativen oder postoperativen Bestrahlung und deren Auswirkung auf die Wundheilung, soll im folgenden noch eine retrospektive Arbeit aus dem Jahr 2006 von Cannon et al. [16] mit den zugrunde liegenden Daten der M. D. Anderson Radiation Oncology Database aufgeführt werden. Dabei konnten insgesamt 412 Patienten mit der Diagnose eines primären Weichteilsarkoms im Bereich der unteren Extremität eingeschlossen werden, die extremitätenerhaltend operiert und mittels Radiotherapie, entweder prä- oder postoperativ appliziert, behandelt wurden. Bei

27% der Patienten (n=113) traten Frühkomplikationen und bei 13% (n=41) radiogene Spätfolgen auf. Eine präoperative Bestrahlung sowie eine Tumorgöße über 5 cm (T2) waren mit einer erhöhten Rate an Frühkomplikationen verbunden (34% präoperativ vs. 16% postoperativ, $p < 0.001$ und 31% $> 5\text{cm}$ vs. 17% $< 5\text{cm}$, $p = 0.005$), so dass die Autoren schlussfolgerten, dass eine präoperative Bestrahlung großer, tief gelegener Tumore zu Frühkomplikationen i.S. von Wundheilungsstörungen führt und Frühkomplikationen nach postoperativer Bestrahlung häufiger mit chronischen radiogenen Spätfolgen i.S. eines Funktionsverlusts der Extremität verbunden sind.

In unserem Patientenkollektiv aus dem „EBRT“-Arm kam es bei insgesamt 12.5% der Fälle (n=4) zu Frühkomplikationen. Hinsichtlich der Tumorgöße und der Lokalisation decken sich die Daten von Cannon et al. mit unseren Ergebnissen. Sämtliche Tumore dieser Patienten waren als T2b eingestuft und im Bereich der unteren Extremität lokalisiert.

Ein Vergleich mit der Arbeit von Kunos et al. ist nur eingeschränkt möglich, da in unserem Patientenkollektiv aus dem „IORT+EBRT“-Arm lediglich sechs Patienten (18%) nach o.g. Verfahren intraoperativ mittels hochenergetischer Elektronen bestrahlt worden sind. Dabei kam es bei zwei Patienten (33%) zu Wundheilungsstörungen und bei einem dieser beiden Patienten (17%) zusätzlich zu einer Infektion. Diese Frühkomplikationen führten bei beiden Patienten in der Folge auch jeweils zu einer Revisionsoperation (33%). Bei einem Großteil der Patienten (n=28, 82%) aus dem „IORT+EBRT“-Arm erfolgte die intraoperative

Bestrahlung allerdings mittels eines Flab-Applikators, der nach Resektion des Tumors in das Tumorbett eingebracht und nach Erreichen der Strahlendosis von im Mittel 15 Gy wieder entfernt wurde, so dass die Resektionshöhle im Anschluss primär verschlossen werden konnte. Bei diesem Verfahren kam es lediglich bei fünf Patienten (15%) zu Wundheilungsstörungen und bei drei dieser Patienten (9%) zusätzlich zu einer lokalen Infektion im OP-Gebiet. Vier Patienten (12%) wurden aufgrund der aufgetretenen Frühkomplikationen operativ revidiert (14%). Diese Zahlen sprechen in Bezug auf die beobachteten Frühkomplikationen für die Anwendung eines Flab-Applikators, eine statistische Auswertung ist jedoch aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die mittels Elektronenstrahlung (6/34) therapiert worden sind, nicht sinnvoll.

Die aufgeführten Frühkomplikationen dürfen jedoch, wie schon weiter oben aufgeführt, nicht allein auf die intraoperative Bestrahlung, unabhängig von der Technik, zurückgeführt werden. In einer Arbeit von Saddegh et al. [83] aus dem Jahr 1993 wurden diese an einem Patientenkollektiv untersucht, die sich primär und ausschließlich einer radikalen Resektion unterzogen. Dabei zeigten sich in 40% der Fälle (41/103) Wundheilungsstörungen. Im Einzelnen handelte es sich dabei um Infektionen (16/103, 16%), Nekrosen (13/103, 13%) und Hämatome (12/103, 12%). Die Komplikationsrate war dabei signifikant von der Lokalisation des Tumors abhängig und im Bereich der unteren Extremitäten erhöht (45% vs. 17% im Bereich der oberen Extremitäten, $p=0.05$). Ob der Tumor dabei oberflächlich oder tief lag, hatte keinen Einfluss auf die Wundheilung. Allerdings zeigte sich eine Korrelation zwischen Wundheilungsstörungen und tief gelegenen

Tumoren, wenn diese groß waren (T2) sowie ein hohes Patientenalter und eine lange Operationsdauer mit großem Blutverlust zugrunde lagen.

Zwei weitere, bisher publizierte Arbeiten, die explizit behandlungsbedingte Frühkomplikationen untersuchen, sind in Zusammenhang mit der postoperativen Bestrahlung (EBRT) aufzuführen. Diese lassen sich allerdings, wie schon weiter oben erwähnt, nicht mit den Frühkomplikationen nach intraoperativer Bestrahlung vergleichen, da mit der EBRT sowohl nach radikaler Resektion und intraoperativer Bestrahlung als auch bei alleiniger EBRT erst nach Abschluss der Wundheilung begonnen wird. Vielmehr werden im Zusammenhang mit der EBRT radiogene Spätfolgen, wie Bewegungseinschränkungen von Gelenken bei Bestrahlung in Gelenknähe, Kontrakturen, Lymphödeme und Hauteinziehungen aufgrund von strahleninduzierten Fibrosen und der Verlust von Subkutangewebe untersucht [61, 97]. Die aufgeführten Komplikationen sind allerdings nicht Gegenstand dieser Untersuchung und sind nur der Vollständigkeit halber erwähnt. Gleiches gilt für die Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-BRT), bei der mittels Spickung des Tumorbettes mit Kathetern auch die umgebende, gesunde Haut affektiert wird. Auch diese Methode zur intraoperativen Bestrahlung lässt sich nicht direkt mit der IORT mittels Flab-Applikator vergleichen, so dass auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet wird.

Neben den untersuchten Frühkomplikationen bezogen auf die zugrunde liegenden Behandlungsansätze, wurden auch die in der Literatur gängigen prognostischen Parameter, wie lokale Kontrolle, metastasenfrees Überleben sowie 5-Jahres- und

Gesamtüberleben (OS) retrospektiv über einen Nachuntersuchungszeitraum (follow up) von im Mittel 29.8 Monaten [4.7 bis 80.4 Monate] für den „IORT+EBRT“-Arm, von 61.2 Monaten [7.1 bis 129.6 Monate] für den „EBRT“-Arm sowie von 55 Monaten [0.2 bis 135.2 Monate] für den „OP“-Arm ermittelt.

Tabelle 6: Übersicht der bisher publizierten Arbeiten im Vergleich zu unseren Ergebnissen hinsichtlich der beobachteten Frühkomplikationen, der lokalen Kontrolle und des Gesamtüberlebens

Publikation	Frühkomplikationen	Lokale Kontrolle	Gesamtüberleben
Eigene Daten (n=66)			
IORT+EBRT (n=32+2)	34%	82%	59%
EBRT allein (n = 32)	12.5%	75%	53%
Radikale Resektion allein	9%	71%	96%
Kretzler et al., 2003 (n=28)			
IORT+EBRT	18%	84%	66%
Oertel et al., 2006 (n=153)			
IORT+EBRT	23%	78%	77%
Kunos et al., 2006 (n=27)			
IOERT+EBRT adjuvant (n=13)	26%	k.A.	k.A.
EBRT neoadj. + IORT (n=14)			
Saddegh et al., 1993 (n=103)			
Radikale Resektion allein	40%	k.A.	k.A.

Hinsichtlich der lokalen Kontrolle lässt sich bei Vergleich der beiden Bestrahlungstherapiearme, also „IORT+EBRT“ vs. „EBRT allein“, kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bestrahlungstherapieansätzen feststellen. Diese beträgt, bezogen auf den entsprechenden Beobachtungszeitraum, für den Kombinationstherapiearm 82% und für die „EBRT allein“ 75%. Andere

Arbeitsgruppen können eine lokale Kontrolle von 84% bzw. 78% angeben [53, 67]. In Abhängigkeit vom Resektionsstatus konnte eine lokale Kontrolle von 88% für Patienten mit R0-Resektion bzw. von 57% mit positiven Resektionsrand gezeigt werden [8]. Dass sich diese deutliche Abhängigkeit vom Resektionsstatus trotz kombinierter intraoperativer und postoperativer Bestrahlung zeigt, lässt sich nicht ganz nachvollziehen. Aus einer Arbeit von DeLaney et al. [23] aus dem Jahr 2007 geht hervor, dass sich die lokale Kontrolle bei Patienten mit positivem Resektionsrand durch intra- und/oder postoperativer Bestrahlung verbessern lässt. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass sich nach unvollständiger Resektion (62% R1, 38% R2) und adjuvanter Radiotherapie (v.a. EBRT, im Mittel 64 Gy), eine lokale Kontrolle von 76% erzielen lässt.

In unserem Patientenkollektiv lässt sich nach radikaler Resektion sowie kombinierter intraoperativer und adjuvanter perkutaner Bestrahlung eine lokale Kontrolle von 87% nach R0-Resektion (23/34, 68%) sowie von 71% nach R1-Resektion (7/34, 21%) erzielen. Im Mittel kam es nach R0-Resektion nach 22.9 Monaten [20.3 m bis 23.9 m] und nach R1-Resektion nach 7.2 Monaten [5.2 m bis 9.1m] zu einem Lokalrezidiv. Unabhängig vom Resektionsstatus ergibt sich eine lokale Kontrolle von 82% (28/34). Die errechneten Prozentangaben beziehen sich auf den dokumentierten Nachuntersuchungszeitraum von im Mittel 24.7 Monaten [3.7 m bis 78.9 m].

Für den „EBRT“-Arm ergeben sich widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der lokalen Kontrolle in Abhängigkeit vom Resektionsstatus. Bei 53% der Patienten

(17/32) konnte eine R0-Resektion erzielt werden, wobei es in fünf Fällen (5/17, 29%) nach im Mittel 24.5 Monaten [14.5 m bis 66.2] zu einem Lokalrezidiv kam. Daraus ergibt sich eine lokale Kontrolle von 71% (12/17). Bei 31% der Patienten (10/32) konnte lediglich eine R1-Resektion erzielt werden, wobei es in zwei Fällen (2/10, 20%) nach im Mittel 33.3 Monaten [18.7 m bis 47.8 m] zum Auftreten eines Lokalrezidivs kam, was einer lokalen Kontrolle von 80% entspricht. Ungeachtet des Resektionsstatus ergibt sich für diesen Studienarm eine lokale Kontrolle von 75% (24/32) bezogen auf einen Nachuntersuchungszeitraum von im Mittel 46.6 Monaten [5.9 m bis 129.6]. Dass es bei den Patienten nach R1-Resektion seltener (20% vs. 29% nach R0-Resektion) und später zu einem Lokalrezidiv kam ist nicht ganz nachvollziehbar.

Hinsichtlich der Strahlendosis ergibt sich für den „IORT+EBRT“-Arm eine intraoperativ applizierte Dosis von im Mittel 15 Gy [10 Gy bis 15 Gy] sowie eine perkutan applizierte Dosis von im Mittel 54 Gy [12.6 Gy bis 65.4 Gy] was in einer kumulativen Gesamtdosis von im Mittel 66 Gy [22.6 Gy bis 80.4 Gy] resultiert. Für die Gruppe der Patienten aus dem „EBRT“-Arm ergab sich eine etwas geringere Strahlendosis, die im Mittel bei 59.4 Gy [45.0 Gy bis 70.0 Gy] lag.

Eine Erklärung für die hier gezeigte Vergleichbarkeit der beiden Bestrahlungstherapieansätze hinsichtlich der lokalen Kontrolle könnte in der Tatsache liegen, dass neben Alter und Resektionsstatus als aussagekräftigste Prädiktoren für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs auch der histologische Subtyp eine Rolle spielen. Dabei sind insbesondere Fibrosarkome

und maligne periphere Nervenscheidentumore (MPNET) zu nennen [63]. Bei genauerer Betrachtung unseres Patientenkollektivs hinsichtlich des Alters bei Erstdiagnose ist ein nur marginaler Unterschied (56.0 y vs. 58.8 y) vorhanden, der Resektionsstatus (R0 und R1) fällt allerdings bei der Kombinationstherapiegruppe etwas besser aus (91% vs. 84%). Hinsichtlich des histologischen Subtyps zeigt sich wiederum kein nennenswerter Unterschied. Dem Kombinationstherapiearm lassen sich zwei Patienten mit der Diagnose eines MPNET sowie ein Patient mit Fibrosarkom zuordnen, dem „EBRT“-Arm ebenfalls zwei Patienten mit MPNET und zwei Patienten mit Fibrosarkom, so dass aufgrund der Homogenität der beiden Therapiegruppen die Schlussfolgerung gerechtfertigt erscheint, dass sich die beiden Therapieansätze bezogen auf die lokale Kontrolle nicht signifikant unterscheiden und als gleichwertig anzusehen sind bzw. der intraoperativen Bestrahlung kein zusätzlicher Nutzen zuzuschreiben ist, obwohl die kumulative Gesamtdosis höher liegt [53].

Auch bei Vergleich der beiden Strahlentherapiearme mit dem „OP“-Arm zeigt sich wiederum kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der lokalen Kontrolle. Wie schon weiter oben beschrieben, hängt die lokale Kontrolle v.a. vom Alter des Patienten sowie vom Resektionsstatus ab, so dass man für die Patienten aus dem Studienarm ohne Radiotherapie eine vermeintlich bessere lokale Kontrolle erwarten könnte (*s.a. Behandlungscharakteristika*), da das Alter der Patienten, die dem „OP“-Arm zugeordnet waren, im Mittel um zehn Jahre niedriger war [46.1 y; 13 y bis 87 y] und die Rate an R0-Resektionen mit 56% zwischen den beiden anderen Studienarmen lag (72% in der „IORT+EBRT“-Gruppe und 53% in der

EBRT-Gruppe). Trotzdem ergab sich kein statistisch signifikanter Vorteil für diese Gruppe. Auch wurde in dieser Gruppe ein deutlich höherer Anteil an nicht beurteilbaren Resektionsrändern gefunden (Rx 24% vs. 6% vs. 6%), was im schlimmsten Fall Verbleiben von Tumoranteilen im Resektionsbereich bedeutet und die ungenügende lokale Kontrolle von lediglich 71% (32/45) erklären mag.

Die weiterhin zu berücksichtigenden Prädiktoren Alter und die histologischen Subtypen Fibrosarkom und MPNET scheinen bei Vergleich der drei Studienarme in unserem Patientenkollektiv ebenfalls einen Einfluss auf die lokale Kontrolle auszuüben. Zum einen besteht hinsichtlich der histopathologischen Klassifikation eine relativ homogene Verteilung der betreffenden Tumorentitäten über die Vergleichsgruppen, was in Hinblick auf die unterschiedlichen Therapieansätze zu einem signifikanten Unterschied führen sollte. Zum anderen spräche das Alter bei Diagnosestellung für den Therapiearm ohne Radiatio (46.1 y vs. 56.0 y im „IORT+EBRT“-Arm vs. 58.8 y im „EBRT“-Arm), was bei dem relativ ungünstigen Resektionsstatus in diesem Studienarm den Altersvorteil wiederum möglicherweise neutralisiert.

Bei Betrachtung des metastasenfren Überlebens im Vergleich der beiden Bestrahlungstherapiearme „IORT+EBRT“ vs. „EBRT allein“ zeigt sich wiederum kein statistisch signifikanter Unterschied (56% vs. 69%). Allerdings wird dieses Kriterium im Wesentlichen von der Tumorgröße (>5 cm) und der Tumorbiologie, speziell dem Grading, bestimmt. Lediglich ein Patient (3%) aus der „IORT+EBRT“-Gruppe (vs. n=8 oder 25%) stellte sich mit einem Tumor <5 cm vor. Auch waren in

der Kombinationstherapiegruppe mit 65% (vs. 56%) mehr hochmaligne (G3 und G4) Tumore vertreten, was einerseits das aggressivere Vorgehen widerspiegelt und andererseits das zwar nicht signifikante, aber tendenziell schlechtere Abschneiden für dieses Kollektiv erklären könnte.

Bei insgesamt 15 Patienten (45%) der „IORT+EBRT“-Gruppe traten im weiteren Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen auf. Ein Patient stellte sich bereits mit Fernmetastasen vor und wurde lediglich intraoperativ mit 1x15 Gy palliativ bestrahlt. In 65% der Fälle (n=11) war primär die Lunge betroffen, bei 29% der Patienten (n=5) wurden initial mehrere Manifestationsorte gefunden und bei einem Patienten (6%) waren ferne Lymphknoten betroffen. Im Vergleich hierzu kam es in der EBRT-Gruppe bei lediglich zehn Patienten (31%) zur Diagnose von Fernmetastasen, wobei diese wiederum in 60% der Fälle (n=6) in der Lunge lokalisiert waren und bei jeweils 20% der Fälle (n=2) fanden sich gleichzeitig mehrere Manifestationsorte bzw. befallene ferne Lymphknoten. Im Mittel kam es in der Kombinationstherapiegruppe 8 Monate [4.8 m bis 46 m] nach Diagnosestellung zum Auftreten von Metastasen und nach Auftreten der Metastasen nach 6.9 Monaten [0.3 m bis 49 m] zum Tod. Im Gegensatz dazu dauerte es bei den Patienten in der EBRT-Gruppe im Mittel 12.3 Monate [4.5 m bis 73.6 m] bis zum Auftreten von Metastasen und weitere 11.5 Monate [0.8 m bis 63.9 m] nach der Diagnose von Metastasen zum Tod.

Hierbei fällt auf den ersten Blick ein deutlicher Vorteil für die Gruppe der Patienten aus dem „OP“-Arm auf, was in der Tatsache begründet sein könnte, dass sich

56% der Patienten mit niedrigmalignen Tumoren ((G1 und G2) vs. 35%, vs. 44%)) und 20% der Patienten mit kleinen Tumoren (<5 cm im Gegensatz zu 3% in der „IORT+EBRT“-Gruppe bzw. 25% in der „EBRT“-Gruppe) vorstellten. Diese beiden Faktoren sind die wichtigsten Prädiktoren für das metastasenfrem Überleben und spiegeln sich im Kurvenverlauf wider. Lediglich für zwei Patienten (4%) ist das Auftreten von Fernmetastasen dokumentiert, wobei sich bei beiden gleich mehrere Manifestationsorte fanden. Dass sich hier ein signifikanter Unterschied zu den beiden Bestrahlungstherapiegruppen zeigt, scheint in der Tumorbiologie, v.a. des Gradings und der damit verbundenen günstigeren Prognose der Patienten aus dem „OP“-Arm begründet zu sein, was sich auch im weniger aggressiven therapeutischen Vorgehen widerspiegelt.

Lediglich in der Arbeit von Kretzler et al. [53], die, bezogen auf den Behandlungsansatz mit unserem Patientenkollektiv aus dem Kombinationstherapiearm („IORT+EBRT“) gut vergleichbar ist, wird eine fernmetastasenfreie Überlebensrate (DMFS) von 54% angegeben, d.h. bei 46% der Patienten sind im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen diagnostiziert worden. Da in diese Studie sog. „Hochrisikopatienten“ einbezogen wurden, lassen sich die Ergebnisse gut mit unserem „IORT+EBRT“-Arm vergleichen (s.o.).

Für die Gruppe an Patienten, die lediglich nach Abschluss der Wundheilung adjuvant bestrahlt worden ist, ergibt sich hinsichtlich des 5-Jahres-Überlebens kein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Patientenkollektiv, das die Kombinationstherapie erhalten hatte („EBRT allein“ 56% vs. „IORT+EBRT“ 43%).

Ebenso wie für das metastasenfremie Überleben sind auch für das 5-Jahres- bzw. Gesamtüberleben Tumorgröße und Grading die wichtigsten Prädiktoren. Eine Ursache für das tendenziell bessere Abschneiden der EBRT-Gruppe könnte darin liegen, dass sich in der „IORT+EBRT“-Gruppe der anteilig höhere Prozentsatz an Patienten mit hochmalignen und dedifferenzierten Tumoren befindet, die innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung verstarben.

Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens über alle drei Studienarme lässt sich, wie auch schon für das 5-Jahres-Überleben, zeigen, dass die Gruppe an Patienten, die sich lediglich einer Operation unterzogen, die wohl günstigste Prognose aufgrund der histopathologischen Klassifizierung aufweisen und damit einen Überlebensvorteil haben ($p=0.0002$). Im Vergleich dazu sind in der „IORT+EBRT“-Gruppe lediglich 11 Patienten (35%) und in der EBRT-Gruppe 14 Patienten (44%) mit niedrigmalignen Tumoren vertreten. Andererseits waren in der „IORT+EBRT“-Gruppe 97% der Tumore bzw. 75% in der EBRT-Gruppe größer 5 cm (T2) und alle tief lokalisiert (T2b). In der Vergleichsgruppe ohne Radiatio waren dies lediglich 42% der Tumore, die größer 5 cm maßen und ebenfalls 42% waren tief lokalisiert.

Eine mögliche Erklärung für eine fehlende Signifikanz der 5-Jahres- und Gesamtüberlebenskurven könnte einerseits darin begründet sein, dass unabhängig vom therapeutischen Ansatz Tumorgröße und -biologie (Grading) im wesentlichen für die Prognose eines Patienten ausschlaggebend sind. Da die beiden Bestrahlungstherapiearme in Hinblick auf die relevanten Prädiktoren

ausgesprochen ausgewogen sind und sich durch eine zusätzliche intraoperative Bestrahlung keine Auswirkung auf das Überleben zeigt, muss aus diesen Daten geschlussfolgert werden, dass die beiden radiotherapeutischen Ansätze als gleichwertig anzusehen sind und auf eine intraoperative Bestrahlung verzichtet werden kann. Auch die Rate an Frühkomplikationen scheint in der Kombinationstherapiegruppe tendenziell, wenn auch nicht signifikant, höher zu liegen. Vielmehr lässt sich der „EBRT“-Arm hinsichtlich der Frühkomplikationen Wundheilungsstörung, Infektion und komplikationsbedingter Revision mit dem Vergleichstudienarm, der Gruppe an Patienten, die sich lediglich einer radikalen Resektion unterzogen und keine Bestrahlung erhielten, vergleichen.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) besteht ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Bestrahlungskonzepte, so dass die Kombinationstherapie aus IORT und EBRT sowie die alleinige postoperative Bestrahlung gleichwertig erscheinen (56% vs. 53%). Ein Vorteil der intraoperativen Bestrahlung gegenüber der herkömmlichen perkutanen adjuvanten Therapie ist aus diesen Daten in Hinblick auf lokale Kontrolle, 5-Jahres- und Gesamtüberleben nicht zu ermitteln. Insgesamt 15 Patienten (15/34 oder 44%) aus dem „IORT+EBRT“-Arm sind während des Beobachtungszeitraumes im Mittel nach 21.6 Monaten [4.7 bis 80.4] verstorben, 14 (93%) davon innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung. Zudem ist zu erwähnen, dass zwei Patienten aus diesem Studienarm lediglich palliativ behandelt wurden. Im Vergleich hierzu verstarben aus der EBRT-Gruppe ebenfalls 15 Patienten (15/32 oder 47%) nach im Mittel 35.3 Monaten [7.2 bis 116.5], davon allerdings lediglich neun (9/15 oder

60%) innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung. Dieser Unterschied lässt sich sicherlich nicht auf die unterschiedlichen Behandlungsansätze, sondern vielmehr auf den höheren Anteil der hochmalignen und dedifferenzierten Tumore im „IORT+EBRT“-Arm und das konsekutiv aggressivere therapeutische Angehen zurückführen, da bei der ansonsten ausgesprochen ausgewogenen Verteilung der Patienten hinsichtlich der weiteren prognostischen Faktoren auch signifikante Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven zu erwarten gewesen wären.

Der Vergleich des „OP“-Armes mit den zusammengefassten Bestrahlungstherapiearmen („mit RT“, s.a. Abb. 19, S. 47) zeigt, dass die Gruppe an Patienten, deren Tumor radikal reseziert werden konnte, einen Überlebensvorteil aufweist ($p < 0.0001$). Dies liegt allerdings u.a. daran, dass dieser Gruppe ein größerer Anteil an Patienten ($n=27$ oder 56%) mit eher niedrigmalignen Tumoren (G1 und G2) angehört. Im Vergleich dazu sind in der „IORT+EBRT“-Gruppe lediglich 11 Patienten (35%) und in der EBRT-Gruppe 14 Patienten (44%) mit niedrigmalignen Tumoren vertreten. Zudem waren in der Bestrahlungsgruppe 86% der Tumore größer 5 cm (T2) und alle tief lokalisiert (T2b). In der Vergleichsgruppe waren dies lediglich 43% der Tumore, die größer als 5 cm maßen und nur 45% waren tief lokalisiert. Neben diesen, die Tumoreigenschaften berücksichtigenden Charakteristika muss zudem darauf hingewiesen werden, dass von den Patienten im „OP“-Arm im Beobachtungszeitraum von im Mittel 55 Monaten [0.2 bis 135.2] lediglich zwei Todesfälle dokumentiert sind. Diese Angabe kann bei Kenntnis der Zahlen aus der Literatur als diskussionswürdig angesehen werden, weswegen in einigen Fällen die histopathologische Klassifizierung, z.B.

bei der Abgrenzung gutartiger Lipome von niedrigmalignen, G1-Liposarkomen, angezweifelt werden muss.

6 Zusammenfassung

Beim multimodalen Ansatz in der Behandlung von Patienten mit Weichteilsarkomen spielt nach wie vor die radikale Resektion des Tumors die entscheidende Rolle. Falls diese unter dem Gesichtspunkt des Extremitätenerhaltes bei kurativem Therapieansatz technisch nicht möglich ist bzw. Nerven- und Gefäßstrukturen affektiert sind, kann ein weniger radikales Vorgehen in Kombination mit einer adjuvanten Bestrahlungstherapie akzeptiert werden. Die Alternative bei Ablehnung einer Bestrahlung wäre bei hochmalignen Tumoren lediglich die Amputation.

Diese „unterstützende“ Bestrahlungstherapie kann in Form einer intraoperativen Bestrahlung mittels eines Flap-Applikators oder mit Elektronenstrahlung erfolgen, der sich jeweils die postoperative perkutane Bestrahlung anschließt. Die intraoperative Bestrahlung, bei der einmalig eine relativ hohe Strahlendosis (Boost) appliziert wird, führt nicht, wie zunächst vermutet wurde, zu einer erhöhten Rate an Frühkomplikationen i.S. einer verzögerten Wundheilung oder lokalen Infektion. Auch die Patienten, die nach operativer Entfernung des Tumors lediglich eine postoperative Bestrahlung erhielten und sogar die Patienten ohne jegliche Bestrahlung wiesen vergleichbare Frühkomplikationsraten auf. Hinsichtlich der untersuchten Parameter besteht eine Gleichwertigkeit zwischen den verschiedenen therapeutischen Ansätzen und die Entscheidung für das entsprechende Vorgehen kann von der entsprechenden Expertise und Verfügbarkeit im jeweiligen Behandlungszentrum abhängig gemacht werden.

Dagegen sind die prognostischen Faktoren, wie lokale Kontrolle, metastasenfrees Überleben sowie 5-Jahres- und Gesamtüberleben anscheinend vielmehr von der zugrunde liegenden Tumorbiologie und -ausdehnung zum Diagnosezeitpunkt abhängig zu sein, als vom gewählten, unter onkologischen Gesichtspunkten, optimalen therapeutischen Ansatz. Seit Jahren schon sind die Überlebenszahlen in Abhängigkeit von der histopathologischen Klassifizierung des Malignoms nahezu konstant und bewegen sich nur in engen Grenzen.

Für die meisten Patienten, die neben einer Operation mit Hilfe verschiedener neoadjuvanter und/oder adjuvanter Therapieoptionen der Amputation einer Extremität entgehen können und dadurch eine deutlich bessere Lebensqualität haben, verbessert sich jedoch das Gesamtüberleben auch in der vorliegenden Untersuchung nicht.

Zusammenfassend ergibt sich aus dieser Untersuchung für die Gruppe der Patienten, die eine Bestrahlung erhielten, dass zum Stichtag (31.12.2007) noch 36 (55%) am Leben waren. Davon erhielten 19 Patienten (59%) eine IORT in Kombination mit einer EBRT und 17 Patienten (53%) lediglich eine EBRT. Von den Patienten, die sich lediglich einer Operation unterzogen, sind noch 43 (96%) am Leben. Die Betrachtung dieser Zahlen spricht zunächst gegen eine Bestrahlung. Bei Kenntnis des optimalen therapeutischen Vorgehens bei Patienten mit großen, hochmalignen Tumoren und deren Prognose relativieren sich diese Zahlen allerdings wieder.

Dass die Prognose der Patienten mit Weichteilsarkomen insgesamt nach wie vor nicht als zufrieden stellend einzustufen ist, sollte Anlass dazu geben, sich in Zukunft weniger auf weitere Therapievariationen zu konzentrieren, sondern vielmehr die Grundlagenforschung weiter voran zu treiben, um noch mehr über die verschiedenen Weichteilsarkome zu lernen und mit Hilfe neuer Therapieansätze auf molekularbiologischer oder genetischer Ebene eine bessere Therapie dieser malignen Tumore zu erzielen.

7 Literaturverzeichnis

1. Abbatucci JS, Boulier N, de Ranieri J, Mandard AM, Tanguy A, Vernhes JC, Lozier JC, Busson A: Local control and survival in soft tissue sarcomas of the limbs, trunk walls and head and neck: A study of 113 cases, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12(4):579-86, 1986
2. 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* 63(1):202-8, 2005
3. Alektiar KM, Hong L, Brennan MF, Della-Biancia C, Singer S: Intensity modulated radiation therapy for primary soft tissue sarcoma of the extremity: preliminary results, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68(2):458-64, 2007
4. Alektiar KM, Zelefsky MJ, Brennan MF: Morbidity of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma of the extremity and superficial trunk, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47(5):1273-9, 2000
5. Andrews SF, Anderson PR, Eisenberg BL, Hanlon AL, Pollack A: Soft tissue sarcomas treated with postoperative external beam radiotherapy with and without low-dose-rate brachytherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59(2):475-80, 2004
6. Antman KH, Crowley J, Balcerzak SP, Kempf RA, Weiss RB, Clamon GH, Baker LH: A Southwest Oncology Group and Cancer and Leukemia Group B phase II study of doxorubicin, dacarbazine, ifosfamide, and mesna in adults with advanced osteosarcoma, Ewing's sarcoma, and rhabdomyosarcoma, *Cancer* 82(7):1288-95, 1998
7. Antman KH, Crowley J, Balcerzak SP, Rivkin SE, Weiss GR, Elias A, Natale RB, Cooper RM, Barlogie B, Trump DL: An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas, *J Clin Oncol* 11(7):1276-85, 1993
8. Azinovic I, Martinez Monge R, Javier Aristu J, Salgado E, Villafranca E, Fernandez Hidalgo O, Amillo S, San Julian M, Villas C, Manuel Aramendía

- J: Intraoperative radiotherapy electron boost followed by moderate doses of external beam radiotherapy in resected soft tissue sarcoma of the extremities. *J Eur Ther Radiol Oncol* 67(3):331-7, 2003
9. Baldini EH, Goldberg J, Jenner C, Manola JB, Demetri GD, Fletcher CD, Singer S: Long-term outcomes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk, *J Clin Oncol* 17(10):3252-9, 1999
 10. Ballo MT, Lee AK: Current results of brachytherapy for soft tissue sarcoma, *Curr Opin Oncol* 15(4):313-8, 2003
 11. Ballo MT, Zagars GK, Cormier JN, Hunt KK, Feig BW, Patel SR, Pisters PW: Interval between surgery and radiotherapy: effect on local control of soft tissue sarcoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58(5):1461-7, 2004
 12. Barkley HT Jr., Martin RG, Romsdahl MM, Lindberg RD, Zagars GK: Treatment of soft tissue sarcomas by preoperative irradiation and conservative surgical resection, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14(4):693-9, 1988
 13. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, Brennan MF: Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival, *Ann Surg* 229(5):602-10, 1999
 14. Brant TA, Parsons JT, Marcus RB Jr., Spanier SS, Heare TC, van der Griend RA, Enneking WF, Million RR: Preoperative irradiation for soft tissue sarcomas of the trunk and extremities in adults, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19(4):899-906, 1990
 15. Brennan MF, Singer S, Maki R, O'Sullivan B: Sarcomas of the soft tissue and bone. In DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA (Eds.) *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Vol. 2, 7th ed., 2004
 16. Cannon CP, Ballo MT, Zagars GK, Mirza AN, Lin PP, Lewis VO, Yasko AW, Benjamin RS, Pisters PW: Complications of combined modality treatment of primary lower extremity soft tissue sarcomas, *Cancer* 107(10):2455-61, 2006

17. Catton CN, Davis AM, Bell RS, O'Sullivan B, Fornasier VL, Wunder JS, McLean M: Soft tissue sarcoma of the extremity. Limb-salvage after failure of combined conservative therapy, *Radiother Oncol* 41(3):209-14, 1996
18. Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR, Thompson RC: Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy, *J Surg Oncol* 61(2):90-9, 1996
19. Chevallier B, Leyvraz S, Olivier JP, Fargeot P, Facchini T, Vo Van ML: Epirubicin and ifosfamide in advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. *Cancer Invest* 11(2):135-9, 1993
20. Choong PF, Pritchard DJ, Rock MG, Sim FH, Frassica FJ: Survival after pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. Prognostic factors in 214 patients. *Acta Orthop Scand* 66(6):561-8, 1995
21. Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, Turcotte R, Catton CN, Wunder JS, Chabot P, Hammond A, Benk V, Isler M, Freeman C, Goddard K, Bezjak A, Kandel RA, Sadura A, Day A, James K, Tu D, Pater J, Zee B: Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma, *J Clin Oncol* 20(22):4472-7, 2002
22. DeLaney TF: Proton beam therapy in the management of bone and soft tissue sarcoma, *Opin Orthop* 13:434-9, 2002
23. DeLaney TF, Kepka L, Goldberg SI, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Yoon SS, Springfield DS, Raskin KA, Harmon DC, Kirsch DG, Mankin HJ, Rosenberg AE, Nielsen GP, Suit HD: Radiation therapy for control of soft tissue sarcomas resected with positive margins, *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 67(5):1460-9, 2007
24. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, Gebhardt MC, Hornicek FJ, Mankin HJ, Rosenberg AL, Rosenthal DI, Miryousefi F, Ancukiewicz M, Harmon DC: Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft tissue sarcomas, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56(4):1117-27, 2003
25. Delannes M, Thomas L, Martel P, Bonneville P, Stoeckle E, Chevreau C, Bui BN, Daly-Schweitzer N, Pigneux J, Kantor G: Low-dose-rate

- intraoperative brachytherapy combined with external beam irradiation in the conservative treatment of soft tissue sarcoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47(1):165-9, 2000
26. Dubois JB, Debrigode C, Hay M, Gely S, Rouanet P, Saint-Aubert B, Pujol H: Intraoperative radiotherapy in soft tissue sarcomas, *Radiother Oncol* 34(2):160-3, 1995
 27. Eggermont AM, Koops HS, Klausner JM, Kroon BB, Schlag PM, Liénard D, van Geel AN, Hoekstra HJ, Meller I, Nieweg OE, Kettelhack C, Ben-Ari G, Pector JC, Lejeune FJ: Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb-salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas: The cumulative multicenter european experience, *Ann Surg* 224(6):756-65, 1996
 28. Eilber FR, Eckardt JJ, Rosen G, Fu YS, Seeger LL, Selch MT: Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the multidisciplinary management of soft tissue sarcomas of the extremity, *Surg Oncol Clin N Am* 2(4):611-20, 1993
 29. Eilber FR, Giuliano AE, Huth JF, Morton DL: A randomized prospective trial using postoperative adjuvant chemotherapy (adriamycin) in high-grade extremity soft tissue sarcoma, *Am J Clin Oncol* 11(1):39-45, 1988
 30. Elias A, Ryan L, Sulkes A, Collins J, Aisner J, Antman KH: Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy, *J Clin Oncol* 7(9):1208-16, 1989
 31. Enzinger FM, Weiss SW: *Soft tissue tumors*. CV Mosby, St. Louis/Toronto/London, 1983
 32. 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* 13(1):110-7, 2006
 33. Fletcher CD, Unni KK, Mertens F (Eds.): *Pathology and Genetics: Tumors of soft tissue and bone*. IARC Press, Lyon, France, 2002
 34. Froehner M, Wirth MP: Etiologic factors in soft tissue sarcomas. *Onkologie* 24(2):139-42, 2001

35. Frost DB: Pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcomas: is it justified? *J Surg Oncol* 59(2):110-5, 1995
36. Glabbeke van M, Oosterom van AT, Oosterhuis JW, Mouridsen H, Crowther D, Somers R, Verweij J, Santoro A, Buesa J, Tursz T: Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens - a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study, *J Clin Oncol* 17(1):150-7, 1999
37. Goodlad JR, Fletcher CD, Smith MA: Surgical resection of primary soft tissue sarcoma. Incidence of residual tumour in 95 patients needing re-excision after local resection, *J Bone Joint Surg Br* 78(4):658-61, 1996
38. Goodnight JE Jr., Bargar WL, Voegeli T, Blaisdell FW: Limb-sparing surgery for extremity sarcomas after preoperative intraarterial doxorubicin and radiation therapy, *Am J Surg* 150(1):109-13, 1985
39. Greene FL, Page DL, Fleming ID (Eds.): *AJCC Cancer staging manual*, 6th ed., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2002
40. Hipp EG, Plötz W, Thieme G (Hrsg.): *Orthopädie und Traumatologie*, Georg Thieme Verlag, 2003
41. Hohenberger P: *Sektion Spez. Chirurgische Onkologie und Thoraxchirurgie*, Chirurgische Univ.-Klinik Mannheim. www.sarkome.de
42. Hohenberger P, Wysocki WM: Neoadjuvant treatment of locally advanced soft tissue sarcoma of the limbs: which treatment to choose? *Oncologist* 13(2):175-86, 2008
43. Husband JE, Schwartz LH, Spencer J, Ollivier L, King DM, Johnson R, Reznik R: International Cancer Imaging Society: Evaluation of the response to treatment of solid tumors - a consensus statement of the International Cancer Imaging Society, *Br J Cancer* 90(12):2256-60, 2004
44. Issels RD (Hrsg.): *Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, Tumorzentrum München – Strahlentherapie, W. Zuckschwerdt Verlag. 4. Auflage, S. 58-72, 2004

45. Jamal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ: Cancer Statistics, CA Cancer J Clin 58:71-96, 2008
46. Jebsen NL, Trovik CS, Bauer HC, Rydholm A, Monge OR, Hall KS, Alvegard T, Bruland OS: Radiotherapy to improve local control regardless of surgical margin and malignancy grade in extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: a Scandinavian Sarcoma Group Study, Int J Radiat Oncol Biol Phys 71(4):1196-220, 2008
47. Junginger T, Harms D, Hossfeld DK, Budach V: Weichteilsarkome der Extremitäten, der Brust- und Bauchwand und des Retroperitoneums: Diagnostik und Therapie bei Erwachsenen, Deutsches Ärzteblatt 98, Ausgabe 50 v. 14.12.2001, S A-3380/B-2845/C-2641
48. Kaatsch P, Spix C (2008): German Childhood Cancer Registry – Annual Report 2008 (1980–2007). Jahresbericht 2008 (1980–2007) des Deutschen Kinderkrebsregisters. Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universität Mainz – www.kinderkrebsregister.de
49. Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI: Results of radiation therapy for unresected soft tissue sarcomas, Int J Radiat Oncol Biol Phys 63(3):852-9, 2005
50. 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 sarcoma, J Surg Oncol 92(1):39-45, 2005
51. Khatri VP, Goodnight JE Jr.: Extremity soft tissue sarcoma: controversial management issues, Surg Oncol 14:1-9, 2005
52. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, Lucas DR, Harmon DC, Letson GD, Eisenberg BL: Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall, Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514, J Clin Oncol 24(4):619-25, 2006

53. Kretzler A, Molls M, Gradinger R, Lukas P, Steinau HU, Wuerschmidt F: Intraoperative radiotherapy of soft tissue sarcoma of the extremity, *Strahlenther Onkol* 180:365-70, 2004
54. 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* 446:247-52, 2006
55. Lawrence W Jr.: Operative management of soft tissue sarcomas: impact of anatomic site, *Semin Surg Oncol* 10(5):340-6, 1994
56. LeVay J, O'Sullivan B, Catton CN, Bell RS, Fornasier VL, Cummings B, Hao Y, Warr D, Quirt I: Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27(5):1091-9, 1993
57. Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM, Barkley HT Jr.: Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft tissue sarcomas, *Cancer* 47(10):2391-7, 1981
58. Manoso MW, Frassica DA, Deune EG, Frassica FJ: Outcomes of re-excision after unplanned excision of soft tissue sarcomas, *J Surg Oncol* 91(3):153-8, 2005
59. Månsson E, Willems J, Aparisi T, Jakobsson P, Nilsson U, Ringborg U: Preoperative radiation therapy of high malignancy grade soft tissue sarcoma, *Acta Radiol Oncol* 22(6):461-4, 1983
60. Mazon JJ, Suit HD: Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue, *Cancer* 60(8):1800-8, 1987
61. McCormack P: Surgical resection of pulmonary metastases, *Semin Surg Oncol* 6(5):297-302, 1990
62. Merimsky O, Soyfer V, Kovner F, Bickels J, Issakov J, Flusser G, Meller I, Ofer O, Kollender Y: Limb-sparing approach: adjuvant radiation therapy in adults with intermediate or high-grade limb soft tissue sarcoma, *Radiother Oncol* 77(3):295-300, 2005

63. Nag S, Shasha D, Janjan N, Petersen I, Zaider M: The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of soft tissue sarcomas, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49(4):1033-43, 2001
64. Noria S, Davis AM, Kandel RA, Levesque J, O'Sullivan B, Wunder JS, Bell RS: Residual disease following unplanned excision of soft tissue sarcoma of an extremity, *J Bone Joint Surg Am* 78(5):650-5, 1996
65. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell RS, Catton CN, Chabot P, Wunder JS, Kandel RA, Goddard K, Sadura A, Pater J, Zee B: Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial, *Lancet* 359(9325):2235-41, 2002
66. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell RS, Wunder JS, Catton CN, Kandel RA, Sadura A, Tu D, Pater J: Five-year results of a randomized phase III trial of preoperative vs. postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma, *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 22(14S):9007, 2004
67. Oertel S, Treiber M, Zahlten-Hinguranage A, Eichin S, Roeder F, Funk A, Hensley FW, Timke C, Niethammer AG, Huber PE, Weitz J, Eble MJ, Buchler MW, Bernd L, Debus J, Krempien RC: 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* 64(5):1416-23, 2006
68. Palumbo R, Neumaier C, Cosso M, Bertero G, Raffo P, Spadini N, Valente S, Villani G, Pastorino M, Toma S: Dose-intensive first-line chemotherapy with epirubicin and continuous infusion of ifosfamide in adult patients with advanced soft tissue sarcomas: a phase II study. *Eur J Cancer* 35(1):66-72, 1999
69. Pearlstone DB, Pisters PW, Bold RJ, Feig BW, Hunt KK, Yasko AW, Patel SR, Pollack A, Benjamin RS, Pollock RE: Patterns of recurrence in extremity liposarcoma: implications for staging and follow-up, *Cancer* 85(1):85-92, 1999
70. Péchoux C, Deley M-C, Delalogue S, Lartigau E, Levy-Piedbois C, Bonvalot S, Cesne A, Missenard G, Terrier P, Vanel D, Genin J, Fontaine F:

- Postoperative radiotherapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: results with two different total dose, fraction, and overall treatment time schedules, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44(4):879-86, 1999
71. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF: Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma, *J Clin Oncol* 14(3):859-68, 1996
 72. Pisters PW, Leung DH, Woodruff JM, Shi W, Brennan MF: Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities, *J Clin Oncol* 14(5):1679-89, 1996
 73. Pisters PW, Pollock RE, Lewis VO, Yasko AW, Cormier JN, Respondek PM, Feig BW, Hunt KK, Lin PP, Zagars GK, Wei C, Ballo MT: Long-term results of prospective trial of surgery alone with selective use of radiation for patients with T1 extremity and trunk soft tissue sarcomas, *Ann Surg* 246(4):675-81, 2007
 74. Potter DA, Glenn J, Kinsella T, Glatstein E, Lack EE, Restrepo C, White DE, Seipp CA, Wesley R, Rosenberg SA: Patterns of recurrence, *J Clin Oncol* 3(3):353-66, 1985
 75. Potter DA, Kinsella T, Glatstein E, Wesley R, White DE, Seipp CA, Chang AE, Lack EE, Costa J, Rosenberg SA: High-grade soft tissue sarcomas of the extremities, *Cancer* 58(1):190-205, 1986
 76. 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* 179(7):480-5, 2003
 77. Rechl H, Wörtler K, Weirich G, Specht K, Gradingner R: Weichteilsarkome. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie, *Orthopäde* 35(12):1269-78, 2006
 78. Richter H-J, Treiber M, Wannemacher M, Bernd L: Die intraoperative Strahlentherapie im Behandlungskonzept von Weichteilsarkomen, *Orthopäde* 32(12):1143-50, 2003

79. Robinson MH, Keus RB, Shasha D, Harrison LB: Is preoperative radiotherapy superior to postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcoma? *Eur J Cancer* 34(9):1309-16, 1998
80. Rosenberg SA, Tepper JE, Glatstein E, Costa J, Baker AR, Brennan MF, DeMoss EV, Seipp CA, Sindelar WF, Sugarbaker P, Wesley R: The treatment of soft tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy, *Ann Surg* 196(3):305-15, 1982
81. Ruka W, Taghian A, Gioioso D, Fletcher JA, Preffer F, Suit HD: Comparison between the in vitro intrinsic radiation sensitivity of human soft tissue sarcoma and breast cancer cell lines, *J Surg Oncol* 61(4):290-4, 1996
82. Russell WO, Cohen J, Enzinger FM, Hajdu SI, Heise H, Martin RG, Meissner W, Miller WT, Schmitz RL, Suit HD: A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer* 40(4):1562-70, 1977
83. Saddegh MK, Bauer HC: Wound complication in surgery of soft tissue sarcoma. Analysis of 103 consecutive patients managed without adjuvant therapy, *Clin Orthop Relat Res* 289:247-53, 1993
84. Schütte J, Stuschke M: Weichteilsarkome. In: Seeber S, Schütte J (Hrsg.): *Therapiekonzepte Onkologie*, 4. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S. 1124-62, 2002
85. Sleijfer S, Ouali M, Glabbeke van M, Krarup-Hansen A, Rodenhuis S, Le Cesne A, Hogendoorn PC, Verweij J, Blay JY: Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer – Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG), *Eur J Cancer*, 46(1):72-83, 2010
86. Strander H, Turesson I, Cavallin-Ståhl E: A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas, *Acta Oncol* 42(5-6):516-31, 2003

87. Suit HD: The George Edelstyn memorial lecture: radiation in the management of malignant soft tissue tumours, *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1(1):5-10, 1989
88. Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, Proppe KH: Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma, *Cancer* 55(11):2659-67, 1985
89. Suit HD, Russel WO, Martin RG: Sarcoma of soft tissue: clinical and histopathologic parameters and response to treatment, *Cancer* 35(5):1478-83, 1975
90. Tepper JE, Suit HD: Radiation therapy alone for sarcoma of soft tissue, *Cancer* 56(3):475-9, 1985
91. Therasse P, Le Cesne A, van Glabbeke M, Verweij J, Judson I for the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group: RECIST vs. WHO: prospective comparison of response criteria in an EORTC phase II clinical trial investigating ET-743 in advanced soft tissue sarcoma, *Eur J Cancer* 41(10):1426-30, 2005
92. Todoroki T, Suit HD: Therapeutic advantage in preoperative single-dose radiation combined with conservative and radical surgery in different-size murine fibrosarcomas, *J Surg Oncol* 29(4):207-15, 1985
93. Torres MA, Ballo MT, Butler CE, Feig BW, Cormier JN, Lewis VO, Pollock RE, Pisters PW, Zagars GK: Management of locally recurrent soft tissue sarcoma after prior surgery and radiation therapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67(4):1124-9, 2007
94. Tran PT, Hara W, Su Z, Lin HJ, Bendapudi PK, Norton J, Teng N, King CR, Kapp DS: Intraoperative radiation therapy for locally advanced and recurrent soft tissue sarcomas in adults, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72(4):1146-53, 2008
95. Trovik CS, Bauer HC, Alvegård TA, Anderson H, Blomqvist C, Berlin Ö, Gustafson P, Sæter G, Wallöe A: Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register, *Eur J Cancer* 36(6):710-6, 2000

96. Tseng JF, Ballo MT, Langstein HN, Wayne JD, Cormier JN, Hunt KK, Feig BW, Yasko AW, Lewis VO, Lin PP, Cannon CP, Zagars GK, Pollock RE, Pisters PW: The effect of preoperative radiotherapy and reconstructive surgery on wound complications after resection of extremity soft tissue sarcomas, *Ann Surg Oncol* 13(9):1209-15, 2006
97. Vogt-Moykopf I, Buelzebruck H, Merkle NM, Probst G: Results of surgical treatment of pulmonary metastases, *Eur J Cardiothorac Surg* 2(4):224-32, 1988
98. Williard WC, Hajdu SI, Casper ES, Brennan MF: Comparison of amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity, *Ann Surg* 215(3):269-75, 1992
99. Willich, Annweiler, Kronholz, Hampel: Info-Ordner: Flaps zur Afterloading-Therapie, Kabe-Labortechnik GmbH, 51588 Nümbrecht-Elsenroth
100. Wilson AN, Davis AM, Bell RS, O'Sullivan B, Catton CN, Madadi F, Kandel RA, Fornasier VL: Local control of soft tissue sarcoma of the extremity: The experience of a multidisciplinary sarcoma group with definitive surgery and radiotherapy, *Eur J Cancer*, 30A(6):746-51, 1994
101. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, DeLaney TF, Glatstein E, Steinberg SM, Merino MJ, Rosenberg SA: Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity, *J Clin Oncol* 16(1):197-203, 1998
102. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS: Surgical margins and resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy, *Cancer* 97(10):2544-53, 2003
103. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS: Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: a retrospective comparative evaluation of disease outcome, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56(2):482-8, 2003

104. 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 1225 patients, *Cancer* 97(10):2530-43, 2003
105. Zornig C, Peiper M, Schroeder S: Re-excision of soft tissue sarcoma after inadequate initial operation, *Br J Surg* 82(2):278-9, 1995

8 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name : Alexandra Brauner
Geburtsdatum : 30.11.1972
Geburtsort : München
Staatsangehörigkeit : deutsch
Familienstand : ledig

Schul-/Hochschulausbildung:

1979-1983 Grundschole Puchheim
1983-1985 Hauptschole Puchheim
1985-1989 Realschole Puchheim
1989-1991 Berufsfachschule Dr. Erwin Elhardt, München
CTA (Chemisch-technische Assistentin)
1991-1992 Fachoberschole München
Fachhochschulreife
1993-1997 Fachhochschule Isny
Diplomarbeit: Entwickeln und Testen einer optimierten Vorgehensweise zur Analyse und Identifikation von Geräten, Komponenten und Substanzen mit Matrixeffekt im Elecsys®-System
Dipl.-Ing. Chemie (FH)
2001-2003 Ludwig-Maximilians-Universität München – Vorklinisches Studium
03/2004 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
2004-2006 Technische Universität München – Klinisches Studium
Dissertation: Frühkomplikationen intraoperativer Radiotherapie im Vergleich zur adjuvanten Radiatio bei der Behandlung von Weichteilsarkomen der Extremitäten
2007 Praktisches Jahr
1. Tertial (Chirurgie): Kantonsspital Münsterlingen/CH
2. Tertial (Innere/Kardiologie): Klinikum rechts der Isar
3. Tertial (Wahlfach: Orthopädie): Klinikum rechts der Isar
04/2008 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
06/2008 **Approbation als Ärztin**

Derzeitige Tätigkeit:

seit 01.10.2008 Ärztin an der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie am Deutschen Herzzentrum Berlin

9 Danksagung

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Rudert, der es mir ermöglichte, diese Arbeit zu übernehmen. Stets hatte er ein offenes Ohr für Fragen und fand immer Zeit, mir unterstützend unter die Arme zu greifen und neue Impulse zu geben. Außerdem möchte ich mich ausdrücklich für die schnelle Korrektur der Arbeit bedanken, so dass diese in einem überschaubaren Zeitraum abzuschließen war.

Mindestens ebenso zu Dank verpflichtet fühle ich mich Herrn Professor Rechl, der die SARKOM-Datenbank ins Leben rief und ebenfalls immer bereit war, kontroverse inhaltliche Punkte zu diskutieren und seine Erfahrung einzubringen.

Außerdem gilt mein Dank den unzähligen Doktoranden und Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie, die die SARKOM-Datenbank mit Daten verpflegen und so die retrospektive Auswertung dieser ermöglichten.

Schließlich möchte ich mich noch bei meinen Eltern bedanken, ohne deren moralische und nicht zuletzt finanzielle Unterstützung das Studium und diese Promotion wohl nicht in dieser Form möglich gewesen wären.