

**Auswirkungen einer primär inadäquaten Therapie muskuloskelettaler Sarkomerkrankungen
mit besonderem Augenmerk auf Rezidiv- und Metastasenentstehung sowie das
Gesamtüberleben
- eine retrospektive Studie**

Verena Huber

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

Vorsitz: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende der Dissertation: 1. Priv.- Doz. Dr. Ulrich Lenze
2. Prof. Dr. Rüdiger von Eisenhart - Rothe

Die Dissertation wurde am 28.06.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht und
durch die TUM School of Medicine and Health am 09.10.2024 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
1. EINLEITUNG	5
1.1 Ätiologie und Pathogenese	5
1.2 Epidemiologie	7
1.3 Histopathologische Klassifikation und Stadieneinteilung	8
1.4 Diagnostik	11
1.4.1 Anamnese und klinische Aspekte	11
1.4.2 Bildgebende Diagnostik	11
1.4.3 Biopsische Sicherung	12
1.5 Therapie	14
1.5.1 Chirurgie	14
1.5.2 Strahlentherapie (RTX)	15
1.5.3 Chemotherapie	16
1.6 Ungeplante Sarkomresektion	18
1.7 FRAGESTELLUNG	20
2. MATERIAL UND METHODEN	21
3. ERGEBNISSE	23
3.1 Patientenkollektiv	23
3.2 Aufnahmezustand	26
3.3 Histologie	29
3.3.1 Entität	29
3.3.2 Grading	30
3.4 Therapie	31
3.4.1 Operative Therapie	31
3.4.2 Strahlen- und Chemotherapie	32
3.5 Metastasen	33
3.6 Rezidiventstehung	35
3.7 Überleben	38
3.7.1 Überleben in Abhängigkeit von Metastasen	39
3.7.2 Überleben in Abhängigkeit von einer Rezidiventstehung	40
4. DISKUSSION	41
5. ZUSAMMENFASSUNG	49
6. BIBLIOGRAPHIE	50
7. DANKSAGUNG	59

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CT	Computertomographie
FNCLCC	Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Nicht differenziert
M0	Keine Metastasen
M1	Metastasen
Mx	Metastasen nicht beurteilbar
MFH	Maligner fibröses Histiocytom
MPNST	Maligner peripherer Nervenscheidentumor
MRT	Magnetresonanztomographie
N0	Kein Lymphknotenbefall
N1	Lymphknotenbefall
Nx	Lymphknoten nicht beurteilbar
p	Signifikanz
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PNET	Primitiver Neuroektodermaler Tumor
PS	Pleomorphes Sarkom
R0	Absetzungsränder des Tumors mikroskopisch frei von Tumorzellen

R1	Absetzungsränder des Tumors mikroskopisch nicht frei von Tumorzellen
R2	Zurückbleiben von makroskopischen Tumorresten in situ
Rx	Resektionsausmaß nicht beurteilbar
RTX	Strahlentherapie
TEP	Totalendoprothese
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organization

1. EINLEITUNG

Maligne Knochen- und Weichteiltumoren sind seltene Neoplasien des skelettalen und extraskelettalen Bewegungsapparates. Aufgrund ihrer Seltenheit stellen sie nach wie vor eine große klinische Herausforderung dar und erfordern zur adäquaten Diagnostik und Therapie eine enge interdisziplinäre Kooperation. An nicht spezialisierten Zentren wird immer noch eine relevante Zahl an muskuloskelettalen Tumoren primär fehldiagnostiziert und in Folge einer inadäquaten Therapie zugeführt (umgangssprachlich „whoops procedure“) (Endo et al., 2019).

Im Folgenden soll zunächst ein Überblick über primäre Knochen- und Weichteilsarkome gegeben werden.

1.1 Ätiologie und Pathogenese

Weichteilsarkome

Weichteilsarkome sind eine inhomogene Gruppe maligner mesenchymaler Tumoren. Die genaue Ätiologie der meisten Weichteilsarkome ist unbekannt. In einigen Fällen sind jedoch chromosomale Translokationen bekannt, welche mit bestimmten histologischen Subtypen in Verbindung gebracht werden, siehe **Tabelle 1** (Goldblum et al., 2013).

Sarkome mit Translokationen sind insgesamt häufiger bei Kindern und Jugendlichen zu beobachten. Beim Erwachsenen hingegen finden sich meist unspezifische Genalterationen, die zur Sarkomentwicklung führen (Oda et al., 2017; Schlag et al., 2011).

Es gibt jedoch einige Prädispositionsfaktoren, welche die Entstehung eines Weichteilsarkoms begünstigen können. Dies sind u. A. Infektionserkrankungen durch Viren (HSV8, HIV-1), anhaltende Immundefizienz, chronische Exposition toxischer Substanzen, Belastung durch ionisierende Strahlung oder genetische Erkrankungen, wie das Li-Fraumeni-Syndrom oder die Neurofibromatose (Brodowicz et al., 2012; Wirbel et al., 1997).

Tumore	Translokationen
Synovialsarkom	t(X;18)(p11.2;q11.2)
Ewing Sarkom	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12). t(7;22)(p22;q12) t(17;22)(q12;q12)
Myxoides/Rundzell Sarkom	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)
Alveolares Rhabdomyosarkom	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(q36;q14)
Extraskellettales myxoides Chondrosarkom	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q12)
Klarzellsarkom	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q32.3;q12)

Tabelle 1: Genetische Translokationen bei einigen Sarkomentitäten, Auszug (Oda et al., 2017)

Knochensarkome

Auch die Ätiologie der meisten primär malignen Knochentumoren ist bislang ungeklärt, wobei in Einzelfällen bestimmte Veränderungen mit unter für die Ausbildung aggressiver Knochentumoren verantwortlich gemacht werden können. Diese können nicht neoplastische, tumorartige Läsionen oder primär benigne Vorläuferläsionen sein, welche sekundär entarten (z.B. Morbus Paget, frühe Strahlenexposition etc.) (von Eisenhart-Rothe et al., 2011). Bei 2-4 % geht eine Bestrahlung der Entwicklung eines Knochensarkoms voraus (Assenmacher et al., 1999).

Eine genetische Prädisposition - beispielsweise für das Osteosarkom - besteht unter anderem bei Patienten mit dem Li-Fraumeni-Syndrom, dem hereditärem Retinoblastom und entsprechenden Tumorsuppressor-Genmutationen (Rb1 bzw. TP53) (Meister et al., 1981).

Die genetische Translokation t(11;22) (q24;q12) (EWS-FLI1-Fusion) ist für das Ewing-Sarkom charakteristisch. Sie ist bei der Mehrzahl (>85 %) aller Ewing-Sarkome nachweisbar (Turc-Carel et al., 1988).

Auch die Bedeutung von Umweltkarzinogenen, Knochennarben oder vorausgegangenen Operationen wird diskutiert, ist aber bislang unzureichend geklärt (Wirth & Zichner, 2005).

In Tierexperimenten konnte Ludin bereits 1934 einen direkten Zusammenhang zwischen Bestrahlung und der Entwicklung eines radiogenen Sarkoms nachweisen (Ludin, 1934).

1.2 Epidemiologie

Weichteilsarkome

Weichteilsarkome sind seltene Tumoren mit einer Inzidenz von ca. 4/100 000 pro Jahr in Europa und einem Anteil von einem Prozent aller Malignome (Arndt et al., 2012; Pencavel et al., 2010).

Weichteilsarkome treten in jeder Altersgruppe auf, erreichen jedoch die höchste Inzidenz um das 50. Lebensjahr (Panotopoulos et al., 2014). Im Kindesalter beträgt der Anteil an malignen Weichteiltumoren - vor allem Rhabdomyosarkome - immerhin 6-8 % (Tonak et al., 1986).

Zu den häufigsten Subtypen bei Erwachsenen zählen das pleomorphe Sarkom (früher malignes fibröses Histiozytom), das Liposarkom und das Leiomyosarkom. Am häufigsten mit etwa 60 % sind die Extremitäten betroffen, der Oberkörper im Hals-Kopf Bereich mit 15-20 %. Die Tumoren liegen zu 20-35 % retro- oder intraperitoneal, siehe **Tabelle 2** (Matthew A. Clark et al., 2005; Cormier & Pollock, 2004).

Lokalisation	%
Untere Extremität	45
Obere Extremität	15
Retro-und intraperitoneal	20-35
Rumpf, Kopf-Hals	15-20

Tabelle 2: Lokalisationsverteilung von Weichteilsarkomen (M. A. Clark et al., 2005)

Knochensarkome

Knochensarkome stellen mit einer Inzidenz von etwa 0,8/100 000 pro Jahr eine Seltenheit dar und haben einen Anteil von <0,2 % an allen malignen Neoplasien (Andreou et al., 2015). Allerdings machen sie 10 % der malignen Tumoren im Kindes- und Jugendalter aus (Winkelmann, 1999). Der erste Altersgipfel maligner Knochentumoren liegt zwischen 15 und 19 Jahren, der zweite Altersgipfel liegt bei den über 40-jährigen (Scheele et al., 2021). Vor allem das Osteosarkom und das Ewing-Sarkom sind hauptsächlich maligne Neoplasien des Kindes und Adoleszenten, das Chondrosarkom wird überwiegend bei älteren Personen diagnostiziert (von Eisenhart-Rothe et al., 2011).

Nach großangelegten Studien von Dahin (1978) und Schajowicz (1994) sind die häufigsten primär malignen Knochentumoren das Osteosarkom mit 40 %, das Chondrosarkom mit 20 %, das Fibrosarkom mit 8 % und das Ewing-Sarkom mit 7,5 % (Freyschmidt & Ostertag, 2010).

Die Knochensarkome sind zu 75 % im Bereich der Extremitäten lokalisiert, wobei es besondere Prädilektionsstellen für manche Entitäten gibt. Das Osteosarkom kommt häufig im Femur, der Tibia und dem Humerus vor und hier vor allem in den meta- und epiphysären Abschnitten. Das Chondrosarkom findet sich

häufig im Femur, am Becken und den Rippen, das Ewing-Sarkom im Femur, der Wirbelsäule, am Becken und der Tibia (Assenmacher et al., 1999; von Eisenhart-Rothe et al., 2011).

1.3 Histopathologische Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Typisierung von Weichteil- und Knochensarkomen erfolgt anhand der Histiogenese laut World Health Organization (WHO), siehe **Tabelle 3** (Freyschmidt & Ostertag, 1988; Honore et al., 2015). Wichtigstes histologisches Unterscheidungskriterium ist dabei das Ursprungsgewebe, aus welchem die Tumorzelle abstammt (Assenmacher et al., 1999).

Zelldifferenzierung	Benigne	Maligne
Kartilaginär	Exostose	Chondrosarkom
	Chondrom	Fibrokartilaginäres Mesenchymom
	Chondroblastom	
	Chondromyxofibrom	
Ossär	Osteom	Osteosarkom
	Osteidosteom	
	Osteoblastom	
Fibrös	Desmoblastisches Fibrom	Fibrosarkom
Fibrohistiozytär	Benignes fibröses Histiozytom	Malignes fibröses Histiozytom
PNET/Ewing-Sarkom		Ewing-Sarkom (PNET*) Extraskelettales Ewing-Sarkom
Riesenzellen	Riesenzelltumor	Maligne entarteter Riesenzelltumor
Notochordal		Chordom
Vaskulär	Hämangiom	Hämangionendotheliom
	Lymphangiom	Malignes Hämangioperizytom
	Hämangioperizytom	Angiosarkom
Lymphgefäße	Lymphangiom	Lymphangiosarkom
Glatte Muskulatur	Leiomyom	Leiomyosarkom
Lipomatös	Lipom	Atypisches Lipom
		Liposarkom
Neural	Neurofibrom	Neurofibrosarkom
	Neurinom (Schwannom)	Maligner Granulazelltumor
	Granulazelltumor	Maligner Tritontumor
Synoviales Gewebe	Synovialom	Synovialsarkom
		Maligner Riesenzelltumor der Sehnenscheide

*PNET primitiver neuroektodermaler Tumor

Tabelle 3: WHO Klassifikation nach histologischem Ursprung (von Eisenhart-Rothe et al., 2011; Wirbel et al., 1997)

Die Stadieneinteilung der Sarkome erfolgt anhand der TNM-Klassifikation, siehe **Tabelle 4**.

Die daraus folgende histopathologische Stadieneinteilung der *American Joint Commission of Cancer (AJCC)* und *Union internationale contre le Cancer (UICC)* für Sarkome ist in **Tabelle 5** abgebildet (Brierley et al., 2017).

T (Tumorgröße)	1	2	3	4
	< 5 cm	5-10 cm	10-15 cm	>15 cm
N (regionale Lymphknoten)	X	0	I	
	Keine Beurteilung möglich	Keine Lymphknotenmetastasen	Nachweis von Lymphknotenmetastasen	
M (Fernmetastasen)	0	I		
	Keine Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen		
Grading (FNCLCC*)	I	2	3	X
	Gut differenziert. (low grade)	Mäßig differenziert (high grade)	Schlecht differenziert (high grade)	Undifferenzierte Sarkome

* Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)

Tabelle 4: TNM-Klassifikation (UICC,2016) (Brierley et al., 2017).

Das TNM-System beinhaltet die Tumorgröße und den Status der Fern- und Lymphknotenmetastasierung.

Zusätzlich kann die Tumorage im Bezug zur Faszie (Ta/Tb) angegeben werden, wobei der Zusatz „a“ die Lage des Tumors außerhalb bzw. oberhalb der Faszie angibt ohne die Faszie zu infiltrieren. Der Zusatz „b“ beschreibt eine Infiltration der Faszie oder die Lage unterhalb dieser (Greene et al., 2002).

Das Grading bezieht sich auf die Mitoseaktivität, den Zellreichtum sowie die Zellmorphologie und bestimmt so den Grad der Abweichung vom physiologischen Gewebe (Edge & Compton, 2010). Anhand des histopathologischen Stadiums nach UICC/AJCC lässt sich eine 5-Jahresüberlebensrate abschätzen, welche im Stadium I 85-96 % beträgt, im Stadium II 72-78 %, im Stadium III ca. 50 % und im Stadium IV ca. 10 % (Brierley et al., 2017).

Ein schnelles Tumorwachstum sowie die primäre Größe des Tumors (>5 cm) werden als statistisch relevante Parameter für das Vorliegen eines malignen Befundes angegeben (C. J. Johnson et al., 2001). Zum Anderen ist die Tumorbiologie von zentraler Bedeutung. Aggressive high-grade Tumoren haben generell eine schlechtere Prognose und tendieren häufiger zu Lokalrezidiven und Metastasen als low-grade Tumoren (Collin et al., 1987; Peabody et al., 1994; Rydholm et al., 1991).

Die TNM-Klassifikation kann zudem durch die R-Klassifikation ergänzt werden, welche den Residualtumor und somit den Resektionsstatus nach operativer Entfernung erfasst und so vor allem nach chirurgischer Therapie von wichtiger prognostischer Bedeutung ist. R0 beschreibt keinen Nachweis eines Residualtumors, R1 beschreibt den mikroskopischen Nachweis eines Residualtumors und R2 beschreibt den makroskopischen Nachweis eines Residualtumors. Beim Rx Status kann der Nachweis eines Residualtumors nicht beurteilt werden (Wittekind, 2016).

Ein primärer adäquater Resektionsstatus bei Sarkomerkrankungen ist von besonderer Bedeutung, da R1 oder R2 Resektionen mit einer signifikant erhöhten Lokalrezidivrate korrelieren (Umer et al., 2013; Van Geel et al., 2003).

Stadium	Tumor	Lymphknoten	Metastasierung	Grading
Stadium IA	T1	N0	M0	G1, GX, low Grade
Stadium IB	T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX, low Grade
Stadium II	T1	N0	M0	G2, G3, high Grade
Stadium IIIA	T2	N0	M0	G2, G3, high Grade
Stadium IIIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3, high Grade
Stadium IIIB	jedes T	N1	M0	jedes G
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1	jedes G

Tabelle 5: Histopathologische Stadieneinteilung nach UICC, 2016 (Brierley et al., 2017).

1.4 Diagnostik

1.4.1 Anamnese und klinische Aspekte

Weichteil- und Knochensarkome bleiben häufig lange Zeit unbemerkt (Gösling et al., 2010; Panotopoulos et al., 2014). Im Falle eines Knochensarkoms an den Extremitäten erfolgt die Erstvorstellung der Patienten meist aufgrund von progredienten Schmerzen, die unterschiedlich lange bestehen. Häufig wird ein vorangegangenes Bagatell- oder Sporttrauma dafür verantwortlich gemacht (Rechl et al., 2011). Tumoren am Becken oder der Wirbelsäule können radikulären oder pseudoradikulären Schmerzcharakter besitzen. Die Erstvorstellung durch pathologische Frakturen ist hingegen eher selten (Gösling et al., 2010; Tunn et al., 2009).

Weichteilsarkome, insbesondere an den Extremitäten, imponieren zunächst nicht selten als schmerzlose Schwellung. Häufig wird die Läsion in Zusammenhang mit einem vorangegangenen Trauma gebracht, was zur Missdeutung des Tumors als Hämatom führen kann (Ward et al., 2007).

Das Tumorwachstum hängt vom Grading ab, wobei auch durch regressive Veränderungen (z.B. Zystenbildung, Einblutungen) rasches Wachstum vorgetäuscht werden kann (Brodowicz et al., 2012; Casali & Blay, 2014).

Die klinische Untersuchung sollte die genaue Lokalisation und die Konsistenz des Tumors sowie das Bewegungsausmaß der benachbarten Gelenke und Strukturen beinhalten. Auch die Dokumentation sensomotorischer Einschränkungen wird empfohlen, um mögliche Verschlechterungen frühzeitig zu erkennen (Leithner & Windhager, 2007)

1.4.2 Bildgebende Diagnostik

Das diagnostische Primärverfahren bei unklaren Knochenläsionen ist das konventionelle Röntgen. Einige Knochentumoren weisen hier pathognomonische Merkmale auf, die Rückschlüsse auf Entität und Dignität zulassen (Greenspan et al., 2007). Mit Hilfe des Röntgenbefundes lassen sich folgende Parameter beurteilen (Freyschmidt & Ostertag, 2010):

- die Ausdehnung der Läsion
- periostale Reaktionen oder Destruktionen
- Art der Matrix und eventuelle
- Weichteilkomponente

Obwohl die Sensitivität der konventionellen Röntgenuntersuchung bei Weichteilsarkomen niedrig ist, wird auch bei Weichteiltumoren die Durchführung eines Röntgenbildes empfohlen (Van Dyck et al., 2006). Hierbei sollen u.a. folgende Parameter evaluiert werden:

- Intratumorale Matrixverkalkungen
- Destruktion benachbarter Knochen

Mittels Ultraschall kann bei Weichteiltumoren zwischen zystischen und soliden Läsionen unterschieden werden, obgleich eine Abgrenzung zwischen maligne und benigne nicht sicher möglich ist. Vor allem in der

Diagnostik oberflächlicher, epifaszial gelegener Tumoren kann eine hochauflösende Ultraschalluntersuchung jedoch hilfreich sein (Brisse et al., 2006; Griffith et al., 2004).

Den Goldstandard zur weiterführenden, bildgebenden Beurteilung muskuloskelettaler Tumoren stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) dar. Die MRT-Untersuchung dient im Falle eines Weichteilsarkoms vor allem zur genaueren Beurteilung der Lokalisation und anatomischen Lagebeziehung zu neurovaskulären Strukturen, Ausbreitung in umliegende Muskellogen und zur differentialdiagnostischen Beurteilung (Levine, 1999).

Durch den vorteilhaften Weichteilkontrast - im Vergleich zur Computertomographie (CT) - erlaubt die MRT auch bei Knochensarkomen diagnostische Vorteile. So kann die exakte intraossäre sowie extraossäre Tumorausbreitung ins Gewebe, inklusive der Lagebeziehung zu Gefäßen und Nerven bestimmt werden.

Um diese Vorteile zu nutzen, muss die MRT-Untersuchung unter gewissen Standards durchgeführt werden. Hierzu gehören beispielsweise ein großes field-of-view, die Markierung der Resistenz auf der Haut oder diffusionsgewichtete Sequenzen nach Kontrastmittelgabe (Erlemann, 2010; Vieth et al., 2013).

Die CT sollte als Ergänzung bei potentiell malignen Knochentumoren durchgeführt werden sowie besonders in anatomisch überlagerten Regionen wie z.B. dem Becken oder der Wirbelsäule (Group TEESNW, 2012; Werner et al., 2009).

Das Staging erfolgt mittels CT von Thorax, Abdomen und Becken oder mittels Positronen-Emissions-Tomographie - CT (PET-CT) oder PET-MRT (Christie-Large et al., 2008).

1.4.3 Bioptische Sicherung

Den Abschluss der Diagnostik bildet die bioptische Gewinnung von Tumorgewebe und anschließende histopathologische Untersuchung. Vom Pathologen beurteilt, dient sie der Klassifizierung und dem Grading der Tumorerkrankung. Hierbei sollte ausreichend repräsentatives Tumormaterial gewonnen werden, ohne die nachfolgende Therapie negativ zu beeinflussen, z.B. im Sinne einer Verschleppung von Tumormaterial oder Kontamination angrenzender Kompartimente, großer Gefäße und/oder Nerven.

Eine unsachgemäß durchgeführte Biopsie kann die anschließende Operation erheblich erschweren und fatale Auswirkungen auf die Funktion der Extremitäten oder Organe haben.

Daher sollte die Prozedur in einem spezialisierten Tumorzentrum erfolgen (Mankin et al., 1982; Windhager et al., 2002).

Im Vorfeld muss ggf. interdisziplinär festgelegt werden, wie und an welcher Stelle (z.B. Kontrastmittelanreicherung im MRT) die Biopsie entnommen werden soll. Folgende Biopsietechniken kommen in Betracht:

- Stanzbiopsie (Core Needle Biopsy)
- Inzisionsbiopsie
- Exzisionsbiopsie

Die perkutane Stanz- oder Core-Biopsie erfolgt meist Ultraschall- oder CT-gesteuert und stellt einen minimalinvasiven und somit komplikationsarmen Eingriff dar. Ein Nachteil der Stanzbiopsie ist das Risiko, zu wenig repräsentatives Tumorgewebe zu gewinnen.

Die offene Inzisionsbiopsie ist ein invasives Verfahren, bei welcher die Komplikationsrate insgesamt vermutlich höher als bei der Stanzbiopsie liegt. Jedoch kann bei der Inzisionsbiopsie eine größere Menge (zwischen 1-2 Kubikzentimeter) an Tumorgewebe gewonnen werden, sodass die Inzisionsbiopsie an den meisten Zentren weiterhin als Standard angewendet wird. Die sachgemäße Durchführung dieser ist aber von entscheidender Bedeutung um ein Verschleppen von Tumorgewebe zu verhindern (Knebel et al., 2020).

Die Exzisionsbiopsie - d.h. die vollständige Entfernung einer Läsion, als Maximalvariante der Biopsie - ist den kleinen (< 2 cm) oberflächlichen (in der Regel epifaszialen) Weichteiltumoren vorbehalten, bei welchen ein maligner Befund anhand der Bildgebung als höchst unwahrscheinlich eingestuft wird (Brodowicz et al., 2012; Panotopoulos et al., 2014).

Um die Rate an biopsiebezogenen Komplikationen und die damit verbundenen negativen Auswirkungen auf den Therapieerfolg und die Prognose möglichst gering zu halten, sollte die Biopsie an spezialisierten Zentren durchgeführt werden, in welchem sich auch die Therapie anschließt (Abellan et al., 2009; Bhangu et al., 2004; Mankin et al., 1996).

1.5 Therapie

Die Therapie von muskuloskelettalen Malignomen beinhaltet zumeist ein multimodales Therapiekonzept, d.h. ein Zusammenarbeiten von Tumororthopäden, Radiologen, Onkologen, Radioonkologen und Pathologen, wobei ohne chirurgische Tumorresektion in den meisten Fällen keine kurative Behandlung möglich ist (Pelle Gustafson et al., 1994).

1.5.1 Chirurgie

Ziel der chirurgischen Intervention ist eine Resektion des Tumors im Gesunden, möglichst unter Erhalt der Extremität bzw. Funktion. Muskuloskelettale Tumoren besitzen häufig eine Pseudokapsel, welche aus Tumorzellen, Entzündungszellen und fibrotischem Gewebe besteht.

Anzustreben ist eine weite Resektion des Tumors, inklusive aller Gewebeabschnitte, die im Rahmen der Biopsie potentiell kontaminiert wurden, siehe **Tabelle 6**.

Resektionsgrenze	Resektionsebene	R-Status
intraläsional	im Tumor	R1, R2
marginal	extrakapsulär, aber im reaktiven Gewebe	R1
weit	außerhalb des reaktiven Gewebe	R0
radikal	extrakompartimental	R0

Tabelle 6: Resektionsgrenzen nach Enneking (Enneking et al., 1981)

Bei einer *weiten Resektion* wird der Tumor samt Pseudokapsel unter Mitnahme eines gesunden Gewebemantels und der Biopsiekanäle entfernt.

Eine diskontinuierliche Ausbreitung von Tumorzellen, sogenannten „satellite-lesions“, welche vor allem bei high-grade Tumoren vorkommen, können prinzipiell auch bei *weiten Resektionen* zurückbleiben. Eine *radikale Resektion* beinhaltet daher die Entfernung des kompletten Kompartiments inklusive der begrenzenden Faszien und des Biopsiekanals. *Radikale Resektionen* lassen theoretisch keine residuellen Tumorzellen im OP-Gebiet, werden heutzutage jedoch nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt.

Bei *marginalen Resektionen* bleibt die Pseudokapsel intakt, so verbleibt am Resektionsrand reaktives Gewebe (= reaktive Zone).

Bei *intraläsionalen oder intrakapsulären Resektionen* wird im Rahmen der Resektion die Tumorkapsel eröffnet bzw. das Tumorgewebe nicht in einem Stück (sondern z.B. als Curettagematerial) entfernt. Der

Tumor ist somit immer randbildend, weshalb dieses Verfahren ausschließlich bei benignen (Knochen-) Tumoren angewendet wird.

Bei Sarkomen sind *marginale* oder *intralesionale* Resektionen dringend zu vermeiden, da dies die Lokalrezidivrate erhöhen kann. Welches Resektionsverfahren gewählt wird hängt primär von der Entität des Tumors sowie der Dignität ab. Der zu erwartende Funktionsverlust ist hierbei zweitrangig. (Dürr et al., 2014; Enneking et al., 1981; Pelle Gustafson et al., 1994). Radikale Resektionen (z.B. Kompartimentresektionen mit Muskelgruppen oder Amputationen) sind zu vermeiden, da sie im Vergleich zur weiten Tumorsektion bei Sarkomen, hinsichtlich der Prognose keine Vorteile bringen. Vielmehr sind biologische Grenzschichten (Muskelfaszien, Periost, intermuskuläre Septen, Gelenkkapsel, Perineum und Adventitia) als Resektionsgrenzen anzustreben (Schlag et al., 2011).

Voraussetzung hierfür ist eine sorgfältige und genaue präoperative Planung mittels bildgebender Verfahren. Je nach Lokalisation des Tumors und anschließend zu erwartendem Defekt ist eine interdisziplinäre chirurgische Zusammenarbeit zwischen Orthopäden, plastischen Chirurgen, Gefäßchirurgen etc. unumgänglich. Prinzipiell gibt es nach Resektionen von Knochentumoren heutzutage endoprothetische und biologische Rekonstruktionsverfahren. Letztere beinhalten beispielsweise die Transplantation autologen Knochens, allogenen Diaphysenfragmenten, Kallusdistraktionen, Segmentamputationen, Umkehrplastiken oder Gewebetransfers.

Welche Methode geeignet ist, muss von Fall zu Fall individuell entschieden werden (Assenmacher et al., 1999; Flugstad et al., 1999).

1.5.2 Strahlentherapie (RTX)

Der Strahlentherapie kommt besonders in modernen, multimodalen Therapiekonzepten zur Behandlung von Weichteilsarkomen ein hoher Stellenwert zu. Bei primären Knochentumoren, mit Ausnahme des strahlensensiblen Ewing-Sarkoms, hat die Strahlentherapie hingegen eine eher untergeordnete Bedeutung. Sie findet noch bei nichtresektablen Tumoren oder marginalen Resektionen als adjuvante Therapie Anwendung. Grund ist die meist fehlende Strahlensensibilität (Assenmacher et al., 1999; Dandekar et al., 2013).

Die Strahlentherapie kann prinzipiell präoperativ, also neoadjuvant, intraoperativ oder postoperativ, also adjuvant, durchgeführt werden. Sie verbessert die lokale Kontrolle und kann in einigen Fällen eine radikalchirurgische Maßnahme vermeiden (Knebel et al., 2020).

Ziel der neoadjuvanten Strahlentherapie ist eine lokale Tumorkontrolle bzw. -remission, um so im Anschluss eine angemessene operative Resektabilität erreichen zu können (Barkley et al., 1988; Suit & Spiro, 1994).

Vorteile einer präoperativen Strahlentherapie sind ein geringeres Zielvolumen, also ein kleineres Bestrahlungsfeld und somit eine Reduktion der Spättoxizität, sowie ein geringeres Risiko der intraoperativen Verschleppung maligner Zellen (O'Sullivan et al., 2002; Zagars et al., 2003a). Nachteile der neoadjuvanten Radiatio sind vermehrte Wundheilungsstörungen oder die beeinträchtigte Beurteilung der Resektionsränder am Präparat aufgrund postradiogener Vernarbungen (Davis et al., 2005).

Bei adjuvanter Bestrahlung kann die chirurgische Intervention sofort durchgeführt werden. Andererseits wird das komplette OP-Feld bestrahlt, d.h. das Zielvolumen, welches bestrahlt wird, ist größer und sollten postoperative Wundheilungsstörungen auftreten, kann dies die adjuvante Bestrahlung verzögern, was ein erneutes Wachstum des Tumors zur Folge haben könnte (Clark & Tepper, 1996).

Insgesamt wird bei der Anwendung von neoadjuvanter Strahlung von geringeren strahlenassoziierten Langzeitfolgen ausgegangen, verglichen mit adjuvanter Strahlung, wenngleich beide eine vergleichbare Rate an Tumorkontrolle und Fernmetastasierung erreichen (Davis et al., 2005; Kirchner et al., 2016).

Die intraoperative Radiatio erfolgt unmittelbar nach Tumorresektion, an der Stelle, an welcher die Wahrscheinlichkeit für ein Tumorrezidiv am höchsten ist. Sie erfolgt mit hochenergetischen Elektronen eines Linearbeschleunigers (Intraoperative electron beam radiation therapy, IO-EBRT) oder mit verschlossenen radioaktiven Isotopen (intraoperative Brachytherapie, IO-BRT) (Sindelar et al., 1993). Die intraoperative Strahlentherapie weist keinen Vorteil bzgl. Wundheilungsstörungen auf. Die Ergebnisse in Bezug auf Lokalrezidiv und postoperative Extremitätenfunktion sind mit einer perkutanen Radiatio vergleichbar (Roeder & Krempien, 2017).

Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit der Apparaturen sowie dem benötigten erfahrenen Personal ist eine generelle Empfehlung für eine intraoperative Radiatio aktuell nicht gegeben (Niewald et al., 2009; Rachbauer et al., 2003).

1.5.3 Chemotherapie

Die Chemotherapie hat sich bei der Behandlung vieler maligner Knochentumoren im Rahmen von Therapie-Optimierungsstudien etabliert. Dies gilt insbesondere für die Behandlung des Osteosarkoms und Ewing-Sarkoms. Hierbei wird davon ausgegangen, dass bereits bei Diagnosestellung Mikrometastasen vorliegen, sodass eine lokale Therapie nicht ausreichend ist und es einer systemischen Behandlung bedarf (Arndt et al., 2012; Potratz et al., 2012).

Prinzipiell unterscheidet man neo-/adjuvante, kombinierte und palliative Chemotherapiekonzepte.

Für das Osteosarkom stammt das aktuell gültige Chemotherapie-Protokoll aus der größten multizentrischen, prospektiven, randomisierten Osteosarkom Studie, der EURAMOS-1-Studie (European and American Osteosarcoma Study Group). Die zehnwöchige neoadjuvante Systemtherapie besteht aus Zyklen von Cisplatin, Doxorubicin und Methotrexat. Die sich anschließende adjuvante Chemotherapie ist vom Regressionsgrad, d.h. dem Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie, abhängig und besteht aus der Fortführung der bereits präoperativ applizierten Substanzen mit oder ohne Gabe von Interferon alpha oder Ifosfamid/Etoposid (Smeland et al., 2019).

Für Patienten über 40 gibt es analog ein eigenes Chemotherapieprotokoll (EURO-B.O.S.S.: European Bone over 40 Sarcoma Study), welches seit 2004 besteht.

Ewing-Sarkome werden aktuell gemäß dem Euro E.W.I.N.G. - 2008 - Protokoll (European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups - Ewing tumour studies 2008) systemisch therapiert. Alle Patienten erhalten hier neoadjuvant eine Induktionschemotherapie mit VIDE (Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin und

Etoposid). Adjuvant beinhaltet die Chemotherapie aktuell Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid für weibliche Patienten, für männliche Patienten wird anstatt Cyclophosphamid Ifosfamid verwendet (Dirksen et al., 2019).

Bei Weichteilsarkomen wird an unserem Zentrum - im Gegensatz zum Osteo- und Ewingsarkom - eine Chemotherapie hauptsächlich bei bereits metastasierten oder nicht resektablen Weichteilsarkomen, vorwiegend im Rahmen eines palliativen Therapiekonzepts, eingesetzt. Prinzipiell soll durch Chemotherapeutika das Metastasenwachstum gehemmt oder die tumoröse Raumforderung gar verkleinert werden, wodurch idealerweise eine chirurgische Entfernung ermöglicht werden kann.

Als Standard werden hier Adriamycin und Isofosfamid oder die Kombination beider eingesetzt (Lorigan et al., 2007).

Wenngleich sich beim kindlichen Weichteilsarkom feste Chemotherapieschemata etabliert haben, bleibt beim Erwachsenen eine Chemotherapie kein allgemeiner Therapiestandard.

Ob Patienten mit Weichteilsarkomen von einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie profitieren, ist vom histologischen Subtyp sowie der Lokalisation des Tumors abhängig. Derzeitig kann eine neoadjuvante Chemotherapie bei großen high-grade Tumoren nach individueller Abwägung bei einigen histologischen Subtypen (z.B. pleomorphes Liposarkom, myxoides/rundzelliges Liposarkom) mit gutem Ansprechen auf die Therapie angewendet werden (Fletcher et al., 2020).

Eine adjuvante Chemotherapie kann nach einer aktuellen retrospektiven Studie (EORTC-Studie 62931) vor allem Patienten mit hohem Rezidivrisiko angeboten werden (Pasquali et al., 2018).

1.6 Ungeplante Sarkomresektion

Im Vergleich zu der beschriebenen strukturierten Diagnostik und anschließenden geplanten Therapie muskuloskelettaler Sarkome sind initiale ungeplante Resektionen für Onkologen, Chirurgen und alle beteiligten Ärzte nach wie vor ein bedeutendes Problem. Giuliano und Eilber stellten die Problematik einer „ungeplanten Resektion“ und die damit verbundenen Komplikationen bereits 1985 dar. Ihre Definition beschreibt die komplette Resektion einer fälschlich als benigne angenommenen tumorösen Raumforderung oder ihre Teilexzision, im Rahmen einer Biopsie ohne definitive Therapieplanung (Giuliano & Eilber, 1985). Noria et al. erweiterten diese Definition um das Fehlen einer vorangegangenen, präoperativen Bildgebung sowie die Durchführung der Tumorresektion ohne Sicherheitsabstand bzw. ohne einen umliegenden tumorfreien Gewebemantel in situ zurück zulassen (Noria et al., 1996).

Umgangssprachlich werden solche Resektionen auch „whoops procedures“ oder „whoops surgeries“ genannt, in Anspielung auf den ersten Ausruf eines Operateurs, wenn eine vermeintlich gutartige Masse reseziert, jedoch vom Pathologen als Sarkom diagnostiziert wurde.

Die Anzahl der Patienten, die nach einer ersten, ungeplanten (Teil-) Resektion, oder einer Prozedur, bei der die Signale einer möglichen Sarkomerkrankung übersehen wurden, an ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden, ist nach wie vor hoch.

Einige Studien zeigten in diesem Zusammenhang einen prozentualen Anteil von 5-31 % an akzidentiell inadäquat resezierten Knochensarkomen an nicht spezialisierten Zentren (Ayerza et al., 2006; Kim et al., 2009; Wang et al., 2011).

Bei Weichteilsarkomen liegt der Anteil an „whoops procedures“ laut Studienlage noch höher. Es werden Zahlen von 18-66 % angegeben (Chandrasekar et al., 2008; Qureshi et al., 2012; Zagars et al., 2003b).

Es sind überwiegend kleinere (<5cm), schmerzlose und oberflächlich (oberhalb der Faszie) gelegene Weichteiltumoren, die primär fehldiagnostiziert und in der Folge inadäquat behandelt werden (Alamanda et al., 2013; Biau et al., 2013; Qureshi et al., 2012).

Für die Fehldeutung von Knochensarkomen wird vor allem das Ignorieren von malignitätssuspekten Anzeichen in der Bildgebung und/oder deren Fehleinschätzung verantwortlich gemacht. Häufige Fehldiagnosen sind Osteomyelitis, Osteonekrose, Knochenmetastasen und Knochenzysten (Jeon et al., 2006; Wang et al., 2011).

„Whoops procedures“ können zu umfangreichen chirurgischen Eingriffen führen, vor allem bei positiven Resektionsrändern, was überwiegend an mangelnder Operationstechnik und dem Missachten onkologischer Standards während der Primärresektion liegt. Zu häufigen Fehlern zählen quere/horizontale Schnittführungen, falsch gelegte Drainagen und die Kontamination von neurovaskulären Strukturen oder benachbarten Kompartimenten (Chandrasekar et al., 2008; Han et al., 2011; Hoshi et al., 2008; Manoso et al., 2005; Potter et al., 2008; Qureshi et al., 2012; Venkatesan et al., 2012; Wong et al., 2004).

Über das Outcome nach ungeplanter Resektion eines Sarkoms in Bezug auf das Gesamtüberleben, die Metastasierung und die Rezidivrate herrscht in der Literatur bislang kein allgemeiner Konsens.

Bei Knochensarkomen konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass die Rate an Rezidiven und Amputationen erhöht sowie das Zeitintervall bis zur Entwicklung von Metastasen und Rezidiven erniedrigt ist (Ayerza et al., 2006; Kim et al., 2009; Wang et al., 2011). Nach ungeplanten Resektionen von Weichteilsarkomen zeigten Noria et al. eine erhöhte Rezidivrate, Fiore et al. fanden ebenfalls eine erhöhte Rezidivrate, jedoch keinen signifikanten Nachteil im Überleben der Patienten. Rehders et al. berichteten hingegen von einer erhöhten Rate an Metastasen und einem schlechteren Gesamtüberleben (M. Fiore et al., 2006; Noria et al., 1996; Rehders et al., 2009)

Nach einer ungeplanten Sarkomresektion und erfolgten Überweisung an ein spezialisiertes Tumorzentrum ist die derzeitige Therapie der Wahl zumeist eine weite Nachresektion, um alle möglichen residuellen Tumorzellen zu entfernen sowie eine neo-/adjuvante Radiatio und/oder Chemotherapie. Die Therapie ist individuell vom Resektionsstatus, der Entität sowie dem Tumorstadium zum Zeitpunkt der Nachresektion abhängig (Giuliano & Eilber, 1985; Goodlad et al., 1996; Han et al., 2011; Kepka et al., 2005; Noria et al., 1996; M Peiper et al., 2004; Sawamura et al., 2012; Zornig et al., 1995).

1.7 FRAGESTELLUNG

Trotz umfassender Weiterbildungskonzepte und Informationsveranstaltungen wird nach wie vor eine relevante Zahl an muskuloskelettalen Malignomen inadäquat und teils ohne präoperativer Bildgebung reseziert.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, initial inadäquat resezierte Sarkompatienten an einem überregionalen Tumorzentrum zu erfassen und das Outcome im Hinblick auf Rezidivhäufigkeit, Metastasenentstehung, sowie Gesamtüberleben zu evaluieren.

2. MATERIAL UND METHODEN

Insgesamt wurden 50 Patienten in die retrospektive, monozentrische Studie eingeschlossen, welche ex domo zwischen 1997 und 2013 mit muskuloskelettalen Sarkomen stationär oder ambulant primär inadäquat reseziert wurden.

Die in **Tabelle 7** genannten Parameter wurden mit Hilfe der muskuloskelettalen Tumordatenbank („Qlikstat“) der Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie des Klinikums rechts der Isar für die eingeschlossenen Patienten in pseudonymisierter Form erhoben und analysiert.

Die histopathologische Diagnosesicherung erfolgte durch das Institut für Pathologie der Technischen Universität München.

Die TNM Klassifikation erfolgte anhand der UICC (Union Internationale contre le Cancer) (Sobin et al., 2011).

Die statistische Auswertung und graphische Darstellung erfolgten mit der Statistiksoftware SAS (Version 9.4, SAS Institut Inc., Cary, NC, USA).

Zur graphischen Darstellung des Gesamtüberlebens sowie des Überlebens in Abhängigkeit vom Auftreten von Metastasen bzw. eines Rezidivs wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt (Kleinbaum & Klein, 2012).

Als Anfang der Überlebenszeit wurde der Zeitpunkt der Erstdiagnose definiert. Als Ende der Studie wurde das Todesdatum der Patienten oder das Ende des Beobachtungszeitraums (31.12.2016) festgelegt.

Als zensiert galten alle Patienten, die ab einem gewissen Zeitraum nicht mehr nachverfolgt werden konnten.

Parameter	Beschreibung
Alter	Alter bei Erstdiagnose
Geschlecht	Weiblich, Männlich
Lokalisation der Tumoren	Stamm, Extremitäten
Ursprüngliche Größe des Tumors	T1 Tumormasse < 5cm, T2 Tumormasse > 5cm
Ursprüngliche Tumorlage	T 1/2 a Tumormasse oberflächlich der Faszie T 1/2 b Tumormasse liegt an / unterhalb der Faszie
Externe Verdachtsdiagnose	
Präoperative Diagnostik ex domo	
Externe Therapie	Resektion
Resektionsstatus ex domo / in domo	R0, R1, R2, Rx
Histologisch Gesicherte Entität in domo	
Nachresektion in domo	Wurde eine Nachresektion bei unvollständigen Resektionen durchgeführt: ja/nein
Strahlentherapie	Neoadjuvant, adjuvant, intraoperativ
Chemotherapie	Neoadjuvant, adjuvant
Metastasen	Zeitpunkt des Auftretens, Lokalisation, Grading, Entität
Rezidiv	Zeitpunkt des Auftretens, Grading, Entität
Gesamtüberleben	Zeitpunkt von Erstdiagnose bis Tod
Rezidiv-, metastasenfrees Überleben	Überleben in Abhängigkeit des Metastasenstatus / Rezidivstatus

Tabelle 7: Erhobene Parameter

3. ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv

Von den 50 eingeschlossenen Patienten präsentierten sich vier (8 %) mit ossären Sarkomen, 46 (92 %) hingegen mit Weichteilsarkomen. Die genaue Verteilung ist in **Abbildung 1** dargestellt.

Die Altersverteilung bei Erstdiagnose erstreckte sich von 10 - 83 Jahren, das Durchschnittsalter lag bei 53 Jahren.

Die Altersverteilung zeigte sich zweigipflig mit einem ersten Altersgipfel vor dem 20. Lebensjahr und einem zweiten Gipfel zwischen 60 und 70 Jahren, siehe **Abbildung 2**. Von den Patienten waren 29 (58 %) männlich, 21 (42 %) waren weiblich, was einem Geschlechterverhältnis weiblich zu männlich von 2:3 entspricht.

Eine Übersicht aller Patienten mit einem Auszug diagnose- und therapiespezifischer Parameter ist in **Tabelle 8** abgebildet.

Knochentumor 8 % (a)

Weichteiltumor 92 % (b)

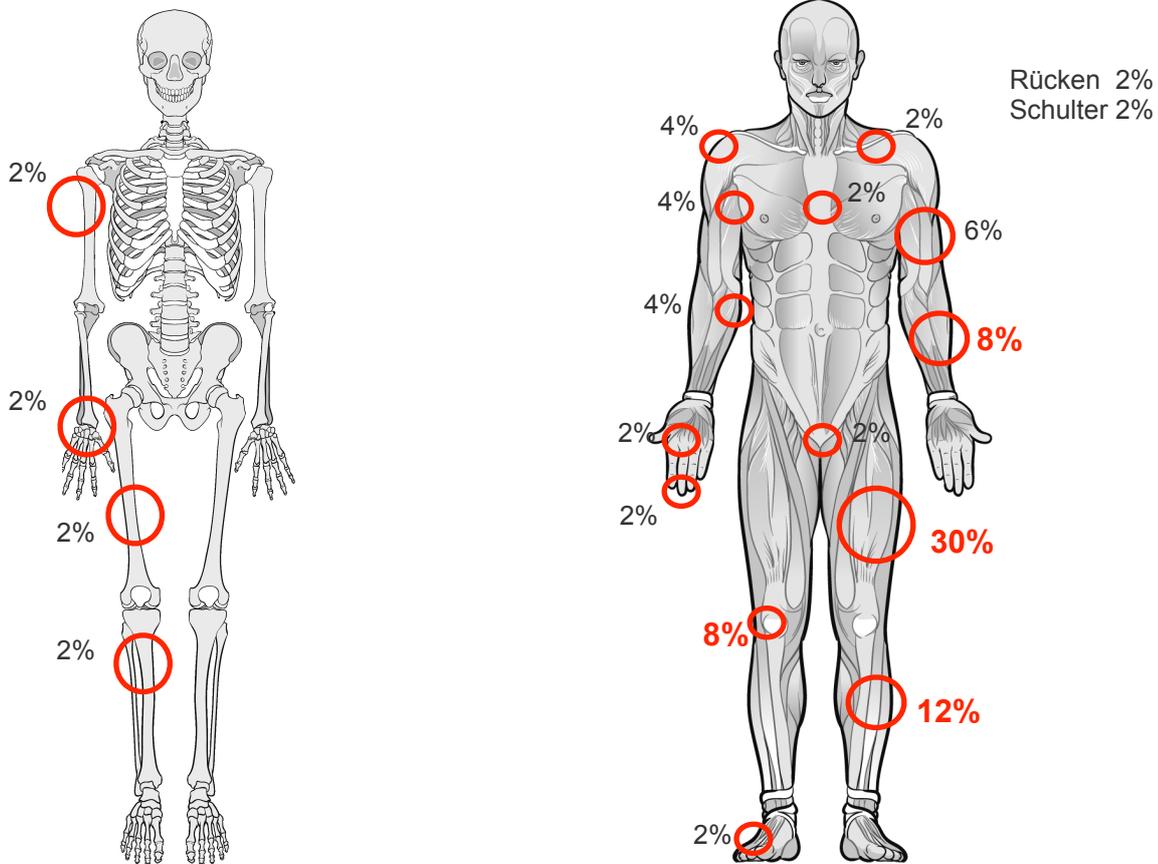


Abbildung 1: Graphische Darstellung der anatomischen Lokalisationsverteilung von Knochentumoren (a) und Weichteiltumoren (b) im Studienkollektiv

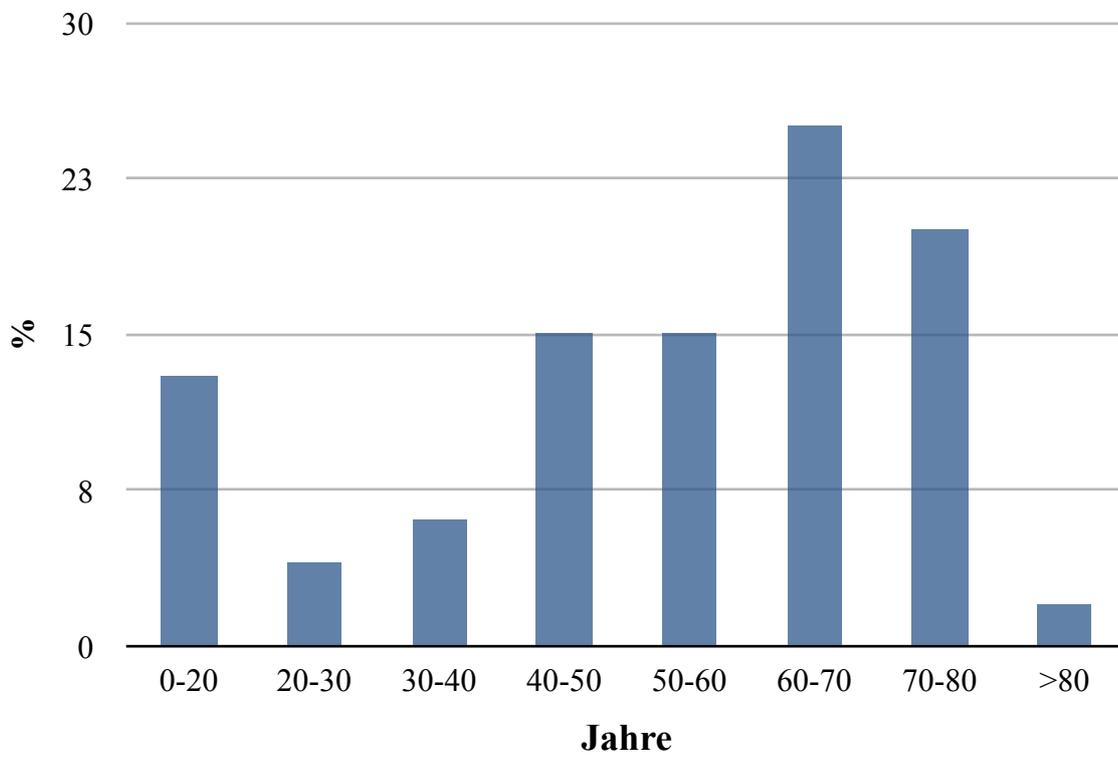


Abbildung 2: Altersverteilung der eingeschlossenen Patienten

3.2 Aufnahmestatus

Die Beschwerdedauer, d.h. der Zeitraum zwischen Auftreten erster Symptome und Aufsuchen eines Arztes, erstreckte sich im Schnitt über zwölf Monate (0,75 - 60 Monate), bei einem Patienten konnte die Beschwerdedauer nicht mehr nachvollzogen werden.

Die initiale Tumorresektion erfolgte laut vorliegenden Daten bei 15 (31 %) Patienten ohne genauere Verdachtsdiagnose, unter dem Verdacht einer Prellung/Hämatoms nach anamnestisch vorangegangener Sportverletzung bei 14 (29 %) Patienten. Insgesamt sieben (14 %) Patienten wurden unter der Verdachtsdiagnose eines Lipoms operiert, vier (8 %) Patienten unter der Verdachtsdiagnose eines Ganglions, zwei (4 %) Patienten unter der Verdachtsdiagnose eines Fibroms, zwei (4 %) Patienten unter der Verdachtsdiagnose eines Abszess, ein (2%) Patient unter der Verdachtsdiagnose einer Zyste, ein (2 %) Patient unter der Verdachtsdiagnose einer Lymphadenopathie, ein (2 %) Patient unter der Verdachtsdiagnose einer infizierten Totalendoprothese, ein (2 %) Patient unter der Verdachtsdiagnose eines Sinus pilonidalis und ein (2 %) Patient unter der Verdachtsdiagnose eines Digitus saltans, siehe **Abbildung 3**.

Eine präoperative Bildgebung fand in zehn (29 %) Fällen statt, 25 (71 %) Patienten erhielten keine bildgebende präoperative Diagnostik, in 15 Fällen konnte retrospektiv nicht eruiert werden, ob eine Bildgebung durchgeführt wurde oder nicht.

Informationen zur Tumorlage in Bezug auf die Faszie (epifaszial oder subfaszial, s.o.) lagen von 36 Patienten vor. Es waren 20 (40 %) oberflächlich gelegen und 16 (32 %) tief.

Das initiale Tumorstadium war bei elf (22 %) Patienten retrospektiv zu ermitteln.

Hier wiesen fünf Patienten ein Stadium T1a auf, ein Patient T1b, zwei Patienten T2a und drei Patienten T2b.

Ex domo waren zwölf (24 %) Patienten Rx reseziert worden, ein (2 %) Patient R0, 21 (43 %) Patienten R1 und 15 (31 %) Patienten R2. Bei einem Patienten war die Evaluation des primären Resektionsstatus nicht möglich., siehe **Abbildung 4**.

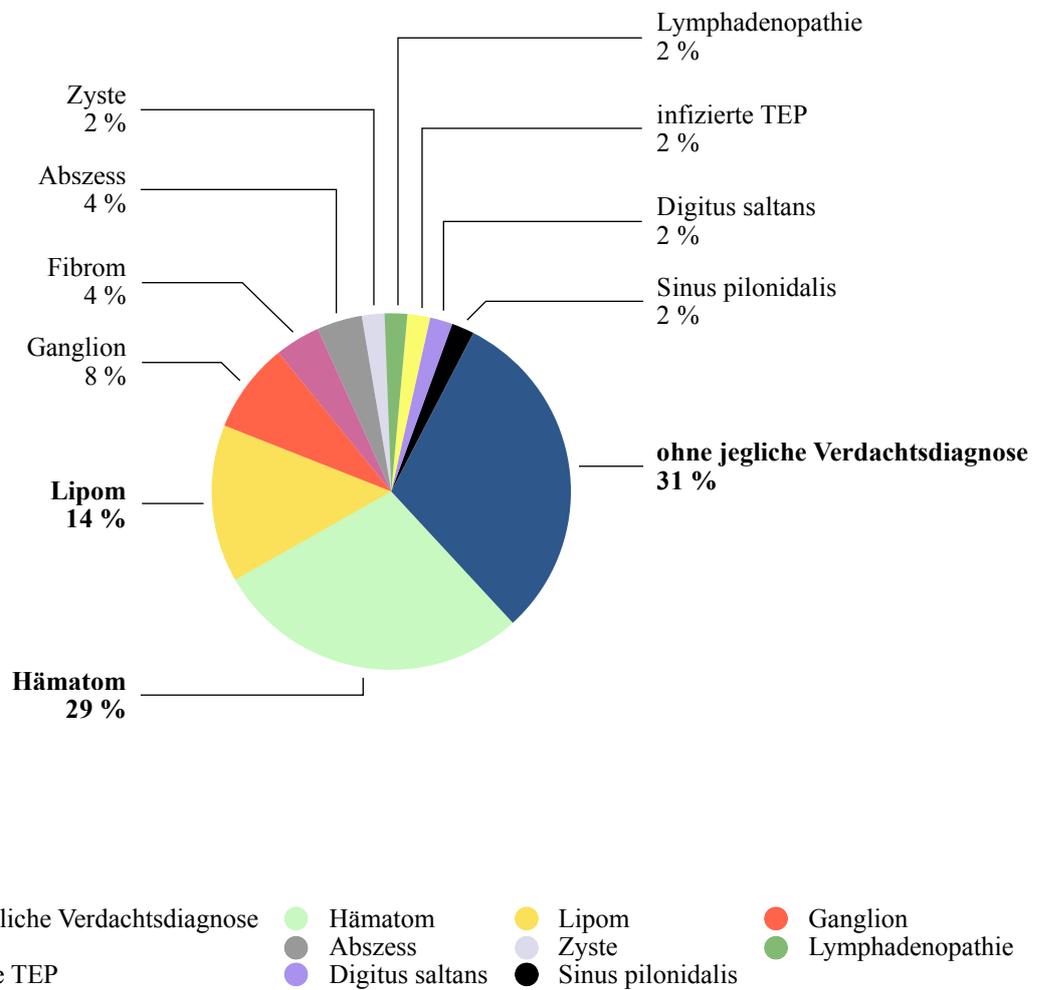


Abbildung 3: Initiale Verdachtsdiagnosen im Patientenkollektiv

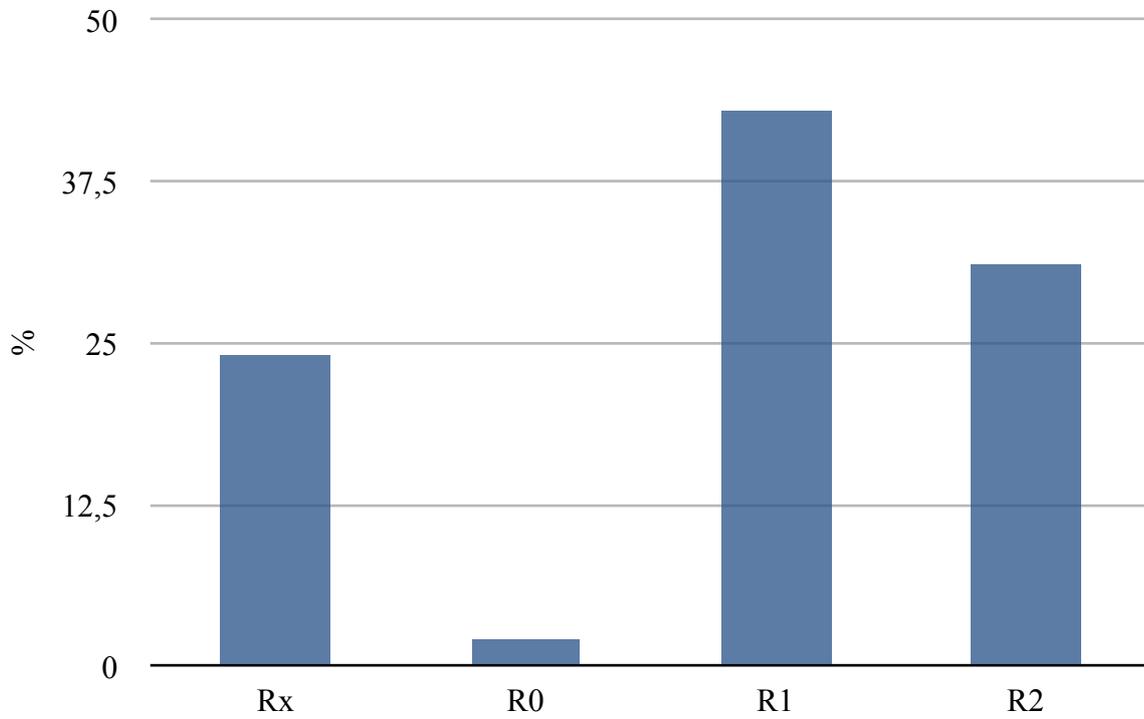


Abbildung 4: Resektionsstatus bei der Initialoperation

3.3 Histologie

3.3.1 Entität

Im vorgestellten Patientenkollektiv fanden sich 14 verschiedene histologische Entitäten.

Am häufigsten, bei 22 (44 %) Patienten lag ein pleomorphes Sarkom (ehemals malignes fibröses Histiocytom MFH) vor. Das Leiomyo- und Myxofibrosarkom waren ebenfalls häufige Diagnosen, mit je 10 %, gefolgt vom Liposarkom mit 8 %. Das Dermatofibrosarkom, das Klarzellsarkom, das Ewing-Sarkom, das Synovialsarkom und der maligne periphere Nervenscheidentumor (MPNST) waren mit je 4 % vertreten. Das Rhabdomyosarkom, das Osteosarkom, das Chordom und das Chondrosarkom mit je 2 %.

Siehe **Abbildung 5**.

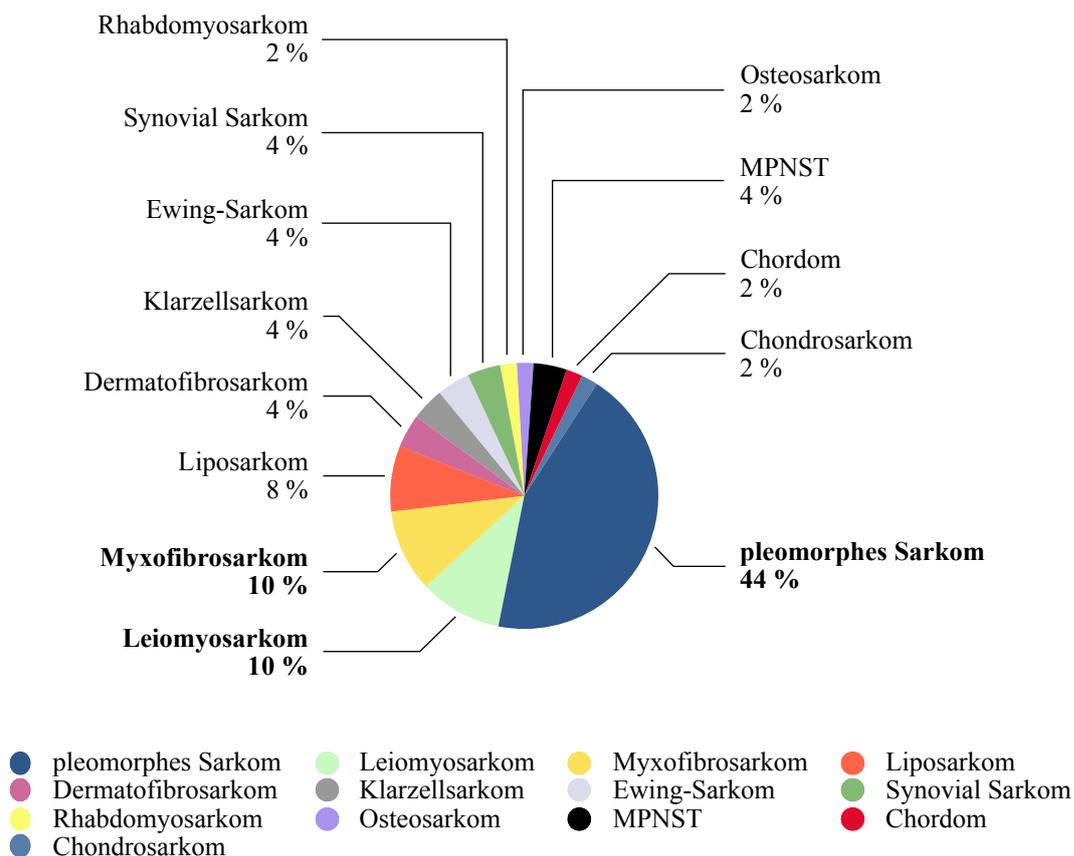


Abbildung 5: Histologisch gesicherte Entitäten im Patientenkollektiv

3.3.2 Grading

Als G1 wurden sechs (13 %) Tumoren klassifiziert, 13 (28 %) als G2, 26 (55 %) als G3 und zwei (4 %) als G4. Bei drei (6 %) Tumoren konnte das Grading initial nicht eindeutig bestimmt werden.

Siehe **Abbildung 6**.

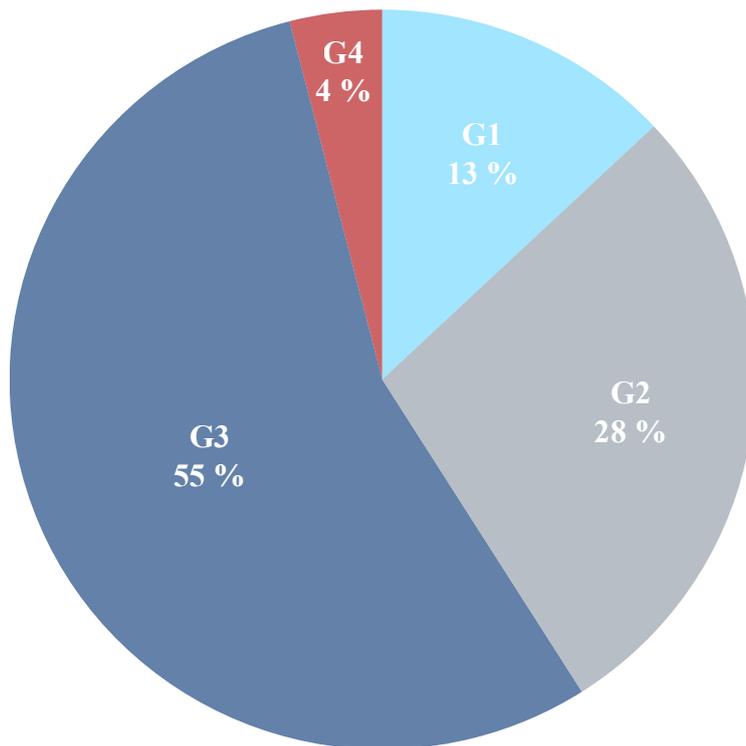


Abbildung 6: Grading der Tumoren im Patientenkollektiv

3.4 Therapie

Alle 50 Patienten stellten sich nach Diagnosestellung und/oder Primärtherapie ex domo am Klinikum rechts der Isar vor. Hier erfolgte bei 13 Patienten (26 %) eine alleinige Nachresektion, bei 35 (70 %) eine kombinierte Therapie aus Nachresektion und neoadjuvanter und/oder adjuvanter Behandlung. Bei zwei (4 %) Patienten erfolgte keine operative Therapie sondern nur eine Radiatio und/oder Chemotherapie.

3.4.1 Operative Therapie

Es wurden drei (75 %) der vier Knochentumoren operativ behandelt. Bei zwei Patienten erfolgte eine vollständige Nachresektion (R0). Dies waren ein Ewing Sarkom, welches ex domo mehrmals bei Verdacht auf einen Abszess inzidiert wurde und ein osteoblastisches Osteosarkom nach auswärtiger Kniearthroskopie. Eine Amputation erfolgte bei einem Chondrosarkom, welches fälschlicherweise als Digitus saltans behandelt wurde.

Von den insgesamt 46 initial inadäquat behandelten Weichteiltumoren wurden 45 (98 %) einer operativen Nachresektion zugeführt. Hiervon wurden 35 (76 %) ausschließlich nachreseziert, sieben (15 %) Patienten erhielten zur Resektion eine Lappenplastik, ein (2 %) Patient erhielt bei erforderlicher Mitresektion von Knochengewebe eine Spezialprothese.

Bei zwei Patienten (7 %) war aufgrund der Resektionsgrenzen und Tumorlokalisierung eine Amputation erforderlich.

Bei einem Patienten mit pleomorphem Weichteilsarkom, welches bereits initial knapp im Gesunden entfernt wurde erfolgte keine weitere operative Therapie.

Von den insgesamt 48 Patienten, welche am muskuloskelettalen Tumorzentrum einer Nachresektion unterzogen wurden, zeigten sich bei 37 (77 %) vitale Tumorzellen im Nachresektat.

Es konnte durch die 1. Nachresektion in 36 (75%) Fällen ein R0 Status, in acht (17%) Fällen ein R1 Status und in vier (8%) Fällen ein Rx Status erreicht werden.

Eine 2. Nachresektion erfolgte bei vier (8%) Personen, mit dem Ergebnis eines (25%) R0 Status, eines (25%) Rx Status und zwei (50%) R1 Status.

Einer der Patienten mit R1 Status erhielt eine 3. Nachresektion, mit folgendem R0 Status.

3.4.2 Strahlen- und Chemotherapie

Eine Strahlentherapie erhielten 32 Patienten (64 %). Hiervon wurden elf Patienten neoadjuvant bestrahlt. Darunter waren ein Synovialsarkom, ein Liposarkom, drei Myxofibrosarkome und sechs pleomorphe Sarkome.

Bei insgesamt 22 Patienten wurde eine adjuvante Bestrahlung durchgeführt. Hierunter waren ein Chordom, 14 pleomorphe Sarkome, zwei Myxofibrosarkome, ein Klarzellsarkom, drei Leiomyosarkome und ein Liposarkom.

Eine intraoperative Radiatio wurde bei vier Patienten angewandt. Dies waren ein Chordom, zwei pleomorphe Sarkome und ein Leiomyosarkom. Letzteres wurde mittels Brachytherapie behandelt.

Von den genannten Patienten wurden vier sowohl adjuvant als auch intraoperativ bestrahlt.

Ein weiterer Patient erhielt eine neoadjuvante und adjuvante Bestrahlung.

Eine Chemotherapie erhielten insgesamt neun (18 %) Patienten. Dabei wurde bei fünf Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt, darunter waren ein Osteosarkom, zwei Ewing-Sarkome, ein Klarzellsarkom und ein früh metastasiertes pleomorphes Sarkom.

Eine adjuvante Chemotherapie wurde bei sechs Patienten durchgeführt. Hierunter waren ein metastasiertes Synovialsarkom, ein metastasiertes Leiomyosarkom, ein metastasiertes pleomorphes Sarkom, ein Klarzellsarkom und ein Osteosarkom. Eine adjuvante Behandlung mittels regionaler Hyperthermie erfolgte bei einem Patienten mit pleomorphem Sarkom.

3.5 Metastasen

Insgesamt sieben Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Metastasen auf (primäre Metastasierung), bei sechs Patienten zeigten sich Metastasen erst im postoperativen Verlauf nach durchschnittlich 16 Monaten (0 - 51 Monate).

Bei vier der primär metastasierten Patienten lag ein G2-graduiertes Sarkom vor (ein pleomorphes Sarkom, ein Leiomyosarkom, ein Synovialsarkom und ein Myxofibrosarkom), drei hatten ein G3-graduiertes Sarkom (zwei pleomorphe Sarkome und ein Leiomyosarkom), siehe **Abbildung 7**.

Insgesamt waren es neun Metastasierungsorte, wobei acht Patienten multiple Metastasen aufwiesen. Am Skelett und pulmonal waren die meisten Metastasen lokalisiert (**Abbildung 8**).

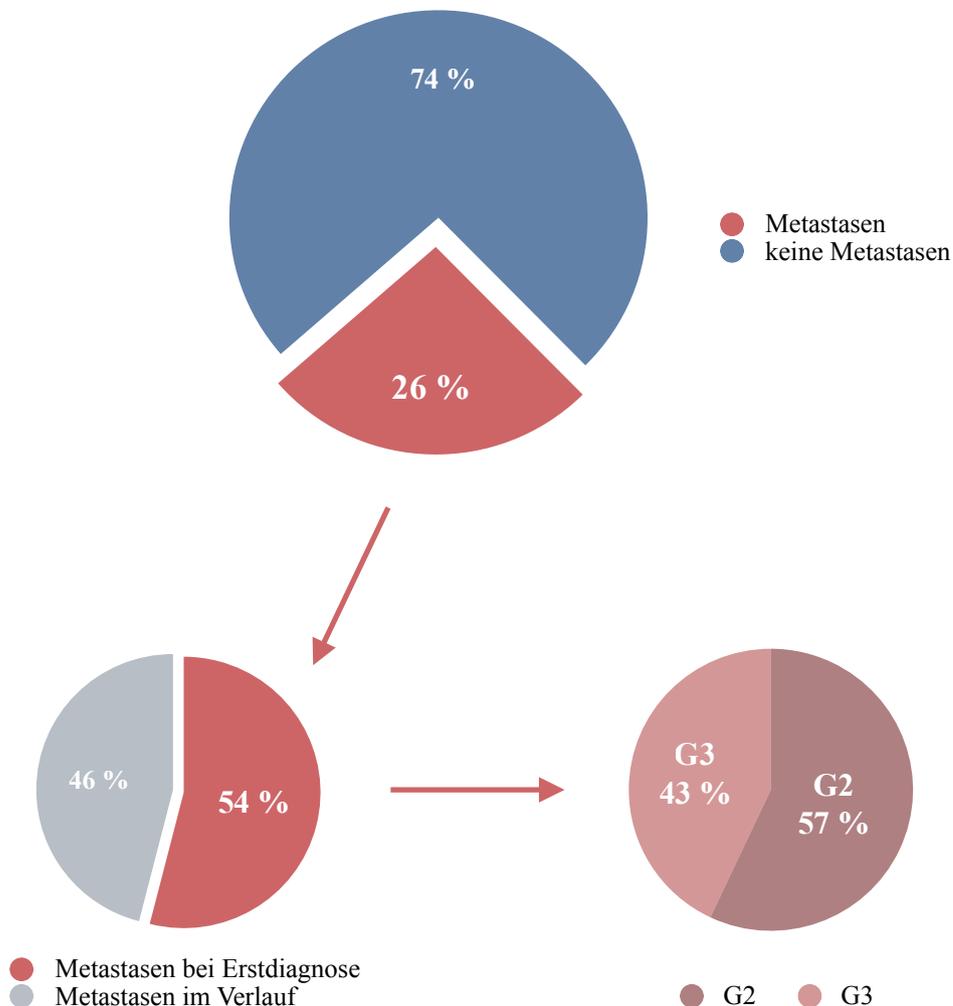


Abbildung 7: Graphische Darstellung der Metastasenverteilung, des Metastasierungszeitpunkts und des Tumorgradings bei primär metastasierten Patienten

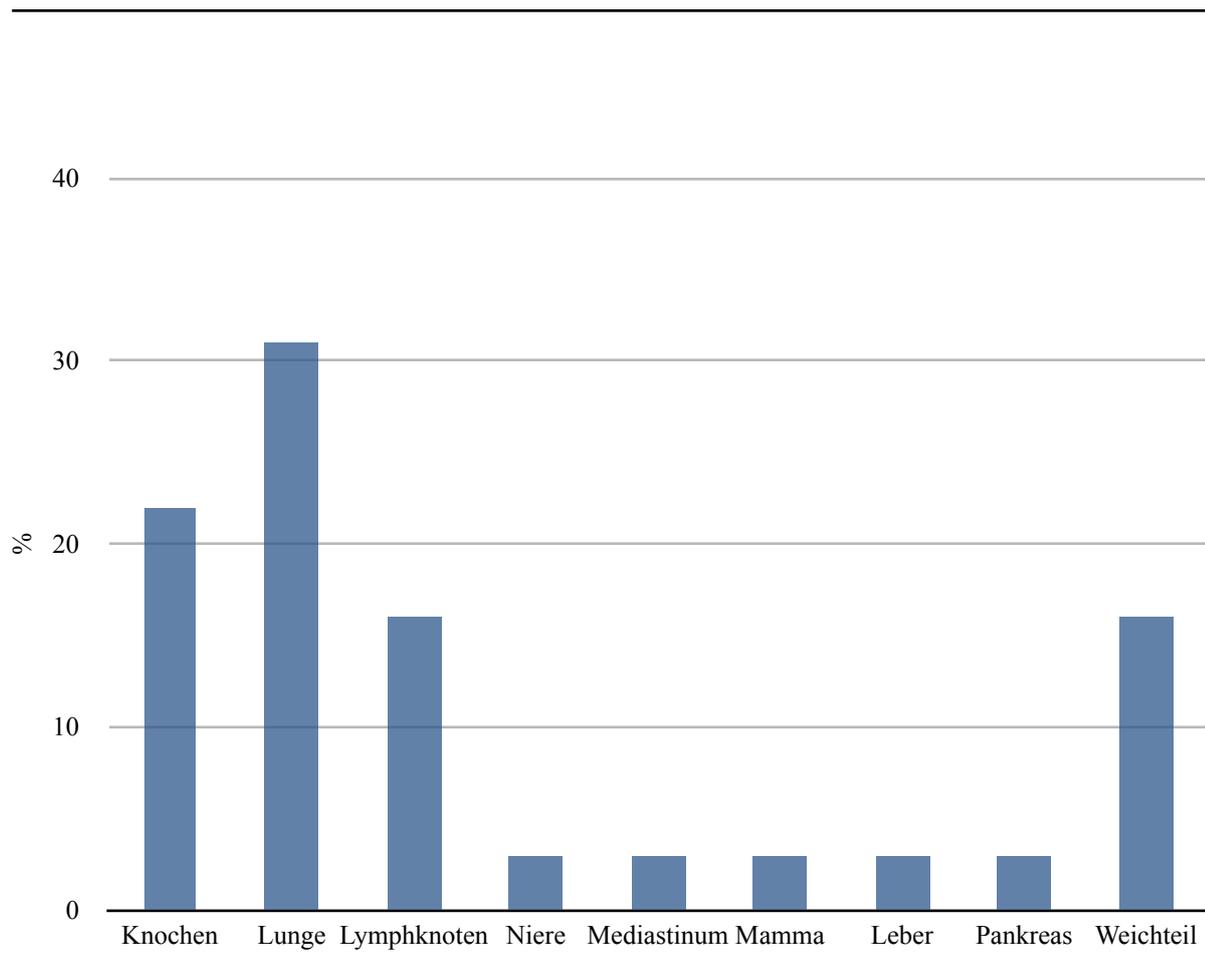


Abbildung 8: Graphische Darstellung der häufigsten Metastasenlokalisationen

3.6 Rezidiventstehung

Insgesamt sieben Patienten wurden extern nachbehandelt oder wiesen unvollständige Unterlagen auf, sodass sie nicht in die Auswertung eingeschlossen werden konnten.

Eine Rezidiventwicklung konnte bei acht Patienten (19%) beobachtet werden, im Mittel nach 21 Monaten (7 - 41 Monaten). Hierunter waren ein G1-graduiertes Chordom, ein G2-graduiertes und sechs G3-graduierte pleomorphe Sarkome, siehe **Abbildung 9**.

Der initiale Resektionsstatus ex domo war bei drei Patienten (37 %) R1, bei zwei Patienten (25 %) R2 und bei drei Patienten (38 %) Rx. Die Nachresektion an unserem Zentrum erfolgte histopathologisch bei vier (50 %) vollständig (R0 Resektion), bei drei Patienten (38 %) erneut R1 und bei einem Patienten (12 %) Rx.

Alle Patienten, die ein Rezidiv entwickelten erhielten im Rahmen der initialen Nachresektion eine Bestrahlung.

Eine adjuvante Radiatio erfolgte bei drei Patienten mit pleomorphem Sarkom. Bei einem Chordom und einem pleomorphem Sarkom erfolgte zur adjuvanten Bestrahlung zusätzlich eine intraoperative Bestrahlung. Eine ausschließlich neoadjuvante Bestrahlung erhielten drei pleomorphe Sarkome.

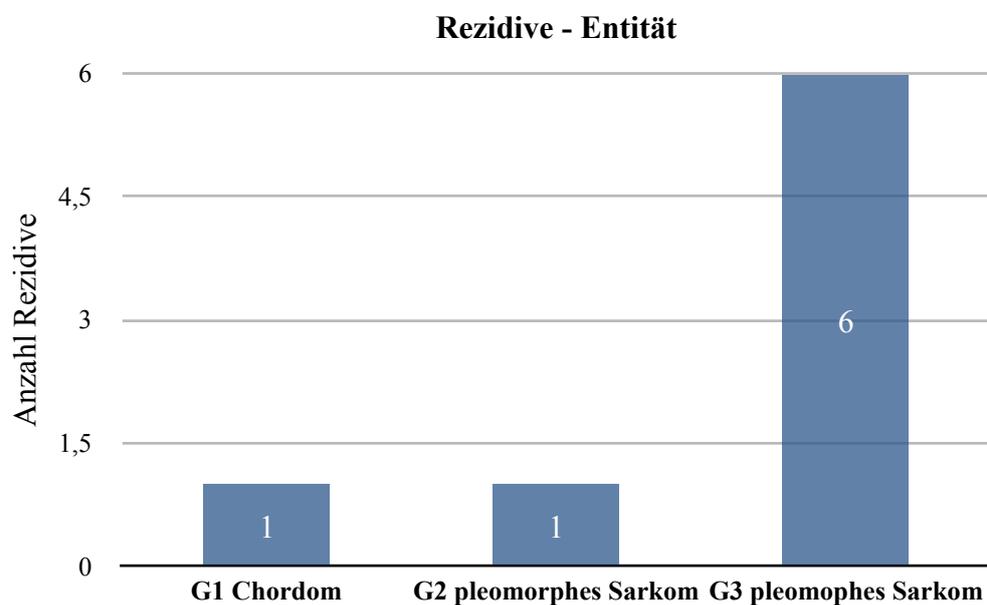


Abbildung 9: Rezidivverteilung in Abhängigkeit von der histologischen Entität

Nr	Diagnose	Verdachtsdiagnose	Grading	Resektionsst. ex domo	OPs in domo	Resektionsst. in domo	Metastasen*	Chemo	Radiatio	Rezidiv
1	MPNST	n. n. bez.	-	R2	1	R0	2	Nein	Ja	-
2	Chordom	Sinus pilonidalis	G1	R1	2	RX	0	Nein	Ja	Ja
3	Osteosarkom	n. n. bez.	G3	-	1	R0	0	Ja	Nein	Nein
4	PS	Hämatom	G3	RX	1	R0	1	Nein	Ja	Ja
5	Klarzell-sarkom	Hämatom	G3	RX	1	R0	0	Ja	Nein	Nein
6	PS	Infizierte TEP	G3	RX	1	R1	1	Nein	Nein	-
7	PS	Hämatom	G3	R2	1	R1	0	Nein	Ja	-
8	Myxofibrosarkom	Lipom	G1	R2	1	R1	0	Nein	Ja	Nein
9	PS	Hämatom	G3	R2	1	R0	0	Nein	Ja	-
10	PS	Hämatom	G3	R1	2	R0	2	Ja	Ja	Ja
11	PS	Hämatom	G3	RX	1	R0	0	Nein	Nein	Nein
12	Klarzell-sarkom	n. n. bez.	G2	R1	1	R0	2	Nein	Ja	Nein
13	Leiomyosarkom	Lipom	G2	R2	1	RX	1	Ja	Ja	Nein
14	Leiomyosarkom	Fibrom	G3	R1	1	R0	0	Nein	Nein	Nein
15	MPNST	Hämatom	G3	R1	1	R0	0	Nein	Nein	Nein
16	Leiomyosarkom	Hämatom	G3	R2	1	R0	1	Nein	Ja	Nein
17	PS	n. n. bez.	G3	R1	1	R0	0	Nein	Ja	Nein
18	PS	Hämatom	G3	R2	1	R0	0	Nein	Ja	Nein
19	Ewing - Sarkom	Hämatom	G4	R2	0	-	0	Ja	Ja	-
20	Liposarkom	n. n. bez.	G1	R2	1	R0	0	Nein	Nein	-
21	Dermatofibrosarkom	Zyste	-	R1	1	R0	0	Nein	Nein	Nein
22	Myxofibrosarkom	Lipom	G3	R1	1	R0	0	Nein	Ja	Nein
23	Liposarkom	n. n. bez.	G3	RX	1	R1	0	Nein	Ja	Nein
24	Liposarkom	Lipom	G1	R1	1	R0	0	Nein	Nein	Nein
25	Synovial Sarkom	Lymphadenopathie	G2	R1	1	R0	0	Nein	Nein	Nein
26	PS	Ganglion	G3	R1	1	R0	0	Nein	Nein	Nein

Nr	Diagnose	Verdachtsdiagnose	Grading	Resektionsst. ex domo	OPs in domo	Resektionsst. in domo	Metastasen*	Chemo	Radiatio	Rezidiv
27	Synovial Sarkom	n. n. bez.	G2	R2	1	R0	1	Ja	Ja	Nein
28	PS	Hämatom	G3	R1	3	R0	0	Nein	Ja	Nein
29	PS	Lipom	G3	R1	1	R1	2	Ja	Ja	Ja
30	Rhabdomyosarkom	Lipom	G1	R1	1	R0	0	Nein	Nein	Nein
31	PS	n. n. bez.	G3	R1	1	R0	0	Nein	Ja	Nein
32	PS	n. n. bez.	G3	R1	1	R0	0	Nein	Ja	Nein
33	Liposarkom	Fibrom	G2	RX	1	R0	0	Nein	Ja	Nein
34	PS	n. n. bez.	G2	R0	0	-	1	Ja	Nein	Nein
35	PS	n. n. bez.	G2	R1	1	RX	0	Nein	Ja	Nein
36	Leiomyosarkom	n. n. bez.	G3	R1	1	R0	0	Nein	Ja	-
37	PS	n. n. bez.	-	RX	1	R0	0	Nein	Ja	Nein
38	PS	n. n. bez.	G3	RX	1	R0	0	Nein	Ja	Nein
39	PS	Hämatom	G3	R2	1	R0	0	Nein	Ja	Ja
40	Chondrosarkom	Digitus saltans	G1	RX	1	R0	0	Nein	Nein	Nein
41	PS	Hämatom	G3	RX	1	R1	2	Nein	Ja	Ja
42	Myxofibrosarkom	Hämatom	G2	R2	1	RX	1	Nein	Ja	Nein
43	Leiomyosarkom	n. n. bez.	G2	R1	1	R0	0	Nein	Nein	Nein
44	Dermatofibrosarkom	Abszess	G2	R2	1	R0	0	Nein	Nein	Nein
45	PS	Ganglion	G2	R2	1	R0	2	Nein	Nein	Nein
46	PS	Lipom	G3	RX	2	R1	0	Nein	Ja	Ja
47	PS	Ganglion	G2	R2	1	R0	0	Nein	Ja	Ja
48	Myxofibrosarkom	n. n. bez.	G3	R1	1	R0	0	Nein	Ja	Nein
49	Myxofibrosarkom	Ganglion	G2	R1	1	R0	0	Nein	Ja	Nein
50	Ewing - Sarkom	Abszess	G4	RX	1	R0	0	Ja	Nein	Nein

* 0: keine; 1: primär; 2: im Verlauf

Resektionsst.= Resektionsstatus, Chemo= Chemotherapie, PS= Pleomorphes Sarkom,

Tabelle 8: Übersicht aller Patienten mit diagnose- und therapiespezifischer Parameter.

3.7. Überleben

Es zeigte sich eine Gesamtüberlebensrate im Beobachtungszeitraum von 50 % (95% Konfidenzintervall: [10.33; 81.11]).

Das kumulative Überleben nach einem Jahr betrug 95 % (95% Konfidenzintervall: [81.22; 98.70]), nach zwei Jahren 78 % (95% Konfidenzintervall: [61.02; 88.56]), nach vier Jahren 75 % (95% Konfidenzintervall: [57.80; 86.33]) und nach fünf Jahren 75 % (95% Konfidenzintervall: [57.80; 86.33]), siehe **Abbildung 10**.

Das mittlere Überleben lag bei 27,5 Monaten.

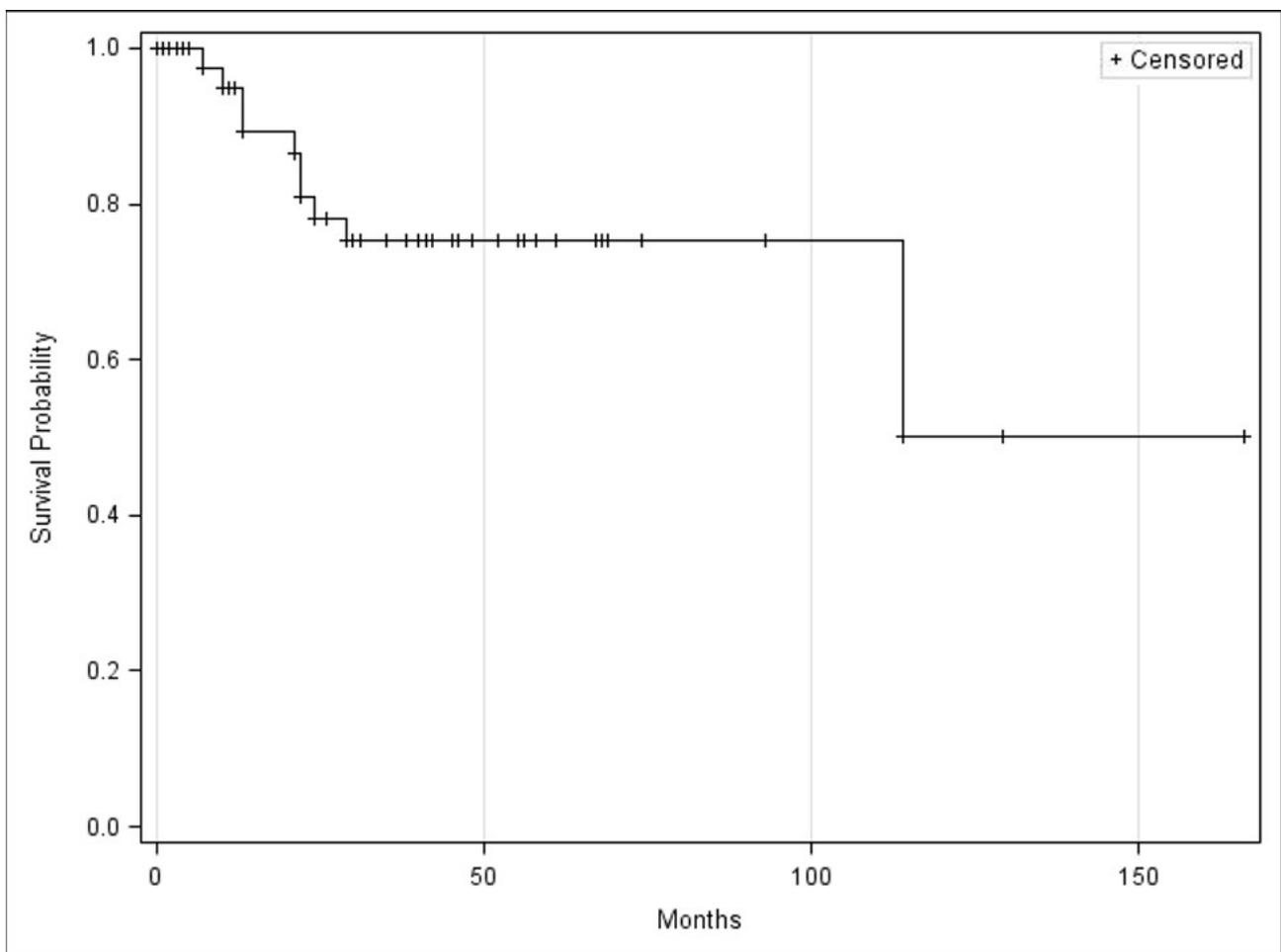


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des erkrankungsspezifischen Gesamtüberlebens aller Patienten

3.7.1 Überleben in Abhängigkeit von Metastasen

Insgesamt zwölf der 13 Patienten mit Metastasen konnten in die Überlebensanalyse eingeschlossen werden im Vergleich zu den nicht metastasierten Patienten.

Die Gesamtüberlebensrate für Patienten mit Metastasen betrug 15 % (95% Konfidenzintervall: [1.04; 46.67]). Das Gesamtüberleben der metastasierten Patienten betrug nach einem Jahr 83 % (95% Konfidenzintervall: [46.09; 95.33]) und nach zwei, vier und fünf Jahren jeweils 31 % (95% Konfidenzintervall: [7.42; 58.90]), siehe **Abbildung 11**.

Der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Auftreten von Metastasen betrug bei den nicht primär metastasierten Patienten im Mittel acht Monate (0 - 51 Monate) (95% Konfidenzintervall: [1.21;17.21]).

Die metastasenfremde Zeit lag nach zehn Monaten bei einer Wahrscheinlichkeit von 0,17 (95% Konfidenzintervall: [0.03;0.41]) und nach 20 sowie 30 Monaten bei jeweils 0,1 (95% Konfidenzintervall [0.0;0.3]).

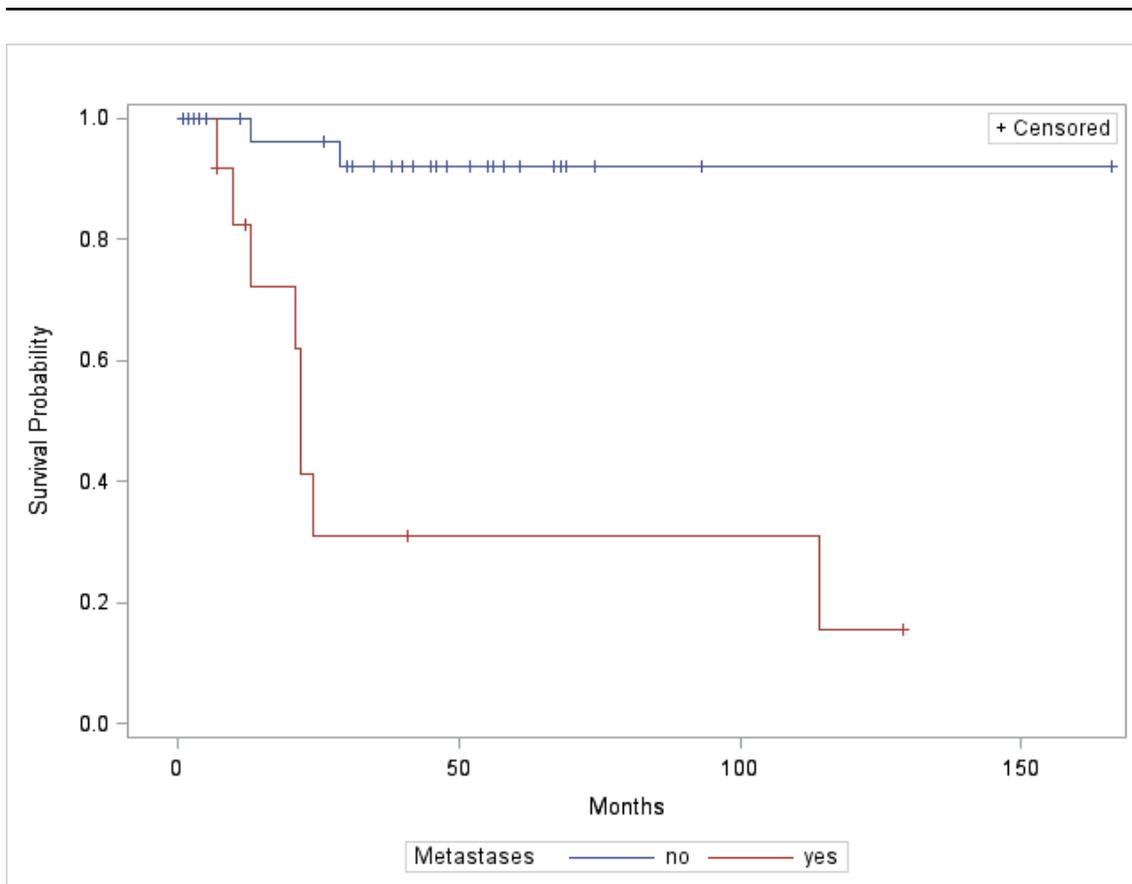


Abbildung 11: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von einer Metastasierung.

3.7.2 Überleben in Abhängigkeit von einer Rezidiventstehung

Insgesamt sechs der acht Patienten mit Rezidiven konnten in die Überlebensanalyse eingeschlossen werden, im Vergleich zu den Patienten ohne Rezidiv.

Die Gesamtüberlebensrate für Patienten mit Rezidiv betrug 54 % (95% Konfidenzintervall: [13.20; 82.50]).

Das Gesamtüberleben für Patienten mit Rezidiv betrug nach zwei Jahren 71 % (95% Konfidenzintervall: [25.82; 91.98]) und nach vier Jahren 54 % (95% Konfidenzintervall: [13.20; 82.50]), siehe **Abbildung 12**.

Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit des Rezidivstatus konnte aufgrund der geringen Fallzahl nicht festgestellt werden.

Die rezidivfreie Zeit lag nach zehn Monaten bei einer Wahrscheinlichkeit bei 0,7 (95% Konfidenzintervall: [0.19;0.90]), nach 20 Monaten bei 0,5 (95% Konfidenzintervall: [0,11;0.80]) und nach 30 Monaten bei 0.3 (95% Konfidenzintervall: [0.05;0.68]).

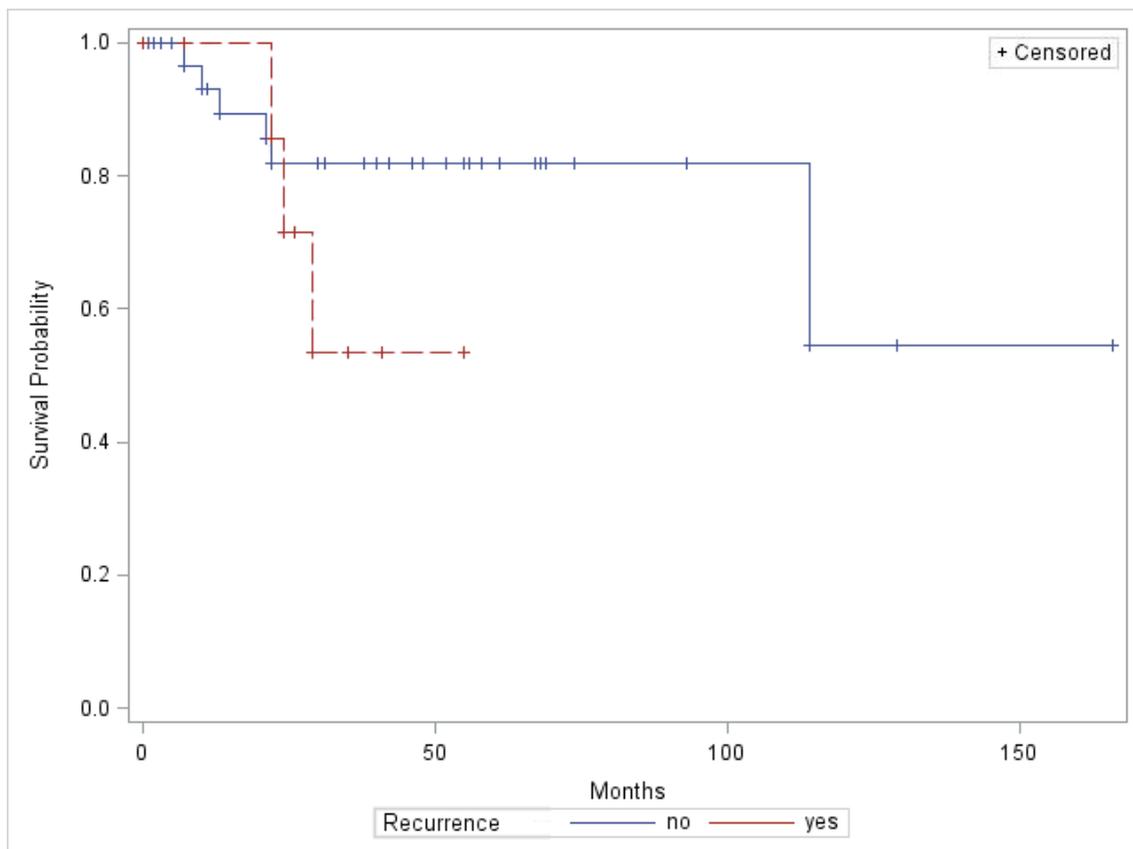


Abbildung 12: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von einer Rezidiventstehung.

4. DISKUSSION

In der hier durchgeführten Studie wurden 50 Patienten retrospektiv analysiert. Ein Problem dabei waren die Heterogenität des Kollektivs sowie die geringe Fallzahl. Des Weiteren war bei einigen Patienten eine detaillierte Evaluation des Krankheitsverlaufs nicht möglich, da die Nachbehandlung bzw. weiterführenden Maßnahmen nicht im Hause stattfanden.

In Hinblick auf das Durchschnittsalter unseres Patientenkollektivs waren die Daten mit ähnlichen Studien in der Literatur vergleichbar (Potter et al., 2008; Wang et al., 2011; Wong et al., 2004).

Wang et al. untersuchten 2011 ein Kollektiv von 16 Patienten mit Osteosarkomen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Rezidivrate nach ungeplanter Sarkomresektion. Dabei wies das Patientenkollektiv mit 30 Jahren ein ähnliches Durchschnittsalter auf wie das Kollektiv dieser Arbeit.

Das Durchschnittsalter bei Weichteilsarkomen lag in den meisten Studien höher als bei ossären Sarkomen. Kouloxouzidis et al. gaben einen Altersdurchschnitt von 56 Jahren an, Arai et al. ein Durchschnittsalter von 51 Jahren (Arai et al., 2010; Kouloxouzidis et al., 2015a). Dies liegt am klassischen Manifestationsalter für das Osteo- und Ewingsarkom, welche neben dem Chondrosarkom die häufigsten Entitäten der meisten Studien abbilden und so das Durchschnittsalter senken.

In dieser Studie waren 21 Patienten weiblich und 29 Patienten männlich. Dies ergibt ein Geschlechterverhältnis von 2:3. In anderen Arbeiten über ungeplante Sarkomresektionen wurde ein ähnliches Frauen-Männer-Verhältnis dargelegt. Eine leicht erhöhte Anzahl der männlichen Patienten zeigten sich auch in den Kollektiven von Qureshi et al. (m: 78; w: 56) und Ilkyu et al. (m: 61; w: 43) sowie in anderen Studien (Arai et al., 2010; Han et al., 2011; Kouloxouzidis et al., 2015b; Qureshi et al., 2012; Wang et al., 2011).

In der hier durchgeführten Studie betrug die durchschnittliche Beschwerdedauer, von Beginn der Symptomatik bis ein Arzt konsultiert wurde, zwölf Monate (min: 0,75; max: 60).

Johnson et al. berichteten in ihrer Studie von einer geringeren Dauer (Johnson et al., 2008). So warteten die Patienten dort im Schnitt sieben Monate, nur 12,5 % jedoch länger als zwölf Monate. Wong et al. gaben in ihrer Publikation ebenfalls eine durchschnittliche Beschwerdedauer von sieben Monaten an (Wong et al., 2004). Potter et al. berichteten von einer durchschnittlichen Dauer vom Beschwerdebeginn bis zur Konsultation eines Arztes von elf Monaten, bei minimal 0,5 und maximal 132 Monaten (Potter et al., 2008).

Die überwiegende Mehrzahl der histologisch gesicherten Entitäten bestand aus pleomorphen Sarkomen mit einem Anteil von 44 % aller Tumoren. Das Leiomyosarkom sowie das Myxofibrosarkom mit jeweils 10% und das Liposarkom mit 8 % bildeten die zweit- und dritthäufigste Gruppe im untersuchten Patientenkollektiv. In Hinblick auf die verschiedenen Sarkomentitäten und deren Verteilung am Körper entsprach das untersuchte Patientenkollektiv derer, wie sie allgemein - unabhängig einer vorangegangenen inadäquaten Resektion - in der Literatur beschrieben werden (Knebel et al., 2020; von Eisenhart-Rothe et al., 2011).

In einer Studie von Han et al. waren 60 % der Tumoren an der unteren Extremität lokalisiert (Han et al., 2011). Die Mehrheit der Tumorentitäten bestand hier aus pleomorphen Sarkomen (35 %), Synovialsarkomen (21 %), Liposarkomen (13 %), Fibrosarkomen (8 %) und Leiomyosarkomen (6 %).

Qureshi et al. (Qureshi et al., 2012) beobachteten ein ähnliches Verhältnis. Hier war ebenfalls die untere Extremität mit 46 % häufiger betroffen als sonstige Körperregionen. Neben dem Leiomyosarkom (18 %), dem Liposarkom (15 %) und dem Myxofibrosarkom (11 %) war das pleomorphe Sarkom jedoch nur mit 7 % betroffen.

Wang et al. und Biau et al. berichteten ebenfalls von ossären Sarkomen welche zum Großteil an der unteren Extremität lokalisiert waren (Biau et al., 2013; Wang et al., 2011).

In der vorliegenden Arbeit führte in 29 % der Fälle die fälschliche Diagnose eines Hämatoms zu ungeplanten Sarkomresektionen. In 31 % wurde der Tumor ohne genaue Verdachtsdiagnose, im Sinne eines gutartigen Knotens oder einer nicht näher spezifizierten Schwellung, angegangen. In 14 % der Fälle war die initiale Verdachtsdiagnose ein Lipom.

In der Studie von Hoshi et al. lag der Prozentsatz einer initialen (nicht onkologischen) Resektion ohne präzise Diagnose sogar bei 58 %. Ferner waren auch in deren Kollektiv Lipome (8 %), Zysten (8 %) oder Hämatome (5 %) häufige Verdachtsdiagnosen vor der Resektion (Hoshi et al., 2008).

In unserem Kollektiv wurde der Verdacht auf Vorliegen eines Hämatoms in den meisten Fällen aufgrund einer anamnestisch vorangegangenen Sportverletzung, eines kürzlich akzidentiellen Zusammenstoß oder einer anderen Bagatellverletzung gestellt.

Autoren wie Van der Wall et al. oder Kelm et al. berichteten ebenfalls von Weichteilsarkomen, welche primär als Hämatom nach einer Sportverletzung diagnostiziert und dementsprechend anbehandelt wurden (Kelm et al., 2001; van der Wall et al., 1992). Ogose et al. beschrieben einen weiteren Fall, in welchem sich ein Ewing-Sarkom anfänglich als „Hämatom“ maskierte (Ogose et al., 1998).

Ob tatsächlich Verletzungen kausal an der Entstehung von Sarkomen beteiligt sind oder ob es sich - wie zumeist in Fachkreisen vermutet - eher um das Kausalitätsbedürfnis der Patienten handelt, ist bislang nicht abschließend geklärt (Rechl et al., 2011).

Neben der klinischen Beurteilung der Läsion ist die Bildgebung ein integraler Bestandteil der Beurteilung von muskuloskelettalen Tumoren.

Die in unserer Studie untersuchten Patienten erhielten zu 71% keine präoperative Bildgebung vor initialer (nicht onkologischer) Resektion.

Hoshi et al. berichteten sogar von 87 %, die ohne adäquate Bildgebung vor Tumorresektion behandelt wurden. So erfolgte bei nur 13% eine MRT und CT (Hoshi et al., 2008).

In der Studie von Wong et al. erhielt nur ein Patient eine präoperative MRT, welche jedoch nicht zu der nötigen bioptischen Sicherung der entdeckten Masse führte (Wong et al., 2004).

Am Klinikum rechts der Isar wurden 75 % der Knochentumoren und 98% der Weichteiltumoren nachreseziert. Bei 93 % unserer Patienten konnte extremitätenerhaltend operiert werden, wobei 15% eine

plastische Deckung benötigten. Bei lediglich drei unserer Patienten (7 %) musste eine Amputation vorgenommen werden.

In der Literatur liegen die Angaben für Lappenplastiken oder Amputationen teils höher.

So beschrieben Arai et al. in ihrer Studie, dass aufgrund ungeplanter Resektionen in 71 % der Fälle eine nachträgliche Lappenplastik erforderlich gewesen sei um die Wunden langfristig zu decken (Arai et al., 2010). Dies war um 24 % häufiger der Fall als nach geplanten Resektion. Ein Extremitätenerhalt konnte, ähnlich wie in der vorgestellten Studie, in 98 % erreicht werden.

In der Studie von Hanasilo et al. waren Weichteilrekonstruktionen in 9 % der Fälle nötig (Hanasilo et al., 2014). Zu Amputationen kam es in 35 % der Fälle nach ungeplanten Resektionen, jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied zur Amputationsrate nach geplanter Tumorentfernung. Potter et al. beschrieben in ihrer Studie eine Amputationsquote von 13 % und eine deutlich erhöhte Rate an Hauttransplantationen bzw. Lappenplastiken (Potter et al., 2008). Diese lag bei 30 % nach ungeplanter Resektion im Vergleich zu 5 % nach geplanten Resektionen. Von einer noch höheren Anzahl (82 %) an Lappenplastiken nach Tumorbettexzision berichteten Manoso et al. (Manoso et al., 2005).

In unserer Untersuchung erhielten 33 Patienten (66 %) eine Strahlen- und neun (18 %) eine Chemotherapie. In der Studie von Potter et al. wird ein ähnliches Verhältnis beschrieben (Potter et al., 2008). Dort erhielten 64 % der Patienten eine Strahlentherapie. Einer Chemotherapie mussten sich in deren Kollektiv 38 % der Patienten unterziehen. Adjuvante Bestrahlungen wurde in deren Studie, wie im hier untersuchten Kollektiv, nur bei größeren, tief gelegenen Tumoren oder bei knappen Resektionsgrenzen angewandt, wie auch die Chemotherapie. Sie erfolgte bei großen, fortgeschrittenen Tumoren oder Metastasen. Neoadjuvant wurde nur in wenigen Fällen bestrahlt.

Peiper et al. berichteten von einer geringeren Rate an adjuvanter Behandlung (M. Peiper et al., 2004). Hier wurden 25 % der Patienten ausschließlich adjuvant bestrahlt. Nur knapp 5 % erhielten eine adjuvante Chemotherapie. In dieser Studie waren der Großteil der Tumoren low-grade bis intermediate und subkutan gelegen, was die niedrige Rate an Radiatio- und Chemotherapie erklärt. Verglichen mit dem hier untersuchten Patientenkollektiv zeigten Peiper et al. daher auch eine bessere metastasen- und rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit.

Von einem unserer Studie ähnlichen Anteil an Strahlentherapie berichteten auch die Autoren Hanasilo et al. (Hanasilo et al., 2014). Eine Radiotherapie wurde in 48 % der Fälle durchgeführt, ein Chemotherapie in 52 % der Fälle und damit häufiger als im hier untersuchten Patientenkollektiv. Zu erklären ist dies durch den Therapiealgorithmus von Hanasilo et al., da diese Therapieform dort vor allem bei großen (>5cm), tiefen high-grade Tumoren angewandt wurde und die Studie überwiegend high-grade T2-Tumoren einschloss. Trotzdem lag hier das kumulative Überleben nach 5 Jahren bei 83 %, ähnlich dem hier untersuchten Kollektiv (Hanasilo et al., 2014).

Im Allgemeinen ist sich die Literatur darüber einig, dass adjuvante Therapien vor allem bei high-risk Tumoren oder positiven Resektionsrändern nötig ist. Der potenzielle Nutzen hängt jedoch von der vorherigen Tumorkontrolle, also der Qualität der Resektion ab (Han et al., 2011; Lewis et al., 2000; Potter et al., 2008).

Die ursprüngliche, primäre Tumorage in der hier durchgeführten Studie war bei 36 Patienten (72 %) nachvollziehbar. Hiervon waren 40 % oberflächlich (T1/2a) gelegen und 32 % tief (T1/2b). Vergleichbar ist dieses Ergebnis mit anderen Studien, welche ebenfalls einen höheren Prozentsatz an oberflächlich gelegenen Tumoren als tiefen angaben. (Arai et al., 2010; Han et al., 2011; Potter et al., 2008; Qureshi et al., 2012).

Es handelte sich in unserer Untersuchung vorwiegend um high-grade Tumoren.

Abellan et al., Van Geel et al. und Lewis et al. wiesen in ihren Studien ebenfalls eine Mehrzahl an high-grade Tumoren auf (Abellan et al., 2009; Lewis et al., 2000; Van Geel et al., 2003) .

Das outcome nach inadäquater primärer Resektion variiert stärker in Studien mit unterschiedlichen Grading der Tumoren. Studien, die speziell high-grade Tumoren nach ungeplanten Resektionen untersuchten, zeigten vermehrt eine erhöhte Lokalrezidiv- und Metastasenrate zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. Nachresektion. Dies kann zum einen durch positive Resektionsränder bzw. residuale Tumorzellen bedingt sein, zum anderen durch eine aggressivere Tumorbiologie (Eilber et al., 2003; Potter et al., 2008; Sawamura et al., 2012). In manchen Studien wird das Grading des Tumors als wichtigster prognostischer Faktor hinsichtlich Rezidiventstehung angegeben (Gustafson et al., 1991; Stotter et al., 1990).

Einen Großteil an positiven Resektionsränder nach ungeplanter Tumorsektion beschrieb auch Kouloxouzis et al. (Kouloxouzis et al., 2015a). In ihrem Kollektiv wiesen 70 % der Patienten eine R1-, 14 % eine R2- und 17 % eine R0-Resektion auf.

Von residualen Tumorzellen in den Gewebeproben oder positiven Resektionsrändern nach ungeplanten Resektionen berichteten viele Studien. Darunter Van Geel et al. mit 77 % Tumor positiven Proben, Hoshi et al. mit 70 %, Potter et al. mit 72 % und Goodlad et al. mit 59 % an Tumor positiven Proben (Giuliano & Eilber, 1985; Goodlad et al., 1996; Han et al., 2011; Potter et al., 2008; Rougraff et al., 2005; Van Geel et al., 2003).

In den genannten Studien wurden 100 % der Fälle nachreseziert. In der Studie von Hoshi et al. waren es 87 % (Hoshi et al., 2008).

Ähnliche Ergebnisse bzgl. des Nachresektionsstatus wie im hier untersuchten Patientenkollektiv, zeigten Peiper et al. auf (M Peiper et al., 2004). Sie erzielten in 86 % einen R0-Status, in den restlichen 14 % einen R1-Status. Fiore et al. berichteten von 97 % negativen Resektionsgrenzen nach der Nachresektion, Zagars et al. erreichten durch eine Nachresektion 87 % R0-Resektionen (Marco Fiore et al., 2006; G. K. Zagars et al., 2003).

Der Zusammenhang von inadäquaten/positiven Resektionsrändern und Lokalrezidiven ist weitgehend unstrittig (Bacci et al., 2007; W. F. Enneking et al., 1981; Fiorenza et al., 2002; P. Gustafson et al., 1994; Potter et al., 2008; Singer et al., 1994; Stojadinovic et al., 2002; Wunder et al., 1998).

Daher besteht das therapeutische Konzept nach ungeplanter Sarkomresektion zumeist in einer weiten Nachresektion mit oder ohne zusätzlicher neo-/adjuvanter Therapie. (Chandrasekar et al., 2008; M. Fiore et al., 2006; Lewis et al., 2000).

In der Literatur wird die Lokalrezidivrate bei adäquat resezierten Sarkomen mit ca. 15 % angegeben (Gibbs et al., 1997; Pisters et al., 1996).

Bei primär inadäquat resezierten Sarkomen gibt es viele Arbeiten die höhere Rezidivraten im Verlauf angeben. Darunter beispielsweise Potter et al. mit einer Lokalrezidivrate von 34 %, Qureshi et al. mit 44 % oder Noria et al. mit 22 % (Noria et al., 1996; Potter et al., 2008; Qureshi et al., 2012).

In unserem Kollektiv lag die Rezidivrate im Verlauf insgesamt etwas niedriger.

Ein möglicher Grund für die erhöhte Rezidivrate könnte in der zeitlichen Verzögerung zwischen primärer (inadäquater) und endgültiger Resektion liegen (Braunschweiger, 1990). Durch die Verzögerung könnte es so zu einer erneuten Proliferation verbliebener Tumorzellen kommen.

Andere Studien zeigten hingegen, dass ein zeitlicher Verzug zwischen (inadäquater) primärer und endgültiger Resektion zu keiner erhöhten Rezidivrate führt (M. Fiore et al., 2006; Han et al., 2011).

Die insgesamt inhomogene Studienlage verdeutlicht ferner Studienergebnisse, welche vergleichbare oder sogar niedrigere Rezidivraten nach inadäquater Tumorresektion aufweisen, verglichen mit adäquat resezierten Sarkomen. Noria et al. beschrieben eine Rezidivrate von 15 % nach ungeplanten Resektionen und eine Rate von 18 % in der Kontrollgruppe, welche eine primär adäquate Tumorresektion bzw. Behandlung erhielten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Sawamura et al. (Noria et al., 1996; Sawamura et al., 2012).

Insgesamt lässt die derzeitige Datenlage keine finale Beurteilung zu, ob die Qualität der Nachresektion alleinig zum Erfolg führt und damit zu einer angemessenen Rezidivrate, oder ob die Patientenauswahl sowie die Tumorentität (mit Grading) eine ebenso bedeutsame Rolle spielen.

Ältere Studien zeigen nach primär ungeplanter Resektion eine 70-90 % Versagensquote bei der lokalen Tumorkontrolle (Gerner et al., 1975; Giuliano & Eilber, 1985; Rosenberg et al., 1978; Shiu et al., 1975).

Die Gesamtüberlebensrate mit Rezidiv nach ungeplanter Resektion lag in unserer Arbeit bei 54 %.

Generell werden Überlebensraten bislang nach Auftreten eines Rezidives speziell nach ungeplanten Sarkomresektionen in der Literatur nur wenig berücksichtigt. Vergleiche liefern Studien über muskuloskeletale Sarkome, welche an spezialisierten Zentren behandelt wurden. Reitan et al. beschrieben in ihrer Studie über Liposarkome eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 41 % nach Auftreten eines Rezidivs. Im Vergleich lag die Überlebensrate ohne Rezidiv bei ca. 61 % (Reitan et al., 1985).

Eine weitere Studie über Liposarkome berichtet von einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 75 % mit Rezidiv und 82 % ohne Rezidiv (Dürr et al., 2018).

Daigeler et al. untersuchten in ihrer groß angelegten Studie das Langzeitoutcome speziell nach Lokalrezidiven bei verschiedenen Tumorentitäten (Daigeler et al., 2014). Beim pleomorphem Sarkom, welches auch in unserer Studie die dominierende Entität mit Rezidiven ist, beträgt die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 88 %, die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 79 % und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 56 %.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit adäquater Therapie nach initialer (nicht onkologischer) Sarkomresektion trotz eines Rezidivs ein vergleichbares Überleben aufweisen können, wie Patienten mit primärer, nach onkologischen Standards durchgeführter, Sarkomtherapie.

Potter et al. zeigten eine höhere rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit verglichen mit unserem Kollektiv (Potter et al., 2008).

Hier betrug die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit bei ungeplanter Sarkomresektion nach zwei Jahren knapp 80 % und nach fünf Jahren 64 % - im Vergleich zur Gruppe mit primär geplanter Resektion, welche nach zwei Jahren eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von knapp 100% und nach fünf Jahren von 90 % aufwies.

Auffällig in der Studie war, wie auch in unserer, der hohe Anteil an high-grade Tumoren. Er betrug in deren Kollektiv 50 % , in unserer Studie lag er über 55 %.

Koulaxouzidis et al. berichteten von einer rezidivfreien 5- und 10- Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von jeweils 63%, bei einem high-grade Tumoranteil von 37 % (Koulaxouzidis et al., 2015a).

Qureshi et al. zeigten eine bessere rezidivfreie 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 82 %, nach vier Jahren von 72 %, im Vergleich zur Kontrollgruppe, die primär geplant reseziert wurde und eine rezidivfreie 2 -Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 95% und 87% nach fünf Jahren aufwies (Qureshi et al., 2012). Der Anteil ihrer high-grade Tumore lag allerdings nur bei 12 %.

Peiper et al. beschrieben eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 77 % nach 5 Jahren und 70 % nach 10 Jahren (M. Peiper et al., 2004).

In deren Studie ergab sich ferner eine Korrelation zwischen dem Nachweis von vitalen Tumorzellen im Nachresektat und dem Auftreten eines Rezidivs. Sie sahen eine Tendenz zum früheren Auftreten eines Rezidivs, in Abhängigkeit von der Qualität der Resektion, was statistisch jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichte.

Bei einem Anteil von 74% an primären R1 und R2 Resektionen in unserem Kollektiv und einer höheren Anzahl an high-grade Tumoren können wir Ähnliches beschreiben.

In unserer Untersuchung wiesen insgesamt 26 % der Patienten Metastasen auf, sieben (54 %) Patienten bereits bei Diagnosestellung.

Die Mehrzahl der Metastasen waren ossär (22 %) und pulmonal (31 %) sowie in Lymphknoten (16 %) und Weichteilgewebe (16 %) lokalisiert.

Manoso et al. (Manoso et al., 2005) berichteten von einer Metastasenrate von 16 %, welche im Schnitt nach 13 Monaten auftraten. Lokalisiert waren sie nur in Lunge und Lymphknoten.

Die Autoren Kim et al. berichteten in ihrer Studie über ungeplante Resektionen bei Osteosarkomen von einer Metastasenrate von 10 % (Kim et al., 2009). Sie waren primär in der Lunge, im Knochen und in Lymphknoten lokalisiert. Die Metastasenrate nach ungeplanter Sarkomresektion in der Literatur variiert zwischen 10 und 35 % (Arai et al., 2010; M. Fiore et al., 2006; Hanasilo et al., 2014; Kim et al., 2009; Lewis et al., 2000; M Peiper et al., 2004; Qureshi et al., 2012).

In Hanasilos Studie hatten die Patienten nach geplanter, einmaliger Resektion ein 8,17 - fach höheres Risiko Metastasen zu entwickeln als Patienten nach ungeplanten Resektionen (Hanasilo et al., 2014).

Von einem ähnlichem Outcome berichteten Lewis et al. mit einer Metastasenrate von 25 % und einem besseren metastasenfrem Überleben als bei Patienten mit nur einer primären, geplanten Resektion (Lewis et

al., 2000). Die Metastasen traten hier vor allem bei high-grade Tumoren, tief gelegenen oder großen (>5cm) Tumoren auf.

Auch Arai et al. zeigten, dass Faktoren wie Tumor-Grading und Tumorgröße das metastasenfrem Überleben negativ beeinflussen können (Arai et al., 2010).

Die Ursache für das vereinzelt in der Literatur beschriebene bessere metastasenfrem Überleben nach primär inadäquater Resektion könnte in der Patientenauswahl liegen (selection bias) (Arai et al., 2010; M. Fiore et al., 2006).

Die Gesamtüberlebensrate mit Metastasen betrug in der vorliegenden Arbeit 15 %.

In der Literatur gibt es wenig vergleichbare, statistische Analysen nach erfolgter ungeplanter Resektion. Die Überlebenszeit nach Auftreten der Metastasen hängt größtenteils von der Tumorentität, der biologischen Aggressivität des Tumors und der Behandlung der Metastasen ab. Eine Studie von Billingsley et al. beschrieb das Überleben speziell mit Lungenmetastasen durch Weichteilsarkomen. Die häufigsten Entitäten waren hier das pleomorphe Sarkom, das Leiomyosarkom und das Liposarkom, ähnlich unserer Studie (Billingsley et al., 1999).

In ihrer Studie hatten Patienten mit Metastasen eine unserer Studie vergleichbare 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 25 %. Eine weitere Studie von Fong et al. über Lymphknotenmetastasen durch Weichteilsarkomen zeigt eine 2- Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 75 % und eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von knapp 50 % (Fong et al., 1993).

Die metastasenfrem Zeit lag in unserem Kollektiv nach 10 Monaten bei einer Wahrscheinlichkeit von 0,17 und nach 20 sowie 30 Monaten jeweils bei 0,1.

Eine höhere metastasenfrem Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich im Kollektiv von Qureshi et al. (Qureshi et al., 2012) . Hier betrug die Wahrscheinlichkeit nach 10 Monaten 60 %, nach 20 und 30 Monaten 30 %.

Insgesamt ist die Studienlage hier uneinheitlich. So berichteten Hanasilo et al. von einer metastasenfrem Überlebenswahrscheinlichkeit nach 10 Monaten von 100 %, nach 20 und 30 Monaten von jeweils 85 % (Hanasilo et al., 2014). Insgesamt führten die Autoren in dieser Studie auf, dass die Gruppe nach geplanten, primären Resektion eine schlechtere metastasenfrem Überlebenswahrscheinlichkeit aufwies als die Gruppe nach ungeplanten Tumorresektionen. So betrug die metastasenfrem 5- Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 75 % nach ungeplanter Resektion im Vergleich zu 52 % nach geplanter, primärer Resektion.

Ähnlich dieser Studie sind die Ergebnisse von Kouloxouzis et al. (Kouloxouzis et al., 2015a).

Die metastasenfrem Überlebenswahrscheinlichkeit lag nach 10 Monaten bei 85 %, nach 20 bzw. 30 Monaten bei 83 % und nach fünf bzw. zehn Jahren bei 78 %.

Arai et al. (Arai et al., 2010) gaben insgesamt metastasenfrem Überlebensraten zwischen 71 % und 86 % an.

Ein wesentlicher Grund, welcher die abweichenden Ergebnisse unserer Studie von den Arbeiten in der Literatur erklärt ist, dass 57 % der metastasierten Probanden des hier untersuchten Patientenkollektivs, bereits bei Erstdiagnose eine Metastasierung aufwies.

Für Weichteilsarkome im Allgemeinen werden in der Literatur 5-Jahres-Überlebensraten von 24 - 79 % angegeben (Gronchi et al., 2007; Singer et al., 1994; Zagars & Ballo, 2003).

In unserer Studie wiesen die Patienten nach 5 Jahren ein kumulatives Überleben von 75 % auf.

Bei Potters et al. wurden ähnliche Überlebensraten beschrieben (Potter et al., 2008). Die Gesamtüberlebensrate betrug hier 65 %, die 5-Jahresrate 67 %. Zagars et al. beschrieben 5-Jahres-Überlebensraten von 83 %, Thacker et al. von 73 % (Thacker et al., 2008; G. K. Zagars et al., 2003).

Eine Reihe weiterer Studien belegten, dass es nach ungeplanten Resektionen zu keinem Überlebensnachteil kam (Gronchi et al., 2007; P. Gustafson et al., 1994; Peabody et al., 1994; Rougraff et al., 2005).

Die Studie von Qureshi et al. lieferte vergleichbare Ergebnisse, wies jedoch auch darauf hin, dass kein signifikanter Unterschied im sarkom-spezifischen Überleben gegeben ist im Vergleich zu primären Resektionen (Qureshi et al., 2012).

Hervorzuheben ist, dass es Studien gibt, bei welchen die Ergebnisse hinsichtlich Gesamtüberleben nach initial ungeplanter Resektion vergleichbar oder sogar besser waren als nach Operation an einem spezialisierten Zentrum (Abellan et al., 2009; Arai et al., 2010; Lewis et al., 2000; Van Geel et al., 2003).

Ein Grund hierfür könnte sein, dass ungeplante Sarkomresektionen häufig bei kleineren, subcutanen, oftmals low-grade Tumoren durchgeführt und ohne weitere Diagnostik als benigne eingestuft sowie inadäquat reseziert werden (Abellan et al., 2009; Arai et al., 2010; Chui et al., 2002; Lewis et al., 2000). Hierdurch werden diese Tumoren auch öfters im Anfangsstadium entdeckt und anschließend adäquat an spezialisierten Zentren behandelt.

Eine großangelegte Studie von Lewis et al. zeigte nach ungeplanten Resektionen ein besseres Überleben als nach geplanten, primären Resektionen. Lewis versucht diesen Umstand wie folgt zu erklären: Durch die erweiterte, zweite Resektion werden residuale Tumorzellen außerhalb der Pseudokapsel, welche bei der ersten Operation nicht bemerkt wurden, großzügiger entfernt. Zum Anderen würde durch eine erste (alleinige) Operation die Integration der Satellit-Läsionen zerstört werden und im Folgenden häufiger zu Metastasen führen. Weiterhin beschrieb er, dass durch eine inadäquate Operation dendritische Zellen aktiviert werden können, welche in der Folge Antigene im verbliebenen Tumorgewebe erkennen und eine langfristige Gedächtnisfunktion aktivieren und wodurch sie vor lokalen Rezidiven und Metastasen schützen (Lewis et al., 2000).

Letztendlich gibt es einige Autoren, welche diese Ergebnisse angezweifelt und widerlegt haben, da der Überlebensvorteil bei Lewis et al. trotz gleichbleibender Rezidivrate auftrat (Gustafson et al., 1994; Hoerber et al., 2001; Rougraff et al., 2005).

Nichtsdestotrotz herrscht Einigkeit, dass eine Nachresektion in den meisten Fällen einer ungeplanten Sarkomresektion notwendig ist (Chandrasekar et al., 2008; A. M. Davis et al., 1997; M. Fiore et al., 2006; Giuliano & Eilber, 1985; Goodlad et al., 1996; P. Gustafson et al., 1994; Lewis et al., 2000; Manoso et al., 2005; Noria et al., 1996; Rougraff et al., 2005).

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv 50 Patienten untersucht, die im Zeitraum zwischen 1997 und 2014 am Klinikum rechts der Isar aufgrund eines extern, primär inadäquat resezierten Sarkoms (4 Knochensarkome, 46 Weichteilsarkome) behandelt wurden. Mit 44% war das pleomorphe Sarkom die häufigste Entität, gefolgt von Leiomyosarkomen und Myxofibrosarkomen. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose betrug 53 Jahre (10 - 83 Jahre), 42% waren weiblich (w:m 2:3). Die primäre, inadäquate Resektion erfolgte bis auf einen Patienten (2%) nicht im Gesunden. Bei 21 (43 %) Patienten lag eine R1-Resektion vor, bei 15 (31 %) Patienten eine R2-Resektion und bei 12 (24 %) Patienten eine Rx-Resektion vor. In einem Fall konnte der Resektionsstatus nicht beurteilt werden.

Durch weite Nachresektionen im Tumorzentrum konnte insgesamt in 37 (77%) Fällen ein R0-Status, siebenmal (15%) ein R1-Status und viermal (8%) ein Rx-Status erzielt werden. Zusätzlich zur weiten Nachresektion wurde bei 33 (66 %) Patienten eine Bestrahlung und bei neun Patienten (18 %) eine Chemotherapie durchgeführt.

Im mittleren Beobachtungszeitraum von 39 Monaten (7 - 114 Monate) sind 10 (20%) Patienten verstorben.

Die Gesamtüberlebensrate betrug 50 %.

Bei acht Patienten (19 %) traten Rezidive auf, im Schnitt nach 21 Monaten (7 - 41 Monate). Darunter waren ein Chordom und sieben pleomorphe Sarkome. Es wurden 50 % dieser Patienten im Tumorzentrum R0 nachreseziert, alle erhielten neben der operativen Therapie eine adjuvante Behandlung (Radiatio oder Chemotherapie). Die Gesamtüberlebensrate mit Rezidiv betrug 54 %

Metastasen entwickelten 13 (26 %) Patienten, im Schnitt nach 16 Monaten (0 - 51 Monate). Bei sieben (54 %) Patienten waren die Metastasen bereits bei Diagnosestellung vorhanden. Metastasierungsorte waren Lunge, Knochen, Lymphknoten, Weichgewebe, Niere, Leber, Mamma, Pankreas sowie das Mediastinum.

Die Gesamtüberlebensrate mit Metastasen betrug 15 %. In der vorliegenden Arbeit konnte bei primär inadäquat resezierten Sarkomen kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Gesamtüberleben sowie die Rezidiv- und Metastasenentstehung im Vergleich zu den primär onkologisch behandelten Sarkomerkrankungen gefunden werden.

Eine Nachresektion und/oder adjuvante Therapie wird bei nicht-onkologischen Primärresektionen von den meisten Autoren empfohlen. Bei insgesamt nicht konklusiver Datenlage ist jedoch eine Beurteilung, welchen Stellenwert eine Nachresektion bzw. deren Qualität besitzt, nicht abschließend möglich. Um ungeplante Tumorresektionen zu vermeiden sollten dennoch alle verdächtigen bzw. unklaren Knochen- und Weichteilläsionen zur näheren Beurteilung und ggf. Therapieeinleitung an hochspezialisierte Zentren überwiesen werden.

6. BIBLIOGRAPHIE

- Abellan, J. F., Lamo de Espinosa, J. M., Duarte, J., Patiño-García, A., Martín-Algarra, S., Martínez-Monge, R., & San-Julian, M. (2009). Nonreferral of Possible Soft Tissue Sarcomas in Adults: A Dangerous Omission in Policy. *Sarcoma*, 2009. doi:10.1155/2009/827912
- Alamanda, V. K., Delisca, G. O., Mathis, S. L., Archer, K. R., Ehrenfeld, J. M., Miller, M. W., Homlar, K. C., Halpern, J. L., Schwartz, H. S., & Holt, G. E. (2013). The financial burden of reexcising incompletely excised soft tissue sarcomas: a cost analysis. *Ann Surg Oncol*, 20(9), 2808-2814. doi:10.1245/s10434-013-2995-5
- Andreou, D., Harges, J., Gosheger, G., Henrichs, M. P., Nottrott, M., & Streitburger, A. (2015). [Interdisciplinary diagnostic and treatment of bone sarcomas of the extremities and trunk]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 47(2), 90-99. doi:10.1055/s-0034-1396853
- Arai, E., Nishida, Y., Tsukushi, S., Wasa, J., & Ishiguro, N. (2010). Clinical and treatment outcomes of planned and unplanned excisions of soft tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res*, 468(11), 3028-3034. doi:10.1007/s11999-010-1392-7
- Arndt, C. A., Rose, P. S., Folpe, A. L., & Laack, N. N. (2012). Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *Mayo Clin Proc*, 87(5), 475-487.
- Assenmacher, S., Voggenreiter, G., Schütte, H., & Nast-Kolb, D. (1999). Maligne Knochentumoren Epidemiologie, Klassifikation, Diagnostik und multimodale Therapiekonzepte. *Der Unfallchirurg*, 102(9), 716-732.
- Ayerza, M. A., Muscolo, D. L., Aponte-Tinao, L. A., & Farfalli, G. (2006). Effect of erroneous surgical procedures on recurrence and survival rates for patients with osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res*, 452, 231-235. doi:10.1097/01.blo.0000229314.58878.88
- Bacci, G., Forni, C., Longhi, A., Ferrari, S., Mercuri, M., Bertoni, F., Serra, M., Briccoli, A., Balladelli, A., & Picci, P. (2007). Local recurrence and local control of non-metastatic osteosarcoma of the extremities: a 27-year experience in a single institution. *J Surg Oncol*, 96(2), 118-123. doi:10.1002/jso.20628
- Barkley, H. T., Jr., Martin, R. G., Romsdahl, M. M., Lindberg, R., & Zagars, G. K. (1988). Treatment of soft tissue sarcomas by preoperative irradiation and conservative surgical resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 14(4), 693-699.
- Bhangu, A. A., Beard, J. A., & Grimer, R. J. (2004). Should Soft Tissue Sarcomas be Treated at a Specialist Centre? *Sarcoma*, 8(1), 1-6. doi:10.1080/13577140410001679185
- Biau, D. J., Weiss, K. R., Bhumbra, R. S., Davidson, D., Brown, C., Griffin, A., Wunder, J. S., & Ferguson, P. C. (2013). Monitoring the adequacy of surgical margins after resection of bone and soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*, 20(6), 1858-1864. doi:10.1245/s10434-012-2863-8
- Billingsley, K. G., Burt, M. E., Jara, E., Ginsberg, R. J., Woodruff, J. M., Leung, D. H., & Brennan, M. F. (1999). Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of disease and postmetastasis survival. *Annals of surgery*, 229(5), 602.
- Braunschweiger, P. (1990). Proliferative and vascular responses to cyto-reduction in solid tumor models. In J. Ragaz, L. Simpson-Herren, & M. Lippman (Eds.), *Effects of Therapy on Biology and Kinetics of the Residual Tumor, Part A: Pre-clinical Aspects*. (pp. 31-46). New York: Wiley-Liss.
- Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (2017). *TNM classification of malignant tumours*: John Wiley & Sons.
- Brisse, H., Orbach, D., Klijanienko, J., Fréneaux, P., & Neuenschwander, S. (2006). Imaging and diagnostic strategy of soft tissue tumors in children. *European radiology*, 16(5), 1147-1164.

- Brodowicz, T., Amann, G., Leithner, A., Sztankay, A., Kainberger, F., Eisterer, W., Liegl-Atzwanger, B., Rachbauer, F., Rath, T., & Bergmann, M. (2012). Konsensus Diagnose und Therapie von Weichteilsarkomen. *Wiener klinische Wochenschrift*, *124*(3-4), 85-99.
- Casali, P., & Blay, J. (2014). Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, *25 Suppl 3*, iii102-112. doi:10.1093/annonc/mdu254
- Chandrasekar, C. R., Wafa, H., Grimer, R. J., Carter, S. R., Tillman, R. M., & Abudu, A. (2008). The effect of an unplanned excision of a soft-tissue sarcoma on prognosis. *J Bone Joint Surg Br*, *90*(2), 203-208. doi:10.1302/0301-620x.90b2.19760
- Christie-Large, M., James, S., Tiessen, L., Davies, A., & Grimer, R. (2008). Imaging strategy for detecting lung metastases at presentation in patients with soft tissue sarcomas. *European journal of cancer*, *44*(13), 1841-1845.
- Chui, C., Spunt, S., Liu, T., Pappo, A., Davidoff, A., Rao, B., & Shochat, S. (2002). Is reexcision in pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma necessary after an initial unplanned resection? *J Pediatr Surg*, *37*(10), 1424-1429.
- Clark, J. A., & Tepper, J. E. (1996). Role of radiation therapy in retroperitoneal sarcomas. *Oncology (Williston Park, NY)*, *10*(12), 1867-1872; discussion 1872-1864.
- Clark, M. A., Fisher, C., Judson, I., & Thomas, J. M. (2005). *Medical Progress: Soft-Tissue Sarcomas in Adults. [Review]* (Vol. 353): New England Journal of Medicine August 18, 2005;353(7):701-711.
- Clark, M. A., Fisher, C., Judson, I., & Thomas, J. M. (2005). Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med*, *353*(7), 701-711. doi:10.1056/NEJMra041866
- Collin, C., Godbold, J., Hajdu, S., & Brennan, M. (1987). Localized extremity soft tissue sarcoma: an analysis of factors affecting survival. *J Clin Oncol*, *5*(4), 601-612. doi:10.1200/jco.1987.5.4.601
- Cormier, J. N., & Pollock, R. E. (2004). Soft tissue sarcomas. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *54*(2), 94-109.
- Daigeler, A., Zmarsly, I., Hirsch, T., Goertz, O., Steinau, H. U., Lehnhardt, M., & Harati, K. (2014). Long-term outcome after local recurrence of soft tissue sarcoma: a retrospective analysis of factors predictive of survival in 135 patients with locally recurrent soft tissue sarcoma. *Br J Cancer*, *110*(6), 1456-1464. doi:10.1038/bjc.2014.21
- Dandekar, V., Abrams, R., & Kent, P. M. (2013). Radiation therapy in primary bone tumors for young patients. *Curr Probl Cancer*, *37*(4), 198-206. doi:10.1016/j.currprobcancer.2013.07.007
- Davis, O'Sullivan, B., Turcotte, R., Bell, R., Catton, C., Chabot, P., Wunder, J., Hammond, A., Benk, V., & Kandel, R. (2005). Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiotherapy and oncology*, *75*(1), 48-53.
- Davis, A. M., Kandel, R. A., Wunder, J. S., Unger, R., Meer, J., O'Sullivan, B., Catton, C. N., & Bell, R. S. (1997). The impact of residual disease on local recurrence in patients treated by initial unplanned resection for soft tissue sarcoma of the extremity. *Journal of surgical oncology*, *66*(2), 81-87.
- Dirksen, U., Brennan, B., Le Deley, M. C., Cozic, N., van den Berg, H., Bhadri, V., Brichard, B., Claude, L., Craft, A., Amler, S., Gaspar, N., Gelderblom, H., Goldsby, R., Gorlick, R., Grier, H. E., Guinbretiere, J. M., Hauser, P., Hjorth, L., Janeway, K., Juergens, H., Judson, I., Krailo, M., Kruseova, J., Kuehne, T., Ladenstein, R., Lervat, C., Lessnick, S. L., Lewis, I., Linassier, C., Marec-Berard, P., Marina, N., Morland, B., Pacquement, H., Paulussen, M.,

- Randall, R. L., Ranft, A., Le Teuff, G., Wheatley, K., Whelan, J., Womer, R., Oberlin, O., & Hawkins, D. S. (2019). High-Dose Chemotherapy Compared With Standard Chemotherapy and Lung Radiation in Ewing Sarcoma With Pulmonary Metastases: Results of the European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups, 99 Trial and EWING 2008. *J Clin Oncol*, *37*(34), 3192-3202. doi:10.1200/jco.19.00915
- Dürr, H. R., Bakhshai, Y., Rechl, H., & Tunn, P. U. (2014). [Resection margins in bone tumors: what is adequate?]. *Unfallchirurg*, *117*(7), 593-599. doi:10.1007/s00113-013-2475-1
- Dürr, H. R., Rauh, J., Baur-Melnyk, A., Knosel, T., Lindner, L., Roeder, F., Jansson, V., & Klein, A. (2018). Myxoid liposarcoma: local relapse and metastatic pattern in 43 patients. *BMC Cancer*, *18*(1), 304. doi:10.1186/s12885-018-4226-8
- Edge, S. B., & Compton, C. C. (2010). The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*, *17*(6), 1471-1474.
- Eilber, F. C., Rosen, G., Nelson, S. D., Selch, M., Dorey, F., Eckardt, J., & Eilber, F. R. (2003). High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Ann Surg*, *237*(2), 218-226. doi:10.1097/01.Sla.0000048448.56448.70
- Endo, M., Setsu, N., Fujiwara, T., Ishii, T., Nakagawa, M., Yahiro, K., Kimura, A., Shimada, E., Nakashima, Y., & Matsumoto, Y. (2019). Diagnosis and Management of Subcutaneous Soft Tissue Sarcoma. *Curr Treat Options Oncol*, *20*(7), 54. doi:10.1007/s11864-019-0656-z
- Enneking, Spanier, S. S., & Malawer, M. M. (1981). The effect of the Anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer*, *47*(5), 1005-1022.
- Enneking, W. F., Spanier, S. S., & Malawer, M. M. (1981). The effect of the Anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer*, *47*(5), 1005-1022.
- Erlemann, R. (2010). MRI morphology of bone tumors and tumor-like lesions. *Der Radiologe*, *50*(1), 61-80; quiz 81.
- Fiore, M., Casali, P. G., Miceli, R., Mariani, L., Bertulli, R., Lozza, L., Collini, P., Olmi, P., Mussi, C., & Gronchi, A. (2006). Prognostic effect of re-excision in adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol*, *13*(1), 110-117. doi:10.1245/aso.2006.03.030
- Fiore, M., Casali, P. G., Miceli, R., Mariani, L., Bertulli, R., Lozza, L., Collini, P., Olmi, P., Mussi, C., & Gronchi, A. (2006). Prognostic effect of re-excision in adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol*, *13*(1), 110-117.
- Fiorenza, F., Abudu, A., Grimer, R. J., Carter, S. R., Tillman, R. M., Ayoub, K., Mangham, D. C., & Davies, A. M. (2002). Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. *J Bone Joint Surg Br*, *84*(1), 93-99.
- Fletcher, C., Baldini, E., Blay, J., Gronchi, A., Lazar, A., Messiou, C., Pollock, R., & Singer, S. (2020). Soft tissue tumors: Introduction. *WHO Classification of Tumours. Soft Tissue and Bone Tumours, 5th ed.; The WHO Classification of Tumours Editorial Board, Ed*, 1-12.
- Flugstad, D. L., Wilke, C. P., McNutt, M. A., Welk, R. A., Hart, M. J., & McQuinn, W. C. (1999). Importance of surgical resection in the successful management of soft tissue sarcoma. *Arch Surg*, *134*(8), 856-861; discussion 861-852.
- Fong, Y., Coit, D. G., Woodruff, J. M., & Brennan, M. F. (1993). Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Annals of surgery*, *217*(1), 72.
- Freyschmidt, J., & Ostertag, H. (1988). Knochentumoren. In *Knochentumoren* (pp. 77-84): Springer.
- Freyschmidt, J., & Ostertag, H. (2010). *Knochentumoren*: Springer.

- Gerner, R. E., Moore, G. E., & Pickren, J. W. (1975). Soft tissue sarcomas. *Ann Surg*, 181(6), 803-808.
- Gibbs, C. P., Peabody, T. D., Mundt, A. J., Montag, A. G., & Simon, M. A. (1997). Oncological outcomes of operative treatment of subcutaneous soft-tissue sarcomas of the extremities. *J Bone Joint Surg Am*, 79(6), 888-897.
- Giuliano, A. E., & Eilber, F. R. (1985). The rationale for planned reoperation after unplanned total excision of soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol*, 3(10), 1344-1348.
- Goldblum, J. R., Weiss, S. W., & Folpe, A. L. (2013). *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*: Elsevier Health Sciences.
- Goodlad, J. R., Fletcher, C. D., & Smith, M. A. (1996). 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), 658-661.
- Gösling, T., Probst, C., Länger, F., Rosenthal, H., Brunner, U., & Krettek, C. (2010). Diagnostik und Therapie primärer Knochentumoren. *Der Chirurg*, 81(7), 657-680.
- Greene, F. L., Balch, C. M., Fleming, I. D., Fritz, A., Haller, D. G., Morrow, M., & Page, D. L. (2002). *AJCC cancer staging handbook: TNM classification of malignant tumors*: Springer Science & Business Media.
- Greenspan, A., Jundt, G., & Remagen, W. (2007). *Differential diagnosis in orthopaedic oncology*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Griffith, J., Chan, D., Kumta, S., Chow, L., & Ahuja, A. (2004). Does Doppler analysis of musculoskeletal soft-tissue tumours help predict tumour malignancy? *Clinical radiology*, 59(4), 369-375.
- Gronchi, A., Miceli, R., Fiore, M., Collini, P., Lozza, L., Grosso, F., Mariani, L., & Casali, P. G. (2007). Extremity soft tissue sarcoma: adding to the prognostic meaning of local failure. *Ann Surg Oncol*, 14(5), 1583-1590. doi:10.1245/s10434-006-9325-0
- Group TEESNW. (2012). Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 23 Suppl 7, vii100-109. doi:10.1093/annonc/mds254
- Gustafson, Dreinhofer, K. E., & Rydholm, A. (1994). Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center: a comparison of quality of surgery in 375 patients. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 65(1), 47-50.
- Gustafson, P., Dreinhofer, K. E., & Rydholm, A. (1994). Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center: a comparison of quality of surgery in 375 patients. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 65(1), 47-50.
- Gustafson, P., Dreinhofer, K. E., & Rydholm, A. (1994). Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients. *Acta Orthop Scand*, 65(1), 47-50.
- Gustafson, P., Rööser, B., & Rydholm, A. (1991). Is local recurrence of minor importance for metastases in soft tissue sarcoma? *Cancer*, 67(8), 2083-2086.
- Han, I., Kang, H. G., Kang, S. C., Choi, J. R., & Kim, H.-S. (2011). Does delayed reexcision affect outcome after unplanned excision for soft tissue sarcoma? *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 469(3), 877-883.
- Hanasilo, C. E., Casadei, M. S., Auletta, L., Amstalden, E. M., Matte, S. R., & Etchebehere, M. (2014). Comparative study of planned and unplanned excisions for the treatment of soft tissue sarcoma of the extremities. *Clinics (Sao Paulo)*, 69(9), 579-584.
- Hoeber, I., Spillane, A. J., Fisher, C., & Thomas, J. M. (2001). Accuracy of biopsy techniques for limb and limb girdle soft tissue tumors. *Ann Surg Oncol*, 8(1), 80-87.

- Honore, C., Meeus, P., Stoeckle, E., & Bonvalot, S. (2015). Soft tissue sarcoma in France in 2015: Epidemiology, classification and organization of clinical care. *J Visc Surg*, *152*(4), 223-230.
- Hoshi, M., Ieguchi, M., Takami, M., Aono, M., Taguchi, S., Kuroda, T., & Takaoka, K. (2008). Clinical problems after initial unplanned resection of sarcoma. *Jpn J Clin Oncol*, *38*(10), 701-709.
- Jeon, D. G., Lee, S. Y., & Kim, J. W. (2006). Bone primary sarcomas undergone unplanned intralesional procedures—the possibility of limb salvage and their oncologic results. *Journal of surgical oncology*, *94*(7), 592-598.
- Johnson, Smith, G., Dramis, A., & Grimer, R. J. (2008). Delays in referral of soft tissue sarcomas. *Sarcoma*, *2008*, 378574. doi:10.1155/2008/378574
- Johnson, C. J., Pynsent, P. B., & Grimer, R. J. (2001). Clinical features of soft tissue sarcomas. *Ann R Coll Surg Engl*, *83*(3), 203-205.
- Kelm, J., Ahlhelm, F., Engel, C., & Duchow, J. (2001). Synovial sarcoma diagnosed after a sports injury. *Am J Sports Med*, *29*(3), 367-369. doi:10.1177/03635465010290031901
- Kepka, L., Suit, H. D., Goldberg, S. I., Rosenberg, A. E., Gebhardt, M. C., Hornicek, F. J., & DeLaney, T. F. (2005). Results of radiation therapy performed after unplanned surgery (without re-excision) for soft tissue sarcomas. *Journal of surgical oncology*, *92*(1), 39-45.
- Kim, M. S., Lee, S. Y., Cho, W. H., Song, W. S., Koh, J. S., Lee, J. A., Yoo, J. Y., Shin, D. S., & Jeon, D. G. (2009). Prognostic effect of inadvertent curettage without treatment delay in osteosarcoma. *J Surg Oncol*, *100*(6), 484-487. doi:10.1002/jso.21371
- Kirchner, T., Nüssler, V., Combs, S. E., Gschwend, J. E., Gradinger, R., Engel, J., Heinemann, V., & Herschbach, P. (2016). Tumorzentrum München. Jahrbuch 2016. In: München: Agileum Verlag.
- Kleinbaum, D. G., & Klein, M. (2012). *Survival analysis: a self-learning text* (Vol. 3): Springer.
- Knebel, C., Lenze, U., & von Eisenhart-Rothe, R. (2020). Diagnostik und Therapie von Weichgewebssarkomen. *Onkologie up2date*, *2*(03), 239-253.
- Koulaxouzidis, G., Schwarzkopf, E., Bannasch, H., & Stark, G. B. (2015a). Is revisional surgery mandatory when an unexpected sarcoma diagnosis is made following primary surgery? *World J Surg Oncol*, *13*, 306. doi:10.1186/s12957-015-0719-y
- Koulaxouzidis, G., Schwarzkopf, E., Bannasch, H., & Stark, G. B. (2015b). Is revisional surgery mandatory when an unexpected sarcoma diagnosis is made following primary surgery? *World J Surg Oncol*, *13*.
- Leithner, A., & Windhager, R. (2007). Bone and soft tissue tumors: diagnostic principles. *Wien Med Wochenschrift*, *157*(1-2), 21-26.
- Levine, E. A. (1999). *Prognostic factors in soft tissue sarcoma*. Paper presented at the Seminars in surgical oncology.
- Lewis, J. J., Leung, D., Espat, J., Woodruff, J. M., & Brennan, M. F. (2000). Effect of re-resection in extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg*, *231*(5), 655-663.
- Lorigan, P., Verweij, J., Papai, Z., Rodenhuis, S., Le Cesne, A., Leahy, M. G., Radford, J. A., Van Glabbeke, M. M., Kirkpatrick, A., & Hogendoorn, P. C. (2007). Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, *25*(21), 3144-3150.
- Ludin, M. (1934). Knochensarkom nach experimenteller Röntgenbestrahlung. *Acta Radiologica*, *15*(4-5), 553-556.

- Mankin, H. J., Lange, T. A., & Spanier, S. (1982). The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *JBJS*, *64*(8), 1121-1127.
- Mankin, H. J., Mankin, C. J., & Simon, M. A. (1996). The hazards of the biopsy, revisited. For the members of the Musculoskeletal Tumor Society. *JBJS*, *78*(5), 656-663.
- Manoso, M. W., Frassica, D. A., Deune, E., & Frassica, F. J. (2005). Outcomes of re-excision after unplanned excisions of soft-tissue sarcomas. *Journal of surgical oncology*, *91*(3), 153-158.
- Meister, P., Konrad, E., & Stolz, S. (1981). Extraskelletal osteosarcoma. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, *98*(4), 311-314.
- Niewald, M., Fleckenstein, J., Licht, N., Bleuzen, C., & Ruebe, C. (2009). Intraoperative radiotherapy (IORT) combined with external beam radiotherapy (EBRT) for soft-tissue sarcomas--a retrospective evaluation of the Homburg experience in the years 1995-2007. *Radiat Oncol*, *4*, 32. doi:10.1186/1748-717x-4-32
- Noria, S., Davis, A., Kandel, R., Levesque, J., O'Sullivan, B., Wunder, J., & Bell, R. (1996). Residual disease following unplanned excision of soft-tissue sarcoma of an extremity. *J Bone Joint Surg Am*, *78*(5), 650-655.
- O'Sullivan, B., Davis, A. M., Turcotte, R., Bell, R., Catton, C., Chabot, P., Wunder, J., Kandel, R., Goddard, K., Sadura, A., Pater, J., & Zee, B. (2002). Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*, *359*(9325), 2235-2241.
- Oda, Y., Yamamoto, H., Kohashi, K., Yamada, Y., Iura, K., Ishii, T., Maekawa, A., & Bekki, H. (2017). Soft tissue sarcomas: From a morphological to a molecular biological approach. *Pathol Int*, *67*(9), 435-446. doi:10.1111/pin.12565
- Ogose, A., Hotta, T., Yamamura, S., Shioya, Y., & Yazawa, T. (1998). Extraskelletal Ewing's sarcoma mimicking traumatic hematoma. *Arch Orthop Trauma Surg*, *118*(3), 172-173.
- Panotopoulos, J., Funovics, P., & Windhager, R. (2014). Weichteilsarkome. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*, *152*(03), 277-292.
- Pasquali, S., Pizzamiglio, S., Touati, N., Litiere, S., Marreaud, S., Kasper, B., Gelderblom, H., Stacchiotti, S., Verderio, P., & Casali, P. G. (2018). Prognostic stratification using the nomogram sarculator and its impact on study results in a randomized controlled trial (RCT) for localized soft tissue sarcomas (STS): A secondary analysis of the EORTC-STBSG 62931. In: American Society of Clinical Oncology.
- Peabody, T. D., Monson, D., Montag, A., Schell, M. J., Finn, H., & Simon, M. A. (1994). A comparison of the prognoses for deep and subcutaneous sarcomas of the extremities. *J Bone Joint Surg Am*, *76*(8), 1167-1173.
- Peiper, M., Knoefel, W., & Izbicki, J. (2004). The influence of residual tumor on local recurrence after unplanned resection of soft tissue sarcoma. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, *129*(5), 183-187.
- Peiper, M., Knoefel, W. T., & Izbicki, J. R. (2004). [The influence of residual tumor on local recurrence after unplanned resection of soft tissue sarcoma]. *Dtsch Med Wochenschr*, *129*(5), 183-187. doi:10.1055/s-2004-817665
- Pencavel, T. D., Strauss, D. C., Thomas, G. P., Thomas, J. M., & Hayes, A. J. (2010). Does the two-week rule pathway improve the diagnosis of soft tissue sarcoma? A retrospective review of referral patterns and outcomes over five years in a regional sarcoma centre. *Ann R Coll Surg Engl*, *92*(5), 417-421.
- Pisters, P. W., Harrison, L. B., Leung, D. H., Woodruff, J. M., Casper, E. S., & Brennan, M. F. (1996). Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in

- soft tissue sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 14(3), 859-868. doi:doi:10.1200/JCO.1996.14.3.859
- Potratz, J., Dirksen, U., Jurgens, H., & Craft, A. (2012). Ewing sarcoma: clinical state-of-the-art. *Pediatr Hematol Oncol*, 29(1), 1-11. doi:10.3109/08880018.2011.622034
- Potter, B. K., Adams, S. C., Pitcher, J. D., Jr., & Temple, H. T. (2008). Local recurrence of disease after unplanned excisions of high-grade soft tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res*, 466(12), 3093-3100. doi:10.1007/s11999-008-0529-4
- Qureshi, Y. A., Huddy, J. R., Miller, J. D., Strauss, D. C., Thomas, J. M., & Hayes, A. J. (2012). Unplanned excision of soft tissue sarcoma results in increased rates of local recurrence despite full further oncological treatment. *Ann Surg Oncol*, 19(3), 871-877. doi:10.1245/s10434-011-1876-z
- Rachbauer, F., Sztankay, A., Kreczy, A., Sununu, T., Bach, C., Nogler, M., Krismer, M., Eichberger, P., Schiestl, B., & Lukas, P. (2003). High-dose-rate intraoperative brachytherapy (IOHDR) using flab technique in the treatment of soft tissue sarcomas. *Strahlenther Onkol*, 179(7), 480-485. doi:10.1007/s00066-003-1063-7
- Rechl, H., Kirchhoff, C., Wörtler, K., Lenze, U., Töpfer, A., & von Eisenhart-Rothe, R. (2011). Diagnosis of malignant bone and soft tissue tumors. *Der Orthopäde*, 40(10), 931-941.
- Rehders, A., Stoecklein, N., Poremba, C., Alexander, A., Knoefel, W., & Peiper, M. (2009). Reexcision of soft tissue sarcoma: sufficient local control but increased rate of metastasis. *World journal of surgery*, 33(12), 2599-2605.
- Reitan, J. B., Kaalhus, O., Brennhovd, I. O., Sager, E. M., Stenwig, A. E., & Talle, K. (1985). Prognostic factors in liposarcoma. *Cancer*, 55(10), 2482-2490.
- Roeder, F., & Krempien, R. (2017). Intraoperative radiation therapy (IORT) in soft-tissue sarcoma. *Radiat Oncol*, 12(1), 20. doi:10.1186/s13014-016-0751-2
- Rosenberg, S., Kent, H., Costa, J., Webber, B., Young, R., Chabner, B., Baker, A., Brennan, M., Chretien, P., & Cohen, M. (1978). Prospective randomized evaluation of the role of limb-sparing surgery, radiation therapy, and adjuvant chemoimmunotherapy in the treatment of adult soft-tissue sarcomas. *Surgery*, 84(1), 62-69.
- Rougraff, B. T., Davis, K., & Cudahy, T. (2005). The impact of previous surgical manipulation of subcutaneous sarcoma on oncologic outcome. *Clin Orthop Relat Res*, 438, 85-91.
- Rydholm, A., Gustafson, P., Rooser, B., Willen, H., & Berg, N. O. (1991). Subcutaneous sarcoma. A population-based study of 129 patients. *J Bone Joint Surg Br*, 73(4), 662-667.
- Sawamura, C., Matsumoto, S., Shimoji, T., Tanizawa, T., & Ae, K. (2012). What are risk factors for local recurrence of deep high-grade soft-tissue sarcomas? *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 470(3), 700-705.
- Scheele, C., Lenze, U., & von Eisenhart-Rothe, R. (2021). Primär maligne Knochentumoren am Kniegelenk. *Knie Journal*, 3(3), 185-195.
- Schlag, P., Hartmann, J., & Budach, V. (2011). Weichgewebetumoren: Interdisziplinäres Management. In (pp. 23-35): Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Shiu, M. H., Castro, E. B., Hajdu, S. I., & Fortner, J. G. (1975). Surgical treatment of 297 soft tissue sarcomas of the lower extremity. *Ann Surg*, 182(5), 597-602.
- Sindelar, W. F., Kinsella, T. J., Chen, P. W., DeLaney, T. F., Tepper, J. E., Rosenberg, S. A., & Glatstein, E. (1993). Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg*, 128(4), 402-410.
- Singer, S., Corson, J. M., Gonin, R., Labow, B., & Eberlein, T. J. (1994). Prognostic factors predictive of survival and local recurrence for extremity soft tissue sarcoma. *Annals of surgery*, 219(2), 165.

- Smeland, S., Bielack, S. S., Whelan, J., Bernstein, M., Hogendoorn, P., Krailo, M. D., Gorlick, R., Janeway, K. A., Ingleby, F. C., Anninga, J., Antal, I., Arndt, C., Brown, K. L. B., Butterfass-Bahloul, T., Calaminus, G., Capra, M., Dhooge, C., Eriksson, M., Flanagan, A. M., Friedel, G., Gebhardt, M. C., Gelderblom, H., Goldsby, R., Grier, H. E., Grimer, R., Hawkins, D. S., Hecker-Nolting, S., Sundby Hall, K., Isakoff, M. S., Jovic, G., Kühne, T., Kager, L., von Kalle, T., Kabickova, E., Lang, S., Lau, C. C., Leavey, P. J., Lessnick, S. L., Mascarenhas, L., Mayer-Steinacker, R., Meyers, P. A., Nagarajan, R., Randall, R. L., Reichardt, P., Renard, M., Rechnitzer, C., Schwartz, C. L., Strauss, S., Teot, L., Timmermann, B., Sydes, M. R., & Marina, N. (2019). Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur J Cancer*, *109*, 36-50. doi:10.1016/j.ejca.2018.11.027
- Sobin, L. H., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (2011). *TNM classification of malignant tumours*: John Wiley & Sons.
- Stojadinovic, A., Leung, D. H., Hoos, A., Jaques, D. P., Lewis, J. J., & Brennan, M. F. (2002). Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg*, *235*(3), 424-434.
- Stotter, A. T., A'hern, R., Fisher, C., Mott, A., Fallowfield, M. E., & Westbury, G. (1990). The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma on metastasis and survival. *Cancer*, *65*(5), 1119-1129.
- Suit, H. D., & Spiro, I. (1994). Role of radiation in the management of adult patients with sarcoma of soft tissue. *Semin Surg Oncol*, *10*(5), 347-356.
- Thacker, M. M., Potter, B. K., Pitcher, J. D., & Temple, H. T. (2008). Soft tissue sarcomas of the foot and ankle: impact of unplanned excision, limb salvage, and multimodality therapy. *Foot & ankle international*, *29*(7), 690-698.
- Tonak, J., Gall, F., & Hermanek, P. (1986). Maligne Weichteiltumoren. In *Chirurgische Onkologie* (pp. 643-671): Springer.
- Tunn, P.-U., Kettelhack, C., & Dürr, H. R. (2009). Standardized approach to the treatment of adult soft tissue sarcoma of the extremities. In *Treatment of Bone and Soft Tissue Sarcomas* (pp. 211-228): Springer.
- Turc-Carel, C., Aurias, A., Mugneret, F., Lizard, S., Sidaner, I., Volk, C., Thiery, J. P., Olschwang, S., Philip, I., Berger, M. P., & et al. (1988). Chromosomes in Ewing's sarcoma. I. An evaluation of 85 cases of remarkable consistency of t(11;22)(q24;q12). *Cancer Genet Cytogenet*, *32*(2), 229-238.
- Umer, H. M., Umer, M., Qadir, I., Abbasi, N., & Masood, N. (2013). Impact of unplanned excision on prognosis of patients with extremity soft tissue sarcoma. *Sarcoma*, *2013*, 498604. doi:10.1155/2013/498604
- van der Wall, H., Palmer, A., & Murray, I. P. (1992). Bone scintigraphy of a liposarcoma presenting as a muscle hematoma. *Clin Nucl Med*, *17*(9), 743-744.
- Van Dyck, P., Gielen, J., Vanhoenacker, F., & De Schepper, A. (2006). General imaging strategy of soft tissue tumors. In *Imaging of Soft Tissue Tumors* (pp. 163-164): Springer.
- Van Geel, A. N., Eggermont, A. M., Hanssens, P. E., & Schmitz, P. I. (2003). Factors Influencing Prognosis After Initial Inadequate Excision (IIE) for Soft Tissue Sarcoma. *Sarcoma*, *7*(3-4), 159-165. doi:10.1080/13577140310001650321
- Venkatesan, M., Richards, C., McCulloch, T., Perks, A., Raurell, A., Ashford, R., & Service, E. M. S. (2012). Inadvertent surgical resection of soft tissue sarcomas. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, *38*(4), 346-351.

- Vieth, V., Krämer, J., Stehling, C., & Heindel, W. (2013). Knochentumoren aus der Sicht des Radiologen. *Der Onkologe*, 19(8), 635-641.
- von Eisenhart-Rothe, R., Toepfer, A., Salzmann, M., Schauwecker, J., Gollwitzer, H., & Rechl, H. (2011). Primär maligne Knochentumoren. *Der Orthopäde*, 40(12), 1121-1142.
- Wang, T. I., Wu, P. K., Chen, C. F., Chen, W. M., Yen, C. C., Hung, G. Y., Liu, C. L., & Chen, T. H. (2011). The prognosis of patients with primary osteosarcoma who have undergone unplanned therapy. *Jpn J Clin Oncol*, 41(11), 1244-1250. doi:10.1093/jjco/hyr138
- Ward, W. G., Rougraff, B., Quinn, R., Damron, T., O'connor, M. I., Turcotte, R. E., & Cline, M. (2007). Tumors masquerading as hematomas. *Clinical orthopaedics and related research*, 465, 232-240.
- Werner, M., Hauptmann, K., Lohmann, C. H., & Jundt, G. (2009). [Musculoskeletal tumors: significance of morphological diagnostics]. *Orthopade*, 38(6), 546-556. doi:10.1007/s00132-008-1395-1
- Windhager, R., Hovy, L., Prietzel, T., & Salis-Soglio, G. v. (2002). AWMF Leitlinie Weichteilsarkome der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie.
- Winkelmann, W. (1999). Extremitätenerhalt bei malignen Knochentumoren. *Dtsch Arztebl*, 96(19), 19.
- Wirbel, R., Feifel, G., & Mutschler, W. (1997). Weichteiltumore Teil 1 Epidemiologie, Klassifikation und Diagnostik. *Der Unfallchirurg*, 100(12), 970-978.
- Wirth, C. J., & Zichner, L. (2005). Orthopädie und Orthopädische Chirurgie: Tumoren, tumorähnliche Erkrankungen. In: Thieme, Stuttgart New York.
- Wittekind, C. (2016). *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*: John Wiley & Sons.
- Wong, C., Lam, Y., So, Y., Ngan, K., & Wong, K. (2004). Management of extremity soft tissue sarcoma after unplanned incomplete resection: experience of a regional musculoskeletal tumour centre. *Hong Kong Med J*, 10(2), 117-122.
- Wunder, J. S., Paulian, G., Huvos, A. G., Heller, G., Meyers, P. A., & Healey, J. H. (1998). The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. *JBJS*, 80(7), 1020-1033.
- Zagars, Ballo, M. T., Pisters, P. W., Pollock, R. E., Patel, S. R., & Benjamin, R. S. (2003a). Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: a retrospective comparative evaluation of disease outcome. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 56(2), 482-488.
- Zagars, Ballo, M. T., Pisters, P. W., Pollock, R. E., Patel, S. R., & Benjamin, R. S. (2003b). Surgical margins and resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy. *Cancer*, 97(10), 2544-2553. doi:10.1002/cncr.11367
- Zagars, G. K., & Ballo, M. T. (2003). Significance of dose in postoperative radiotherapy for soft tissue sarcoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 56(2), 473-481.
- Zagars, G. K., Ballo, M. T., Pisters, P. W., Pollock, R. E., Patel, S. R., & Benjamin, R. S. (2003). Surgical margins and resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy. *Cancer*, 97(10), 2544-2553. doi:10.1002/cncr.11367
- Zornig, C., Peiper, M., & Schroder, S. (1995). Re-excision of soft tissue sarcoma after inadequate initial operation. *British Journal of Surgery*, 82(2), 278-279.

7. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Rüdiger von Eisenhart-Rothe, für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, diese Arbeit an der Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie zu erstellen.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. Ulrich Lenze für die ausdauernde und kompetente Betreuung. Hervorheben möchte ich seine konstruktiven Korrekturen, welche wesentlich zur erfolgreichen Erstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

In besonderem Maße danke ich meinem Freund Dr. Eduardo Suero, der mich in der gesamten Zeit fortwährend ermutigt und aufgebaut hat.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen geliebten Eltern Kornelia und Anton Huber und meiner Schwester Sabrina Huber bedanken. Ohne ihre unermüdliche Unterstützung und Verständnis wäre weder die Erstellung dieser Arbeit noch mein bisheriger medizinischer Werdegang denkbar gewesen. Danke für alles.