

Prognostische Faktoren und Nachsorge von Patienten mit Myxofibrosarkom

Vincent Maximilian Lallinger

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

Vorsitz: Prof. Dr. Wolfgang A. Weber

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Rüdiger von Eisenhart-Rothe
2. Prof. Dr. Christian Lohrmann

Die Dissertation wurde am 13.02.2023 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.09.2023 angenommen.

1 Inhaltsverzeichnis

2	Einleitung	4
2.1	Epidemiologie	4
2.2	Ätiologie.....	5
2.3	Klinik.....	5
2.4	Diagnostik.....	5
2.4.1	Anamnese und klinische Untersuchung	5
2.4.2	Bildgebung	6
2.4.3	Biopsie	7
2.4.4	Histopathologische Befundung.....	8
2.5	Therapie	12
2.5.1	Chirurgische Therapie	12
2.5.2	Radiotherapie.....	13
2.5.3	Chemotherapie.....	13
2.5.4	Nachsorge.....	13
3	Fragestellung & Zielsetzung.....	15
4	Material & Methoden	15
4.1	Statistische Methoden.....	16
5	Ergebnisse	18
5.1	Patientenkollektiv	18
5.2	Überleben nach Geschlecht.....	19
5.3	Eigenschaften Tumor.....	20
5.3.1	Lokalisation	20
5.3.2	Histologisches Grading	21
5.3.3	Überleben nach Grading	22
5.4	Therapie	23
5.5	Resektionsstatus.....	23
5.6	Überleben nach Resektionsstatus.....	23
5.7	Radiotherapie	24
5.8	Überleben nach Bestrahlung.....	25
5.9	Lokalrezidiv.....	27
5.10	Metastasen	29
5.11	Überleben nach Metastasierung	31
5.12	Verstorben	32
5.13	Blutwerte.....	34

5.13.1	Deskriptiver Teil	34
5.13.2	Statistischer Teil.....	35
5.14	Radiologischer Teil	39
5.14.1	Deskriptiver Teil	39
5.14.2	Statistischer Teil.....	41
5.15	Multivariatanalyse	51
5.16	Interraterreliabilität	52
6	Diskussion.....	54
7	Zusammenfassung.....	59
8	Publikationen.....	60
9	Kongressbeiträge	60
10	Literaturverzeichnis.....	61
11	Abkürzungsverzeichnis.....	66
12	Abbildungsverzeichnis	68
13	Tabellenverzeichnis.....	71
14	Danksagung.....	73

2 Einleitung

Das Myxofibrosarkom ist eine eigenständige Entität innerhalb der malignen Weichteiltumoren und wurde erst 2002 durch die WHO klassifiziert. Zunächst firmierte es unter dem Namen des malignen fibrozytären Histiocytems (MFH) und wurde erstmalig 1977 durch Angervall et al. beschrieben. Pathomorphologisch ist es als ein myxoider Subtyp des undifferenzierten pleomorphen Sarkoms zu verstehen, das sich durch das Vorhandensein von myxoidem Stroma, Zellpleomorphismus und kurvilineare Gefäßformationen auszeichnet. (Angervall, Kindblom et al. 1977, Fletcher, Unni et al. 2002, Daniels, Green et al. 2014, Ghazala, Agni et al. 2016)

Aufgrund der verhältnismäßig rezenten Klassifikation als eigenständige Entität ist die Datenlage zum Myxofibrosarkom im Vergleich zu anderen Tumorentitäten noch gering und zahlreiche tumorspezifische Eigenschaften bislang noch wenig verstanden. (Brodowicz, Amman et al. 2017). Eine der klinisch hervorstechendsten Eigenschaften des Sarkoms ist die hohe Lokalrezidivrate aufgrund einer intensiven Invasion in das umgebende Gewebe. Diesbezüglich sind in der Literatur Werte bis 79% angegeben. (Daniels, Green et al. 2014, Kikuta, Nakayama et al. 2017) Behandlungserfolge nach Lokalrezidiven sind erwartungsgemäß schlechter als nach primär erfolgter Langzeitremission, weshalb es entscheidend erscheint durch eine Analyse bestehender Daten die Behandlungsansätze zu verbessern.

2.1 Epidemiologie

Weichteiltumore sind grundsätzlich seltene Erkrankungen. Jährlich werden in Europa ca. 11.000 Weichteilsarkome diagnostiziert und 3.300 Todesfälle registriert. Das mittlere Erkrankungsalter betrifft die sechste Lebensdekade, wobei zwei Erkrankungspeaks im Alter von 50 und 80 Jahren beschrieben sind. (Bourcier, Le Cesne et al. 2019)

Das Myxofibrosarkom entspricht hinsichtlich Erkrankungsalter überwiegend den anderen Weichteiltumoren, wobei es anteilmäßig mit ca. 20% aller Fälle eine erhebliche Bedeutung hat. Typischerweise zeigt sich das Myxofibrosarkom anatomisch im Bereich der unteren Extremitäten, gelegentlich auch im Bereich des

Stamms. (Ghazala, Agni et al. 2016, Brodowicz, Amman et al. 2017, Bourcier, Le Cesne et al. 2019)

2.2 Ätiologie

Die Pathogenese des Myxofibrosarkoms, das sich formalgenetisch aus mesenchymalen Vorläuferzellen ableitet, ist bis heute nicht abschließend geklärt. Eindeutige Korrelationen, wie beispielsweise die Assoziation des Kaposi-Sarkoms mit einer HIV-Erkrankung, existieren nicht. Es gibt Hinweise, dass eine vorausgegangene therapeutische Strahlenbelastung das Risiko für die Entstehung erhöhen kann. Weiterhin existieren Vermutungen einer Häufung mit dem Li-Fraumeni-Syndrom oder Neurofibromatose Typ 1. (Froehner and Wirth 2001, Brodowicz, Amman et al. 2017, Bourcier, Le Cesne et al. 2019)

2.3 Klinik

Die Klinik betroffener Patienten ist unspezifisch und entspricht derer anderer Weichteiltumore. Typischerweise wird über eine schmerzlose, langsam größenprogrediente Schwellung, überwiegend im Bereich der unteren Extremitäten, berichtet. Schmerzen können bei der Infiltration von tumornahen Gewebestrukturen vorkommen, sind aber insgesamt selten. Eine B-Symptomatik, wie sie häufig bei hämatoonkologischen Erkrankungen vorkommt, ist untypisch. (Fletcher, Unni et al. 2002)

2.4 Diagnostik

2.4.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Zunächst erfolgt, analog zur Abklärung einer tumorsuspekten Raumforderung, die Anamnese, Inspektion und klinische Untersuchung, gefolgt von der bildgebenden Diagnostik.

Bei der Anamnese kann üblicherweise keine Entitätszuordnung gemacht werden. Wichtig hierbei sind jedoch Informationen bezüglich der Dauer und Größenprogredienz der Raumforderung.

In der klinischen Untersuchung imponiert eine palpable, schmerzlose Raumforderung. Aufgrund des infiltrativen Charakters ist diese im Vergleich zu benignen Läsionen (z.B. Lipom) oft nicht verschieblich.

2.4.2 Bildgebung

Im Rahmen der Stufendiagnostik kann als nächstes die Untersuchung der Raumforderung mittels Sonographie erfolgen. Der Vorteil dieser Methode zeigt sich in der breiten Verfügbarkeit und der groben Einordnung der Läsion hinsichtlich Lage, Größe und Beschaffenheit.

Anschließend wird zunächst eine übersichtsradiographische Darstellung der suspekten Läsion durchgeführt. Speziell beim Myxofibrosarkom sind keine spezifischen Hinweise hierdurch darzustellen. Diese röntgenologische Technik soll differentialdiagnostische Erkrankungen ausschließen, bestätigen oder Hinweise auf andere Erkrankungen und Entitäten geben. Weiterhin können indirekte Hinweise, wie für manche Weichteiltumore typisch, dargestellt werden. Wie zum Beispiel Aufhellungen bei Lipomen, Phlebolithen bei arteriovenösen Malformationen und Kalzifikationen und Verknöcherungen bei Synovialsarkomen und Chondrosarkomen. (Bohndorf, Imhof et al. 2017)

Weiterführend erfolgt eine MRT mit Applikation von intravenösem Kontrastmittel. Hier gelingt häufig schon eine grobe Einordnung der biologischen Aktivität und teils auch der Dignität. (Bohndorf, Imhof et al. 2017)

2.4.3 Biopsie

Kann nach Abschluss der radiologischen Diagnostik keine eindeutige Zuordnung der Läsion geschehen, so besteht die Indikation zu bioptischen Sicherung. Hier wird zwischen geschlossenen und offenen Verfahren differenziert.

Zu den geschlossenen Methoden gehören die Feinnadel- und Nadelbiopsie. Die Feinnadelbiopsie hat aufgrund der geringen Menge des Biopsats und damit einhergehenden geringen diagnostischen Sicherheit keinen Stellenwert in der Primärdiagnostik von Weichteilsarkomen.

Die Nadelbiopsie erfolgt bei tastbaren oberflächlichen Befunden ohne weitere bildgebende Modalität, bei nicht tastbaren Befunden in Kombination mit einer Sonographie oder Computertomographie. (Rechl, Kirchhoff et al. 2011, Pohlig, Lenze et al. 2013, Brodowicz, Amman et al. 2017) Vorteil der geschlossenen Methoden gegenüber den offenen ist die geringe Invasivität und nur sehr beschränkte Tumoreröffnung, nachteilig ist die geringe Tumormenge, welche durch die Biopsie gewonnen wird.

Die offenen Verfahren gliedern sich in die Exzisions- und Inzisionsbiopsie.

Die Exzisionsbiopsie kann bei hochgradigem Verdacht auf eine maligne Läsion gemäß der aktuellen ESMO-Leitlinie von 2018 bei oberflächlichen und <3cm großen Befunden durchgeführt werden. (Casali, Abecassis et al. 2018)

Der Goldstandard für alle anderen, malignitätssuspekten Läsionen ist die Inzisionsbiopsie. Durch diese Methode kann die größte Menge an Biopsat zur histopathologischen Befundung gewonnen werden.

2.4.4 Histopathologische Befundung

Nach erfolgreicher Biopsie erfolgt die histopathologische Befundung. Die WHO teilt Weichteilsarkome in 4 Kategorien ein. Benigne, intermediär mit lokaler Aggressivität, intermediär mit geringem Metastasierungspotenzial und maligne Sarkome. (Fletcher, Unni et al. 2002)

Dignität	Charakteristik	Beispiel
Benigne	Seltenste Lokalrezidive, keine Metastasierung	Lipom
Intermediär mit lokaler Aggressivität	Lokalrezidiv häufig, keine Metastasierung	Desmoid Fibromatose
Intermediär mit geringem Metastasierungspotenzial	Lokalrezidiv häufig, geringes Metastasierungspotenzial	Angiomatöses fibröses Histiocytom
Maligne	Lokalrezidive und Metastasen häufig	Myxofibrosarkom

Tabelle 1: Klassifikation und Charakteristik der Tumordignität, übersetzt aus dem Englischen aus Fletcher, Unni et al. 2002

Nachdem die Entität histopathologisch zugeordnet wurde, erfolgt eine Graduierung. Diesbezüglich bestehen zwei verschiedene Systeme. Das System der NCI (National Cancer Institute), das überwiegend im anglo-amerikanischen Sprachraum in Verwendung ist, und das der FNCLCC (Fédération nationale des Centres de Lutte contre le Cancer), das überwiegend in Europa gebräuchlich ist.

Das System der NCI, eine 3-stufige Graduierung, stützt sich auf eine Kombination des mikroskopisch erfassten histologischen Typs, Zellularität, Zellpleomorphismus und Mitoserate. Daraus erfolgt zunächst eine Einteilung in Grad 1 oder 3. Zur weiteren Differenzierung zwischen Grad 2 und 3 wird die Anzahl der Zellnekrosen verwendet. Zeigen sich mehr als 15% nekrotische Zellen, so wird jene Entität als Grad 3 eingestuft, zeigen sich weniger als 15% nekrotische Zellen, so besteht ein Grad 2. (Fletcher, Unni et al. 2002)

Das der FNCLCC gründet auf einer 4-stufigen Graduierung. In diese Graduierung fließt die Zelldifferenzierung, Anzahl der in Mitose befindlichen Zellen pro 10 High-Power-Fields (HPF) und prozentualer Anteil der Zellnekrosen ein. (Fletcher, Unni et al. 2002)

Parameter	Bewertung	Score
Tumordifferenzierung	Gut differenziert	1
	Mäßig differenziert	2
	Schlecht differenziert	3
Anzahl der Mitosen (pro 10 HPF)	0-9	1
	10-19	2
	≥ 20	3
Anteil der Zellnekrosen (in %)	Keine	0
	< 50	1
	≥ 50	2

Tabelle 2: Histologischer Grading-Score, übersetzt aus dem Englischen aus Brodowicz, Amman et al. 2017

Anschließend erfolgt die Ermittlung des Gesamtscores durch Addition der Einzelscores und Einteilung des Gradings in G1, G2 und G3. Weiterführend wird eine Unterscheidung in „low-grade“, G1, und „high-grade“, G2 und G3, durchgeführt. Kann keine Aussage getroffen werden, so erfolgt eine Klassifizierung als „Gx“.

Grading	Gesamtscore
G1	2, 3
G2	4, 5
G3	6, 7, 8
Gx	Keine Klassifizierung möglich

Tabelle 3: Histologischer Grading-Gesamtscore, übersetzt aus dem Englischen aus Brodowicz, Amman et al. 2017

Sollte eine neoadjuvante Radiotherapie durchgeführt worden sein, ist eine Graduierung aufgrund der damit einhergehenden Zellnekrose und der Einfluss auf die Mitoserate nicht möglich. (Brodowicz, Amman et al. 2017)

Nach Diagnosestellung eines malignen Weichteilsarkoms erfolgt, aufgrund der überwiegenden pulmonalen Metastasierung von Weichteilsarkomen, als nächstes eine native computertomographische Bildgebung des Thorax zum Ausschluss von Filiae. (Blackmon, Shah et al. 2009, Brodowicz, Amman et al. 2017)

Anschließend wird eine Graduierung nach der TNM-Klassifikation und entsprechend dieser eine Klassifikation nach dem UICC-Stadium (Union internationale contre le cancer) vorgenommen. In der aktuellen Fassung (8. Edition der AJCC aus dem Jahr 2018 (Tanaka and Ozaki 2018)) erfolgten vier wesentliche Neuerungen gegenüber der Vorversionen. So wird eine separate Unterteilung der Weichteiltumore in 4 Kategorien in Abhängigkeit deren anatomischer Lokalisation (Körperstamm und Extremitäten, Retroperitoneum, Kopf und Nacken, thorakale und viszerale Organe) durchgeführt. Weiterhin erfolgt eine genauere Graduierung bezüglich der Größenausdehnung, ebenfalls in Abhängigkeit der anatomischen Lage. Die Unterteilung in oberflächlich und tief wird nicht mehr durchgeführt. Weiterhin wird jegliche Lymphknoten- oder Fernmetastase als Stadium IV nach UICC definiert. (Tanaka and Ozaki 2018)

Stadium nach UICC	T (Primärtumor)	N (regionale Lymphknotenmetastase)	M (Fernmetastase)	G (histologisches Grading)
IA	T1	N0	M0	G1, GX
IB	T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX
II	T1	N0	M0	G2, G3
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3
IIIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3
IV	Jedes T	N1	M0	Jedes G
	Jedes T	Jedes N	M1	Jedes G

Tabelle 4: TNM-Klassifikation, übersetzt aus dem Englischen aus Tanaka und Ozaki 2018

Bezüglich der Größenausdehnung „T“ erfolgt eine genauere Einteilung in Abhängigkeit der anatomischen Lokalisation des Primärtumors.

T-Stadium	Beschreibung
Tx	Primärtumor kann nicht ermittelt werden
T0	Kein Primärtumor vorhanden
T1	≤5cm in größter Ausdehnung
T2	>5cm bis ≤10cm in größter Ausdehnung
T3	>10cm bis ≤15cm in größter Ausdehnung
T4	>15cm in größter Ausdehnung

Tabelle 5: T-Definition bezüglich der Lokalisation eines Weichteilsarkoms am Körperstamm, den Extremitäten und im Retroperitoneum, übersetzt aus dem Englischen aus Tanaka und Ozaki 2018

T-Stadium	Beschreibung
Tx	Primärtumor kann nicht ermittelt werden
T1	≤2cm in größter Ausdehnung
T2	>2cm bis ≤4cm in größter Ausdehnung
T3	>4cm in größter Ausdehnung
T4a	Tumorinfiltration des benachbarten Gewebes (Orbita, Dura mater, Gesicht, Pterygoidmuskulatur)
T4b	Tumorinfiltration des Hirnparenchyms, Carotisarterien, paravertebrale Muskulatur, zentralen Nervensystems über perineurale Invasion

Tabelle 6: T-Definition bezüglich der Lokalisation eines Weichteilsarkoms am Kopf und Nacken, übersetzt aus dem Englischen aus Tanaka und Ozaki 2018

T-Stadium	Beschreibung
Tx	Primärtumor kann nicht ermittelt werden
T1	Auf das Organ beschränkte Infiltration
T2a	Invasion der Serosa oder des viszeralen Peritoneums
T2b	Invasion über die Serosa hinaus
T3	Invasion eines anderen Organs
T4a	Multifokales Auftreten an 2 Lokalisationen
T4b	Multifokales Auftreten an 3-5 Lokalisationen
T4c	Multifokales Auftreten an mehr als 5 Lokalisationen

Tabelle 7: T-Definition bezüglich der Lokalisation eines Weichteilsarkoms an thorakalen und viszeralen Organen, übersetzt aus dem Englischen aus Tanaka und Ozaki 2018

2.5 Therapie

Nach Diagnosesicherung erfolgt die Besprechung des Falles in der interdisziplinären muskuloskelettalen Tumorkonferenz. Hierbei werden alle Befunde dargestellt, von den unterschiedlichen Fachdisziplinen kommentiert und gemeinsam eine Therapie festgelegt.

2.5.1 Chirurgische Therapie

Das primäre Ziel bei der Therapie des Myxofibrosarkom entspricht dem der übrigen Weichteilsarkome, nämlich der vollständigen Resektion des Tumors mit einem Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe von möglichst mehr als 1 cm. Pisters et al konnten zeigen, dass tumorfreie Ränder am Resektat das Risiko für Lokalrezidive und die tumor-assoziierte Mortalität deutlich senken können. (Pisters, Leung et al. 1996)

2.5.2 Radiotherapie

Die Radiotherapie hat einen festen Stellenwert in der Behandlung von Weichteilsarkomen. Insbesondere bei als high-grade klassifizierten Sarkomen wird sie postoperativ im Sinne einer adjuvanten Therapie regelhaft durchgeführt. Bereits 1982 konnten Rosenberg et al. einen Überlebensvorteil einer adjuvanten Radiotherapie nachweisen. Eine lokal-chirurgische Therapie in einer Kombination mit einer adjuvanten Radiotherapie, war einer radikal-chirurgischen Therapie im Sinne einer Amputation bezüglich der Überlebenszeit ebenbürtig und dies bei deutlich besserem funktionellem Ergebnis. (Rosenberg, Tepper et al. 1982, Brodowicz, Amman et al. 2017, Casali, Abecassis et al. 2018)

In Bezug auf das Myxofibrosarkom gibt es aufgrund der relativ neuen Entität noch keine endgültigen Leitlinien bezüglich einer Radiotherapie. Diese erfolgt jedoch regelhaft im interdisziplinärem Konsens insbesondere bei high-grade Varianten. (Scocciati, Ranucci et al. 2016)

2.5.3 Chemotherapie

Bezüglich einer Chemotherapie gibt es für das Myxofibrosarkom keine belastbaren Daten. (Scocciati, Ranucci et al. 2016)

2.5.4 Nachsorge

In Abhängigkeit der Dignität des Tumors erfolgen regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen zur Erkennung eines Lokalrezidivs oder einer Metastasierung. Diesbezüglich existiert international kein einheitliches Nachsorgeschema. (Casali, Abecassis et al. 2018)

Am Klinikum Rechts der Isar erfolgt gemäß den internen Leitlinien bei low-grade Sarkomen in den ersten 2 Jahren alle 6 Monate eine lokale MRT- und thorakale CT-Bildgebung, anschließend jährlich bis zum Abschluss des 10. Jahres.

Das Nachsorgeintervall bei high-grade Sarkomen ist aufgrund der häufigeren Tendenz zur Bildung von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen enger gestaffelt. So erfolgen in den ersten 2 Jahren nach Resektion vierteljährliche Kontrollen, bis zum Abschluss des 5. Jahres halbjährliche und bis zum Abschluss des 10. Jahres jährliche Kontrollen.

Die EMSO empfiehlt nach der aktuellen Leitlinie bei high-grade Sarkomen eine Nachsorge alle 3-4 Monaten in den ersten 2-3 Jahren, anschließend 2x jährlich bis zum Abschluss des 5. Jahres gefolgt von jährlichen Kontrollen. Bei low-grade-Sarkomen wird zunächst ein Intervall von 4-6 Monaten für 3-5 Jahre empfohlen, anschließend jährliche Kontrollen bis zum Abschluss des 10. Jahres. (Casali, Abecassis et al. 2018)

3 Fragestellung & Zielsetzung

Entsprechend dem Thema dieser Dissertation ist das Ziel die Identifikation von prognostischen Faktoren bei an einem Myxofibrosarkom erkrankten Patienten. Es wird auf laborchemische, radiologische und histologische Parameter eingegangen und deren Relevanz auf die metastasenfremde, rezidivfreie und die Gesamtüberlebenszeit untersucht.

4 Material & Methoden

Es erfolgte die Datenanalyse aller an einem Myxofibrosarkom erkrankten Patienten von Januar 2005 bis August 2016 aus dem klinikinternen Patientenverwaltungsprogramm (SAP) des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München. Es erfolgte eine Analyse der Patientenkarriere anhand aller zur Verfügung stehenden elektronischen Dokumente (Ambulanzberichte, Operationsberichte, Berichte der interdisziplinären Tumorkonferenz, histopathologische und radiologische Befundberichte).

Einzelne fehlende Daten, spezifisch die Todesdaten und -ursachen und der aktuelle Erkrankungsstatus bei nicht regelmäßig durchgeführter tumororthopädischer Nachsorge, wurden telefonisch erfragt und ergänzt.

Laborchemische Parameter waren der Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) und die Leukozytenzahl im Serum, der Hämoglobinwert und der Hämatokrit. Die entsprechenden Werte des letzten präoperativen Blutbildes wurden hierfür verwendet. Als Referenzbereich eines jeden Wertes erfolgte die Übernahme der klinikinternen gebräuchlichen Werte, vorgegeben durch das Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie.

Die Analyse der histopathologischen Parameter erfolgte aus dem postoperativen histopathologischen Abschlussbericht des Institutes für allgemeine Pathologie und anatomische Pathologie. Diese waren die Entität, Dignität und der Resektionsstatus.

Die spezifische radiologische Datenerhebung erfolgte mittels eigens erstelltem Auswertungsbogen an der letzten präoperativen MRT-Bildgebung und wurde von

drei klinikinternen Radiologen unterschiedlichen Ausbildungsstandes unabhängig voneinander analysiert.

Bezüglich der radiologischen Verlaufskontrolle erfolgte die Entnahme der Befunde aus den radiologischen Befundberichten des Institutes für diagnostische und interventionelle Radiologie.

Begleitend zum Projekt erfolgte eine Literaturrecherche in den medizinischen elektronischen Datenbanken (Medline, PubMed, Cochrane und Scopus).

Das zu dieser retrospektiven Analyse zugehörige Ethikvotum der Ethikkommission der Technischen Universität München wird unter dem Aktenzeichen 48/20 S-KH geführt.

4.1 Statistische Methoden

Sämtliche erhobenen Daten wurden in eine Microsoft Excel-Tabelle eingefügt die, nach Vervollständigung in eine SPSS-Datei konvertiert wurde. Anschließend erfolgte die Auswertung mit IBM SPSS Statistics Version 25.(Corp 2017)

Zunächst wurde eine deskriptive statistische Analyse durchgeführt. Die Überlebenszeitanalysen und Analysen bezüglich des Eintretens eines Rezidivs oder einer Metastase erfolgten mit der Kaplan-Meier-Funktion. Mit der log-rank-Analyse wurde das spezifische Risiko der Risikofaktoren, unter anderem die Dignität und des Resektionsstatus, ermittelt.

Die Darstellung der Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen erfolgt als Mittelwert mit dazugehörigem Standardfehler.

Die Auswertung der radiologischen Interrater-Reliabilität zur Berechnung des Cohens-Kappa wurde mit SPSS in oben genannter Version durchgeführt. Als Rater waren ein Oberarzt mit muskuloskelettaler Spezialisierung und ein Facharzt für Radiologie beteiligt. Zur Ermittlung des Fleiss-Kappa wurde das open-source Programm R in der Version 3.5.1 genutzt. (Team 2018). Als zusätzlicher Rater wurde ein Assistenzarzt für Radiologie hinzugezogen.

Bezüglich der Interpretation des Cohens- und Fleiss-Kappa (κ) wird diese von Landis und Koch verwendet (Landis and Koch 1977) .

<u>Kappa Statistic</u>	<u>Strength of Agreement</u>
<0.00	Poor
0.00–0.20	Slight
0.21–0.40	Fair
0.41–0.60	Moderate
0.61–0.80	Substantial
0.81–1.00	Almost Perfect

Abbildung 1: Interpretation des Kappa-Koeffizienten aus Landis und Koch 1977

Als Signifikanzniveau wurde bei allen statistischen Auswertungen fünf Prozent ($p=0,05$) festgelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 73 Patienten eingeschlossen. Hiervon waren 31 (42,5%) weibliche und 42 (57,5%) männliche Personen.

Das mediane Alter bei Diagnosestellung betrug 65,5 Jahre, das Durchschnittsalter 63,9 Jahre. Das niedrigste Erkrankungsalter betrug 26 Jahre, das höchste 94. Die Spannweite beträgt somit 68 Jahre. Bei einem Patienten konnte das konkrete Datum des Tumorbefundes nicht erhoben werden. Deshalb wurden hier nur 72 Personen eingeschlossen.



Abbildung 2: *Kreisdiagramm der Geschlechtsverteilung*

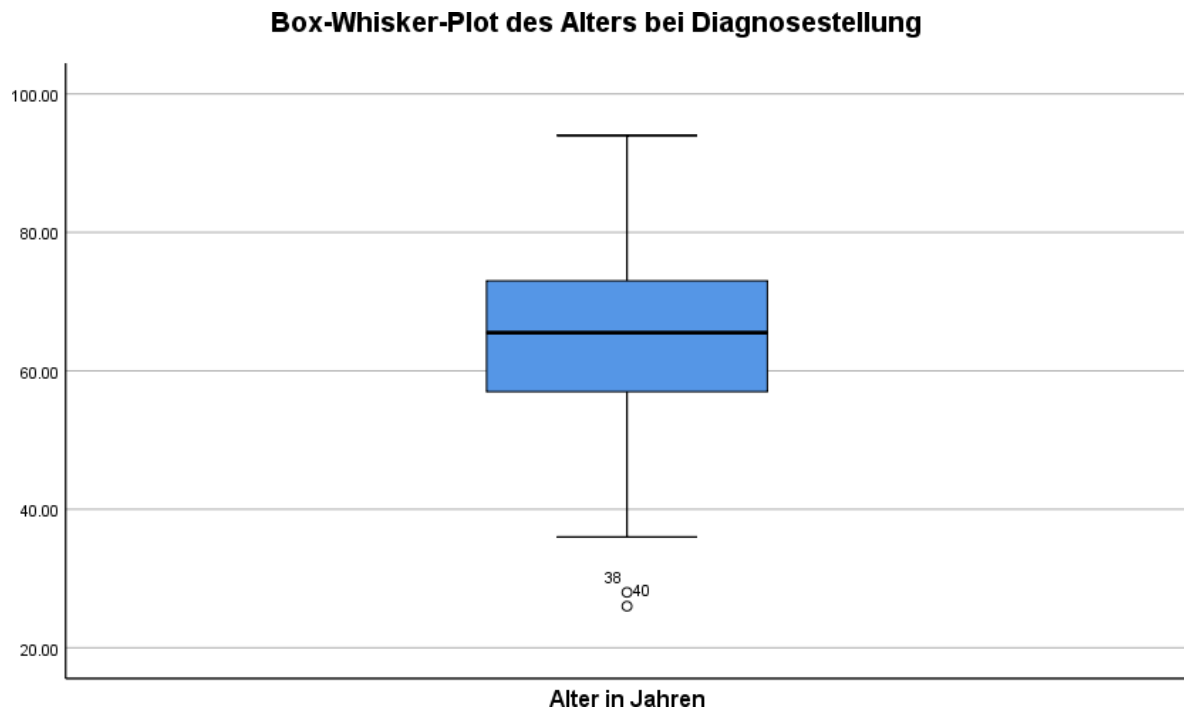


Abbildung 3: Graphische Darstellung des Alters bei Tumordiagnose dargestellt als Box-Whisker-Plot (y-Achse Alter in Jahren)

5.2 Überleben nach Geschlecht

In der Aufteilung und Analyse nach Geschlecht zeigt sich für das weibliche Geschlecht eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von $95,0\% \pm 4,9\%$ und eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $89,1\% \pm 7,3\%$.

Bezüglich des männlichen Geschlechts konnte eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von $78,1\% \pm 7,3\%$ und eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $74,7\% \pm 7,7\%$ identifiziert werden.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern besteht nicht ($p=0,172$).

Das Geschlecht hat ebenfalls keinen signifikanten Einfluss ($p=0,196$) bei der Analyse des Hazard Ratio. Im Fall eines Mannes zeigt sich eine Risikoerhöhung von $178,4\%$ oder dem 2,784-fachen.

Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des Geschlechts

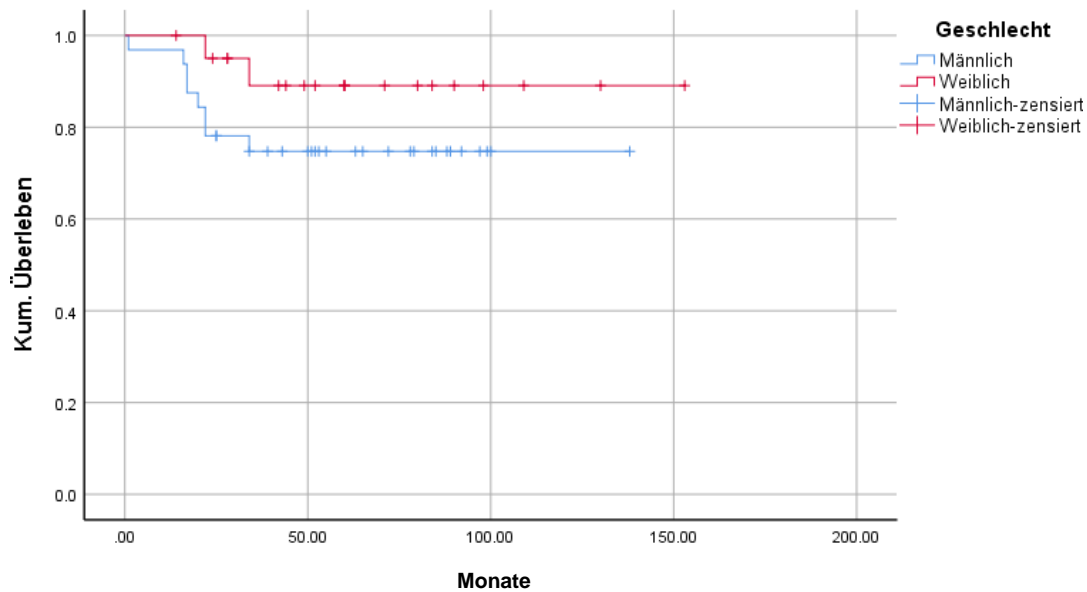


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach Geschlecht

5.3 Eigenschaften Tumor

5.3.1 Lokalisation

Die Mehrheit der Myxofibrosarkome wurde an den unteren Extremitäten im Bereich der Oberschenkel (61,97%) diagnostiziert.

Im Bereich der oberen Extremitäten zeigte sich die Lokalisation des Unterarmes (9,86%) führend. Sporadisch wurde die Entität an der Hand, dem Fuß oder am Thorax diagnostiziert. In 2 Fällen war keine Lokalisation angegeben. Multiple Lokalisationen bestanden nicht. Bezüglich der Körperseite zeigte sich eine deutliche Häufung der Linken (63,38%) gegenüber der Rechten (36,62%).

Lokalisation	Anzahl, n	Anzahl, %
Oberschenkel	44	62,0
Unterschenkel	8	11,3
Schulter	4	5,6
Oberarm	3	4,2
Unterarm	7	9,9
Hand	2	2,8
Thorax	2	2,8
Fuß	1	1,4

Tabelle 8: Anatomische Lokalisation und absolute sowie relative Anzahl der Myxofibrosarkome

Seite	Anzahl, n	Anzahl, %
links	45	63,4
rechts	26	36,6

Tabelle 9: Körperseite und absolute sowie relative Anzahl der Myxofibrosarkome

5.3.2 Histologisches Grading

Die histopathologische Befundung am Resektat diagnostizierte 12x einen G1-Status (16,4%), 29x einen G2-Status (39,7%) und 31x einen G3-Status (42,5%). In einem Fall konnte keine Einteilung des Gradings erfolgen.

Grading	Anzahl, n	Anzahl, %
G1	12	16,7
G2	29	40,3
G3	31	43,1

Tabelle 10: Histologisches Grading und absolute sowie relative Anzahl der Myxofibrosarkome

5.3.3 Überleben nach Grading

In der Überlebenszeitanalyse unterteilt nach dem histopathologischen Grading zeigt sich bezüglich der G1-Tumore eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 100%.

In der Gruppe der als G2-Tumore zeigt sich sowohl eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit wie auch Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $87,5\% \pm 6,8\%$.

Eine niedrigere Überlebenszeitwahrscheinlichkeit konnte in der Gruppe der G3-Tumore gezeigt werden. Hier zeigt sich eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von $72,2\% \pm 10,6\%$ und eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $57,8\% \pm 12,4\%$. Es zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p = 0,022$) bezüglich der vergleichenden Überlebenswahrscheinlichkeiten.

Bei der Betrachtung der Hazard Ratios wurde bei einem G1-Grading eine Reduktion des Sterberisikos von 96,6% und bei einem G2-Grading von 51,5% registriert. Beide Ergebnisse wiesen keine Signifikanz auf ($p_{G1}=0,306$; $p_{G2}=0,295$).

G3-Tumore wiesen eine deutliche Erhöhung des Sterberisikos von 408,7% oder dem 5,087-fachen auf bei gegebener statistischer Signifikanz ($p_{G3}= 0,019$).

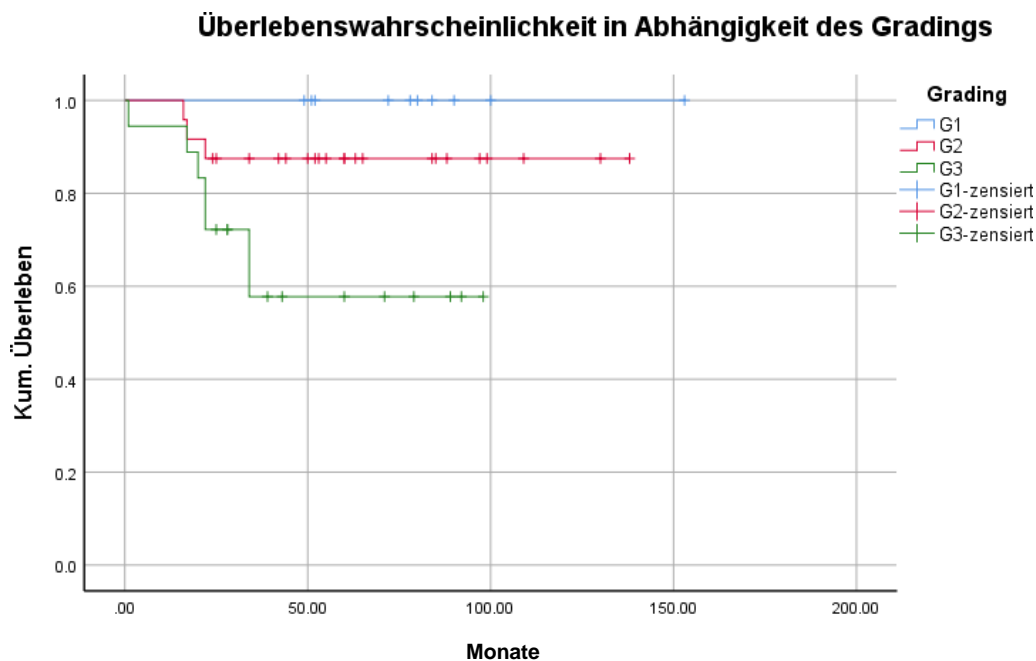


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach histologischem Grading

5.4 Therapie

Eine operative Therapie erfolgte bei 67 Patienten (91,78%). Bei 6 Patienten wurde aus palliativen Gründen keine Operation durchgeführt oder es lagen keine Daten vor.

5.5 Resektionsstatus

In 45 (66,18%) Fällen konnte initial eine R0-Resektion erreicht werden. Bei 18 Patienten (26,47%) konnten mikroskopische Tumorreste festgestellt werden (R1) und makroskopische Tumorreste (R2) in einem (1,47%) Fall. In weiteren 4 Fällen (5,88%) konnte der initiale Resektionsstatus histopathologisch nicht sicher klassifiziert werden (Rx). In 5 Fällen wurde der Resektionsstatus nicht definiert.

Resektionsstatus	Anzahl, n	Anzahl, %
R0	45	66,2
R1	18	26,5
R2	1	1,5
Rx	4	4,9

Tabelle 11: *Resektionsstatus und absolute sowie relative Anzahl der Myxofibrosarkome*

5.6 Überleben nach Resektionsstatus

In der Gruppe der als R0-definierten Resektionen wurde eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von $87,9\% \pm 5,7\%$ und eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $84,6\% \pm 6,3\%$ berechnet.

In der R1-resezierten Gruppe zeigt sich eine gleiche 2-Jahres- und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $92,3\% \pm 7,4\%$.

Bezüglich der R2-Gruppe konnte ebenfalls eine gleiche 2-Jahres- und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 100% ermittelt werden.

Die Unterschiede zwischen diesen Gruppen waren statistisch nicht signifikant. Lediglich die Rx-Gruppe wies eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 50,0% \pm 35,4% und eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 0% auf. Diese Unterschiede zur den oberen Gruppen waren statistisch signifikant ($p = 0,003$)

In Bezug auf die Hazard Ratios konnten die Resektionsstatus R0, R1 und R2 ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse liefern (R0: Risikoreduktion 25,5%, $p=0,687$; R1: Risikoreduktion 58,5%, $p=0,411$; R2: Risikoreduktion 95,2%, $p=0,775$). Lediglich bei der Analyse des Hazard Ratio von Rx konnte eine statistisch signifikante Risikoerhöhung (HR: 10,864; $p=0,004$) berechnet werden.

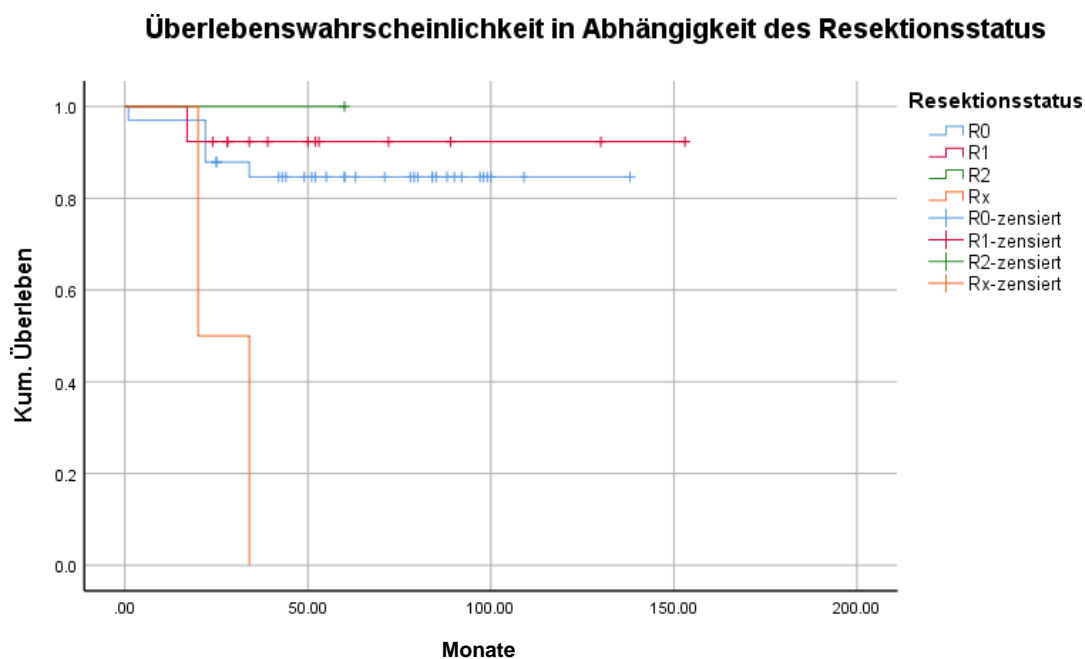


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach Resektionsstatus

5.7 Radiotherapie

Eine Radiotherapie wurde bei 36 Patienten durchgeführt (49,32%). Hiervon erfolgte bei 15 Patienten (41,67%) eine neoadjuvante Therapie, in 21 Fällen (58,33%) eine adjuvante Radiotherapie.

Radiotherapie	Anzahl, n	Anzahl, %
durchgeführt	36	49,3
Nicht durchgeführt	37	50,7

Tabelle 12: *Durchgeführte Radiotherapie und absolute und relative Anzahl der Myxofibrosarkome*

Art der Radiotherapie	Anzahl, n	Anzahl, %
Neoadjuvant	15	41,7
Adjuvant	21	58,3

Tabelle 13: *Art der durchgeführten Radiotherapie und absolute und relative Anzahl der Myxofibrosarkome*

5.8 Überleben nach Bestrahlung

Bezüglich der Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug auf die Bestrahlung zeigt sich in der Gruppe der durchgeführten Bestrahlung eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von $82,8\% \pm 7\%$ und eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $74,0\% \pm 8,6\%$.

Dem gegenüber wies die Gruppe der nicht durchgeführten Bestrahlung eine 2-Jahres- und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $87,1\% \pm 6,9\%$ auf. Der Unterschied ist nicht signifikant bei $p=0,352$.

In der Aufteilung der Gruppe der durchgeführten Bestrahlung in neoadjuvant und adjuvant wurde in der Gruppe der adjuvanten Bestrahlung eine 2-Jahres- und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $87,5\% \pm 8,3\%$ berechnet.

In der Gruppe der neoadjuvanten Bestrahlung zeigt sich eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von $76,9\% \pm 11,7\%$ und eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $59,8\% \pm 14,0\%$. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,160$).

Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit einer durchgeführten Radiotherapie

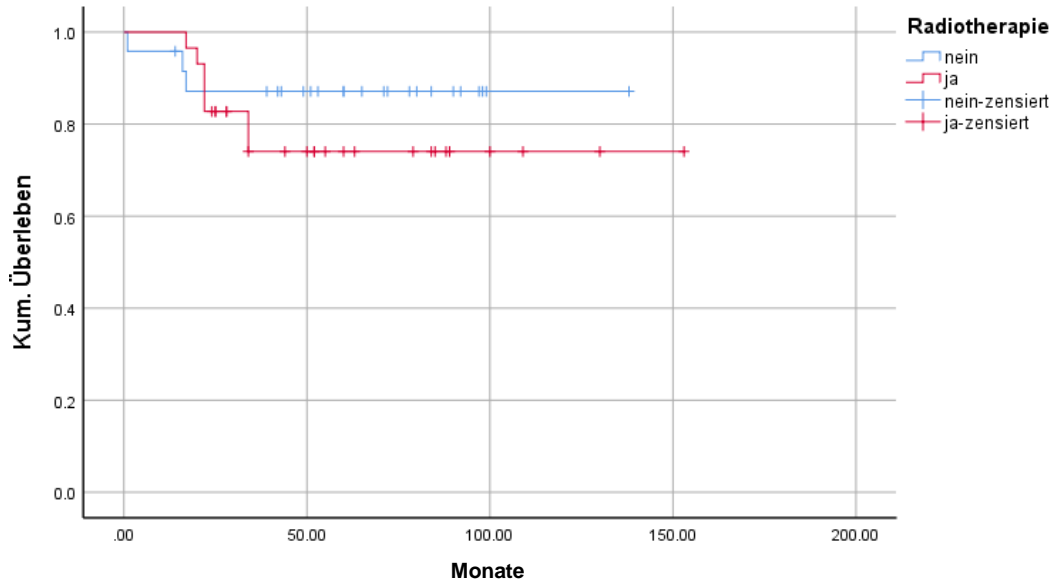


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach durchgeführter Radiotherapie

Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Art der Radiotherapie

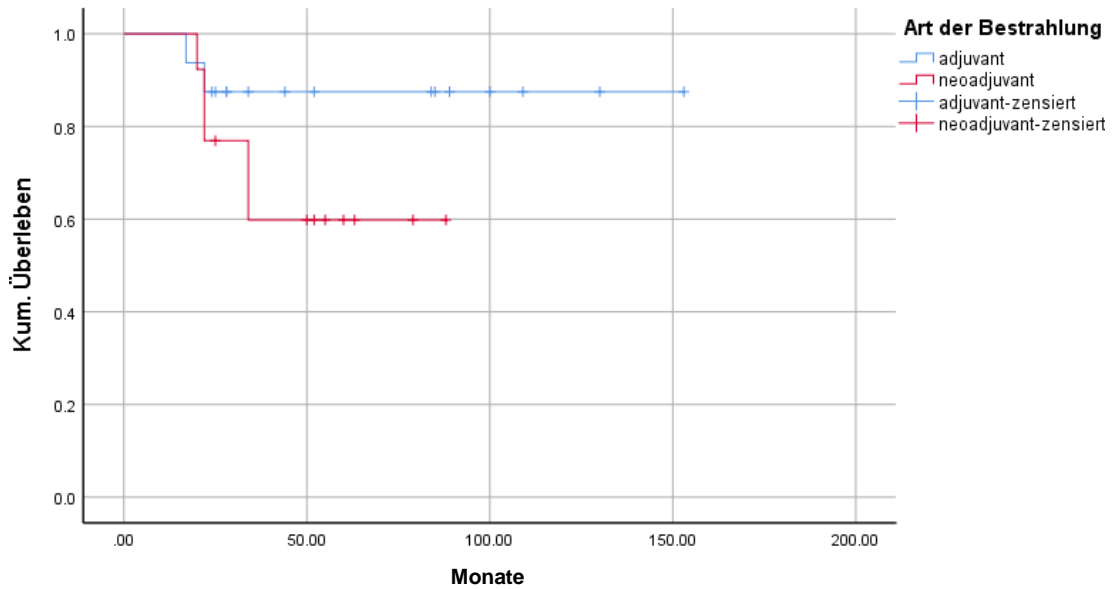


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach Art der Radiotherapie

5.9 Lokalrezidiv

Vom Gesamtkollektiv entwickelten sich bei 10 Patienten (13,7%) Lokalrezidive. Die durchschnittliche Dauer bis zur Diagnose eines Rezidivs betrug 41,5 Monate bei einem medianen Wert von 27 Monaten. Das früheste Rezidiv wurde bereits nach vier Monaten diagnostiziert, das Späteste nach 168 Monaten. Bei der Analyse zwischen dem Gradingstatus und ob ein Rezidiv entstanden ist, zeigt sich eine Häufung von Rezidiven bei als „high-grade“ (G2 und G3) klassifizierten Entitäten. Eine Korrelation zwischen einem höheren Resektionsstatus und einem entstandenen Lokalrezidiv konnte nicht gezeigt werden.

Weiterhin bestand keine Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und einer verringerten Überlebenswahrscheinlichkeit (Kein Rezidiv: 2-JÜW: 83,8% ± 5,6%; GÜW: 81,1% ± 6,1%; Rezidiv: 2-JÜW: 88,9% ± 10,5%, GÜW: 77,8% ± 13,9%; $p = 0,836$).

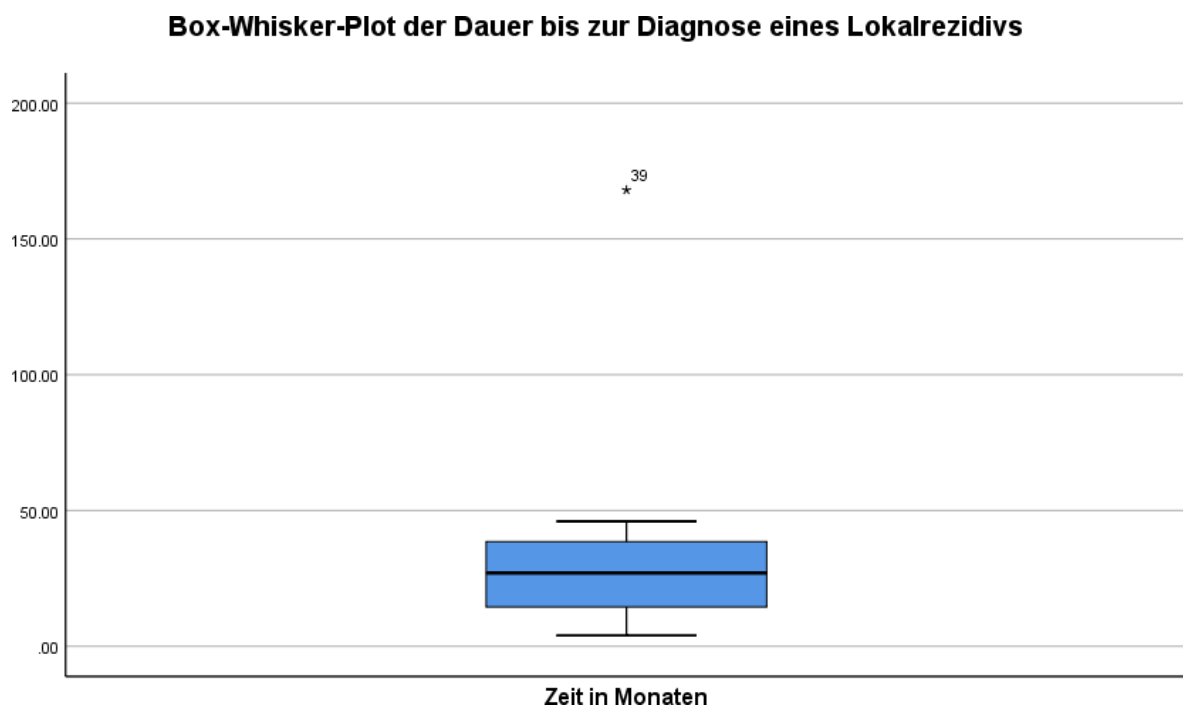


Abbildung 9: Graphische Darstellung der Dauer bis zur Diagnose eines Lokalrezidivs dargestellt als Box-Whisker-Plot (y-Achse Dauer in Monaten)

Lokalrezidiv	Anzahl, n	Anzahl, %
ja	10	13,7
nein	63	86,3

Tabelle 14: Absolute und relative Anzahl der diagnostizierten Lokalrezidive

Grading	Rezidiv, n
G1	1
G2	4
G3	5

Tabelle 15: Tabellarische Gegenüberstellung der Anzahl der diagnostizierten Lokalrezidive und das initiale histologische Grading

Resektionsstatus	Rezidiv, n (%)
R0	5 (62,5%)
R1	2 (25,0%)
R2	1 (12,5%)
Rx	0 (0%)

Tabelle 16: Tabellarische Gegenüberstellung der Anzahl der diagnostizierten Lokalrezidive und der initiale Resektionsstatus

Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit eines diagnostizierten Lokalrezidivs

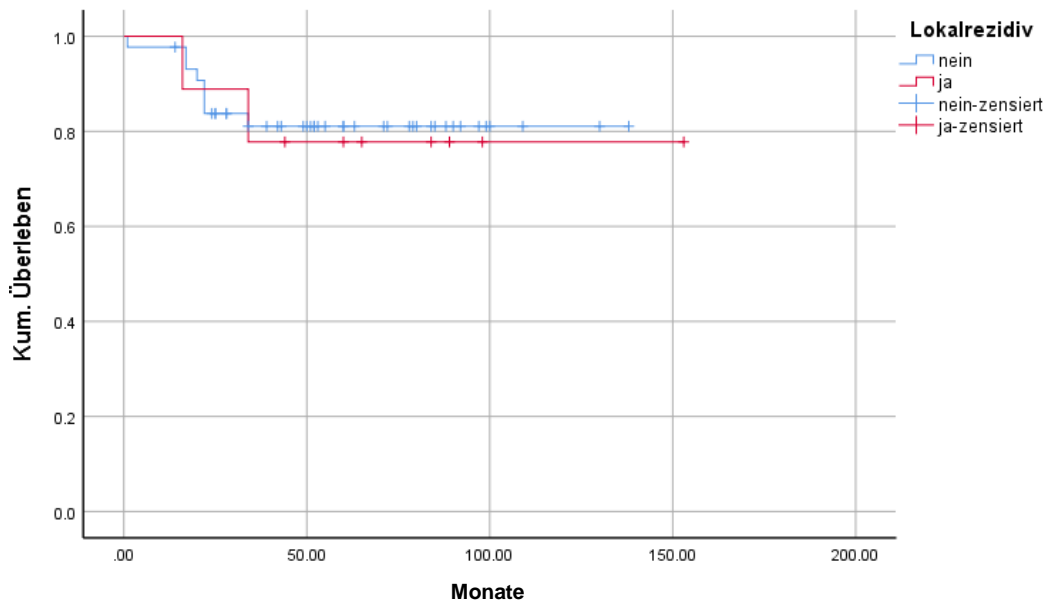


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach diagnostiziertem Lokalrezidiv

5.10 Metastasen

Bei 24 Patienten (32,9%) wurde im Verlauf eine Metastasierung festgestellt. Die durchschnittliche Dauer bis zur Diagnosestellung betrug 14 Monate bei einem Median von 5,5 Monaten. Die früheste Metastasierung wurde bei Diagnosestellung des Tumors erfasst. Die späteste Metastasierung wurde 62 Monate nach Diagnosestellung diagnostiziert. Es zeigt sich eine fast ausschließliche Metastasierung bei als „high-grade“-klassifizierten Tumoren (G2 und G3).

Überwiegend erfolgte eine pulmonale Metastasierung. Andere Lokalisationen (ossär, lymphogen) waren nur sporadisch betroffen. Es zeigte sich eine deutliche Häufung von Metastasen bei high-grade Myxofibrosarkomen im Vergleich zu low-grade Sarkomen.

Box-Whisker-Plot der Dauer bis zur Diagnose einer Fernmetastase

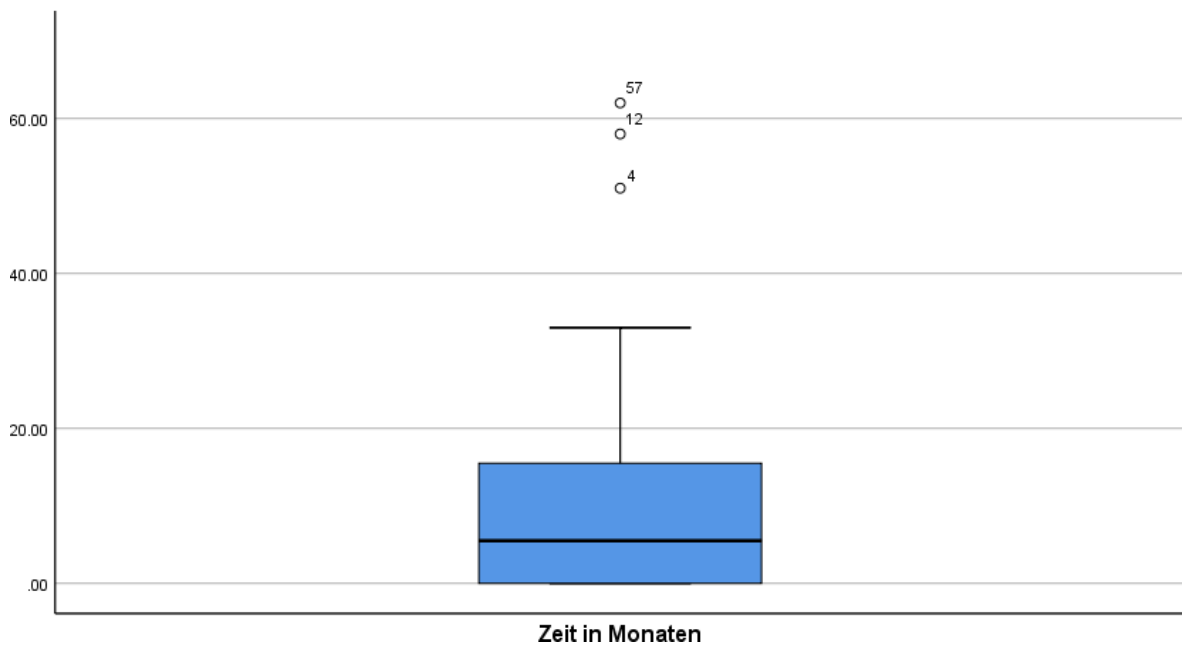


Abbildung 11: Graphische Darstellung der Dauer bis zur Diagnose einer Fernmetastase dargestellt als Box-Whisker-Plot (y-Achse Dauer in Monaten)

Lokalisation der Metastasen	Anzahl, n	Anzahl, %
Ausschließlich Lunge	18	75,0%
Ausschließlich ossär	1	4,2%
Ausschließlich lymphogen	1	4,2%
Lunge und ossär	2	8,3%
Lunge und lymphogen	1	4,2%
Lunge und muskulär	1	4,2%

Tabelle 17: Tabellarische Gegenüberstellung der Anzahl der diagnostizierten Fernmetastasen und deren anatomische Lokalisation

Grading	Metastasierung, n (% als Zeilenprozent)	Keine Metastasierung, n (% als Zeilenprozent)
G1	1 (8,3%)	11 (91,7%)
G2	9 (31,0%)	20 (69,0%)
G3	14 (45,2%)	17 (54,8%)

Tabelle 18: Tabellarische Gegenüberstellung der Anzahl der diagnostizierten Fernmetastasen und das initiale Grading der Myxofibrosarkome

5.11 Überleben nach Metastasierung

In der erfolgten Analyse der Überlebenszeit in Bezug auf den Metastasierungsstatus konnte gezeigt werden, dass die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit $97,1\% \pm 2,8\%$ in der Gruppe der Personen ohne Fernmetastasierung beträgt.

In der Personengruppe mit Fernmetastasierung zeigte sich eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von $61,1\% \pm 11,5\%$ und eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $47,5\% \pm 12,3\%$.

Bezüglich der zwei Gruppen wurde ein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt ($p < 0,000$).

Im Falle einer nachgewiesenen Metastasierung wurde eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von 2013,6% oder dem 21,136-fachen zu versterben berechnet. Das Ergebnis ist signifikant ($p = 0,004$).

Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit einer diagnostizierten Fernmetastasierung

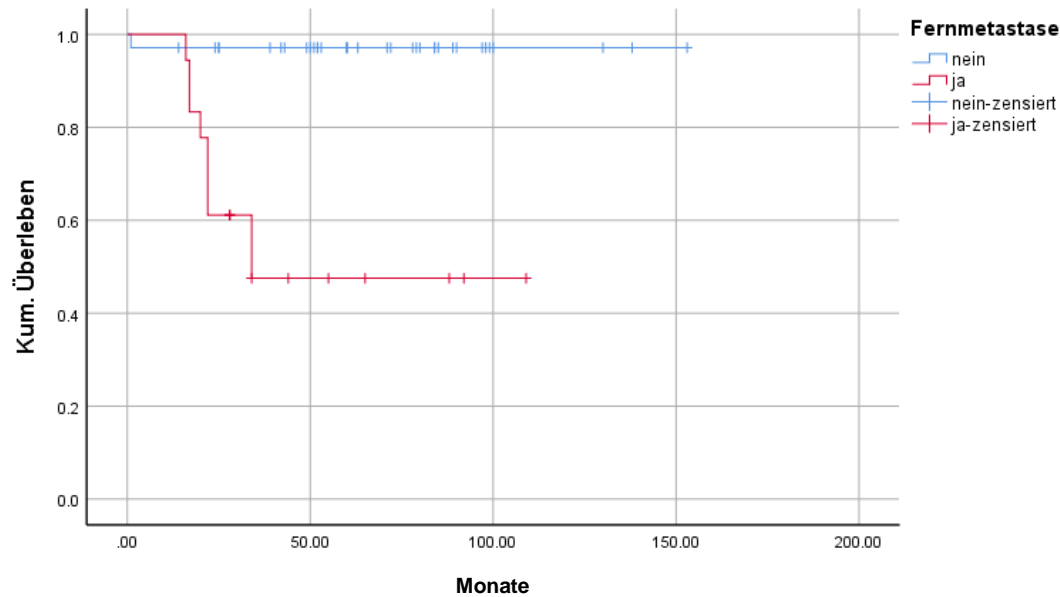


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach diagnostizierter Fernmetastasierung

5.12 Verstorben

Es sind 12 (16,4%) von 73 Patienten verstorben, davon 10 (13,7%) tumorbedingt. Die durchschnittliche Dauer bis zum Eintreten des Todes betrug 20,5 Monate bei einem Medianwert von 21 Monaten. Das früheste Todesereignis trat einen Monat nach Diagnosestellung ein, das späteste nach 34 Monaten. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit betrug $81,2\% \pm 5,4\%$, nach einem Jahr $98,6\% \pm 1,4\%$ und nach 2 Jahren $85,6\% \pm 4,7\%$. Werden nur die Patienten mit einer Mindest-Follow-Up Zeit von 24 Monaten betrachtet wurde eine 2 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von $84,6\% \pm 5\%$ und eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $80,3\% \pm 5,6\%$ nachgewiesen.

Box-Whisker-Plot der Dauer bis zum tumorbedingten Versterben

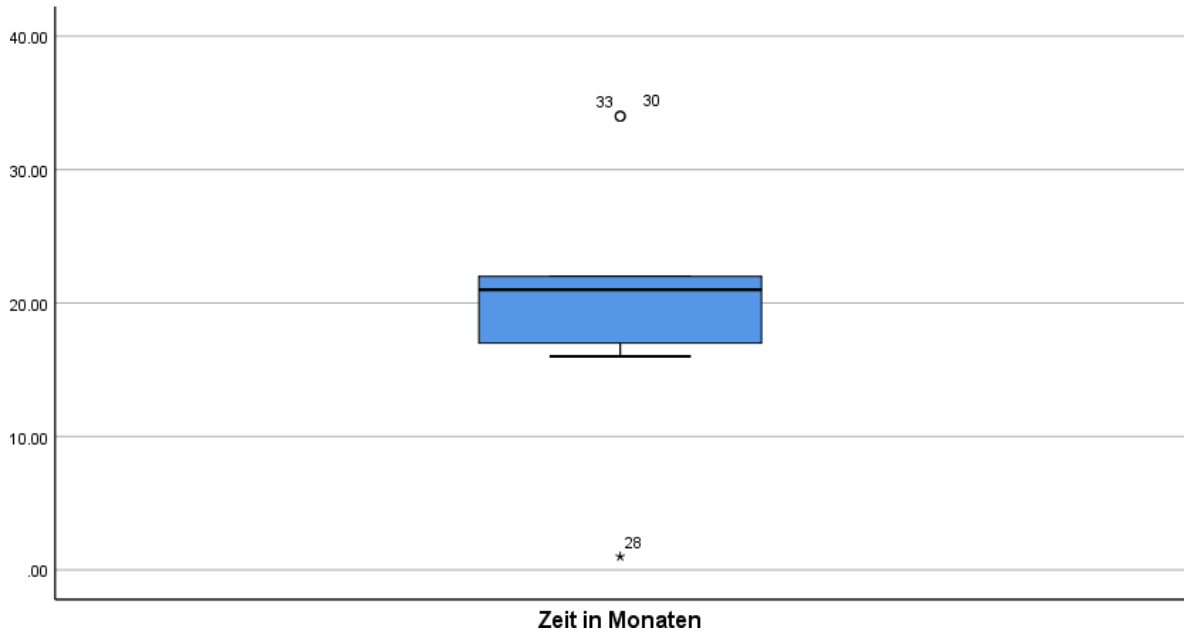


Abbildung 13: Graphische Darstellung der Dauer bis zum tumorbedingten Versterben dargestellt als Box-Whisker-Plot (y-Achse Dauer in Monaten)

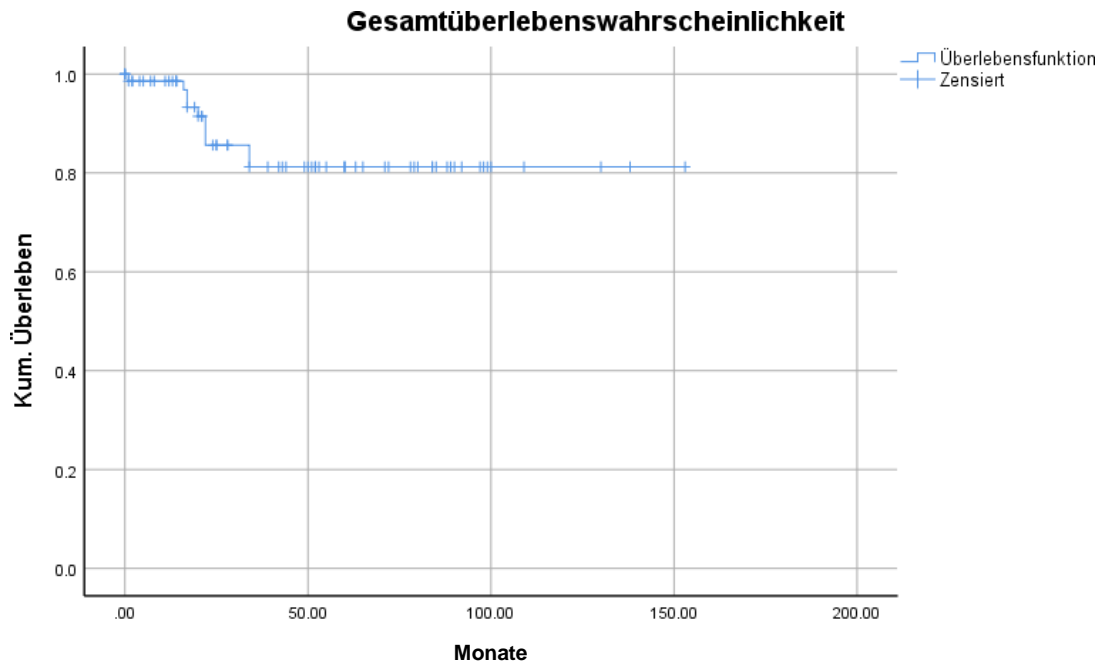


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Darstellung der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit

Überlebenswahrscheinlichkeit bei einer Mindestbeobachtungszeit von 24 Monaten

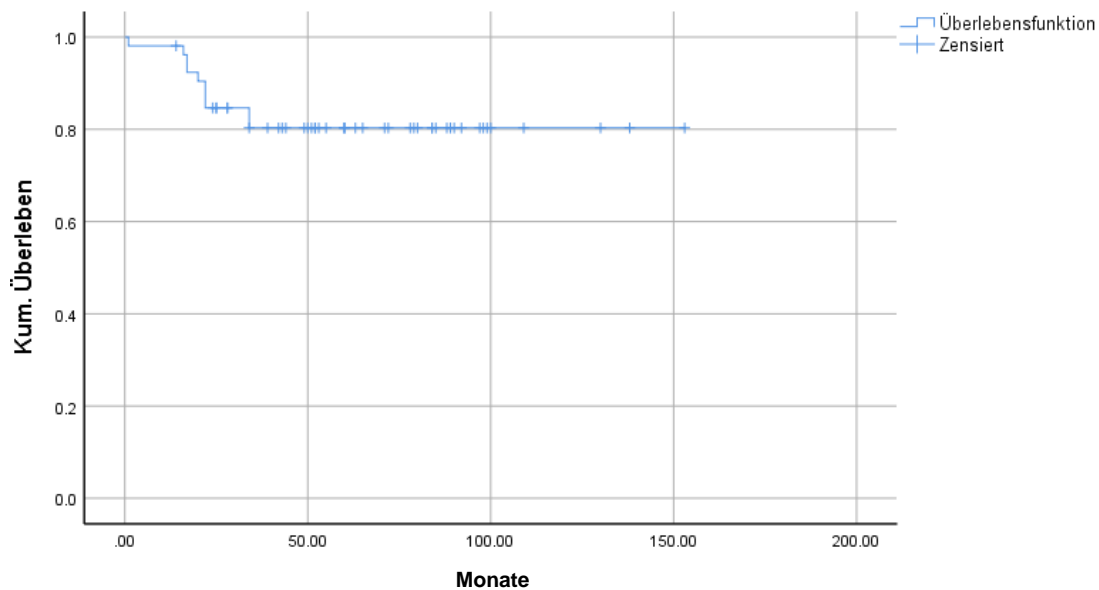


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Darstellung der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bei einer Mindestbeobachtungszeit von 24 Monaten

5.13 Blutwerte

5.13.1 Deskriptiver Teil

Ein präoperativer CRP-Wert und die Leukozytenzahl konnten bei 63 Patienten ermittelt werden.

Bei 24 Patienten (38,10%) konnte eine erhöhte Konzentration ($>0,5\text{mg/dl}$) des inflammatorischen Proteins im Blutserum nachgewiesen werden. Eine erhöhte Leukozytenzahl (>10.000 Zellen/ μl) wurde nur in 3 Fällen erfasst.

Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte wurden bei 65 Patienten erfasst. In 13 Fällen (20,00%) zeigten sich geschlechtsspezifisch erniedrigte Hämoglobin-Konzentrationen (männlich $<13\text{g/dl}$, weiblich $<12\text{g/dl}$). Bei 32 Patienten (49,23%) wurde ein verringerter Hämatokrit-Wert gemessen.

Blutwerte	Anzahl, n	Anzahl, %
C-reaktives Protein	63	100
Erhöht	24	38,1
Normwertig	39	61,9
Leukozytenzahl	63	100
Erhöht	3	4,8
Normwertig	60	95,2
Hämoglobin-Konzentration	65	100
Erniedrigt	13	20,0
Normwertig	52	80,0
Hämatokrit-wert	65	100
Erniedrigt	32	49,2
Normwertig	33	50,8

Tabelle 19: Tabellarische Darstellung der erhobenen Blutwerte und deren erhobene absolute und relative Anzahl an normwertigen und pathologischen Werten

5.13.2 Statistischer Teil

Bei der Analyse der erhobenen Blutwerte wurde lediglich in Bezug des Hämatokritwertes ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,029$) ermittelt. So zeigte sich bei präoperativ erniedrigten Werten eine verringerte 2-Jahres- und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (2-JÜW: $76,2\% \pm 9,3\%$, GÜW: $71,4\% \pm 9,9\%$) gegenüber normwertigen Befunden (2-JÜW und GÜW: $94,7\% \pm 5,1\%$).

Das ermittelte Hazard Ratio wies keine Signifikanz auf (HR: 7,291; $p = 0,066$).

Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des präoperativen Hämatokrit-Wertes

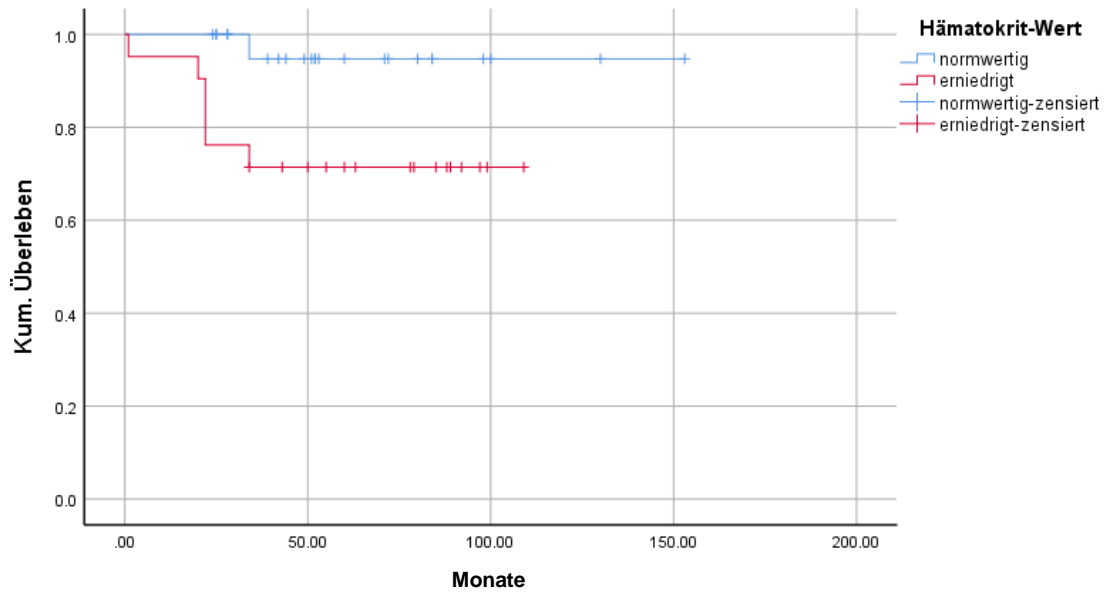


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach normwertigem und pathologisch erniedrigtem Hämatokritwert

Erhöhte Konzentrationen des C-reaktiven Proteins, der Leukozytenzahl und erniedrigte Hämoglobinkonzentrationen hatten keine statistische Aussage bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit. Ebenso wiesen die ermittelten Hazard Ratios keine statistische Signifikanz auf.

Blutwert	2-JÜW	GÜW	Signifikanz
CRP			
Erhöht	84,6% ± 10,0%	65,8% ± 14,1%	0,077
Normwertig	90,6% ± 5,3%	90,6% ± 5,3%	
Leukozytenzahl			
Erhöht	100%	100%	0,670
Normwertig	88,6% ± 4,8%	83,4% ± 5,8%	

Hämoglobin			
Erniedrigt	83,3% ± 15,2%	66,7% ± 19,2%	0,210
Normwertig	89,7% ± 4,9%	86,8% ± 5,5%	
Hämatokrit			
Erniedrigt	76,2% ± 9,3%	71,4% ± 9,9%	p<0,05
Normwertig	94,7% ± 5,1%	94,7% ± 5,1%	

Tabelle 20: Tabellarische Darstellung der erhobenen Blutwerte, die berechnete 2-Jahres- und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit und dem errechneten p-Wert

Blutwert	Hazard Ratio	Signifikanz
CRP	3,493	0,102
Leukozytenzahl	0,048	0,780
Hämoglobin	2,701	0,235
Hämatokrit	7,291	0,066

Tabelle 21: Tabellarische Darstellung der erhobenen Blutwerte, die berechneten Hazard Ratio und deren p-Werte

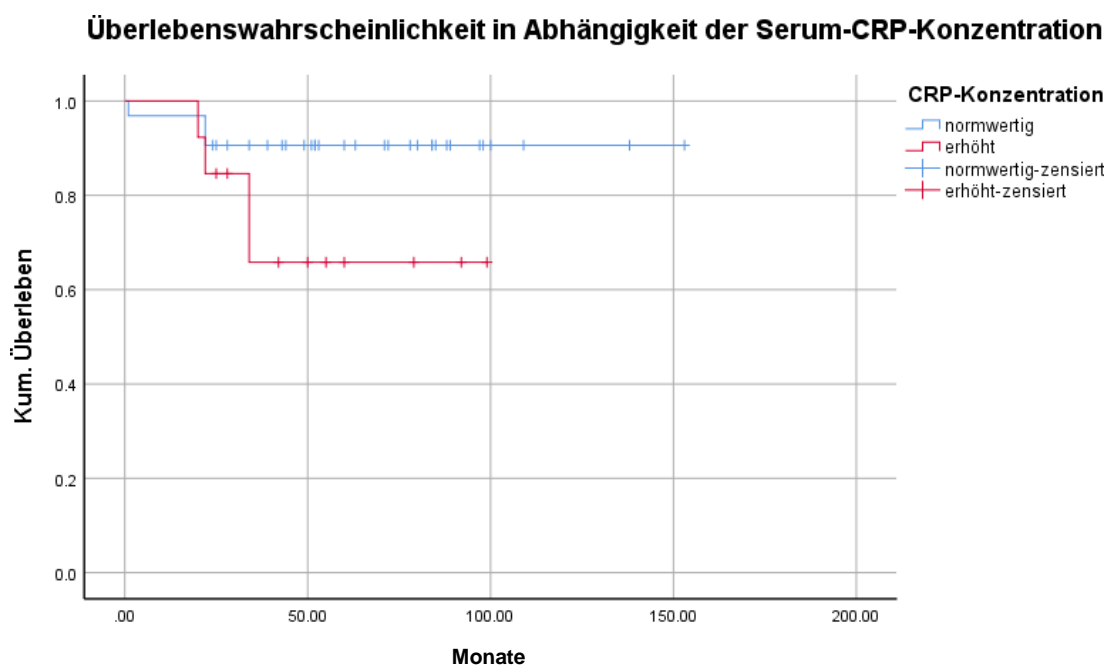


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach normwertiger und pathologisch erhöhter Konzentration des C-reaktiven Proteins

Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Leukozytenzahl

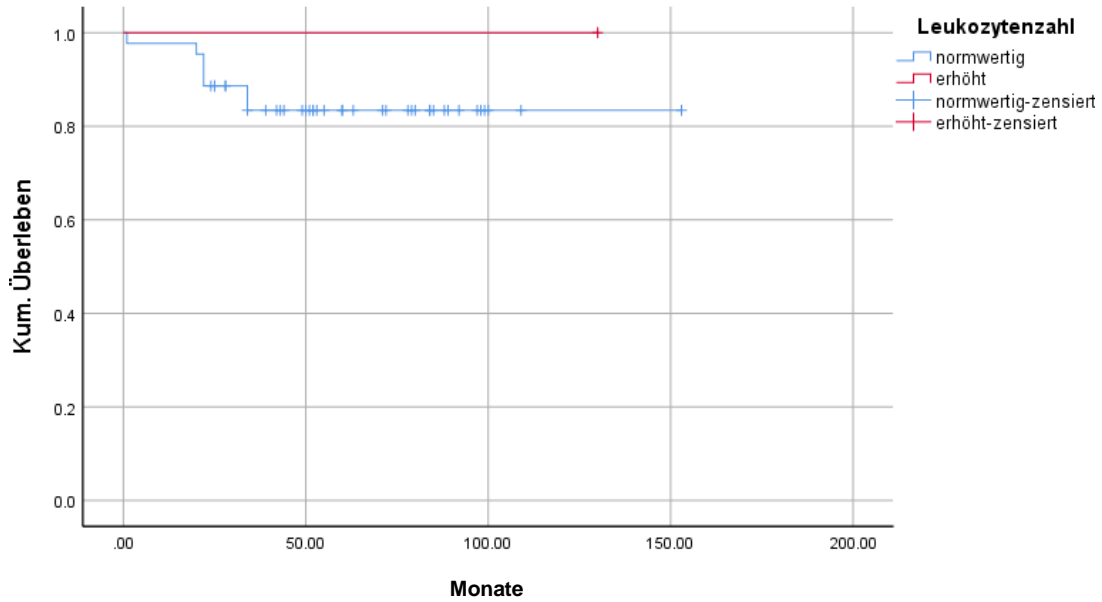


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach normwertiger und pathologisch erhöhter Konzentration der Leukozytenzahl

Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Hämoglobinkonzentration

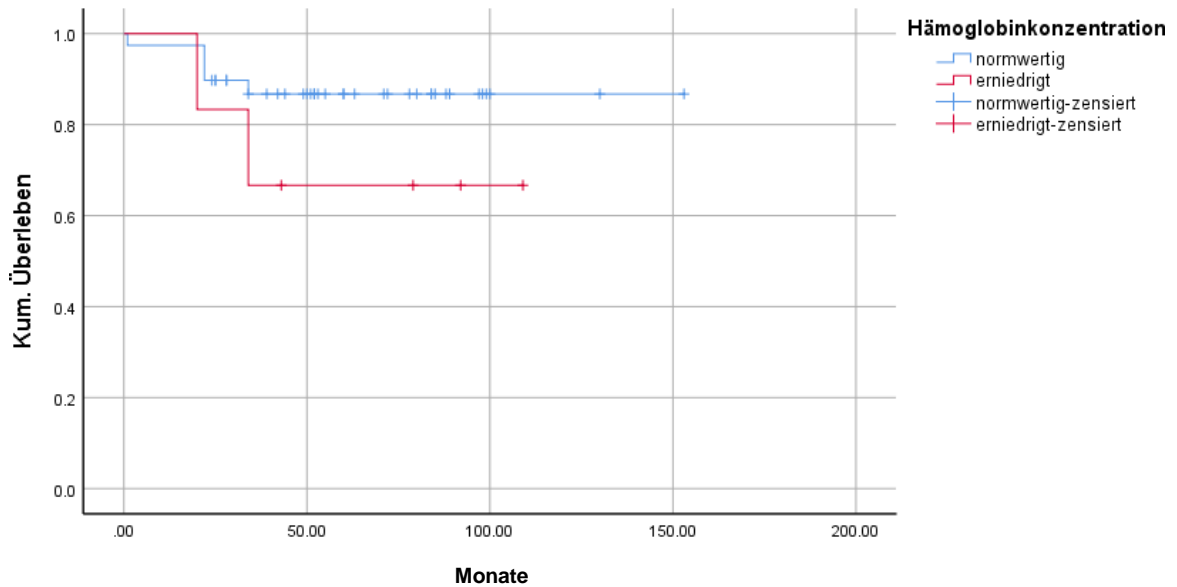


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach normwertiger und pathologisch erniedrigter Hämoglobinkonzentration

5.14 Radiologischer Teil

5.14.1 Deskriptiver Teil

Es konnte eine radiologische Analyse der präoperativen MRT-Bildgebung der Tumore in 53 Fällen durchgeführt werden. In den restlichen 20 Fällen zeigten sich unvollständige MRT-Bildgebungen im Sinne von fehlenden Sequenzen oder qualitativ minderwertigen Bildern.

Radiologische Parameter	Anzahl in n	Anzahl in %
Morphologie	53	100
Multinodulär/lobuliert	23	43,4
Mass-like rund/oval	28	52,8
Superficial	2	3,8
Begrenzung	52	100
Gut definiert	31	59,6
Infiltrativ	21	40,4
Ausbreitung	52	100
Epifaszial	8	15,1
Subfaszial	37	68,9
Gemischte Lage	8	15,1
Kontrastmittelaufnahme	51	100
<1/3 Tumolvolumen	3	5,9
1/3-2/3 Tumolvolumen	20	39,2
>2/3 Tumolvolumen	28	54,9
Periläsionales Ödem	50	100
Vorhanden	48	96
Nicht-vorhanden	2	4

Morphologie des Ödems	48	100
Umschrieben	24	50
Diffus	24	50
Tail Sign	53	100
Vorhanden	31	59,6
Nicht-vorhanden	12	40,4
Homogenität T1-Sequenz	52	100
Homogen	12	23,1
Inhomogen	40	76,9
Intensität T1-Sequenz	52	100
Isointens	41	78,8
Hyperintens	9	17,3
Hypointens	2	3,8

Tabelle 22: Tabellarische Darstellung der erhobenen radiologischen Parameter und deren absolute und relative Anzahl

Box-Whisker-Plot der größten Querdurchmesser

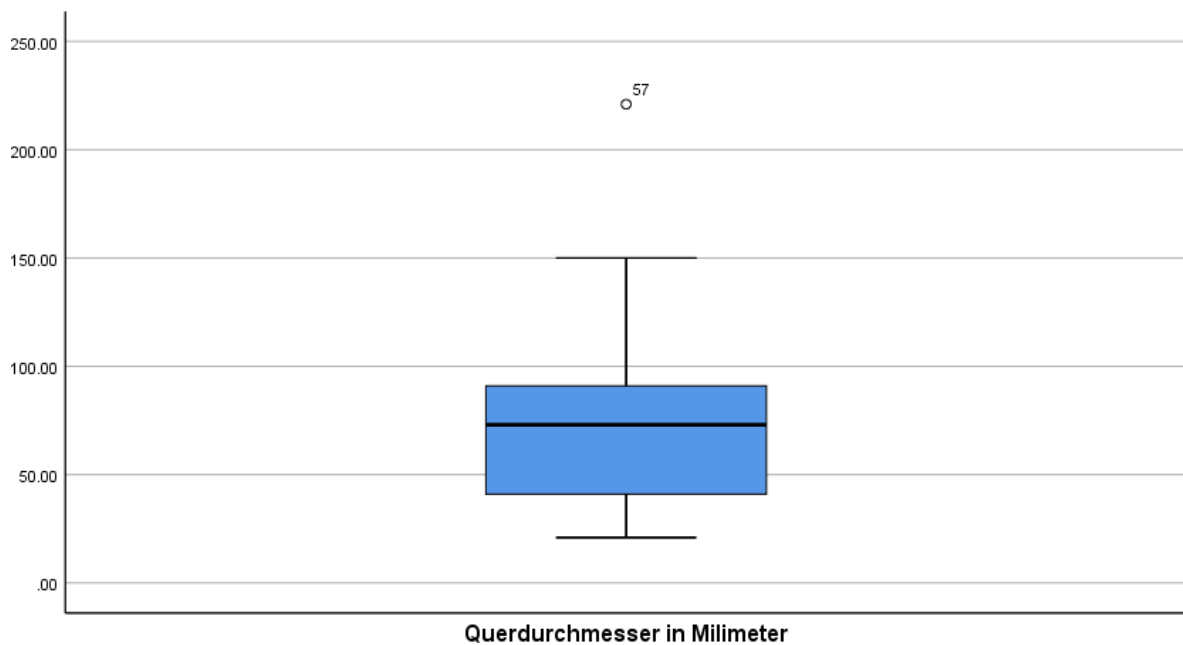


Abbildung 20: Graphische Darstellung der Tumorgöße gemessen als der größte Querdurchmesser ohne Tail Sign dargestellt als Box-Whisker-Plot (y-Achse in mm)

Box-Whisker-Plot der größten Längsdurchmesser

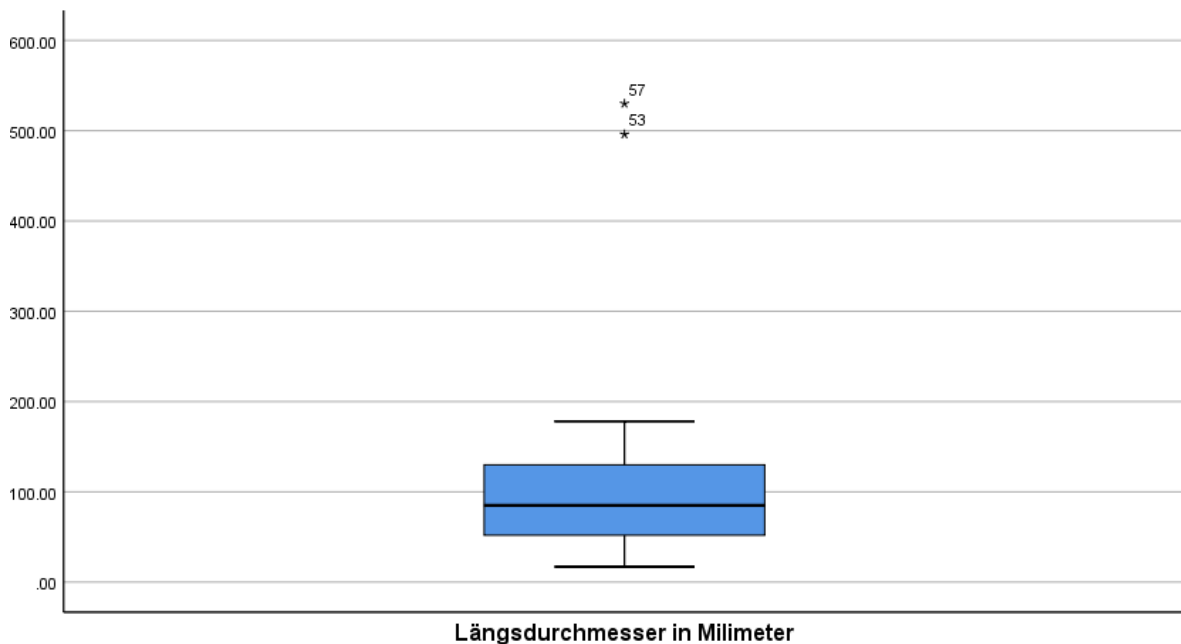


Abbildung 21: Graphische Darstellung der Tumorgöße gemessen als der Längsdurchmesser ohne Tail Sign dargestellt als Box-Whisker-Plot (y-Achse in mm)

5.14.2 Statistischer Teil

5.14.2.1 Erscheinung

Die Erscheinung des Tumors zeigte in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,395$). Eine multinoduläre Erscheinung wies eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von $75,0\% \pm 10,8\%$ und eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $68,2\% \pm 11,8\%$. Erschien der Tumor mass-like so konnte eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von $87,5\% \pm 6,8\%$ und eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $82,6\% \pm 7,9\%$ identifiziert werden. Ein als superficial klassifizierter Tumor wies eine identische 2-Jahres- und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 100% auf.

Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Tumorercheinung

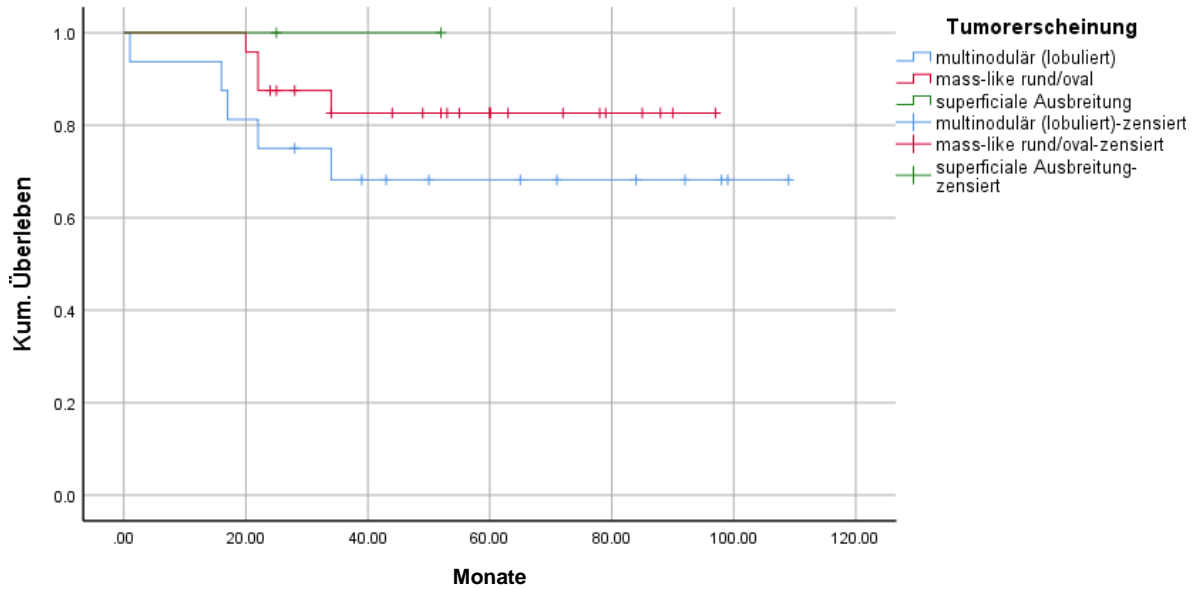


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach der Erscheinung des Tumors

In der vergleichenden Überlebenszeitanalyse der Tumorgrenzen (gut definiert vs. infiltrativ) konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden (gut definiert: 2-JÜW: 83,3% ± 7,6%; GÜW: 78,9% ± 8,4%; infiltrativ: 2-JÜW: 83,3% ± 8,8%; GÜW: 75,8% ± 10,8%; $p = 0,88$).

Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Morphologie der Tumorgrenzen

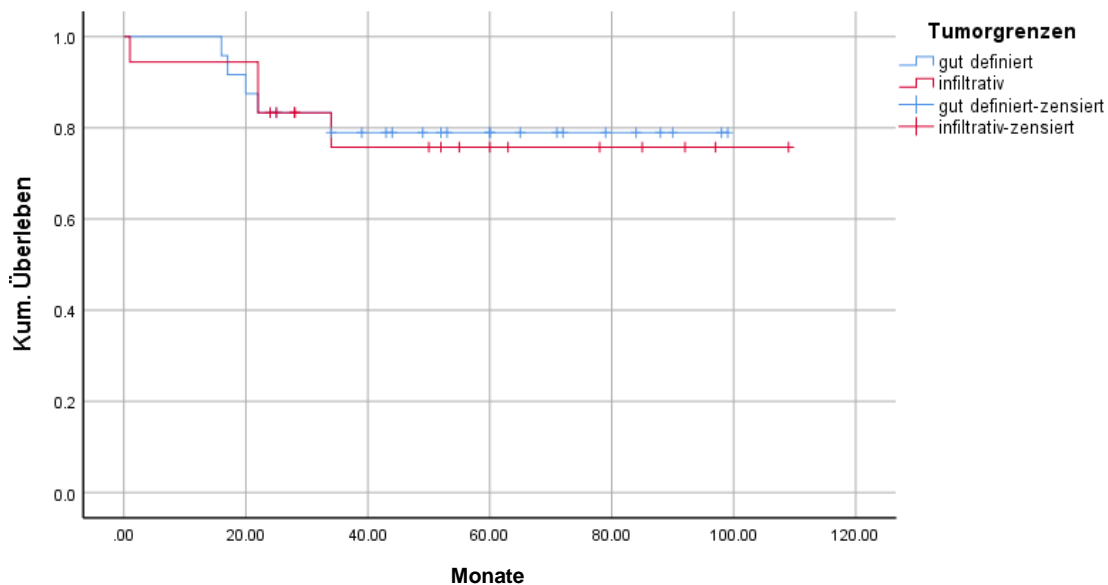


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach der Morphologie der Tumorgrenzen

Die Lage des Tumors konnte ebenfalls keine Signifikanz bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit bestimmen ($p = 0,293$).

Eine epifasziale Lage konnte eine identische 2-Jahres- und

Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $87,5\% \pm 11,7\%$ aufweisen.

Zeigte sich eine subfasziale Lage so betrug die 2-Jahrsüberlebenswahrscheinlichkeit $78,5\% \pm 7,8\%$ und eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $70,3\% \pm 8,9\%$.

Wies der Tumor eine kompartmentübergreifende Lage auf, so wurde ebenfalls eine identische 2-Jahres- und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 100% ermittelt.

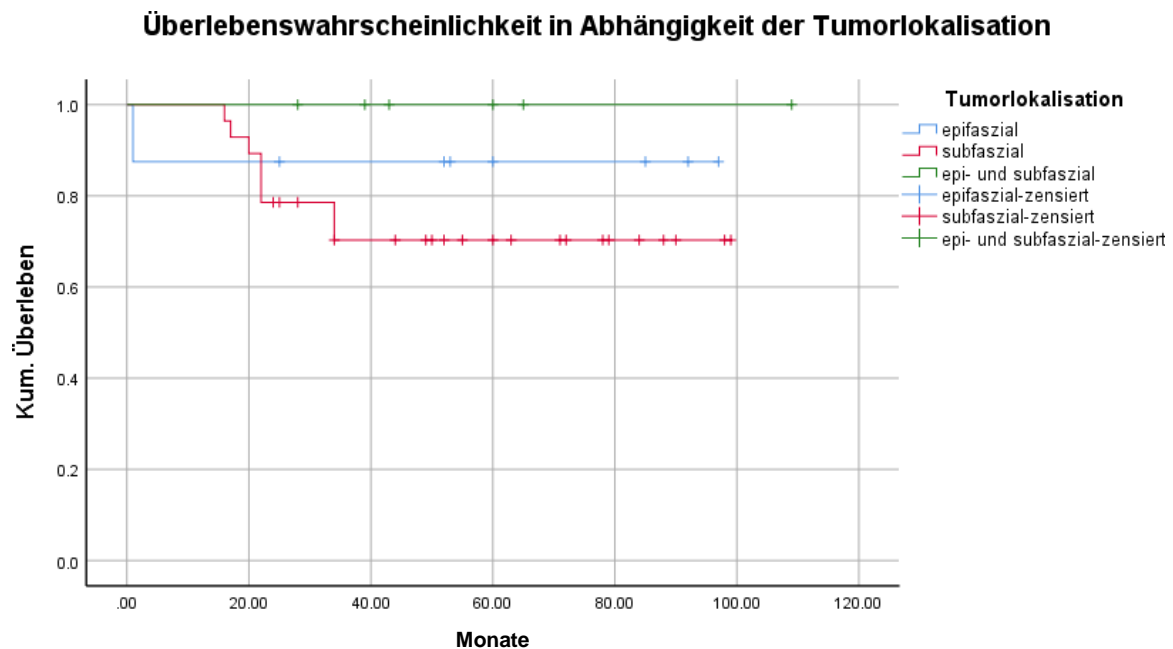


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach der anatomischen Lokalisation

Bezüglich des Kontrastmittelaufnahmeverhaltens der Tumore konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit festgestellt werden ($p = 0,472$).

Zeigte sich nur ein geringes Aufnahmeverhalten so wurde eine identische 2-Jahres- und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 100% ermittelt.

Im Falle einer moderaten Aufnahme von Gadolinium zeigte sich eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von $78,6\% \pm 11\%$ und eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $70,7\% \pm 12,4\%$.

Eine verstärkte Kontrastmittelaufnahme führte zu einer 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von $81,8\% \pm 8,2\%$ und eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $76,4\% \pm 9,3\%$.

Die jeweils ermittelten Hazard Ratios wiesen keine Signifikanz auf ($HR_{KM\text{-Aufnahme}} <1/3: 0,040$; $p = 0,454$, $HR_{KM\text{-Aufnahme } 1/3\text{-}2/3}: 1,515$; $p = 0,536$; $HR_{KM\text{-Aufnahme } >2/3}: 1,143$; $p = 0,842$).

Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des Kontrastmittelaufnahmeverhaltens

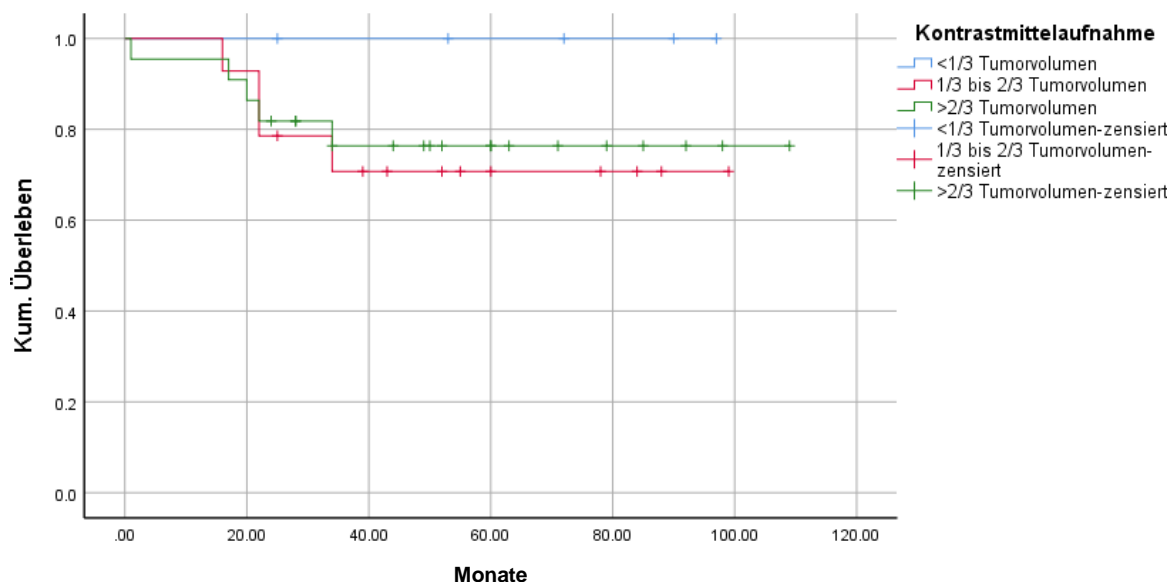


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach dem Kontrastmittelaufnahmeverhaltens des Myxofibrosarkoms

Im Falle des Vorhandenseins eines periläsionalen Ödems konnte eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von $82,5\% \pm 6,0\%$ und eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $76,6\% \pm 6,9\%$ identifiziert werden. Beim Fehlen eines Ödems zeigte sich eine identische 2-Jahres- und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 100%. Eine Signifikanz besteht nicht ($p = 0,466$). Weiterhin konnte kein signifikantes Hazard Ratio ermittelt werden (HR: 21,890; $p=0,636$).

In der weiterführenden Analyse des Ödems erfolgte eine Unterteilung in diffus und umschrieben. Wurde ein Ödem als „diffus“ klassifiziert so zeigte sich eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von $70,0\% \pm 10,2\%$ und eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $58,3\% \pm 11,4\%$. Im Fall eines „umschriebenen“ Ödems wurde eine identische 2-Jahres- und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $95,0\% \pm 4,9\%$ identifiziert. Diese Ergebnisse präsentieren sich signifikant ($p = 0,008$). Im Falle eines umschriebenen Ödems wurde eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 89,5% ermittelt (HR: 0,105; $p=0,033$).

Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des Vorhandenseins eines periläsionalen Ödems

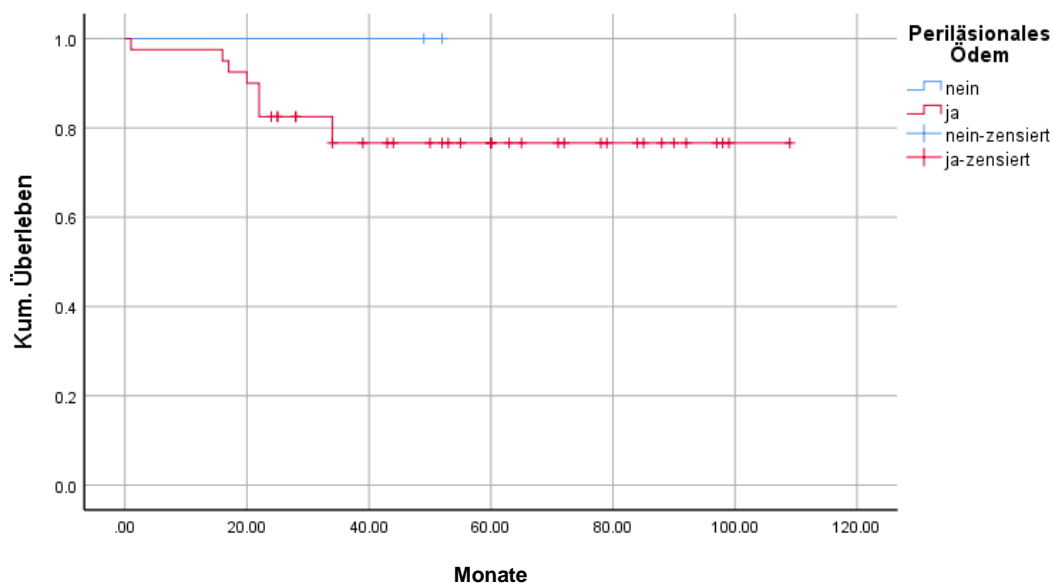


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach der radiologischen Existenz eines periläsionalen Ödems

Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Morphologie des periläsionalen Ödems

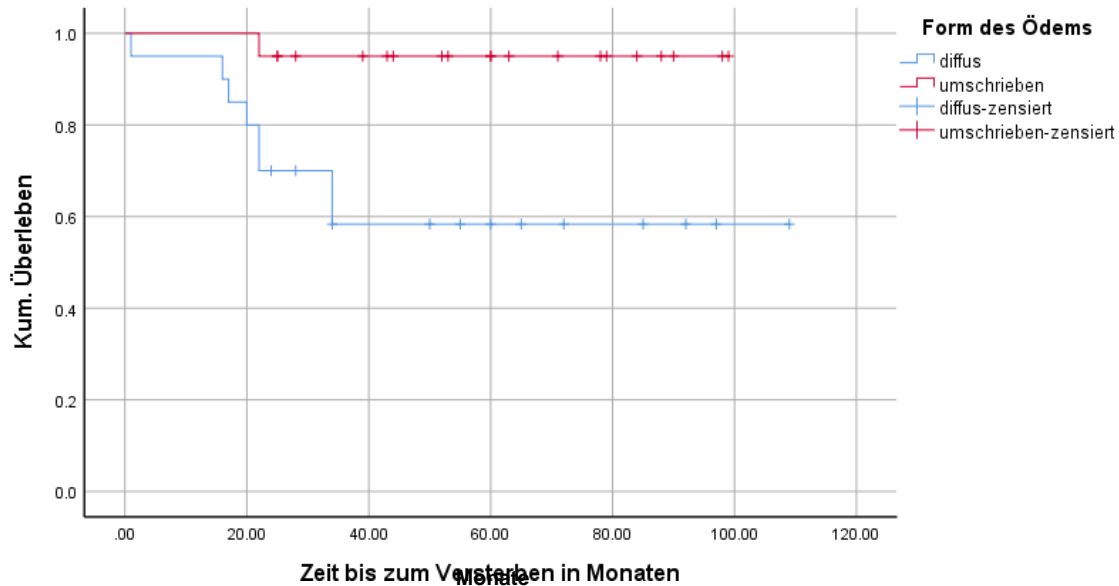


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach der radiologischen Erscheinung des periläsionalen Ödems

Zudem wurde das Vorhandenseins eines periläsionalen Ödems in Bezug zur rezidivfreien Zeit untersucht. Hier wurde jedoch keine Signifikanz festgestellt (nicht vorhanden: 2-JRÜW und GRÜW 100%, vorhanden: 2-JRÜW: 93,9% ± 4,2% GRÜW: 79,1% ± 7,7%; $p=0,498$).

Bei der weiterführenden Analyse der Form des Ödems konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied in Bezug zur rezidivfreien Zeit ermittelt werden (umschrieben: 2-JRÜW: 94,7% ± 5,1%; GRÜW: 75,5% ± 10,9%; diffus: 2-JRÜW: 92,9% ± 6,9%; GRÜW: 84,4% ± 10,2%; $p=0,649$).

Rezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des Vorhandenseins eines periläsionalen Ödems

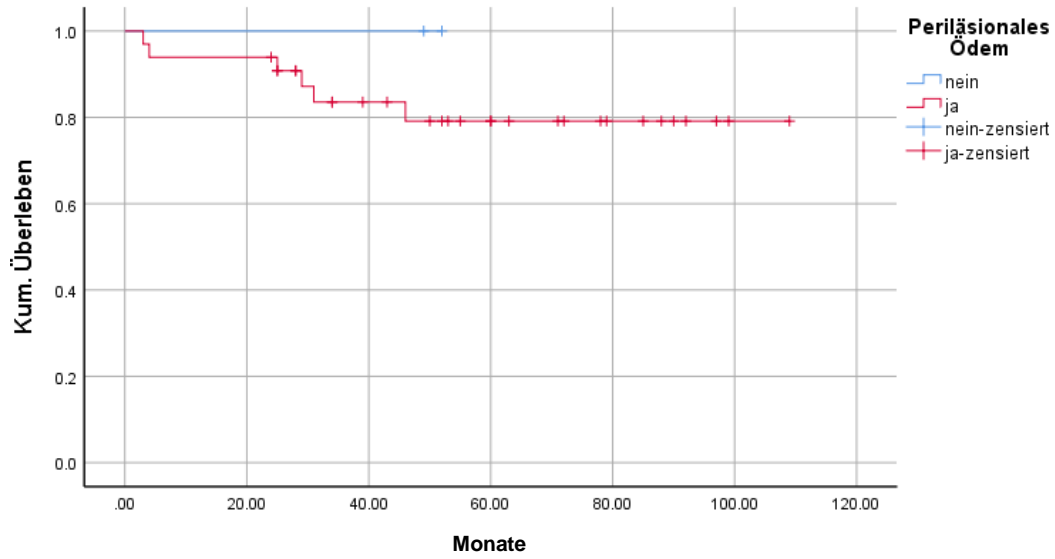


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Darstellung im Bezug zur Rezidiventstehung aufgeteilt nach der radiologischen Existenz eines periläsionalen Ödems

Rezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Morphologie des periläsionalen Ödems

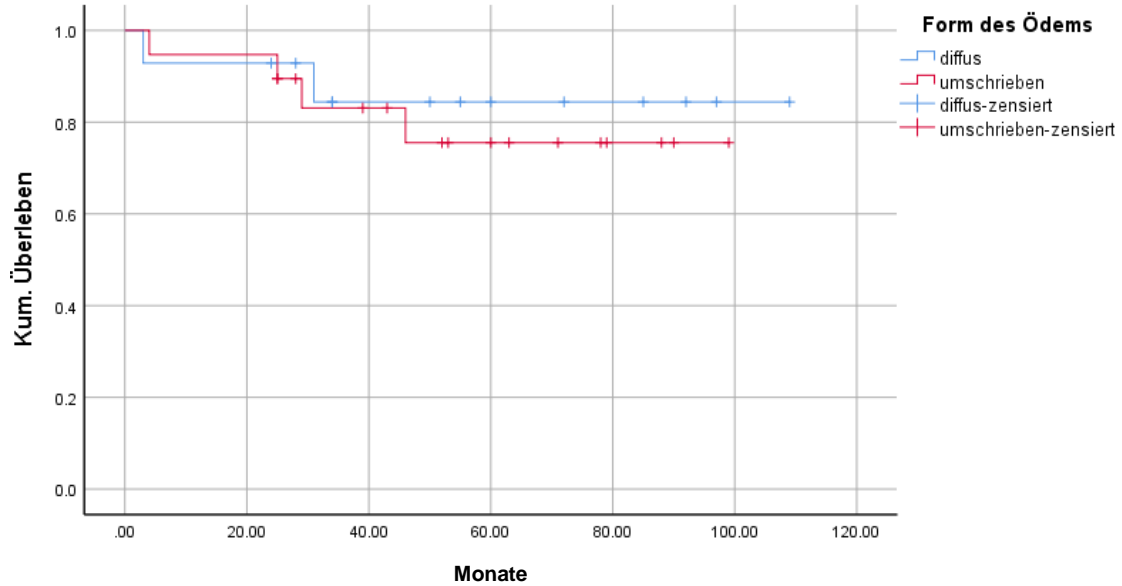


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Darstellung im Bezug zur Rezidiventstehung aufgeteilt nach der radiologischen Erscheinung des periläsionalen Ödems

Bezüglich des Falles eines vorhandenen „Tail Signs“ konnte eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von $83,3\% \pm 7,6\%$ und eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $72,9\% \pm 9,6\%$ ermittelt werden. Wurde kein solches festgestellt, so betrug die 2-Jahres- und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von $82,4\% \pm 9,2\%$. Eine Signifikanz wurde hierbei nicht festgestellt ($p = 0,592$).

Ein statistisch signifikantes Hazard Ratio bestand ebenfalls nicht (HR: 1,451; $p = 0,599$).

In Bezug zur rezidivfreien Zeit konnte kein Unterschied in der Kaplan-Meier-Analyse gezeigt werden (vorhanden: 2-JRÜW: $95,2\% \pm 4,6\%$; GRÜW: $83,3\% \pm 8,9\%$; nicht vorhanden: 2-JRÜW $92,9\% \pm 6,9\%$; GRÜW: $77,9\% \pm 11,3\%$; $p=0,723$).

Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des Vorhandenseins eines Tail Signs

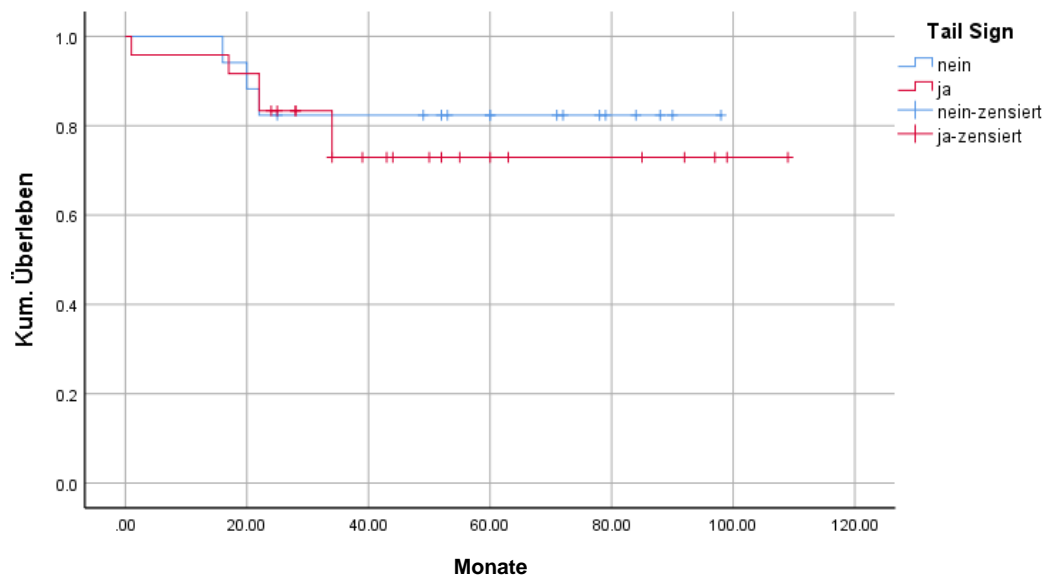


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach der radiologischen Existenz eines Tail-Signs

Rezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit eines Tail Signs

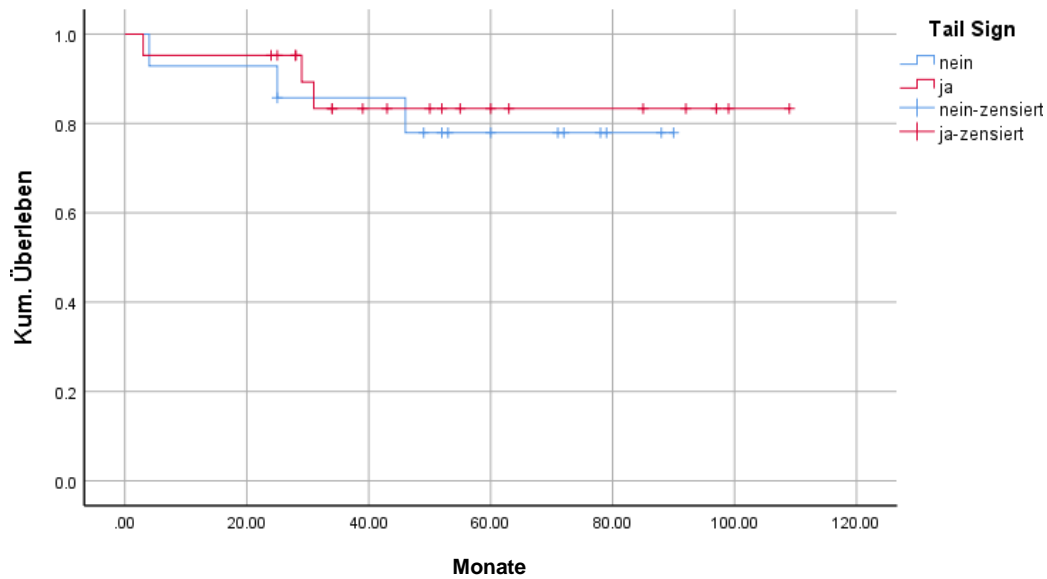


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Darstellung im Bezug zur Rezidiventstehung aufgeteilt nach der radiologischen Existenz eines Tail-Signs

5.14.2.6

T1-Sequenz

5.14.2.6.1

Intensität

Bezüglich der T1-Intensitäten konnte kein signifikanter Unterschied in der Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten nachgewiesen werden (Hypointens: 2-JÜW und GÜW 100%; Isointens: 2-JÜW 78,6% ± 7,8%, GÜW: 70,7% ± 8,7%; Hyperintens: 2-JÜW und GÜW: 87,5% ± 11,7; $p = 0,345$).

Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Intensität in der T1-Sequenz

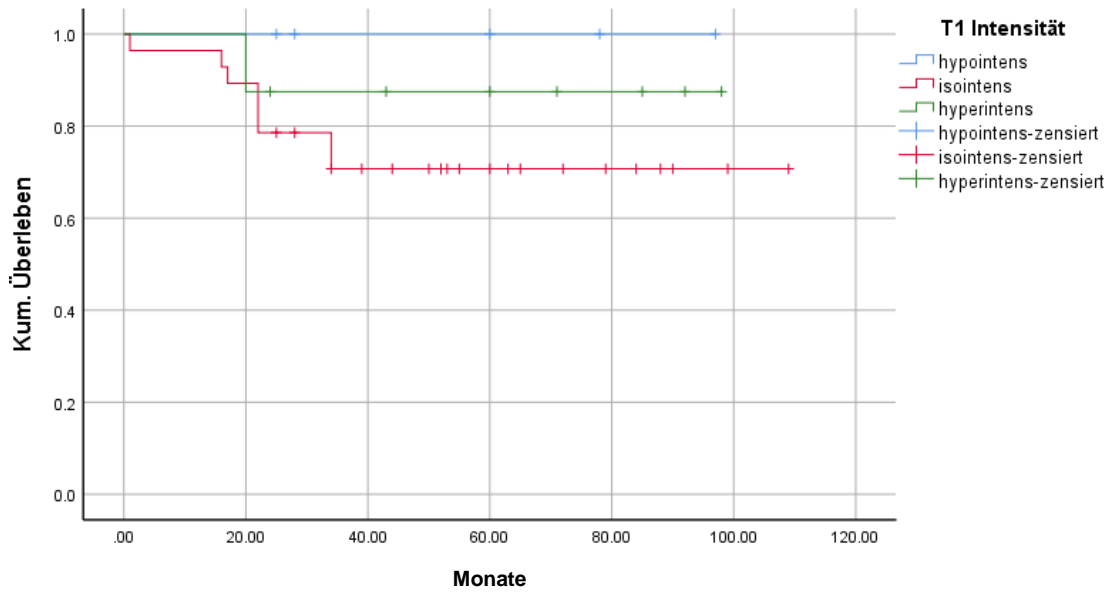


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach der radiologischen Intensität in der T1-Sequenz

5.14.2.6.2

Homogenität

Die Kaplan-Meier Berechnung der T1-Homogenität konnte einen signifikanten Unterschied ($p = 0,02$) in Bezug zu den Überlebenswahrscheinlichkeiten bestimmen. Ein in der T1-Sequenz homogen erscheinendes Myxofibrosarkom wies eine identische 2-Jahres- und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 100% auf, während sich ein inhomogen präsentierender Tumor eine reduzierte 2-Jahres- und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit aufwies (2-JÜW: $74,1\% \pm 8,4\%$; GÜW: $65,8\% \pm 9,3\%$).

Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Homogenität in der T1-Sequenz

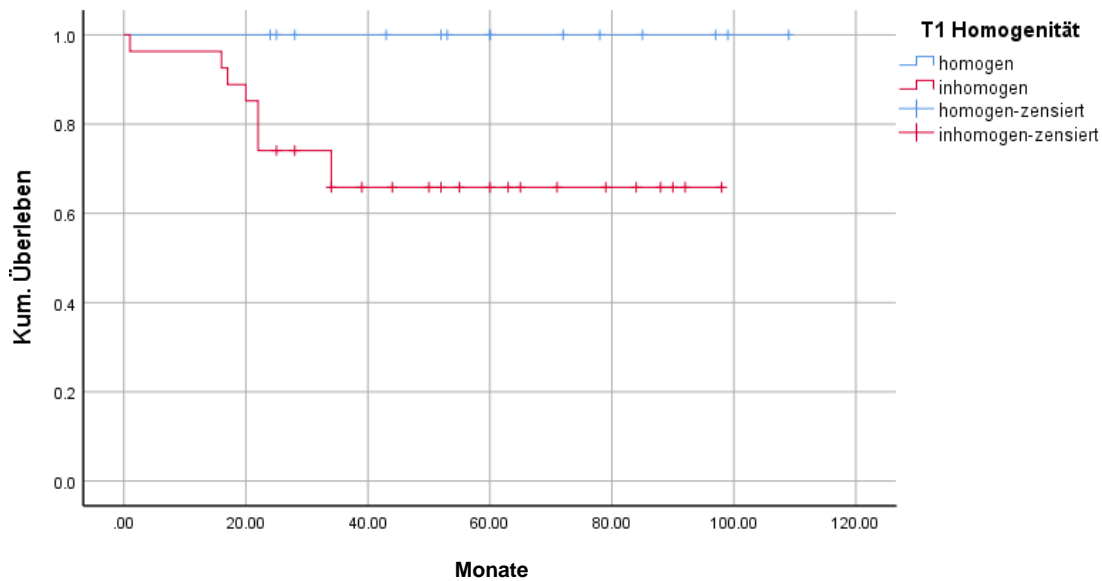


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach der radiologischen Homogenität in der T1-Sequenz

5.15 Multivariatanalyse

In der Gegenüberstellung der Formen des Ödems und des Resektionsstatus zeigte sich eine geringe Häufung höhergradiger R-Status bei der diffusen Form bei ähnlicher Fallanzahl (R0 diffus: 60,7%, umschrieben: 70,8%; R1 diffus: 28,6%, umschrieben: 25,0%). In Anbetracht der geringen R2-Gesamtfallzahl (1 Fall) konnte hier kein abschließender Vergleich getroffen werden. Die durchgeführten Log-Rank Analysen konnten keine signifikanten Ergebnisse liefern, wenn auch sich bei manchen Ergebnissen eine Tendenz erahnen lässt. So zeigte sich eine Risikoreduktion der Sterblichkeit von 83,7% der umschriebenen Form im Vergleich zur diffusen Form bei einer erfolgten R0-Resektion ($p = 0,106$).

Weiterhin zeigte sich eine Häufung von Fernmetastasen bei der diffus beschriebenen Form des Ödems (metastasiert diffus: 53,3%, umschrieben: 20,0%). Die Log-Rank Analyse ergab jedoch keine Signifikanz. Dies ist am ehesten auch auf die geringe Fallzahl zurückzuführen.

In einer weiteren Untersuchung wurde die Anzahl der Rezidive in Relation zu den Ödemformen gesetzt. Hier zeigte sich ein ausgeglichenes Verhältnis (Rezidiv diffuses Ödem: 16,7%; Rezidiv umschriebenes Ödem: 16,0%).

5.16 Interraterreliabilität

In Bezug auf den Cohens-Kappa wurde beim Tail Sign, des periläsionalen Ödems, der T1- und T2-Homogenität eine moderate Übereinstimmung ($\kappa = 0,41 - 0,60$) und statistische Signifikanz festgestellt. Eine erhöhte Übereinstimmung ($\kappa = 0,61 - 0,80$) bei ebenfalls gegebener Signifikanz wurde bei der Kontrastmittelaufnahme, Lokalisation des Tumors, und der T2-Intensität identifiziert.

Eine als „Fair“ klassifizierte Signifikanz ($\kappa = 0,21-0,40$) bestand bei der Erscheinung des Tumors und bei der Form des Ödems. Bei Letzterem wurde keine Signifikanz ($p = 0,053$) berechnet. Eine geringe Übereinstimmung ($\kappa = 0,00-0,20$) wurde bei den Tumorgrenzen ($p>0,05$) und der T1-Intensität ($p<0,05$) nachgewiesen.

	Cohens-Kappa (κ)	Signifikanz
Tail - Sign	0,601	$p<0,05$
Periläsionales Ödem	0,545	$p<0,05$
Form des Ödems	0,268	0,053
Erscheinung des Tumors	0,274	$p<0,05$
Tumorgrenzen	0,192	0,169
Kontrastmittelaufnahme	0,654	$p<0,05$
Lokalisation des Tumors	0,740	$p<0,05$
T1-Intensität	0,179	$p<0,05$
T1-Homogenität	0,609	$p<0,05$
T2-Intensität	0,688	$p<0,05$
T2-Homogenität	0,468	$p<0,05$

Tabelle 23: Tabellarische Darstellung der erhobenen radiologischen Parameter, die errechnete Cohens-Koeffizienten und die statistische Signifikanz

In der weiterführenden Analyse der Interraterreliabilität erfolgte das Hinzuziehen eines dritten Rates, eines Assistenzarztes für Radiologie.

Hier zeigt sich ein ähnliches Gesamtergebnis. Lediglich in Bezug des Kontrastmittelaufnahmeverhaltens erfolgte eine Abstufung der Übereinstimmung (von „substantiell“ zu „moderat“). Bei Betrachtung der T1-Intensität und Homogenität

konnte sogar eine verbesserte Übereinstimmung bestimmt werden (von „gering“ zu „fair“).

	Fleiss-Kappa (κ)	Signifikanz
Tail - Sign	0,493	p<0,05
Periläsionales Ödem	0,606	p<0,05
Form des Ödems	0,296	p<0,05
Erscheinung des Tumors	0,347	p<0,05
Tumorgrenzen	-0,0239	0,772
Kontrastmittelaufnahme	0,532	p<0,05
Lokalisation des Tumors	0,740	p<0,05
T1-Intensität	0,243	p<0,05
T1-Homogenität	0,623	p<0,05

Tabelle 24: Tabellarische Darstellung der erhobenen radiologischen Parameter, die errechnete Fleiss-Koeffizienten und die statistische Signifikanz

6 Diskussion

In der vorliegenden Studie konnten insgesamt 73 Patienten mit einem diagnostizierten Myxofibrosarkom hinsichtlich Prognosefaktoren für ein rezidiv- bzw. metastasenfreies Überleben nachuntersucht werden. Zusammenfassend konnte im Hinblick auf die laborchemischen Parameter eine Korrelation zwischen erniedrigtem präoperativem Hämatokrit-Wert und schlechterem Outcome ermittelt werden. In der weiterführenden Analyse der MRT-Bildgebungen wurde die Morphologie des periläsionalen Ödems als ein Risikofaktor identifiziert. Zudem wurde das Grading als Risikofaktor bestätigt.

Verglichen mit den gängigen Studien (Daniels et al. 30 Patienten, Ghazala et al. 50 Patienten, Spinnato et al. 150 Patienten) konnten wir viele, wenn auch nicht am meisten Patienten rekrutieren. (Daniels, Green et al. 2014, Ghazala, Agni et al. 2016, Spinnato, Clinca et al. 2020)

Das mediane Erkrankungsalter der untersuchten Kohorte betrug 65,5 Jahre mit einer Streuung von 26-94 Jahren. Die ähnelt dem Patientenkollektiv von Angervall et al. (medianes Erkrankungsalter 65 Jahre, Streuung 24-91 Jahre) und Daniels et al. (medianes Erkrankungsalter 67,5 Jahre, Streuung 21-91 Jahre). (Angervall, Kindblom et al. 1977, Daniels, Green et al. 2014)

Die überwiegende Lokalisation des Tumorprimarius wurde in den unteren Extremitäten (62%) nachgewiesen. Dies gleicht den Ergebnissen anderer Autoren. (Daniels, Green et al. 2014, Ghazala, Agni et al. 2016)

Sogar Angervall et al. identifizierten bei der Erstbeschreibung 1977 bereits ähnliche Ergebnisse (19 von 30 Lokalisationen betrafen die unteren Extremitäten). (Angervall, Kindblom et al. 1977)

Interessanterweise konnten unsere Analysen die Resektionsstatus betreffend bis auf den Status Rx keine statistisch signifikanten Ergebnisse präsentieren. Zudem wiesen unsere Ergebnisse in der R1- und R2- eine höhere Überlebenschancen als in der R0-Gruppe auf. Am ehesten ist dies auf die geringe Sterbepopulation in der R1- bzw. R2-Gruppe innerhalb des Beobachtungszeitraumes zurückzuführen. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Resultaten von Kikuta et al. die eine

Korrelation zwischen Resektionsstatus und schlechterem Outcome darlegen konnten. (Kikuta, Nakayama et al. 2017).

In unserer Studie wurde bei 13,7% der Patienten ein Lokalrezidiv diagnostiziert. Dieses Ergebnis entspricht dem von Ghazala et al. mit einem Lokalrezidivverhältnis von 14% (Ghazala, Agni et al. 2016). Daniels et al konnten in 26,7%, Kikuta et al in 21% bei ihren Kohorten ein Lokalrezidiv feststellen. (Kikuta, Kubota et al. 2013, Daniels, Green et al. 2014)

Fernmetastasen konnten in 32,9% der Fälle detektiert werden, in den überwiegenden Fällen erfolgte eine pulmonale Metastasierung. Dies ähnelt den Resultaten von Ghazala et al. und Tsuchie et al. die eine Metastasierungsrate von 28% bzw. 27,6% diagnostizierten. (Ghazala, Agni et al. 2016, Tsuchie, Kaya et al. 2017).

Es zeigte sich ein deutlich schlechteres Outcome bei diagnostizierter Metastasierung, wie auch durch die Autoren Dewan et al. an einem Kollektiv von 174 Fällen nachweisen konnten. (Dewan, Darbyshire et al. 2012) . So entsprach die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Metastasierung 47% gegenüber 97% ohne Fernmetastasierung.

Laborchemisch konnte in unserer Studie ein geschlechtsspezifisch erniedrigter präoperativer Hämatokrit-Wert als prognostischer Parameter für ein schlechteres Outcome identifiziert werden. Hier zeigten Patienten mit einem geschlechtsspezifisch erniedrigtem Hämatokritwert eine reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit von 71,4% gegenüber 94,7%. Trotz intensiver Recherche konnte keine Studie gefunden werden die Ähnliches analysiert hat.

Bezüglich eines erhöhten CRP-Wertes wurde ein Trend für ein geringeres Überleben beobachtet, dies wurde auch durch Sambri et al. beschrieben (Sambri, Zucchini et al. 2020). In ihrer Studie an 126 Myxofibrosarkomen konnten die Autoren feststellen, dass ein präoperativ erhöhter CRP-Wert $>0,5\text{mg/dl}$ zu einem ca. 2-fach erhöhten Sterberisiko im Vergleich zu normwertigen Werten führt. (Sambri, Zucchini et al. 2020) Die Hämoglobinkonzentration oder Leukozytenzahl hatten keinen Einfluss auf das Outcome. Sambri et al. untersuchten das Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis (neutrophil/lymphocyte ratio = NLR) und konnten bei Verhältnissen $>3,5$ ein erhöhtes Sterberisiko ermitteln (HR = 1,96, $p < 0,05$). (Sambri, Zucchini et al. 2020)

Beim Fehlen von präoperativen Differentialblutbildern konnten wir dies in unserer Studienpopulation nicht ermitteln.

Nach ausgiebiger Recherche in den gängigen Datenbanken konnte keine Studie gefunden werden, die an einer Myxofibrosarkom-Kohorte bezüglich der Hämoglobinkonzentration eine Aussage zulassen würde.

Weiterhin konnten wir das Grading als prognostischen Marker bestätigen. Ein höheres Grading wies ein schlechteres Gesamt-Outcome auf, sowohl hinsichtlich rezidivfreiem sowie auch metastasenfreiem Überleben. High-Grade Sarkome zeigten ebenfalls eine größere Häufigkeit an Fernmetastasierungen und dementsprechend, wie oben beschrieben, ebenfalls eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit (G3 Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit 57,8%, HR ca. 5x erhöhtes Risiko zu versterben). Dieses Ergebnis konnte bereits durch andere Autoren nachgewiesen werden. So konnten Daniels et al. eine erhöhte Tendenz zu Lokalrezidiven bei high-grade Myxofibrosarkomen nachweisen ($p=0,053$) (Daniels, Green et al. 2014). Bei 158 eingeschlossenen Patienten von Sanfilippo et al. wurde ein erhöhtes Grading als wichtigster prognostischer Marker für das Gesamtüberleben (HR: 4,2-fach erhöhtes Sterberisiko; $p<0,05$) und das Entstehen von Fernmetastasen identifiziert (HR: 5,1-fach erhöhtes Metastasenrisiko; $p<0,05$), jedoch zeigte sich bei den Autoren keine Korrelation zwischen erhöhtem Grading und Risiko für ein Lokalrezidiv (HR: 0,8-fach erhöhtes Lokalrezidivrisiko; $p>0,05$). (Sanfilippo, Miceli et al. 2011).

Radiologisch wurde die Form des periläsionalen Ödems als ein prognostischer Marker identifiziert. Grundsätzlich wiesen nahezu alle (96%) Myxofibrosarkome ein Ödem auf. So zeigte sich ein umschriebenes Ödem mit einem deutlich besseren Outcome vergesellschaftet als ein diffuses Ödem (90% vs. 70% 2-Jahresüberlebenszeit). Das alleinige Vorhandensein oder Fehlen des Ödems konnte nicht als prognostischer Marker identifiziert werden. Hierbei muss allerdings kritisch erwähnt werden, dass aufgrund der geringen Fallzahl ohne Ödem (4) hier eine statistisch wertige Aussage nicht zu tätigen ist. Einen Einfluss auf die Entstehung eines Lokalrezidivs hatte die unterschiedliche Ödemform nicht. Hier spielt aber auch die geringe Fallzahl eine wesentliche Rolle. Publikationen die sich dezidiert mit dem periläsionalen Ödem und dessen Morphologie auseinandergesetzt haben wurden nicht gefunden.

Bezüglich des Tail Signs konnte in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Zusammenhang mit der Rezidivwahrscheinlichkeit des Myxofibrosarkoms gefunden werden. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Spinnato et al.. (Spinnato, Clinca et al. 2020)

Hier konnten die Autoren zeigen, dass ein MRT-morphologisch vorhandenes Tail Sign mit einer erhöhten Lokalrezidivrate korreliert. Allerdings bestand ihr Patientenkollektiv aus 150 Patienten und umfasste somit fast das 3-fache der hier eingeschlossenen Patienten. Aufgrund der Ergebnisse schlugen die Autoren Spinnato et al. ein separates 3-stufiges Gradingssystem speziell für das Myxofibrosarkom zur Prädiktion eines Lokalrezidivs vor. Ihr System basiert auf einer präoperativen MRT-Bildgebung und berechnet sich aus der Tumorgröße (>20cm Durchmesser), Vorhandensein eines Tail Signs und einem hohen Anteil an myxoider Matrix. Patienten mit einem addierten Grad 3 wiesen eine Lokalrezidivrate von 100% auf. Das periläsionale Ödem fand in ihrer Arbeit keine Beachtung. Ihre Idee weitergedacht, würde eine noch „radikalere“ Resektion unter vollständiger Mitnahme des Tail-Signs eventuell die Lokalrezidivrate reduzieren. Um die resektionsbedingten Begleitschäden zu minimieren wäre hier ein Therapieansatz mit dem Radiosensitizer NBTXR3 in Kombination mit einer neoadjuvanten Radiotherapie die Weite der Resektion etwas zu vermindern (Bonvalot, Rutkowski et al. 2019). So könnte eine effektivere Radiotherapie zu einer Reduktion der Tumormasse, des Tail Signs und des periläsionalen Ödems führen. Somit wäre möglicherweise eine weniger radikale Resektion mit Morbidität bei erniedrigtem Lokalrezidivrisiko möglich.

Bezüglich der radiologischen Interraterreliabilität wurde zusammenfassend eine tendenziell moderate Übereinstimmung festgestellt (Cohens-Kappa: 0,179-0,740 Fleiss-Kappa: 0,243-0,740). Dies unterstreicht die Schwierigkeit der radiologischen Interpretation der MR-Bildgebungen. Dies wurde bereits durch andere Autoren im Zusammenhang mit ähnlichen Fragestellungen nachgewiesen (Lefkowitz, Landa et al. 2013)

Die Limitationen der durchgeführten Studie entsprechen der Natur einer retrospektiven Analyse. Teilweise lagen die Daten nur unvollständig vor, eine nachträgliche Datenerhebung war nicht in allen Fällen bzw. zu allen Fragestellungen möglich. Bezugnehmend auf die MRT-Bildgebungen lagen häufig und insbesondere bei auswärtigen Datensätzen nicht alle Sequenzen vor, teilweise erfolgte keine Kontrastmittelgabe. Auf eine erneute Bildgebung ist dann, bei fehlender klinischer Konsequenz für den Patienten, verzichtet worden.

Weiterhin haben nicht alle Patienten die empfohlene Nachsorge am Studienzentrum durchgeführt oder haben die Nachsorge selbstständig abgebrochen.

7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden 73 Patienten mit Myxofibrosarkom, welche im Zeitraum zwischen 2005 und 2016 am Klinikum rechts der Isar behandelt wurden anhand der elektronischen Patientenakten und MRT-Bildgebung untersucht. Ziel der Arbeit war es, prognoserelevante Risikofaktoren für ein rezidivfreies und metastasenfrees Überleben zu detektieren. Hierbei wurden Blutparameter (Hämoglobin- und Hämatokrit-Wert, CRP-Wert und Leukozytenzahl), MRT-Parameter (Tumorage und -größe, Kontrastmittelaufnahmevermögen, Existenz eines periläsionalen Ödems und dessen Morphologie, Vorhandensein eines Tail-Sign) und die Interraterreliabilität der MRT-Auswertungen analysiert. Es konnte festgestellt werden, dass von den erhobenen laborchemischen Parametern ein erniedrigter Hämatokrit-Wert mit einer schlechteren Prognose korreliert, bezüglich eines erhöhten CRP-Wertes wurde eine Tendenz zu einem schlechteren Überleben identifiziert.

In den MRT-Auswertungen wurde die Morphologie des periläsionalen Ödems als ein prognoserelevanter Faktor diagnostiziert. Die umschriebene Form kennzeichnete sich gegenüber der Diffusen mit einer erhöhten Überlebenschancen aus. Die MRT-morphologische Existenz des Tail-Signs hatte in unserer Kohorte keinen Einfluss auf das Outcome.

Bezüglich der Interraterreliabilität konnten überwiegend moderate Übereinstimmungen identifiziert werden. Die höchsten Übereinstimmungen sowohl des Cohens- wie auch des Fleiss-Kappa wurden bei der Bestimmung der Tumorlokalisierung erzielt. Relevante moderate Übereinstimmungen konnten in der Identifizierung des periläsionalen Ödems, des Tail-Signs und der Differenzierung der Morphologie des Ödems beobachtet werden.

Zusammengefasst ist die Therapieplanung des Myxofibrosarkoms komplex und erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener spezialisierter Fachbereiche. Die weitere Erforschung prognoserelevanter Risikofaktoren und eine dementsprechend modifizierte Therapie kann in Zukunft zu einer Verbesserung des Langzeitüberlebens betroffener Patienten führen.

8 Publikationen

Mühlhofer, H., A. Gersing, D. Pfeiffer, K. Wörtler, U. Lenze, F. Lenze, V. Lallinger, B. Haller, R. Burgkart, R. von Eisenhart-Rothe and C. Knebel (2020). "Preoperative Evaluation of Myxofibrosarcoma: Prognostic Value and Reproducibility of Different Features on MRI." Anticancer Res **40**(10): 5793-5800.

Mühlhofer, H. M. L., U. Lenze, A. Gersing, V. Lallinger, R. Burgkart, A. Obermeier, R. von Eisenhart-Rothe and C. Knebel (2019). "Prognostic Factors and Outcomes for Patients With Myxofibrosarcoma: A 13-Year Retrospective Evaluation." Anticancer Res **39**(6): 2985-2992.

9 Kongressbeiträge

Knebel C, Mühlhofer H, Lallinger V, Lenze F, Suren C, Banke I, Lenze U, von Eisenhart-Rothe R (2018). "Myxofibrosarkome des Bewegungsapparats: Outcome-Analyse eines überregionalen Sarkomzentrums mit einem minimalen Follow-up von 5 Jahren." Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie (DKOU 2018). Berlin, 23.-26.10.2018: doi: 10.3205/18dkou397

10 Literaturverzeichnis

Angervall, L., L. G. Kindblom and C. Merck (1977). "Myxofibrosarcoma. A study of 30 cases." Acta Pathol Microbiol Scand A **85a**(2): 127-140.

Blackmon, S. H., N. Shah, J. A. Roth, A. M. Correa, A. A. Vaporciyan, D. C. Rice, W. Hofstetter, G. L. Walsh, R. Benjamin, R. Pollock, S. G. Swisher and R. Mehran (2009). "Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival." Ann Thorac Surg **88**(3): 877-884; discussion 884-875.

Bohndorf, K., H. Imhof and K. Wörtler (2017). Radiologische Diagnostik der Knochen und Gelenke. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.

Bonvalot, S., P. L. Rutkowski, J. Thariat, S. Carrère, A. Ducassou, M. P. Sunyach, P. Agoston, A. Hong, A. Mervoyer, M. Rastrelli, V. Moreno, R. K. Li, B. Tiangco, A. C. Herraéz, A. Gronchi, L. Mangel, T. Sy-Ortin, P. Hohenberger, T. de Baère, A. Le Cesne, S. Helfre, E. Saada-Bouزيد, A. Borkowska, R. Anghel, A. Co, M. Gebhart, G. Kantor, A. Montero, H. H. Loong, R. Vergés, L. Lapeire, S. Dema, G. Kacso, L. Austen, L. Moureau-Zabotto, V. Servois, E. Wardelmann, P. Terrier, A. J. Lazar, J. Bovée, C. Le Péchoux and Z. Papai (2019). "NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act.In.Sarc): a multicentre, phase 2-3, randomised, controlled trial." Lancet Oncol **20**(8): 1148-1159.

Bourcier, K., A. Le Cesne, L. Tselikas, J. Adam, O. Mir, C. Honore and T. de Baere (2019). "Basic Knowledge in Soft Tissue Sarcoma." Cardiovasc Intervent Radiol **42**(9): 1255-1261.

Brodowicz, T., G. Amman, F. Kainberger, P. T. Funovics, R. Windhager, I. Nöbauer-Huhmann and M. Schmid. (2017, 15.08.2017). "Diagnose und Therapie von Weichteilsarkomen (interdisziplinär)." from

[https://www.ccc.ac.at/fileadmin/ccc/SOPs/CCC SOP Diagnose und Therapie von Weichteilsarkomen interdisz 03 17.pdf](https://www.ccc.ac.at/fileadmin/ccc/SOPs/CCC_SOP_Diagnose_und_Therapie_von_Weichteilsarkomen_interdisz_03_17.pdf)

Casali, P. G., N. Abecassis, H. T. Aro, S. Bauer, R. Biagini, S. Bielack, S. Bonvalot, I. Boukovinas, J. Bovee, T. Brodowicz, J. M. Broto, A. Buonadonna, E. De Álava, A. P. Dei Tos, X. G. Del Muro, P. Dileo, M. Eriksson, A. Fedenko, V. Ferraresi, A. Ferrari, S. Ferrari, A. M. Frezza, S. Gasperoni, H. Gelderblom, T. Gil, G. Grignani, A. Gronchi, R. L. Haas, B. Hassan, P. Hohenberger, R. Issels, H. Joensuu, R. L. Jones, I. Judson, P. Jutte, S. Kaal, B. Kasper, K. Kopeckova, D. A. Krákorová, A. Le Cesne, I. Lugowska, O. Merimsky, M. Montemurro, M. A. Pantaleo, R. Piana, P. Picci, S. Piperno-Neumann, A. L. Pousa, P. Reichardt, M. H. Robinson, P. Rutkowski, A. A. Safwat, P. Schöffski, S. Sleijfer, S. Stacchiotti, K. Sundby Hall, M. Unk, F. Van Coevorden, W. T. A. van der Graaf, J. Whelan, E. Wardelmann, O. Zaikova and J. Y. Blay (2018). "Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol **29**(Suppl 4): iv51-iv67.

Corp, I. (2017). IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25. Armonk, NY, IBM Corp.

Daniels, J., C. M. Green, A. Freemont and A. Paul (2014). "The management of myxofibrosarcoma - a ten-year experience in a single specialist centre." Acta Orthop Belg **80**(3): 436-441.

Dewan, V., A. Darbyshire, V. Sumathi, L. Jeys and R. Grimer (2012). "Prognostic and survival factors in myxofibrosarcomas." Sarcoma **2012**: 830879.

Fletcher, C. D. M., K. K. Unni and F. Mertens (2002). World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. Lyon, IARC Press.

Froehner, M. and M. P. Wirth (2001). "Etiologic Factors in Soft Tissue Sarcomas." Oncology Research and Treatment **24**(2): 139-142.

Ghazala, C. G., N. R. Agni, M. Ragbir, P. Dildey, D. Lee, K. S. Rankin, T. B. Beckingsale and C. H. Gerrand (2016). "Myxofibrosarcoma of the extremity and trunk: a multidisciplinary approach leads to good local rates of LOCAL control." Bone Joint J **98-b**(12): 1682-1688.

Kikuta, K., D. Kubota, A. Yoshida, Y. Suzuki, H. Morioka, Y. Toyama, E. Kobayashi, F. Nakatani, H. Chuuman and A. Kawai (2013). "An analysis of factors related to recurrence of myxofibrosarcoma." Jpn J Clin Oncol **43**(11): 1093-1104.

Kikuta, K., R. Nakayama, A. Yoshida, A. Sasaki, K. Kameyama, H. Chuman, A. Kawai, M. Nakamura, M. Matsumoto and H. Morioka (2017). "A histological positive margin after surgery is correlated with high local re-recurrence rate in patients with recurrent myxofibrosarcoma." Jpn J Clin Oncol **47**(4): 334-341.

Landis, J. R. and G. G. Koch (1977). "The measurement of observer agreement for categorical data." Biometrics **33**(1): 159-174.

Lefkowitz, R. A., J. Landa, S. Hwang, E. C. Zabor, C. S. Moskowitz, N. P. Agaram and D. M. Panicek (2013). "Myxofibrosarcoma: prevalence and diagnostic value of the "tail sign" on magnetic resonance imaging." Skeletal Radiol **42**(6): 809-818.

Pisters, P. W., D. H. Leung, J. Woodruff, W. Shi and M. F. Brennan (1996). "Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities." J Clin Oncol **14**(5): 1679-1689.

Pohlig, F., U. Lenze, F. W. Lenze, H. Mühlhofer, J. Schauwecker, H. Rechl and R. Eisenhart-Rothe (2013). "Biopsie von Knochen- und Weichteilsarkomen." Der Orthopäde **42**.

Rechl, H., C. Kirchhoff, K. Wörtler, U. Lenze, A. Toepfer and R. Eisenhart-Rothe (2011). "Diagnostik von malignen Knochen- und Weichteiltumoren." Der Orthopäde **40**: 931-944.

Rosenberg, S. A., J. Tepper, E. Glatstein, J. Costa, A. Baker, M. Brennan, E. V. DeMoss, C. Seipp, W. F. Sindelar, P. Sugarbaker and R. Wesley (1982). "The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy." Ann Surg **196**(3): 305-315.

Sambri, A., R. Zucchini, C. Giannini, L. Cevolani, M. Fiore, P. Spinnato, G. Bianchi, D. M. Donati and M. De Paolis (2020). "Systemic Inflammation Is Associated with Oncological Outcome in Patients with High-Grade Myxofibrosarcoma of the Extremities: A Retrospective Analysis." Oncol Res Treat **43**(10): 531-538.

Sanfilippo, R., R. Miceli, F. Grosso, M. Fiore, E. Puma, E. Pennacchioli, M. Barisella, C. Sangalli, L. Mariani, P. G. Casali and A. Gronchi (2011). "Myxofibrosarcoma: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution." Ann Surg Oncol **18**(3): 720-725.

Scoccianti, G., V. Ranucci, F. Frenos, D. Greto, G. Beltrami, R. Capanna and A. Franchi (2016). "Soft tissue myxofibrosarcoma: A clinico-pathological analysis of a series of 75 patients with emphasis on the epithelioid variant." J Surg Oncol **114**(1): 50-55.

Spinnato, P., R. Clinca, G. Vara, M. Cesari, F. Ponti, G. Facchini, A. Longhi, D. M. Donati, G. Bianchi and A. Sambri (2020). "MRI Features as Prognostic Factors in Myxofibrosarcoma: Proposal of MRI Grading System." Acad Radiol.

Tanaka, K. and T. Ozaki (2018). "New TNM classification (AJCC eighth edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group." Japanese Journal of Clinical Oncology **49**(2): 103-107.

Team, R. C. (2018). R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria, R Foundation for Statistical Computing.

Tsuchie, H., M. Kaya, H. Nagasawa, M. Emori, Y. Murahashi, E. Mizushima, N. Miyakoshi, T. Yamashita and Y. Shimada (2017). "Distant metastasis in patients with myxofibrosarcoma." Ups J Med Sci **122**(3): 190-193.

11 Abkürzungsverzeichnis

2-JÜW	2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CCND1	Cyclin D1 Gen
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
CDKN2B	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
FDG	Fluordesoxyglucose
FNCLCC	Fédération nationale des Centres de Lutte contre le Cancer
Gd	Gadolinium
GÜW	Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit
HPF	high-power field
HR	Hazard Ratio
IMRT	Intensität modulierte Radiotherapie
MFH	Malignes fibröses Histiozytom
MRT	Magnetresonanztomographie
NCI	National Cancer Institute
PDGFR alpha	platelet-derived growth factor receptor
PET	Positronenemissionstomographie
RB1	Retinoblastom 1 Gen
RDI	Rechts der Isar
SAP	Systemanalyse Programmentwicklung

Sig	Signifikanz
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STIR	Short-Tau-Inversion-Recovery
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organization

12 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Interpretation des Kappa-Koeffizienten aus Landis und Koch 1977

Abbildung 2: Kreisdiagramm der Geschlechtsverteilung

Abbildung 3: Graphische Darstellung des Alters bei Tumorbefund dargestellt als Box-Whisker-Plot (y-Achse Alter in Jahren)

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach Geschlecht

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach histologischem Grading

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach Resektionsstatus

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach durchgeführter Radiotherapie

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach Art der Radiotherapie

Abbildung 9: Graphische Darstellung der Dauer bis zur Diagnose eines Lokalrezidivs dargestellt als Box-Whisker-Plot (y-Achse Dauer in Monaten)

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach diagnostiziertem Lokalrezidiv

Abbildung 11: Graphische Darstellung der Dauer bis zur Diagnose einer Fernmetastase dargestellt als Box-Whisker-Plot (y-Achse Dauer in Monaten)

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach diagnostizierter Fernmetastasierung

Abbildung 13: Graphische Darstellung der Dauer bis zum tumorbedingten Versterben dargestellt als Box-Whisker-Plot (y-Achse Dauer in Monaten)

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Darstellung der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Darstellung der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bei einer Mindestbeobachtungszeit von 24 Monaten

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach normwertigem und pathologisch erniedrigtem Hämatokritwert

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach normwertiger und pathologisch erhöhter Konzentration des C-reaktiven Proteins

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach normwertiger und pathologisch erhöhter Konzentration der Leukozytenzahl

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach normwertiger und pathologisch erniedrigter Hämoglobinkonzentration

Abbildung 20: Graphische Darstellung der Tumorgöße gemessen als der größte Querdurchmesser ohne Tail-Sign dargestellt als Box-Whisker-Plot (y-Achse in mm)

Abbildung 21: Graphische Darstellung der Tumorgöße gemessen als der Längsdurchmesser ohne Tail-Sign dargestellt als Box-Whisker-Plot (y-Achse in mm)

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach der Erscheinung des Tumors

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach der Morphologie der Tumorgrenzen

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach der anatomischen Lokalisation

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach dem Kontrastmittelaufnahmeverhaltens des Myxofibrosarkoms

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach der radiologischen Existenz eines periläsionalen Ödems

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach der radiologischen Erscheinung des periläsionalen Ödems

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Darstellung im Bezug zur Rezidiventstehung aufgeteilt nach der radiologischen Existenz eines periläsionalen Ödems

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Darstellung im Bezug zur Rezidiventstehung aufgeteilt nach der radiologischen Erscheinung des periläsionalen Ödems

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach der radiologischen Existenz eines Tail-Signs

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Darstellung im Bezug zur Rezidiventstehung aufgeteilt nach der radiologischen Existenz eines Tail-Signs

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach der radiologischen Intensität in der T1-Sequenz

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach der radiologischen Homogenität in der T1-Sequenz

13 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation und Charakteristik der Tumordignität, übersetzt aus dem Englischen aus Fletcher, Unni et al. 2002

Tabelle 2: Histologischer Grading-Score, übersetzt aus dem Englischen aus Brodowicz, Amman et al. 2017

Tabelle 3: Histologischer Grading-Gesamtscore, übersetzt aus dem Englischen aus Brodowicz, Amman et al. 2017

Tabelle 4: TNM-Klassifikation, übersetzt aus dem Englischen aus Tanaka und Ozaki 2018

Tabelle 5: T-Definition bezüglich der Lokalisation eines Weichteilsarkoms am Körperstamm, den Extremitäten und im Retroperitoneum, übersetzt aus dem Englischen aus Tanaka und Ozaki 2018

Tabelle 6: T-Definition bezüglich der Lokalisation eines Weichteilsarkoms am Kopf und Nacken, übersetzt aus dem Englischen aus Tanaka und Ozaki 2018

Tabelle 7: T-Definition bezüglich der Lokalisation eines Weichteilsarkoms an thorakalen und viszeralen Organen, übersetzt aus dem Englischen aus Tanaka und Ozaki 2018

Tabelle 8: Anatomische Lokalisation und relative und absolute Anzahl der Myxofibrosarkome

Tabelle 9: Körperseite und relative und absolute Anzahl der Myxofibrosarkome

Tabelle 10: Histologisches Grading und absolute und relative Anzahl der Myxofibrosarkome

Tabelle 11: Resektionsstatus und absolute und relative Anzahl der Myxofibrosarkome

Tabelle 12: Durchgeführte Radiotherapie und absolute und relative Anzahl der Myxofibrosarkome

Tabelle 13: Art der durchgeführten Radiotherapie und absolute und relative Anzahl der Myxofibrosarkome

Tabelle 14: Absolute und relative Anzahl der diagnostizierten Lokalrezidive

Tabelle 15: Tabellarische Gegenüberstellung der Anzahl der diagnostizierten Lokalrezidive und das initiale histologische Grading

Tabelle 16: Tabellarische Gegenüberstellung der Anzahl der diagnostizierten Lokalrezidive und der initiale Resektionsstatus

Tabelle 17: Tabellarische Gegenüberstellung der Anzahl der diagnostizierten Fernmetastasen und deren anatomische Lokalisation

Tabelle 18: Tabellarische Gegenüberstellung der Anzahl der diagnostizierten Fernmetastasen und das initiale Grading der Myxofibrosarkome

Tabelle 19: Tabellarische Darstellung der erhobenen Blutwerte und deren erhobene absolute und relative Anzahl an normwertigen und pathologischen Werten

Tabelle 20: Tabellarische Darstellung der erhobenen Blutwerte, die berechnete 2-Jahres- und Gesamtüberlebenschancen und dem errechneten p-Wert

Tabelle 21: Tabellarische Darstellung der erhobenen Blutwerte, die berechneten Hazard Ratio und deren p-Werte

Tabelle 22: Tabellarische Darstellung der erhobenen radiologischen Parameter und deren absolute und relative Anzahl

Tabelle 23: Tabellarische Darstellung der erhobenen radiologischen Parameter, die errechnete Cohens-Koeffizienten und die statistische Signifikanz

Tabelle 24: Tabellarische Darstellung der erhobenen radiologischen Parameter, die errechnete Fleiss-Koeffizienten und die statistische Signifikanz

14 Danksagung

Mein besonderer Dank geht an meine Mentorin PD Dr. med. Carolin Knebel, Oberärztin und Funktionsbereichsleiterin der Tumororthopädie am Klinikum Rechts der Isar, für die hervorragende fachliche Betreuung. Zudem stand sie mir während der gesamten Dissertation mit Rat und Tat zur Seite und konnte mir auch bei komplexen Fragestellungen schnell weiterhelfen.

Ohne sie wäre dieses Projekt nicht möglich gewesen.

Weiterhin möchte ich mich bei meinem Promotionsbetreuer, Doktorvater, und Chef Univ.-Prof. Dr. med. Rüdiger von Eisenhart-Rothe, Direktor der Klinik und Poliklinik der Orthopädie und Sportorthopädie am Klinikum Rechts der Isar, für die Unterstützung für das Promotionsvorhaben und die optimalen Rahmenstrukturen, die mir zur Verfügung standen, bedanken.

Einen ganz speziellen Dank möchte ich auch an PD Dr. med. Norbert Harrasser, Oberarzt und Funktionsbereichsleiter der Fuß- und Sprunggelenkchirurgie am Klinikum Rechts der Isar, richten. Ohne ihn wäre eine Beendigung der Promotionsarbeit nicht möglich gewesen.

Für die herzliche Zusammenarbeit und unterstützende Hilfe bedanke ich mich bei PD Dr. med. Heinrich Mühlhofer und bei PD Dr. med. Ulrich Lenze.

Weiterhin gilt mein Dank dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie am Klinikum Rechts der Isar, insbesondere Prof. Dr. med. Klaus Wörtler, Prof. Dr. med. Daniela Pfeiffer und PD Dr. med. Alexandra Gersing, für die radiologische Auswertung und Zusammenarbeit.

Bezüglich der überaus schnellen und freundlichen Hilfe bei statistischen Fragen möchte ich mich bei Herrn PD Dr. rer. nat. Dipl. Stat. Bernhard Haller aus dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der TUM bedanken.

Abschließend bedanke ich mich bei meiner Freundin, meiner Familie und Freunden, mit denen ich mich immer Besprechen konnte und die mir immer zur Seite standen.