

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Innere Medizin
(Tumorforschung)

Chemotherapie bei resektablen Weichteilsarkomen ausgewählter Subgruppen.
Eine retrospektive Single-Center Analyse

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
KatrIn Ölschläger
aus Pforzheim
2012

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. S. Bauer
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. B. Kremens

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juni 2013

Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Posterpräsentation

Katrin Ölschläger, Florian Grabellus, Rainer Schnell, Mareike Geffken, Mathias Hoiczky, Marit Ahrens, Lars Podleska, Georg Täger, Jürgen W. Treckmann, Christoph Pöttgen, Martin H. Schuler, Sebastian Bauer (2012): Chemotherapie bei resektablen Weichteilsarkomen mit komplexem Karyotyp – eine Single-Center Analyse. Posterpräsentation auf der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie, Stuttgart, 19.–23. Oktober (Posterpreis in der Kategorie „Sarkome und weitere Tumoren“).

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Inzidenz und Prävalenz	6
1.2	Ätiologie und prädisponierende Faktoren	7
1.3	Einteilung von Weichteilsarkomen	9
1.4	Diagnose, Grading und Staging von Weichteilsarkomen	11
1.5	Therapie von Weichteilsarkomen	14
1.5.1	Operation	14
1.5.2	Isolierte Extremitätenperfusion	14
1.5.3	Chemotherapie	15
1.5.4	Radiotherapie	16
1.6	Prognose von Weichteilsarkomen	17
1.7	Ziel der Arbeit	17
2	Patienten und Methoden	18
2.1	Patienten	18
2.1.1	Die Sarkomdatenbank	18
2.1.2	Die Auswahl des Studienkollektivs	19
2.2	Datenerhebung	22
2.2.1	Recherche von digitalisierten Patienteninformationen	22
2.2.2	Aktenrecherche	23
2.2.3	Aktualisierung des Patientenstatus	23
2.3	Methoden	26
2.3.1	Variablen	26
2.3.2	Statistische Analyse	31
3	Ergebnisse	32
3.1	Patientencharakteristik	32
3.2	Die Ereignisse Fernmetastase und Tod	40
3.2.1	Ereignis Fernmetastase	40
3.2.2	Ereignis Tod	42
3.3	Subgruppenanalysen	45
3.3.1	Geschlecht	45
3.3.2	Histologie	47
3.3.3	Tumorlokalisation	49
3.3.4	Tumorgröße	51

3.3.5	Dosisintensität Ifosfamid	54
3.3.6	Dosisintensität Doxorubicin	57
4	Diskussion	61
4.1	Neoadjuvante Chemotherapie bei Weichteilsarkomen	61
4.1.1	Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie	61
4.1.2	Vergleich der Ergebnisse zur neoadjuvanten Chemotherapie	63
4.2	Adjuvante Chemotherapie bei Weichteilsarkomen	67
4.2.1	Studien zur adjuvanten Chemotherapie	67
4.2.2	Vergleich der Ergebnisse zur adjuvanten Chemotherapie	69
4.2.3	Patientencharakteristik und Subgruppenanalysen	73
4.3	Schlussfolgerung	81
5	Zusammenfassung	82
	Literaturverzeichnis	83
	Abbildungsverzeichnis	90
	Tabellenverzeichnis	92
	Danksagung	93
	Lebenslauf	94

1 Einleitung

Weichteilsarkome sind seltene maligne Tumoren meso- oder ektodermalen Ursprungs. Die histologische Unterteilung erfolgt überwiegend nach der histologischen Ähnlichkeit oder histologischen Verwandtschaft mit unterschiedlichem Gewebe wie Muskulatur (Myosarkom) oder Fett (Liposarkom). Diesbezüglich werden mehr als 50 histologische Subtypen (Fletcher et al. 2002) definiert. Weichteilsarkome können überall im Körper und in jedem Alter auftreten.

Die Prognose von Weichteilsarkomen ist trotz lokaler Therapiemöglichkeiten wie Operation, Bestrahlung oder isolierter Extremitätenperfusion nach wie vor schlecht. Die systemische Therapie in Form einer Chemotherapie zur Verhinderung von Fernmetastasen und damit zur Verlängerung des Gesamtüberlebens wird bisher nicht standardisiert eingesetzt. Dies liegt vermutlich vor allem an der nicht eindeutigen Studienlage zur Chemotherapie bei Weichteilsarkomen. Dabei leiden diese Studien einerseits unter den – aufgrund der Seltenheit der Erkrankung – geringen Patientenzahlen und andererseits unter der ausgeprägten Heterogenität der Patientenpopulation hinsichtlich Histologie, Tumorlokalisierung und Krankheitsstadium.

In der vorliegenden Arbeit soll anhand eines weitgehend homogenen Patientenkollektivs in einer retrospektiven Analyse untersucht werden, ob sich eine Chemotherapie positiv auf die fernmetastasenfreie Zeit und auf das Gesamtüberleben auswirkt.

1.1 Inzidenz und Prävalenz

Weichteilsarkome sind mit einer Inzidenz von etwa 0,5 – 4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr eine sehr seltene maligne Erkrankung (Casali et al. 2009:132; Jemal et al. 2010).

Grundsätzlich können Weichteilsarkome unabhängig vom Geschlecht in jedem Alter und überall im Körper auftreten. Für die geschlechts-, alters- und lokalisationsabhängigen Inzidenzen ist jeweils vor allem der histologische Subtyp ausschlaggebend. So treten zwar Weichteilsarkome etwas häufiger bei Männern als bei Frauen auf, trotzdem besteht bei Leiomyosarkomen eine Dominanz des weiblichen Geschlechts (Miettinen 2010:2).

Hinsichtlich des Alters sind Weichteilsarkome für etwa 1% der malignen Tumoren im Erwachsenenalter und für ungefähr 15% der malignen Tumoren im Kindesalter verantwortlich (Brennan und Lewis 2002:7). Die Mehrheit der Weichteilsarkome im Erwachsenenalter treten bei Personen auf, die 50 Jahre oder älter sind (51,8%). 20% der Weichteilsarkome treten bei Personen zwischen 40 und 60 Jahren auf und ebenfalls 20% bei Personen jünger als 40 Jahre (Sandler und McClure-Barnes 2003:267). Manche

Subtypen sind dabei besonders häufig bei Kindern (z. B. embryonales Rhabdomyosarkom) oder jungen Erwachsenen (z. B. alveolares Rhabdomyosarkom, Synovialsarkom) zu finden (Miettinen 2010:3). Andere Subtypen wie undifferenzierte pleomorphe Sarkome bzw. maligne fibröse Histiocytozytome¹ treten hingegen eher im fortgeschrittenen Alter auf. Weichteilsarkome können zwar überall im Körper auftreten, trotzdem gibt es gehäufte Lokalisationen. Die am häufigsten betroffene Lokalisation ist die Extremität (50%), gefolgt vom Körperstamm und dem Retroperitoneum. Am seltensten treten Weichteilsarkome im Kopf- bzw. Halsbereich auf (Sandler und McClure-Barnes 2003:267).

Unter den mehr als 50 histologischen Subtypen sind die häufigsten Histologien das pleomorphe Sarkom, der gastrointestinale Stromatumor (GIST), das Liposarkom, das Leiomyosarkom, das Synovialsarkom und der maligne periphere Nervenscheidentumor (MPNST) (Coindre et al. 2001). Manche histologische Subtypen kommen in bestimmten Lokalisationen gehäuft vor. So treten Liposarkome und undifferenzierte pleomorphe Sarkome am häufigsten im Bereich der Extremität, gastrointestinale Stromatumoren, Leiomyosarkome eher im viszeralen Bereich und Liposarkome sowie Leiomyosarkome eher im retroperitonealen Bereich auf (Brennan and Lewis 2002:7ff.).

1.2 Ätiologie und prädisponierende Faktoren

Die meisten Weichteilsarkome treten sporadisch auf, dennoch sind einige genetische, physikalische und Umweltfaktoren identifiziert worden, die eine Erkrankung begünstigen können. Hierzu gehören (modifiziert nach Brennan und Lewis 2002:12):

- Genetische Prädisposition
 - Neurofibromatose
 - familiäre Polyposis coli
 - Li-Fraumeni-Syndrom
 - Retinoblastom
- Bestrahlung
- Lymphödeme
 - Stewart-Treves-Syndrom
- chemische Belastung
- virale Infektion
- Trauma.

¹„Undifferenzierte pleomorphe Sarkome“, „NOS“ („not otherwise specified“) und „maligne fibröse Histiocytozytome“ werden in der vorliegenden Arbeit aufgrund der neuen histologischen Klassifikation synonym verwendet (siehe Kapitel 1.3).

Unter einer genetischen Prädisposition für Weichteilsarkome werden Syndrome wie die Neurofibromatose, die familiäre Polyposis coli, das Li-Fraumeni-Syndrom und das Retinoblastom zusammengefasst. Dabei spielen vor allem Veränderungen im NF-1-Gen, APC-Gen, p53-Gen, RB-1-Gen sowie genetische Mutationen in pluripotenten mesenchymalen Stammzellen eine Rolle (Latres et al. 1994). So zeigt sich bei Patienten² mit einem Li-Fraumeni-Syndrom ein gehäuftes Auftreten von Keimbahnmutationen im Protein p53 (Zahm und Fraumeni 1997). Dies hat nicht nur ein gehäuftes Auftreten von Weichteilsarkomen, sondern auch von 16 zusätzlichen Krebsarten wie Brustkrebs, Lungenkrebs, Hautkrebs, Leukämie, Pankreaskrebs sowie Hirntumoren zur Folge (Li und Fraumeni 1982).

Bestrahlungsinduzierte Weichteilsarkome durch therapeutische Bestrahlung treten nur bei einer sehr kleinen Anzahl von Patienten (<1%) mit einer Latenzzeit von 5–10 Jahren auf. Meist sind Frauen betroffen, die wegen eines Mammakarzinoms bestrahlt wurden (Miettinen 2010:3). Das durch eine Bestrahlung am häufigsten vorkommende Weichteilsarkom mit ca. 70% stellt das pleomorphe undifferenzierte Sarkom dar. Die meisten bestrahlungsassoziierten Weichteilsarkome sind hochmaligne Tumoren und werden oft erst in einem fortgeschrittenem Stadium entdeckt (Weiss und Goldblum 2008:2).

Chronische Lymphödeme führen zu vermehrtem Auftreten von Lymphangiosarkomen. Dabei treten Lymphödeme der oberen Extremität häufig nach Mastektomie auf (Stewart und Treves 1948), während Weichteilsarkome der unteren Extremität gehäuft bei Patienten mit kongenitalem Lymphödem bzw. Lymphödem aufgrund einer Filariasis auftreten (Muller et al. 1987). Auch Patienten mit chronischem Lymphödem, wie beispielsweise beim Stewart-Treves-Syndrom, besitzen ein erhöhtes Risiko, ein Weichteilsarkom in der betroffenen Extremität zu entwickeln (Stewart und Treves 1948).

Hinsichtlich des Zusammenhangs von chemischen Belastungen und der Entstehung eines Weichteilsarkoms gibt es Vermutungen, dass Industriegifte wie Vinylchlorid, Phenoxyessigsäure-Herbizide, Chlorphenole und Dioxine eine Erkrankung begünstigen (Froehner und Wirth 2001).

Neben den bereits benannten Faktoren gibt es auch einige Assoziationen zu viralen Infektionen. Dabei nutzen onkogene Viren die Möglichkeit, neues genetisches Material in die Zellen zu schleusen. So führt eine Infektion des Epstein-Barr-Virus bei AIDS-Patienten aufgrund ihrer Immunodefizienz gehäuft zu Leiomyosarkomen (McClain et al. 1995; Hsu und Glaser 2000) und das humane Herpesvirus Typ 8 (HHV-8) begünstigt die Entwicklung von Kaposi-Sarkomen (Boshoff und Chang 2001).

Vor allem bei Patienten mit Sarkomen der Extremitäten wird oft ein vorausgegangenes

²„Patienten“ bezeichnet im folgenden Text gleichermaßen männliche als auch weibliche Patienten.

Trauma beschrieben. Zwar wird eine chronische Entzündung als Risikofaktor angesehen, dennoch ist das Intervall zwischen Trauma und Auftreten eines Sarkoms meist zu kurz, um einen kausalen Zusammenhang begründen zu können (Brennan and Lewis 2002:16).

1.3 Einteilung von Weichteilsarkomen

Weichteilsarkome sind eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren mit unterschiedlicher histologischer, zytologischer und molekularer Ausprägung. Insgesamt sind mehr als 50 histologische Subtypen bekannt. Die histologische Klassifikation der Weichteilsarkome erfolgt derzeit nach der Einteilung der World Health Organization (WHO) aus dem Jahre 2002 (Fletcher et. al. 2002).³ Eine Einteilung der Weichteilsarkome nach dieser Klassifikation zeigt die Tabelle 1. Dabei erfolgt die Einteilung der Tumoren nach ihrer Ähnlichkeit zu Normalgewebe. So umfasst die WHO-Klassifikation adipozytische, fibroblastisch/myofibroblastische, so genannte fibrohistiozytische, glatt- und skelettmuskuläre, perizytische, vaskuläre und chondroossäre Tumoren. Tumoren, für die kein vergleichbares Normalgewebe existiert, werden als Tumoren mit ungewisser Differenzierung zusammengefasst (Katenkamp und Katenkamp 2009:189).

Eine andere Einteilung der Weichteilsarkome basiert auf Untersuchungen wiederkehrender genetischer Veränderungen. Während etwa 30% der Weichteilsarkome einfache Karyotypen mit spezifischen Aberrationen haben, weist ein Großteil der Weichteilsarkome einen komplexen Karyotyp mit zahlreichen chromosomalen Verlusten oder Gewinnen auf (Antonescu 2006). Zu den Weichteilsarkome mit einfachem Karyotyp gehören beispielsweise das Ewing-Sarkom, der primitive neuroektodermale Tumor (PNET), myxoide und rundzellige Liposarkome oder das kongenitale Fibrosarkom (Antonescu 2006:15). Zur Gruppe der Weichteilsarkome mit komplexem Karyotyp gehören u.a. adulte undifferenzierte spindelzellige und pleomorphe Sarkome wie z.B. Leiomyosarkome, adulte Fibrosarkome, Myxofibrosarkome, maligne periphere Nervenscheidentumore (MPNST), pleomorphe Rhabdomyosarkome und high-grade Liposarkome (Antonescu 2006:19; Guillou/Aurias 2010).

Weder die histologische noch die genetische Einteilung der Weichteilsarkome ist allerdings für die folgende therapeutische Entscheidung und die Prognose der Erkrankung ausreichend. Aus diesem Grund wird die histologische Klassifizierung um die Information „Grading“ und „Staging“ des Tumors erweitert.

³Die WHO-Klassifikation von 2002 wurde inzwischen teilweise modifiziert. So werden mittlerweile „maligne fibröse Histiozytome“ aufgrund immunohistochemischer Analyse bzw. molekularer Marker in die Gruppe der „undifferenzierten pleomorphen Sarkome“ eingeteilt (Fletcher 2006).

Tabelle 1: Einteilung der Weichteilsarkome nach der WHO-Klassifikation (2002)

Adipozytische Tumoren	gut differenziertes Liposarkom entdifferenziertes Liposarkom myxoides Liposarkom pleomorphes Liposarkom Liposarkom vom gemischten Typ
Fibroblastische/ myofibroblastische Tumoren	low-grade myofibroblastisches Sarkom myxoinflammatorisch-fibroblastisches Sarkom infantiles Fibrosarkom adultes Fibrosarkom Myxofibrosarkom low-grade fibromyxoides Sarkom sklerosierendes epitheloides Fibrosarkom
Fibrohistiozytische Tumoren	undifferenziertes pleomorphes high-grade Sarkom (ehemals pleomorphes MFH) undifferenziertes pleomorphes Sarkom mit Riesenzellen undifferenziertes pleomorphes Sarkom mit prominenter Inflammation
Tumoren der glatten Muskulatur	Leiomyosarkom
Tumoren der Skelettmuskulatur	Rhabdomyosarkom alveoläres Rhabdomyosarkom pleomorphes Rhabdomyosarkom
Tumoren der Gefäße	Kaposi-Sarkom Angiosarkom
nicht-klassifizierte Tumoren	Synovialsarkom epitheloides Sarkom Alveolarzellsarkom Klarzellsarkom extraskellettales myxoides Chondrosarkom Intimasarkom
Sonstige Tumoren	gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

1.4 Diagnose, Grading und Staging von Weichteilsarkomen

Weichteilsarkome verlaufen meist symptomarm und sind im Anfangsstadium oft nicht von gutartigen Veränderungen zu unterscheiden. Erst durch die rasche Größenzunahme entstehen häufig Verdrängungen der umliegenden Strukturen und damit zunehmend Schmerzen, Schwellungen, Lymphödeme oder Parästhesien. Allerdings gibt etwa nur ein Drittel der Patienten Schmerzen oder Schwellung in Tumornähe an (Sandler und McClure-Barnes 2003:268). Die Größe des Tumors bei Erstdiagnose variiert stark mit seiner Lokalisation. Tumoren der distalen Extremitäten und des Kopf- bzw. Halsbereiches sind meist kleiner, weil sie durch ihre eher oberflächliche Lokalisation früher entdeckt werden als Tumoren der proximalen Extremität oder des Retroperitoneums (Clark et al. 2005).

Die Diagnose wird durch eine umfassende multidisziplinäre Konsultation gestellt. Dazu gehört eine Anamnese, eine klinische Untersuchung, ein aktuelles Labor sowie bildgebende Verfahren wie Röntgen, Ultraschall, MRT und/oder CT. Zusätzlich ist zu einer sicheren Diagnose nach Abschluss der nicht-invasiven Diagnostik die Indikation zur Gewebsbiopsie gegeben. Diese wird mittels bildgeführter Core- oder Nadelbiopsie, Inzisionsbiopsie, Feinnadelaspirationsbiopsie oder in wenigen Fällen als Exzisionsbiopsie durchgeführt und im Anschluss einer histopathologischen Begutachtung unterzogen.

Teil der histopathologischen Begutachtung stellt das Grading bzw. der Malignitätsgrad des Tumors dar. Hierfür wurde das traditionelle AJCC (American Joint Committee on Cancer) und das NCI (United States National Cancer Institute) Grading-System durch das FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) Grading nach Trojani et al. (1984) ersetzt. Das FNCLCC-Grading beinhaltet folgende drei Parameter: Zelldifferenzierung, Mitoserate und Vorhandensein von Nekrosen. Jedem Parameter werden je nach Ausprägung entsprechende Punktzahlen vergeben: Differenzierung (1-3), Mitoseaktivität (1-3) und Nekrosefaktor (0-2). Die Summe der Punktzahlen der einzelnen Parameter ergibt eines von drei möglichen Gradings (G 1–3). Dabei entspricht Grading 1 den Punktzahlen 2 oder 3, Grading 2 den Punktzahlen 4 oder 5 und Grading 3 den Punktzahlen 6, 7 oder 8 (siehe AJCC 2010:293f.). Je niedriger das Grading ausfällt, desto differenzierter und somit ähnlicher zu Normalgewebe ist der Tumor. Eine Übersicht über das FNCLCC-Grading-System, sowie die Definition der einzelnen Parameter zeigt Tabelle 2.

Das histopathologische Grading wird in die Stadienbeurteilung miteinbezogen. Die Grundlage der Stadienklassifikation stellt das TNM-System nach der „Union Internationale Contre le Cancer (UICC)“ dar, welches in das „American Joint Committee on Cancer Staging System (AJCCS)“ integriert wurde. Das TNM-System enthält die

Tabelle 2: FNCLCC-Grading-System – Definition der einzelnen Parameter

Differenzierung	Score 1	Sarkome, die normalem adultem mesenchymalem Gewebe ähneln (z. B. low-grade Leiomyosarkome)
	Score 2	Sarkome, bei denen die histologische Typisierung sicher ist (z. B. myxoide Liposarkome)
	Score 3	embryonale und undifferenzierte Sarkome, nicht klassifizierbare Sarkome, Synovialsarkome, Osteosarkome, PNET ^a
Mitose	Score 1	0–9 Mitosen pro 10 HPF ^b
	Score 2	10–19 Mitosen pro 10 HPF
	Score 3	≥20 Mitosen pro 10 HPF
Nekrose	Score 0	keine Nekrose
	Score 1	<50% Tumornekrose
	Score 2	≥50% Tumornekrose
Grading	Grading 1	Gesamtsumme 2, 3
	Grading 2	Gesamtsumme 4, 5
	Grading 3	Gesamtsumme 6, 7, 8

modifiziert nach Coindre et al. 1986

^a PNET = primitiver neuroektodermaler Tumor

^b HPF = High Power Field (0.1734 mm²)

Evaluation des Tumors nach Größe, Lokalisationstiefe, Absiedelungen in regionale Lymphknoten oder fern vom Primärtumor und Differenzierungsgrad (siehe Tabelle 3). Dabei entspricht „T“ der Größe und das Suffix „a“ bzw. „b“ der Lokalisationstiefe des Primärtumors. T0 bedeutet, dass kein Tumor vorhanden ist, T1 entspricht einem Tumor kleiner 5 cm und T2 einem Tumor größer als 5 cm. Im Falle einer oberflächlichen (superfaszialen) Lokalisation wird das Suffix „a“, im Falle einer tiefen (subfaszialen) Lokalisation das Suffix „b“ angefügt. Als superfaszial gilt die Lage eines Tumors, wenn er oberhalb der muskulären Faszie der Stamm- oder Extremitätenmuskulatur gelegen ist. Als subfaszial gelten Tumoren unterhalb der muskulären Faszie der Stamm- oder Extremitätenmuskulatur. Ebenfalls als tiefe Tumoren werden Tumoren des Kopf- bzw. Halsbereiches und jeder intrathorakal, intraabdominell oder retroperitoneal lokalisierte Tumor bezeichnet (AJCC 2010:293). „N“ bezeichnet das Vorhandensein (N1) bzw. das Fehlen (N0) von Lymphknotenmetastasen und „M“ das Vorhandensein (M1) bzw. das Fehlen (M0) von Fernmetastasen. „G“ beinhaltet den Differenzierungsgrad des Tumors, der die Ausprägungen gut (G1), mäßig (G2) und schlecht differenziert bzw. undifferenziert (G3) annehmen kann. Um das entsprechende Stadium der Erkrankung festlegen zu können, wird das TNM-Stadium mit dem dreigradigen FNCLCC-System kombiniert (eine Übersicht gibt Tabelle 4).

Tabelle 3: TNM-Klassifikation nach UICC 1997

T	0	kein Primärtumor
	1	Tumor < 5cm
	1a	oberflächliche (superfasziale) Lokalisation
	1b	tiefe (subfasziale) Lokalisation
	2	Tumor > 5cm
	2a	oberflächliche (superfasziale) Lokalisation
	2b	tiefe (subfasziale) Lokalisation
N	0	kein Lymphknotenbefall
	1	Befall regionaler Lymphknoten
M	0	keine Fernmetastasen
	1	Fernmetastasen
G	1	gut differenziert
	2	mäßig differenziert
	3	schlecht differenziert bzw. undifferenziert

Tabelle 4: AJCC-Stadien (2010)

Stadium IA	T1a	N0, NX	M0	niedriggradig
	T1b	N0, NX	M0	niedriggradig
Stadium IB	T2a	N0, NX	M0	niedriggradig
	T2b	N0, NX	M0	niedriggradig
Stadium IIA	T1a	N0, NX	M0	hochgradig
	T1b	N0, NX	M0	hochgradig
Stadium IIB	T2a	N0, NX	M0	hochgradig
Stadium III	T2b	N0, NX	M0	hochgradig
	T2b	N1	M0	hochgradig
	jedes T	N1	M0	jedes G
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1	jedes G

Das Stadium IA beinhaltet einen niedriggradigen Primärtumor, der einen Durchmesser von weniger als 5 cm hat, oberflächlich oder tief lokalisiert ist und keine Fernmetastasen aufweist. Im Gegensatz dazu haben die Primärtumoren im Stadium IB bereits einen Durchmesser von mehr als 5 cm. Tumoren des Stadiums IIA sind hochgradig, besitzen einen Durchmesser von weniger als 5 cm, sind oberflächlich oder tief lokalisiert und weisen keine Fernmetastasen auf. Tumoren des Stadiums IIB sind oberflächlich lokalisiert und ihr Durchmesser beträgt mehr als 5 cm. Im Stadium III sind die Primärtumoren ebenfalls hochgradig und größer als 5 cm, aber tief lokalisiert. Falls Lymphknotenmetastasen (N1) vorliegen, werden auch Tumoren kleiner als 5 cm oder oberflächlicher Lokalisation dem Stadium III zugeordnet. Unabhängig davon liegen im Stadium III keine Fernmetastasen (M0) vor. Im Stadium IV liegt dagegen unabhängig vom Primärtumor bereits eine Fernmetastasierung (M1) vor.

1.5 Therapie von Weichteilsarkomen

Die Therapie von Weichteilsarkomen ist eine interdisziplinäre Aufgabe und Bedarf der Kooperation erfahrener Chirurgen, Strahlentherapeuten und Onkologen in einem spezialisierten Zentrum. Im folgenden Kapitel werden die zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten näher betrachtet.

1.5.1 Operation

Bei lokalisierter Erkrankung besteht die Grundlage jeder Weichteilsarkombehandlung in einer operativen Entfernung des Tumors (Clark et al. 2005; Casali et al. 2009). Ziel der Operation ist eine Resektion weit im Gesunden, d. h. der Tumor muss makroskopisch und mikroskopisch im Ganzen entfernt werden (R0-Resektion). Der angestrebte Sicherheitsabstand beträgt dabei 1–3 cm. Primäre Amputationen müssen wegen der guten präoperativen Behandlungsmöglichkeiten nur noch in Ausnahmefällen vorgenommen werden. Durch eine Amputation kann zwar die Tumorkontrolle, nicht aber die Gesamtüberlebensrate verbessert werden (Rosenberg et al. 1982; Williard et al. 1992; Stojadinovic et al. 2001). Bei Sarkomen des Retroperitoneums wird eine R0-Resektion durch die enge Lagebeziehung zu lebenswichtigen Gefäßen erschwert, was zu einer Erhöhung der Lokalrezidivrate führen kann.

1.5.2 Isolierte Extremitätenperfusion

Die isolierte Extremitätenperfusion (ILP= „isolated limb perfusion“) ist vor allem für Patienten mit fortgeschrittenem, primär nicht resezierbarem Sarkom eine therapeutische Möglichkeit zum Erhalt der betroffenen Extremität. Sie wurde erstmals von Creech et al. 1957 speziell zur Behandlung von Melanomen angewendet (Creech et al. 1958). Dabei wurde die ursprüngliche alleinige Gabe von Melphalan um die Gabe des Tumornekrosefaktors alpha erweitert (Lienard et al. 1992).

Bei der Durchführung einer isolierten Extremitätenperfusion werden zunächst die entsprechenden zentralen arteriellen und venösen Gefäße der betroffenen Extremität operativ freigelegt und vom zentralen Kreislauf isoliert.⁴ Nach der Kanülierung der Gefäße wird eine Verbindung zu einer Herz-Lungen-Maschine hergestellt, die einerseits die Vaskularisierung, Oxygenierung und die effektverstärkende Hyperthermisierung sicherstellt und andererseits das Perfusat transportiert. Durch diese Technik wird eine 15–25-fache Erhöhung der chemotherapeutischen Konzentration in dem perfundierten Bereich erzielt. Um ein zu toxischen Nebenwirkungen führendes Leck des Perfusionskreis-

⁴Die folgende Beschreibung ist Grünhagen et al. (2006) entnommen.

laufes zeitnah feststellen zu können, werden durch Radionuklide markierte Eiweiße bzw. Erythrozyten dem Perfusat zugesetzt und intraoperativ deren Aktivität mittels präkardialer Gammakamera gemessen. Die Perfusionsdauer beträgt je nach Therapieprotokoll 1–1,5 Stunden. Im Anschluss wird die Perfusionslösung mittels einer Elektrolytlösung ausgewaschen und nach Entfernen der Gefäßkanülen und anschließender Gefäßnaht wird die betroffene Extremität wieder an die systemische Zirkulation angeschlossen. Postoperative Komplikationen sind u.a. Ödem, Erythem und Kompartmentsyndrom.

1.5.3 Chemotherapie

Da ein großer Anteil von Patienten mit Hochrisikoweichteilsarkomen im Laufe ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln, wurde schon in den frühen 60er Jahren damit begonnen, bei diesen Patienten zusätzlich zu der lokalen Therapie eine Chemotherapie durchzuführen. Im Laufe der 70er Jahre wurde das Anthrazyklin Doxorubicin als aktives Medikament gegen fortgeschrittene Weichteilsarkome identifiziert (Benjamin et al. 1975; O'Bryan et al. 1973). In den 90er Jahren erweiterte sich die bestehende Chemotherapie mit Doxorubicin um das Alkylanz Ifosfamid. Diese Kombinationstherapie zeigte vor allem bei fortgeschrittenen bzw. metastasierten Sarkomen eine höhere Responserate (Edmonson et al. 1993).

In den letzten 20 Jahren hat sich dieses Chemotherapeutikaregime nicht wesentlich verändert. Keine andere Kombination von Chemotherapeutika zeigte sich bisher in prospektiven randomisierten Studien überlegen oder wenigstens äquivalent zum bestehenden Regime. Nur für wenige histologische Subtypen konnten bisher effektivere Chemotherapeutika identifiziert werden. Hierzu gehört beispielsweise Imatinib für gastrointestinale Stromatumoren (Demetri et al. 2002) oder Gemcitabin für Leiomyosarkome (Hensley et al. 2002).

Die Chemotherapie wird neoadjuvant, adjuvant oder palliativ eingesetzt. Ziele einer neoadjuvanten Chemotherapie sind die Tumorverkleinerung zur Verbesserung der Operabilität, die „biologische Vorprobe“, ob der Tumor „chemosensibel“ ist, sowie die Verringerung des Fernmetastasenrisikos (Schuetze und Patel 2009:1009). Allerdings existieren erst wenige Studien, die die krankheitsfreie Zeit und die Gesamtüberlebensrate nach neoadjuvanter Chemotherapie untersucht haben (siehe Kapitel 4).

Eine adjuvante Chemotherapie kann bei fortgeschrittenen lokalisierten Weichteilsarkomen (high-grade, >5 cm, Stadium II und III nach AJCC) eingesetzt werden. Das Ziel einer postoperativen Chemotherapie besteht darin, verbliebene Mikrometastasen zu zerstören und damit die Heilungschancen zu verbessern. Die ersten Studien zu adjuvanten Chemotherapien wurden bereits zwischen 1977 und 1990 überwiegend mit

einer Monochemotherapie durchgeführt. Angesichts der immer noch widersprüchlichen internationalen Studienergebnisse zum Einsatz der adjuvanten Chemotherapie (siehe Kapitel 4) wird sie als Standardtherapie bisher lediglich bei „juvenilem“ Sarkom (alveolärem Rhabdomyosarkom, embryonalem Rhabdomyosarkom, Desmoplastic Small Round Cell Tumor (DSRCT)) eingesetzt (Casali et al. 2009).

Eine palliative Chemotherapie wird dagegen regelhaft bei metastasiertem high-grade Sarkom mit nachweisbarer Krankheitsprogression angewendet. In diesem Krankheitsstadium dient eine Chemotherapie als Induktionstherapie bei möglicher Resektabilität von Metastasen, aber auch zur Lebensverlängerung bei Erhaltung der Lebensqualität.

Die potentiellen Vorteile einer Chemotherapie müssen aber auch mit den auftretenden Nebenwirkungen abgewogen werden. So beinhalten die kurzzeitigen Nebenwirkungen einer Kombinationstherapie aus Anthracyklinen und Ifosfamid Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Mukositis, Müdigkeit, Verwirrung sowie Myelosuppression. Zu den Langzeitnebenwirkungen gehören beispielsweise Kardiomyopathie oder Nephrotoxizität.

1.5.4 Radiotherapie

Eine Bestrahlung wird zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle in Kombination mit einer Operation durchgeführt. Die verwendete Gesamtbestrahlungsdosis beträgt mit Berücksichtigung des Sicherheitsabstandes 50–60 Gray und wird in einer täglichen Dosis von 1,8–2 Gray verabreicht (Blay und Le Cesne 2009:1015). Eine Radiotherapie kann prä- oder postoperativ durchgeführt werden. Bei knapper R0-Resektion oder R1-Situation und fehlender Option auf Nachresektion führt die Bestrahlung zur Senkung der Lokalrezidivrate. Dies konnte durch mehrere randomisierte Studien für die Radiotherapie, Brachytherapie sowie für die external-beam Radiotherapie nachgewiesen werden (Pisters et al. 1994; Yang et al. 1998; O’Sullivan et al. 2002). Besondere Bedeutung hat die Bestrahlung zur Senkung des Lokalrezidivrisikos vor allem im Bereich der Extremitäten, während der Stellenwert bei retroperitonealen Sarkomen unklar ist (Strander et al. 2003).

Als Nebenwirkung können durch eine Bestrahlung Wundheilungsstörungen auftreten. So treten vor allem bei einer präoperativ durchgeführten Bestrahlung der unteren Extremität etwa doppelt so häufig Wundheilungsstörungen auf wie bei einer postoperativ durchgeführten Strahlentherapie. Bei einer postoperativen Bestrahlung treten hingegen häufiger toxische Reaktionen der Haut auf (O’Sullivan et al. 2002:2238).

1.6 Prognose von Weichteilsarkomen

Die wichtigsten Prognosefaktoren sind Tumorgröße, -tiefe und -grading des Primärtumors. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen im Stadium I bei 70–90%, im Stadium II bei 55–70%, im Stadium III bei 20–50% und im Stadium IV bei nur 4–20% (Sandler und McClure-Barnes 2003:269). Darüber hinaus gelten der Resektionsstatus und die Tumorlokalisation als Prognosefaktoren (siehe Kattan et al. 2002; Stojadinovic et al. 2002b; Weitz et al. 2003; Alkis et al. 2011).

Negative Prognosefaktoren für das lokalrezidivfreie Überleben sind ein fortgeschrittenes Patientenalter, ein hohes Grading, eine tiefe Tumorlokalisation, wiederholte Lokalrezidive sowie ein positiver postoperativer Tumorrand (Coindre et al. 1996; Pisters et al. 1996; Zagars et al. 2003).

Ungünstige Prognosefaktoren für die Entwicklung von Fernmetastasen sowie für das Gesamtüberleben sind große Primärtumoren, ein hohes Grading, wiederholte Lokalrezidive, ein positiver postoperativer Tumorrand sowie eine tiefe Tumorlokalisation (Coindre et al. 1996; Pisters et al. 1996; Zagars et al. 2003).

1.7 Ziel der Arbeit

Der Stellenwert einer Chemotherapie bei fortgeschrittenem Weichteilsarkom wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Vielzahl histologischer Subtypen, Lokalisationen und Krankheitsstadien von Weichteilsarkomen ist es nicht möglich, Studien mit einer großen Patientenzahl und homogenen Subgruppen durchzuführen.

Die vorliegende Arbeit soll mittels einer retrospektiven Analyse von einer nach Histologie und Krankheitsstadium homogenen Patientenpopulation der Sarkomdatenbank des Universitätsklinikums Essen zeigen, ob die zusätzliche Gabe einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie einen positiven Einfluss auf die fernmetastasenfreie Zeit sowie auf das Gesamtüberleben von Patienten mit Weichteilsarkom im Stadium III nach AJCC (2010) hat. Außerdem soll in einer Subgruppenanalyse nach Geschlecht, Histologie, Tumorlokalisation und -größe sowie der eingesetzten Chemotherapie untersucht werden, ob es Patientengruppen gibt, die mehr als andere von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren.

2 Patienten und Methoden

Die vorliegende Arbeit wurde am Westdeutschen Tumorzentrum (WTZ) des Universitätsklinikums Essen (UKE) erstellt. Die dafür erforderliche Datenerhebung der retrospektiv erhobenen Daten von Patienten der Tumorklinik fand im Zeitraum von September 2011 bis April 2012 statt.

2.1 Patienten

2.1.1 Die Sarkomdatenbank

Als Datengrundlage wurde die bestehende in SPSS vorliegende Sarkomdatenbank herangezogen, die seit 2000 alle dokumentierten Patienten mit einer Sarkomerkrankung umfasst, die in der Inneren Klinik (Tumorforschung) behandelt wurden oder sich eine Zweitmeinung einholten.⁵ Dabei wurde die Datenbank mittels der digitalen Arztbriefe im klinikinternen Krankenhausinformationssystem (KIS)⁶ oder anhand der in Papierform vorliegenden Patientenakten bezüglich der erhobenen Variablen ergänzt, aktualisiert und erweitert.

Bevor die Patientenauswahl für die Datenanalyse getroffen werden konnte, musste die bestehende Sarkomdatenbank ergänzt und bereinigt werden. Dafür wurden zunächst für alle Patienten Histologien und Lokalisation des Primärtumors vervollständigt oder berichtigt.

Die Grundlage für diesen Arbeitsschritt waren hierfür zunächst die ab 2004 hinterlegten digitalen Arztbriefe im KIS bzw. vor 2004 die digitalen Arztbriefe der jeweiligen behandelnden Station in einem separaten Ordner auf dem Server der Tumorklinik.

Zur abschließenden Validierung der Daten wurden die zuletzt hinterlegten Arztbriefe in einem für diesen Zweck angelegten Ordner auf dem Server der Tumorklinik gespeichert. Weiterhin wurden die durch mehrfache Dokumentation entstandenen Dubletten entfernt. Patienten, deren Sarkomerkrankung weder im KIS noch im Archiv der in Papierform vorhandenen Patientenakten, noch in den Arztbriefdateien vor 2004 dokumentiert waren, wurden gelöscht.

Außerdem wurde der Datensatz der Sarkomdatenbank mit einer laufenden Nummer für jeden Patienten ergänzt, um einerseits jeden einzelnen Patienten eindeutig identifizieren und um andererseits gelöschte Patienten zurückverfolgen zu können.

⁵Die Sarkomdatenbank wurde von Dr. med. Sebastian Bauer initiiert und von seiner Arbeitsgruppe „Translationale Sarkomforschung“ und von Mareike Geffken ergänzt und gepflegt.

⁶Das im Universitätsklinikum Essen verwendete Krankenhausinformationssystem ist „medico/s“ von der Firma Siemens Medical Solutions, Siemens AG, München, Deutschland.

2.1.2 Die Auswahl des Studienkollektivs

Zunächst wurde die bestehende Sarkomdatenbank mit n=1269 Patienten nach den für die retrospektive Analyse ausgewählten Histologien gefiltert. Dabei wurden Knochensarkome⁷ ausgeschlossen und ausschließlich Weichteilsarkome ausgewählt, die typischerweise mit einem komplexen Karyotyp einhergehen. Um ein möglichst homogenes Patientenkollektiv zu erzielen, wurden folgende als morphologisch ähnlich betrachtete Histologien ausgewählt:

- NOS („not otherwise specified“),
- Malignes fibröses Histiocytom (MFH)⁸,
- Leiomyosarkom,
- Spindelzellsarkom,
- Myxofibrosarkom,
- Fibrosarkom und
- myofibroblastisches Sarkom.

Andere Weichteilsarkome wie alveoläre Weichteilsarkome, Angiosarkome, Dermato-fibrosarkoma protuberans, desmoplastische klein- und rundzellige Tumoren, epitheloidzellige Sarkome, Fibromatosen, fibromyxoide Sarkome, gastrointestinale Stromatumoren (GIST), Gliosarkome, Glomangiosarkome, Hämangiosarkome, Intimasarkome, Kaposi-Sarkome, Karzinosarkome, Klarzellsarkome, Liposarkome, maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST), neurogene Sarkome, phylloide Sarkome, primitive neuroektodermale Tumoren (PNET), Rhabdomyosarkome, Stromasarkome und Synovialsarkome wurden von der Datenanalyse ausgeschlossen. Der Erhebung der ausgewählten Histologien lagen die entsprechenden Arztbriefe und/oder mindestens ein Pathologiebefund zugrunde. Das Ergebnis dieses Selektionsschritts gibt Tabelle 5 wieder.

Der nächste Arbeitsschritt bestand in der Recherche des jeweiligen Krankheitsstadiums bei Erstdiagnose. Hierfür wurde die Einteilung nach dem AJCC (American Joint Commission on Cancer) von 2010 herangezogen. Auch hier erfolgte die Erhebung des Stadiums anhand der Arztbriefe und/oder anhand von Pathologieberichten. Das Ergebnis dieser Aufschlüsselung der in Frage kommenden Histologien zeigt Tabelle 6.

⁷Die in der Sarkomdatenbank dokumentierten Knochensarkome sind Chondrosarkome, Ewing-Sarkome und Osteosarkome.

⁸Das „maligne fibröse Histiocytom“ (MFH) wird in der weiteren Analyse nach der neuen WHO-Klassifikation (2002) der Gruppe der NOS („not otherwise specified“) zugeordnet.

Tabelle 5: Verteilung der ausgewählten Histologien in der Sarkomdatenbank nach dem ersten Selektionsschritt

Histologie	n
NOS („not otherwise specified“)	186
Leiomyosarkom	167
Spindelzellsarkom	39
Myxofibrosarkom	24
Fibrosarkom	18
myofibroblastisches Sarkom	8
Gesamt	442

Wie der Vergleich der Tabelle 5 mit der Tabelle 6 zeigt, war es trotz sorgfältiger Recherche bei 42 Patienten nicht möglich, das Stadium bei Erstdiagnose sicher festzustellen. Dies traf bei den NOS („not otherwise specified“) auf 13 Patienten, bei den Leiomyosarkomen auf 14 Patienten, bei den Spindelzellsarkomen auf acht Patienten, bei den Myxofibrosarkomen auf einen Patienten, bei den Fibrosarkomen ebenfalls auf einen Patienten und bei den myofibroblastischen Sarkomen auf fünf Patienten zu. Diese Patienten wurden von der Datenanalyse ausgeschlossen.

Damit verblieben 191 Patienten der ausgewählten Histologien und die sich bei Erstdiagnose im Stadium III (T2b, N0 oder N1, NX, M0, high-grade) nach AJCC (2010) befanden. Im Stadium III erkrankte Patienten sind Patienten, die an einem tiefen (subfaszialen) und schlecht differenzierten Sarkom erkrankt sind, das schon lymphogen metastasiert sein kann, aber ansonsten keine Fernmetastasen (z. B. in der Lunge) aufweist. Von diesen 191 potentiellen Fällen mussten weitere 19 Fälle von der Datenanalyse ausgeschlossen werden. Die Gründe hierfür waren fehlende Informationen vor allem bei ausländischen Patienten sowie unvollständige Akten oder eine zu kurze Beobachtungsperiode.⁹ Auch Patienten, deren Primärtumor als inoperabel eingestuft wurde, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die so für die Datenanalyse selektierten Fälle nach Histologien zeigt Tabelle 7.

Damit gehen abschließend von den ursprünglichen 1269 Patienten der Sarkomdatenbank durch die bereits erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien 172 Patienten in die Datenanalyse ein.

⁹Dies gilt besonders für Patienten, deren nachfolgende Therapien auf Patientenwunsch heimatnah durchgeführt wurden und eine Nachkontrolle am UKE nicht stattfand.

Tabelle 6: Verteilung der Histologien und Stadien bei Erstdiagnose in der Sarkomdatenbank nach dem zweiten Selektionsschritt^a

Histologie	Stadium	n
NOS („not otherwise specified“)	I	7
	II	19
	III	96
	IV	51
Leiomyosarkom	I	17
	II	25
	III	59
	IV	52
Spindelzellsarkom	I	0
	II	6
	III	14
	IV	11
Myxofibrosarkom	I	2
	II	4
	III	15
	IV	2
Fibrosarkom	I	2
	II	2
	III	6
	IV	7
myofibroblastisches Sarkom	I	0
	II	1
	III	1
	IV	1
Gesamt		400

^a Von ursprünglich 442 Patienten konnte bei 400 Patienten das Stadium bei Erstdiagnose sicher festgestellt werden.

Tabelle 7: Datenbasis nach dem dritten Selektionsschritt

Histologie	n
NOS („not otherwise specified“)	86
Leiomyosarkom	53
Spindelzellsarkom	12
Myxofibrosarkom	14
Fibrosarkom	6
myofibroblastisches Sarkom	1
Gesamt	172

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Recherche von digitalisierten Patienteninformationen

Zu Beginn der Datenrecherche wurde ausschließlich auf Patienteninformationen zurückgegriffen, die in digitaler Form vorlagen. So diente als primäre Informationsquelle das klinikinterne Krankenhausinformationssystem (KIS). Da dieses System erst im Jahr 2004 implementiert wurde, mussten für ältere Klinikaufenthalte die auf dem Server der Tumorklinik befindlichen digitalen Dateiordner verwendet werden, da hier jede Station der Tumorklinik ihre Arztbriefe vor 2004 abspeicherte.

Innerhalb des KISs war es möglich, Patienten anhand von Name, Vorname und Geburtsdatum eindeutig zu identifizieren. Die aufgerufene Patientendatei enthält alle klinikinternen Aufenthalte. Da Sarkompatienten interdisziplinär behandelt werden, waren auch Informationen nützlich, die aus anderen Abteilungen wie Radiologie, Unfallchirurgie oder Pathologie hinterlegt wurden. Dabei spielten innerhalb der Radiologie Berichte eine Rolle, die die Tumorgöße vor Operation dokumentierten oder bei Nachkontrollen Fernmetastasen feststellten. Informationen aus der Abteilung der Unfallchirurgie waren beispielsweise hinsichtlich des Operationsdatums oder postoperativen R-Status relevant. Berichte der Pathologie konnten ebenfalls Aufschluss auf die Größe des Primärtumors geben und sicherten die entsprechende Histologie.

Hinsichtlich der Chemotherapiezyklen und -anzahl sowie der Dosierung bot auch das in „Medico“ integrierte System CATO® (=Computer aided Therapy for Oncology) eine Informationsquelle. Hier sind alle Chemotherapeutikabestellungen der klinikinternen Apotheke seit 2007 hinterlegt. Zusätzlich wurde von der Apotheke eine digitale Datei der Chemotherapien des UKE mit den Medikamenten Ifosamid und/oder Doxorubicin inklusive Datum, Dosis und Patient von 2007 bis 2011 bereitgestellt.

Da zum Zeitpunkt der Recherchen (September 2011 bis April 2012) eine Umstellung von Patientenakten in Papierform hin zu digitalisierten Akten vollzogen wurde, existierten z. Z. der Datenerhebung (September 2011 – April 2012) bereits Akten in digitaler Form. Bei diesen Patienten bestand die Möglichkeit, eventuell vorhandene Zusatzdokumente wie z. B. Chemotherapieprotokolle oder Pflegedokumentationen einzusehen.

2.2.2 Aktenrecherche

Da der Übergang zwischen Patientenakten in Papierform hin zu digitalisierten Patientenakten zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht vollständig abgeschlossen war, war es notwendig, fehlende Informationen mittels der entsprechenden Archivakte zu ergänzen. Hierfür existierten zwei Archive der Tumorklinik. So lagen Akten von stationär behandelten Patienten der Tumorklinik bis zur Aktennummer 25886 im Kellerarchiv und Patientenakten mit den Aktennummern 25887-27712 in einem anderen Archiv. Patienten der Ambulanz verfügten bereits über eine digitalisierte Akte.

Um den jeweiligen Status der Akte herauszufinden, wurde einerseits im KIS recherchiert, ob bereits eine digitalisierte Akte vorhanden war und andererseits wurde in der in schriftlicher Form vorhandenen Patientenkartei nachgesehen, ob eine Akte zum jeweiligen Patienten existiert und wenn ja, wo und wann der letzte Verbleib dieser Akte dokumentiert wurde (Archiv, DA falls digitalisierte Akte oder Name/Station).

Anhand einer Liste wurden entsprechende Akten aus dem Archiv entnommen und fehlende Informationen gesucht und ergänzt. Außerdem wurde, um die erhobenen Daten im Anschluss der Datenerhebung schneller validieren und einer Plausibilitätsprüfung unterziehen zu können, der erste und der letzte Arztbrief sowie der Pathologiebericht aus der Akte eingescannt und unter die bereits bestehende Datei der Arztbriefe auf dem Server der Tumorklinik abgespeichert.

2.2.3 Aktualisierung des Patientenstatus

Um einen möglichst langen Beobachtungszeitraum dokumentieren zu können, wurde versucht, den Status von nicht verstorbenen Patienten durch verschiedene Maßnahmen zu aktualisieren. So wurde zunächst im Krankenhausinformationssystem recherchiert, ob der jeweilige Patient zu einem späteren Zeitpunkt als zum Datum des letzten Arztbriefes in einer anderen Abteilung der Klinik behandelt wurde. Eine Möglichkeit stellte dabei die Radiologie dar, in der bildgebende Verfahren der in ambulanter Nachkontrolle befindlichen Patienten durchgeführt wurden. Hier war es nicht nur möglich zu bestätigen, dass der Patient lebte, es war auch möglich, durch die schriftlich dokumentierten Befunde der Radiologie festzustellen, ob zwischen dem letzten Arztbrief und dem letzten

bildgebenden Verfahren Fernmetastasen auftraten. Eine andere Möglichkeit stellten Blutuntersuchungen des klinikinternen Labors dar, die zwar keine Information über den aktuellen Krankheitszustand des Patienten boten, dafür aber den Nachweis erbrachten, dass der Patient zu dieser Zeit noch gelebt hat.

Eine weitere Informationsquelle bot das Internetportal www.trauer.de dar, welches Traueranzeigen deutscher Tageszeitungen veröffentlicht.¹⁰ Hier konnte mittels Patientennamen nach einer möglichen Todesanzeige des Patienten gesucht werden. Die Validierung erfolgte immer über das Geburtsdatum. Zusätzlich diente als Validierung der im letzten Arztbrief dokumentierte Wohnort und/oder der in der Todesanzeige erwähnte Name eines Angehörigen, der als Ansprechpartner in den Pflegeakten bei Aufnahme dokumentiert wurde.

Trotz dieser zusätzlichen Recherchen verblieben von den 172 Patienten 52 Patienten, deren letzter Kontakt im UKE entweder schon längere Zeit zurücklag oder die sich bei der letzten Konsultation bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitszustand befanden.¹¹ Für diese Patienten wurde versucht, über eine Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Hausarzt oder mit dem Patienten selbst den Status zu aktualisieren.

In 24 Fällen wurden die entsprechenden Einwohnermeldeämter per Fax angeschrieben. Das hierfür verwendete Schreiben an die Einwohnermeldeämter zeigt die Abbildung 1. Von diesen 24 Fällen fehlte am Stichtag 18.04.2012 lediglich eine Auskunft über einen Patienten, dessen letzter Arztbrief vom 30.08.2006 stammte. In den 23 anderen Fällen konnten Auskünfte der Einwohnermeldeämter erzielt werden.

Falls bei einem Patienten zusätzliche Informationen gewonnen werden konnten, wurden diese in den bestehenden Datensatz übernommen. Bei entstehenden Dokumentationslücken des Krankheits- und/oder des Therapieverlaufs wurden Ereignisse wie Fernmetastasen oder Therapien als fehlende Werte in den Datensatz eingetragen. Dies betraf beispielsweise Patienten, deren Krankheitsverlauf postoperativ unbekannt war und somit mögliche Ereignisse wie das Auftreten von Fernmetastasen nicht dokumentiert werden konnten, das Einwohnermeldeamt jedoch bescheinigte, dass der jeweilige Patient noch unter seiner angegebenen Adresse gemeldet war.

¹⁰Die Internetseite „trauer.de“ ist ein Angebot der markt.gruppe GmbH & Co. KG.

¹¹Von den 52 Patienten lag bei 16 Patienten der letzte Kontakt länger als fünf Jahre zurück.

Universitätsklinikum Essen
Anstalt des öffentlichen Rechts



Universitätsklinikum Essen, Innere Klinik und Poliklinik
Hufelandstr. 55, D-45122 Essen

Gemeinde

Einwohnermeldeamt

Innere Klinik und Poliklinik
(Tumorforschung)

West Deutsches Tumorzentrum

DIREKTOR: PROF. DR. MED. M. SCHULER

Bei Rückfragen Innere Klinik
Tumorforschung GBK Haus R15 EG

Name

Telefon: (+49) (0)2 01 / 7 23 - 85120

Telefax: (+49) (0)2 01 / 7 23 - 3112

E-Mail: Name@uk-essen.de

Ihr Zeichen und Tag	Mein Zeichen (bei Antwort angeben)	Datum
		15.03.2012

**Betreff: Einfache Melderegisterauskunft - Datenübermittlung gem. § 31
des Meldegesetzes für das Land Nordrhein-Westfalen**

Hier: Herr / Frau _____
geb. am _____
zuletzt wohnhaft _____

Sehr geehrte Damen und Herren,

zur Erfüllung der gesetzlichen Aufgaben der Universität-GH-Essen als Trägerin der Medizinischen Einrichtungen (Universitätsklinikum Essen) bitte ich um Auskunft, ob der/die Obengenannte noch unter obiger Anschrift gemeldet ist. Falls verzogen oder verstorben, bitte ich um Angabe der neuen Anschrift bzw. **um Angabe des Sterbetages und -ortes.**

Die erbetene Auskunft, insbesondere das Sterbedatum, wird für Zwecke der ordnungsgemäßen/gesetzlichen Forschungsaufgaben des Universitätsklinikums Essen benötigt (Paragraph 12 Abs. 1 Satz 1 des Datenschutzgesetzes NW).

Vorsorglich weise ich darauf hin, dass die Universität-GH-Essen eine öffentlich-rechtliche Körperschaft ist und als solche Gebührenfreiheit genießt.

Für Ihre Bemühungen bedanke ich mich im Voraus recht herzlich.

Mit freundlichen Grüßen

i. A.

Dr. S. Bauer

Frachtsendungen, Pakete, Päckchen und Postgut: Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen
Öffentliche Verkehrsmittel: ab Essen Hbf - U17 Richtung Margarethenhöhe, Haltestelle Holsterhauser Platz

Abbildung 1: Offizielles Schreiben des Universitätsklinikums Essen an die Meldeämter

2.3 Methoden

2.3.1 Variablen

Vor Beginn der Datenerhebung wurden Variablen festgelegt, die im Hinblick auf die Fragestellung der Arbeit alle Informationen erfassen sollten. Die dabei zentrale Variable stellt die unabhängige Variable adjuvante/neoadjuvante Chemotherapie dar, während die abhängige Variable durch die möglichen Ereignisse „Fernmetastase“ und „Tod“ definiert wird.

Eine tabellarische Übersicht aller erhobenen Variablen zeigt die Tabelle 8. Im Folgenden sollen die einzelnen Variablen in Bezug auf die zugrunde liegenden Erhebungskriterien näher erläutert werden.

Patientenbezogene Daten Zu den patientenbezogenen Daten zählen zunächst die laufende Nummer, der Patientennamenname, das Geburtsdatum und das Geschlecht des Patienten. Ebenso wurde das Datum des letzten Patientenkontakts (Arztbrief, Einwohnermeldeamt) erfasst. Auch der zuletzt dokumentierte Krankheitsstatus (kein Ereignis, Fernmetastase, verstorben) wurde erhoben.

Tumoreigenschaften Als Datum der Erstdiagnose wurde auf pathologisch gesicherter Grundlage entweder das Datum der Biopsieentnahme oder das Datum der Operation dokumentiert. Falls zur Feststellung des Datums Arztbriefe herangezogen werden mussten und dort das Datum als Monat/Jahr angegeben wurde, wurde als Tag der Erstdiagnose jeweils der 15. festgelegt. Weiterer Bestandteil war die Erhebung der Histologie und des histologischen Subtyps. Diese Variablen wurden mindestens einem pathologischen Gutachten entnommen. In manchen Fällen existierte neben dem Hauptgutachten ein referenzpathologisches Zweitgutachten, welches in den meisten Fällen das Erstgutachten bestätigte. Falls dies nicht der Fall war, wurde das Referenzgutachten für die histologische Bezeichnung zugrunde gelegt. Außerdem wurde die Lokalisation des Primärtumors erfasst. Diese betraf zum einen die Unterscheidung zwischen Extremität, Körperstamm und Kopf- bzw. Halsbereich und zum anderen die exakte Lokalisation als Freitext. Auch die Größe des Primärtumors als Maximaldurchmesser in cm wurde erhoben. Zur Ermittlung dieser Variablen wurden entweder CT- oder MRT-Bilder der Radiologie zum Zeitpunkt der Diagnose ausgemessen oder die in den Arztbriefen bzw. Pathologiebefunden dokumentierten Tumorgößen berücksichtigt. Falls die Information aus den Arztbriefen von den Pathologiebefunden abwich, war die Dokumentation des Pathologiebefundes maßgebend. Diese Informationsgrundlage wurde auch für das TNM-Stadium, das Grading und das AJCC-Stadium verwendet.

Dabei konnte das TNM-Stadium die Ausprägungen T1a/b, 2a/b; N0/1; M0/1 und das Grading die Ausprägungen G 1–3 bzw. GX, falls das Grading nicht eruierbar war, annehmen. Es wurden die AJCC-Stadien von I–IV erhoben.

Operation Die Operation des Primärtumors wurde dichotom erhoben. In manchen Fällen galt der Primärtumor als inoperabel. Da dadurch die Grundvoraussetzung für eine erfolgsversprechende Anschlusstherapie nicht gegeben war, wurden diese Patienten von der Analyse ausgeschlossen. Neben dem Operationsstatus wurde das Operationsdatum erhoben. Wenn nur Monat und Jahr dokumentiert wurden, wurde einheitlich der 15. des jeweiligen Monats für den Operationstag festgesetzt. Im Falle von Nachresektionen des Primärtumors wurde das letzte Operationsdatum der letzten Nachresektion im Datensatz vermerkt. Die Anzahl und die zeitlichen Abstände der Nachresektionen wurden im Datensatz nicht berücksichtigt. Die postoperativen Ergebnisse wurden als R-Status erhoben. Dieser konnte die Ausprägungen R0 (makroskopisch und mikroskopisch tumorfrei), R1 (mikroskopisch Residualtumor vorhanden), R2 (makroskopisch Residualtumor vorhanden) und RX (unbekannt) annehmen. Im Falle einer oder mehrerer Nachresektionen wurde nur der zuletzt dokumentierte R-Status berücksichtigt.

Therapie Die Therapie untergliedert sich in neoadjuvante und/oder adjuvante Chemotherapie, Strahlentherapie und isolierte Extremitätenperfusion.

Während die neoadjuvante Chemotherapie als Chemotherapie vor der Operation des Primärtumors definiert ist, erfolgt die adjuvante Chemotherapie im Anschluss an die Operation. Als adjuvante Chemotherapien wurden auch solche gezählt, die erst im Anschluss an eine Lokalrezidivoperation eingesetzt wurden. Chemotherapien, die nach der Erstdiagnose „Fernmetastase“ erfolgt sind, wurden im Datensatz nicht mehr dokumentiert.

Bei neoadjuvanter wie adjuvanter Chemotherapie wurde die Behandlung erfasst, das Datum des ersten Kurses, die Gesamtzahl der Zyklen und die jeweilige kumulative Dosis pro m² Körperoberfläche von den am häufigsten verwendeten Chemotherapeutika Doxorubicin und Ifosfamid.¹² Die Körperoberfläche zur Berechnung der kumulativen Dosis pro m² wurde entweder aus den Chemotherapeutikabestellungen entnommen oder wurde mittels Größe und Gewicht aus den Unterlagen der Pflegedokumentation zu Beginn bzw. zum Zeitpunkt der Chemotherapie berechnet.

¹²Der Einsatz weiterer Chemotherapeutika wurde nicht berücksichtigt. So enthält der Datensatz einen Patienten der nach dem I2VA-Schema (Adriamycin, Actinomycin, Ifosfamid, Vincristin) behandelt wurde, sieben Patienten erhielten zusätzlich DTIC, vier Patienten Cisplatin, ein Patient zusätzlich in einer Phase II Studie Gemcitabin und Docetaxel, zwei Patienten erhielten Epirubicin, vier Patienten Etoposid, einer Docetaxel und zwei Gemcitabin und Paclitaxel.

Neben der Dokumentation der Chemotherapie wurde zusätzlich – allerdings wegen fehlender Informationen ohne Angabe der verwendeten Dosisintensität – die prä-/postoperative Bestrahlung des Primärtumors erfasst. Eine weitere Therapieoption bei Sarkomen der Extremität stellt die isolierte Extremitätenperfusion (ILP) dar, die dichotom dokumentiert wurde.

Ereignisse Mögliche Ereignisse der Erkrankung umfassten die dichotomen Variablen Fernmetastase und Tod. Bei Eintreten eines dieser Ereignisse wurde das jeweilige Datum dokumentiert. Beim Auftreten von Fernmetastasen wurde nur das Datum des ersten Ereignisses als Datumsvariable berücksichtigt. Falls nur Monat und Jahr des Ereignisses aus den Dokumenten hervorgingen, wurde einheitlich als Tag der 15. des jeweiligen Monats erfasst. Zusätzlich zu der Dokumentation der Fernmetastasen wurde der Ort der primären Lokalisation in den Datensatz aufgenommen. Hier wurde unterschieden zwischen pulmonalen, pulmonalen und extrapulmonalen oder extrapulmonalen Fernmetastasen. Außerdem wurde eine eventuell durchgeführte Metasektomie dokumentiert. Im Falle eines Todes wurde auch versucht, die Todesursache zu ermitteln. Hierbei wurde zwischen den Ursachen Sarkomerkrankung, Chemotherapie und „andere“ unterschieden.

	Abkürzung im Datensatz	Variablenlabel	Ausprägung	
Patientenbezogene Daten	LFN	Laufende Fallnummer	1-∞	
	NAME	Patientenname	Freitext	
	DOB	Geburtsdatum	tt.mm.jjjj	
	GENDER	Geschlecht	männlich, weiblich	
	DATE_LAST_INFO	Datum des letzten dokumentierten Patientenkontakts	tt.mm.jjjj	
	STATUS_FU	Status bei letztem Follow-up	kein Ereignis, Fernmetastasen, verstorben	
	DATE_DIA	Datum der Erstdiagnose	tt.mm.jjjj	
	PRIM_LOC	Lokalisation des Primärtumors	Extremität, Körperstamm, Kopf- bzw. Halsbereich	
	PRIM_LOC2	Exakte Lokalisation des Primärtumors	Freitext	
	HISTO	Histologie	Freitext	
Tumoreigenschaften	HISTO_SUB	Histologischer Subtyp	Freitext	
	GROESSE_CM	Maximaldurchmesser des Primärtumors	Freitext	
	TNM	TNM-Stadium	in cm T1a/b,2a/b; N0,1; M0,1	
	GRADE	Grading	G1-3, GX I-IV	
	STADIUM_AJCC	AJCC-Stadium	I-IV	
	RES_PRIM	Resektion des Primärtumors	ja/nein	
	SURGERY_DATE	Datum der Operation	tt.mm.jjjj	
	R_STAT	Resektionsstatus	R0, R1, R2, RX	
	NEOAJ_CTX	neoadjuvante Chemotherapie	ja/nein	
	NEOAJ_CTX_DATE	Datum des Beginns der Chemotherapie	tt.mm.jjjj	
Neoadjuvante Chemotherapie	NEOAJ_CTX_NO_ZYKLEN	Anzahl der Chemotherapiezyklen	1-∞	
	NEOAJ_DOXO_M	Kumulative Gesamtdosis Doxorubicin pro m ²	mg/m ²	
	NEOAJ_IFO_M	Kumulative Gesamtdosis Ifoamid pro m ²	g/m ²	
	ADJ_CTX	adjuvante Chemotherapie	ja/nein	
	ADJ_CTX_DATE	Datum des Beginns der Chemotherapie	tt.mm.jjjj	
	ADJ_CTX_NO_ZYKLEN	Anzahl der Chemotherapiezyklen	1-∞	
	ADJ_DOXO_M	Kumulative Gesamtdosis Doxorubicin pro m ²	mg/m ²	
	ADJ_IFO_M	Kumulative Gesamtdosis Ifoamid pro m ²	g/m ²	
	Adjuvante Chemotherapie	ADJ_CTX	adjuvante Chemotherapie	ja/nein
		ADJ_CTX_DATE	Datum des Beginns der Chemotherapie	tt.mm.jjjj
ADJ_CTX_NO_ZYKLEN		Anzahl der Chemotherapiezyklen	1-∞	
ADJ_DOXO_M		Kumulative Gesamtdosis Doxorubicin pro m ²	mg/m ²	
ADJ_IFO_M		Kumulative Gesamtdosis Ifoamid pro m ²	g/m ²	
Operation		RES_PRIM	Resektion des Primärtumors	ja/nein
		SURGERY_DATE	Datum der Operation	tt.mm.jjjj
		R_STAT	Resektionsstatus	R0, R1, R2, RX
		NEOAJ_CTX	neoadjuvante Chemotherapie	ja/nein
		NEOAJ_CTX_DATE	Datum des Beginns der Chemotherapie	tt.mm.jjjj
	NEOAJ_CTX_NO_ZYKLEN	Anzahl der Chemotherapiezyklen	1-∞	
	NEOAJ_DOXO_M	Kumulative Gesamtdosis Doxorubicin pro m ²	mg/m ²	
	NEOAJ_IFO_M	Kumulative Gesamtdosis Ifoamid pro m ²	g/m ²	
	ADJ_CTX	adjuvante Chemotherapie	ja/nein	
	ADJ_CTX_DATE	Datum des Beginns der Chemotherapie	tt.mm.jjjj	

Tabelle 8: Variablenkatalog

	Abkürzung im Datensatz	Variablenlabel	Ausprägung
Chemotherapie	Körperoberfläche	Körperoberfläche des Patienten	m ²
	CTX_Abbruch	vorzeitiger Abbruch der neo-/adjuvanten Chemotherapie	ja/nein
	CTX_Unterbrechung	Unterbrechung der neo-/adjuvanten Chemotherapie	ja/nein
	CTX_Dosisred	Dosisreduktion der neo-/adjuvanten Chemotherapie	ja/nein
	CTX_Dosisred_DATE	Datum der Dosisreduktion der neo-/adj. Chemotherapie	tt.mm.jjjj
Strahlentherapie	NEOADJ_RTX	neoadjuvante Strahlentherapie	ja/nein
	ADJ_RTX	adjuvante Strahlentherapie	ja/nein
Zusätzliche Therapien	ILP	Isolierte Extremitätenperfusion	ja/nein
	MET_DIS	Auftreten von Fernmetastasen	ja/nein
Ereignisse	DATE_MET	Datum des ersten Auftretens von Fernmetastasen	tt.mm.jjjj
	MET_SITE	Lokalisation des ersten Auftretens von Fernmetastasen	pulmonal, pulmonal und extrapulmonal, extrapulmonal
	MET_RES	Fernmetastasenresektion	ja/nein
	DEATH	Tod	ja/nein
	DATE_DEATH	Sterbedatum	tt.mm.jjjj
	DIS_SPEC_DEATH	Todesursache	Erkrankung, Therapie, andere

Tabelle 10: Fortsetzung Variablenkatalog

2.3.2 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der demographischen Grundlagen und klinischen Ergebnisse basieren auf der Grundlage von Daten, die bis zum 18.04.2012 erhoben und ergänzt wurden.

Die Analyse dieser Daten wurde mit Stata 12.0 durchgeführt (Cleves et al. 2010). In der deskriptiven Auswertung wurden Häufigkeiten, Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen bestimmt. Die fernmetastasenfreie Zeit sowie die Überlebenszeitenkurven wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt (Kaplan und Meier 1958). Als Verfahren für die Überlebenszeitanalyse für Gruppenvergleiche wurde der Logrank-Test gewählt. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Den berechneten Zeiträumen lagen folgende Definitionen der jeweiligen Intervalle zugrunde:

- Das „Metastasis-Free-Survival“ bzw. die Zeit bis zum Auftreten erster Fernmetastasen wurde als Intervall zwischen dem Operationsdatum des Primärtumors und der ersten Diagnose von Fernmetastasen bzw. bei Nichtauftreten als das Datum des letzten dokumentierten Patientenkontakts definiert.
- Das „Overall-Survival“ bzw. das Gesamtüberleben wurde als Intervall zwischen dem Operationsdatum des Primärtumors und dem Tod bzw. als das Datum des letzten dokumentierten Patientenkontakts definiert.

Damit sind Patienten, die keine Fernmetastasen entwickelten und am Untersuchungsende noch gelebt haben, zum letzten Patientenkontakt rechtszensiert.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

Die retrospektive Analyse der klinikinternen Sarkomdatenbank (n=1269) umfasst 172 Patienten, die an einem Weichteilsarkom der Histologien NOS („not otherwise specified“), Leiomyosarkom, Spindelzellsarkom, Myxofibrosarkom, Fibrosarkom oder myofibroblastisches Sarkom im Stadium III (pT2b, N0/1, M0, G2/3) erkrankt sind. Der mediane Beobachtungszeitraum dieser Patienten beträgt 39,3 Monate. Die Abbildung 2 gibt die Häufigkeitsverteilung der Gesamtbeobachtungszeiträume in Jahren nach Erstdiagnose wieder.

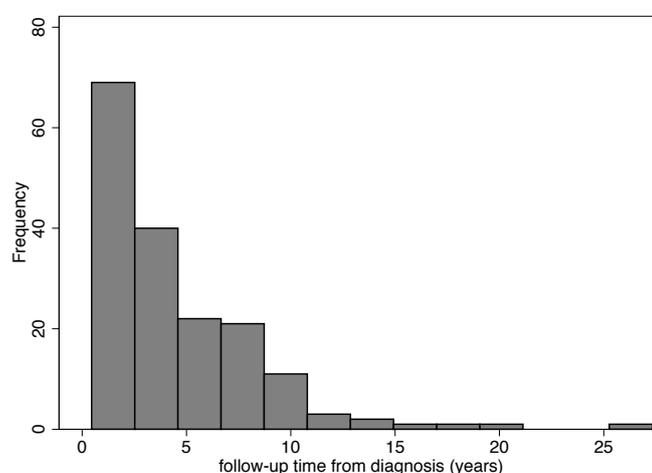


Abbildung 2: Gesamtbeobachtungszeitraum nach Erstdiagnose

Von den 172 Patienten gehen sieben Patienten nicht in die Analysen zur Chemotherapie ein, da von ihnen nur der aktuelle Status (verstorben/lebend) erhoben und ihr postoperativer Krankheits- und Therapieverlauf nicht nachvollzogen werden konnte. Davon sind vier Frauen und drei Männer im Alter der Erstdiagnose zwischen 60 und 68 Jahren. Die Histologien dieser sieben Patienten beinhalten vier Leiomyosarkome, zwei NOS und ein Myxofibrosarkom. Die für die Analyse relevante Patientenanzahl bezogen auf die jeweilige Chemotherapie gibt Tabelle 11 wieder. Damit erhielten von 165 Patienten, bei denen eine postoperative Chemotherapie und der Krankheitsverlauf dokumentiert wurde, 81 Patienten keine Chemotherapie und 81 Patienten eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie. Von den insgesamt 84 Patienten mit Chemotherapie bekamen 32 eine neoadjuvante, 49 eine adjuvante und drei Patienten eine neoadjuvante und eine adjuvante Chemotherapie.¹³

¹³Die Patienten (n=3) mit neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie gehen aufgrund der geringen Fallzahl und der Besonderheit einer prä- sowie postoperativen Chemotherapie nicht in die Analyse ein.

Tabelle 11: Patientencharakteristik nach Behandlungsart

Charakteristik ^b	gesamt (%) ^c	Chemotherapie (n=165) ^a		
		keine (%)	adjuvant (%)	neoadjuvant (%)
Anzahl der Patienten	172 ^d	81	49	32
Geschlecht				
männlich	88 (51,2)	39 (48,2)	27 (55,1)	17 (53,1)
weiblich	84 (48,8)	42 (51,8)	22 (44,9)	15 (46,9)
Alter				
<50 Jahre	69 (40,1)	32 (39,5)	23 (46,9)	12 (37,5)
≥50 Jahre	103 (59,9)	49 (60,5)	26 (53,1)	20 (62,5)
Histologie				
NOS	86 (50,0)	34 (42,0)	32 (65,3)	17 (53,1)
Leiomyosarkom	53 (30,8)	32 (39,5)	9 (18,4)	7 (21,9)
Myxofibrosarkom	14 (8,1)	5 (6,2)	5 (10,2)	3 (9,4)
Spindelzellsarkom	12 (7,0)	6 (7,4)	2 (4,1)	3 (9,4)
Fibrosarkom	6 (3,5)	4 (4,9)	1 (2,0)	1 (3,1)
myofibroblast. Sarkom	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)
Lokalisation				
Stamm	86 (50,0)	37 (45,7)	30 (61,2)	13 (40,6)
Extremität	76 (44,2)	37 (45,7)	18 (36,7)	17 (53,1)
Kopf/Hals	10 (5,8)	7 (8,6)	1 (2,0)	2 (6,3)
Größe (n=148)				
<10 cm	72 (48,7)	29 (44,6)	25 (53,2)	13 (46,4)
≥10 cm	76 (51,3)	36 (55,4)	22 (46,8)	15 (53,6)
FNCLCC-Grading (n=163)				
Grading 2	51 (30,0)	30 (38,0)	10 (20,4)	8 (25,0)
Grading 3	119 (70,0)	49 (62,0)	39 (79,6)	24 (75,0)
R-Status (n=137)				
R0	104 (75,9)	46 (75,4)	34 (81,0)	14 (58,3)
R1	22 (16,1)	11 (18,0)	6 (14,3)	5 (20,8)
R2	11 (8,0)	4 (6,6)	2 (4,8)	5 (20,8)
Neoadj. Radiotherapie				
ja	19 (11,0)	5 (6,2)	2 (4,1)	8 (25,0)
nein	153 (89,0)	76 (93,8)	47 (95,9)	24 (75,0)
Adj. Radiotherapie (n=167)				
ja	88 (52,7)	42 (51,9)	31 (63,3)	14 (43,8)
nein	79 (47,3)	39 (48,1)	18 (36,7)	18 (56,3)

^a Darunter sind drei Patienten, die eine neoadjuvante und eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben. Aufgrund dieser besonderen Kombinationstherapie gehen diese Patienten nicht in die Analyse ein.

^b Falls Variablen fehlende Werte aufweisen, so steht die zugrunde gelegte Fallzahl nach dem Namen der jeweiligen Variable in Klammern.

^c Falls die Summe der einzelnen Spalten nicht 100% ergibt, liegen Rundungsungenauigkeiten vor.

^d Unter den 172 Patienten sind sieben Patienten, bei denen die Art der Therapie nach Operation nicht ermittelbar war.

Die Tabelle 11 zeigt zudem eine umfassende Übersicht über die demographischen sowie über die klinischen Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten. Im Folgenden soll diese Tabelle näher beschrieben und erläutert werden.

Innerhalb des Patientenkollektivs sind 88 (51,2%) Patienten männlich und 84 (48,8%) Patienten weiblich. Unter den Patienten, die keine Chemotherapie bekommen haben, sind mehr Frauen als Männer (51,8% vs. 48,2%), während eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie mehr Männer als Frauen erhalten haben (55,1% und 53,1% vs. 44,9% und 46,9%).

Die Altersspanne des Patientenkollektivs bei Erstdiagnose liegt zwischen 15 und 96 Jahren. Das mediane Alter des untersuchten Patientenkollektivs beträgt für Männer 55,6 Jahre und für Frauen 53,8 Jahre (Mittelwert für Männer 53,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 15,1, für Frauen 53,9 Jahre, mit einer Standardabweichung von 14,7). Die jüngste weibliche Patientin ist bei Erstdiagnose 21,7 Jahre alt, die älteste Patientin des Studienkollektivs 96 Jahre. Der jüngste männliche Patient ist bei Erstdiagnose 15,7 Jahre, der älteste männliche Patient 76,2 Jahre alt.

Die Abbildungen 3 und 4 zeigen das Alter bei Erstdiagnose für Männer und Frauen getrennt. Während der Kerndichteschätzer (bei männlichen Patienten mit einer Bandbreite von 5,5 und bei weiblichen Patienten mit einer Bandbreite von 5,4) bei männlichen Patienten eine eingipfelige Alterskurve mit einem Höhepunkt bei etwa 60 Jahren zeigt, zeigt die Kurve der weiblichen Patienten einen zweigipfeligen Verlauf des Alters bei der Erstdiagnose bei etwa Anfang/Mitte 40 und bei etwa 65 Jahren.

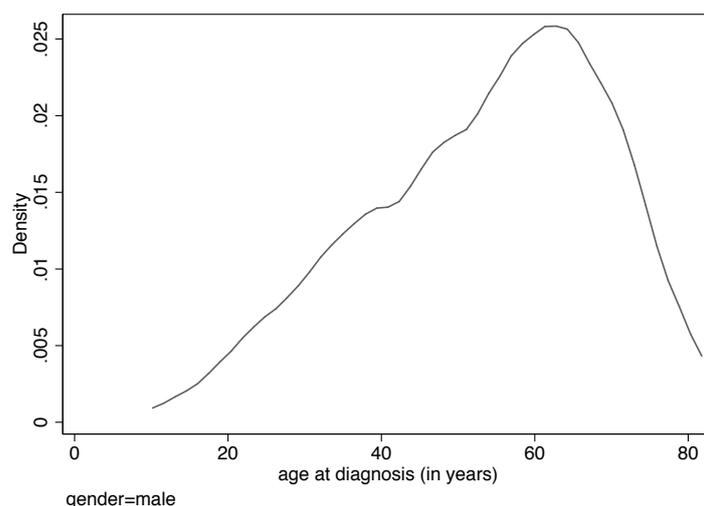


Abbildung 3: Alter bei Erstdiagnose für Männer $n=88$ (Kerndichteschätzer, Bandbreite 5,5)

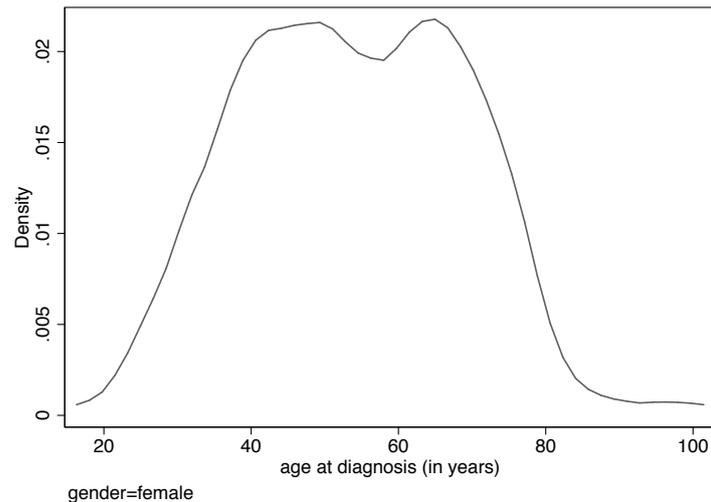


Abbildung 4: Alter bei Erstdiagnose für Frauen n=84 (Kerndichteschätzer, Bandbreite 5,4)

Von den insgesamt 172 Patienten sind 69 (40,1%) jünger als 50 Jahre und 103 (59,9%) 50 Jahre oder älter. Der größere Anteil derer, die keine Chemotherapie erhalten haben, ist 50 Jahre und älter (60,5% vs. 39,5%). Auch der Anteil der Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, ist bei den älteren Patienten höher (62,5% vs. 37,5%). Dagegen weist die Anzahl der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie, die jünger bzw. älter oder gleich 50 Jahre sind, keine so deutliche Differenz auf (46,9% vs. 53,1%).

Den histologischen Subtyp betreffend, haben die meisten Patienten (87% bzw. 50%) ein nicht genauer klassifizierbares („not otherwise specified“) Sarkom (NOS). Dieses verteilt sich in etwa gleichen Anteilen auf Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben und auf Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben (34 bzw. 32 Patienten). Im Gegensatz hierzu bekamen von den insgesamt 53 Patienten (30,8%) mit einem Leiomyosarkom 32 Patienten keine Chemotherapie, während nur neun Patienten eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Im Vergleich zu den häufigsten histologischen Subtypen „NOS“ und „Leiomyosarkom“ mit insgesamt 139 bzw. 80,8% Patienten gehen die Histologien Myxofibrosarkom (14 Patienten bzw. 8,1%), Spindelzellsarkom (12 Patienten bzw. 7%), Fibrosarkom (sechs Patienten bzw. 3,5%) und myofibroblastisches Sarkom (ein Patient bzw. 0,6%) mit einem prozentualen Anteil von insgesamt lediglich 19,2% in die Analyse ein.

Die häufigste Lokalisation des Primärtumors stellt mit 86 Patienten bzw. 50% der Körperstamm dar. Hierzu gehören abdominale, thorakale und retroperitoneale Tumoren. Von den Primärtumoren des Körperstamms haben 37 Patienten keine Chemotherapie

erhalten, 30 Patienten haben eine adjuvante und 13 eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten. Die zweithäufigste Lokalisation stellen mit 76 Patienten bzw. 44,2% die Extremitäten dar. Die häufigste Lokalisation an den Extremitäten ist mit 46 Patienten der Oberschenkel, gefolgt von 18 Patienten mit einem Primärtumor am Unterschenkel. Die seltenste Lokalisation des Primärtumors stellt der Kopf- bzw. Halsbereich mit zehn Patienten bzw. 5,8% aller Fälle dar. Von diesen zehn Patienten bekamen sieben Patienten keine Chemotherapie, ein Patient erhielt eine adjuvante und zwei ein neoadjuvante Chemotherapie.

Die Tabelle 12 zeigt eine Aufschlüsselung der Lokalisation der Primärtumoren nach Geschlecht. Wie der Tabelle zu entnehmen ist, sind die Tumoren der weiblichen Patienten des Studienkollektivs mit 52 Patientinnen bzw. 61,9% eher im Stammbereich lokalisiert, während die Tumoren der männlichen Patienten mit 46 Patienten bzw. 52,3% eher die Extremität betreffen. Des Weiteren fällt auf, dass die Tumoren des Kopf- bzw. Halsbereiches eher bei männlichen Patienten zu finden sind (9,1% vs. 2,4%).

Tabelle 12: Lokalisation des Primärtumors nach Geschlecht

Tumorlokalisierung	Männer		Frauen		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Extremität	46	52,3	30	35,7	76	44,2
Stamm	34	38,6	52	61,9	86	50,0
Kopf-/Halsbereich	8	9,1	2	2,4	10	5,8
Gesamt	88	100,0	84	100,0	172	100,0

Bei 148 von insgesamt 172 Patienten lag der genaue Durchmesser des Primärtumors vor. Bei 24 Patienten lag lediglich die Information darüber vor, dass der Tumor größer als 5 cm ist. Der mediane Tumordurchmesser beträgt 10,0 cm (Mittelwert 10,6; Standardabweichung 5,9). Innerhalb des Patientenkollektivs (n=148) haben 72 Patienten (48,7%) einen Tumor mit einem mittleren Durchmesser kleiner 10 cm und 76 Patienten (51,3%) einen Tumor mit mittlerem Durchmesser größer oder gleich 10 cm. Dabei hat der kleinste Tumor der Studienpopulation einen Maximaldurchmesser von 2,3 cm und der größte Tumor einen von 45 cm.

In Bezug auf das Grading des Tumors sind für die Analyse des Stadiums III nach AJCC nur Tumoren des Gratings 2 und 3 relevant. Die meisten Primärtumoren der Analyse (70%) wurden als Grading 3 eingestuft, während nur 30% als Grading 2 eingestuft wurden. Die Behandlungsart betreffend haben 62% bzw. 38% der Tumoren ohne Chemotherapie, 79,6% bzw. 20,4% mit adjuvanter und 75% bzw. 25% mit neoadjuvanter Chemotherapie das Grading 3 bzw. 2.

Der postoperative R-Status (R0, R1, R2) konnte nur bei 137 von 172 Patienten recherchiert werden. Der R0-Status, also mikroskopisch und makroskopisch keine Tumorresiduen feststellbar, liegt bei 104 Patienten (75,9%) vor. Von diesen 104 Patienten erhielten nur zwei Patienten eine Amputation der betroffenen Extremität. Der postoperative R1-Status, also mikroskopisch feststellbares Tumorrestgewebe, lag bei 22 Patienten (16,1%) vor, während lediglich elf Patienten (8%) einen postoperativen R2-Status (mikroskopisch und makroskopisch vorhandenes Tumorrestgewebe) besaßen. Von diesen elf Patienten wurde bei einem Patienten die postoperative Strahlentherapie als lokale Abschlusstherapie eingesetzt. In Bezug auf die jeweilige Behandlungsart sind von den Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben, 46 Patienten (75,4%) R0, elf Patienten (18%) R1 und vier Patienten (6,6%) R2. Von den Patienten, die postoperativ eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, sind 34 Patienten (81%) R0, sechs Patienten (14,3%) R1 und zwei Patienten (4,8%) R2. Bei den 32 Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, konnte bei acht Patienten kein R-Status ermittelt werden. Von den verbliebenen 24 Patienten hatten 14 Patienten (58,3%) den R-Status 0, fünf Patienten (20,8%) R1 und ebenfalls fünf Patienten (20,8%) R2.

In Hinsicht auf eine erfolgte Radiotherapie wurde zunächst zwischen einer neoadjuvanten und einer adjuvanten Radiotherapie unterschieden. Während eine neoadjuvant erfolgte Radiotherapie bei allen Patienten des Studienkollektivs (n=172) recherchiert werden konnte, konnte dies bei der adjuvanten Radiotherapie bei fünf Patienten nicht sicher ermittelt werden. Eine neoadjuvante Radiotherapie haben von 172 Patienten nur 19 Patienten (11%) erhalten. Im Vergleich dazu haben etwa die Hälfte der Patienten des Studienkollektivs eine adjuvante Radiotherapie bekommen. Dies sind von 167 Patienten 88 Patienten (52,7%) vs. 79 Patienten (47,3%), die keine adjuvante Radiotherapie erhielten. Dabei haben von den Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie bekommen haben, mehr als zwei Drittel der Patienten (31% bzw. 63,3%) zusätzlich zu der Chemotherapie eine lokale Strahlentherapie erhalten.

Um einen besseren Vergleich der einzelnen Behandlungsgruppen zu ermöglichen, zeigt Tabelle 13 die Medianwerte des Patientenalters, der Größe des Primärtumors, die Chemotherapiedosis der am häufigsten und meist in Kombination eingesetzten Medikamente Ifosfamid und Doxorubicin als Kumulativdosis pro m² Körperoberfläche (KOF) sowie die erfolgte Zyklenanzahl an Chemotherapien. So zeigt der Vergleich der Mediane des Patientenalters bei Erstdiagnose über alle in die Analyse eingegangenen Patienten (n=172) ein medianes Alter von 55,1 Jahren. Während dieses Alter in etwa auch für die Gruppe der Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben, zutrifft (55,5 Jahre), sind die Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, im Schnitt 3,2

Tabelle 13: Mediane des Patientenalters, der Tumorgroße, Chemotherapiedosis, Zyklusanzahl nach Behandlungsart und zeitlicher Abstand zwischen Operation und Therapie

Charakteristik	gesamt	Chemotherapie (n=162)		
		keine	adjuvant	neoadjuvant
Anzahl der Patienten	172	81	49	32
Alter (in Jahren)	55,1	55,5	51,9	56,5
n	172	81	49	32
Größe (in cm)	10	10	8	10,5
n	148	65	47	28
Chemotherapie				
Ifosfamid (g/m ²) ^a			39,5	32
n			45	27
Doxorubicin (mg/m ²) ^a			252,6	207,1
n			45	28
Zyklusanzahl			4	4
n			49	32
Abstand von Operation				
zu Chemotherapie (Tage)			51	109
n			49	25

^a Kumulativdosis pro m² Körperoberfläche (KOF).

Jahre jünger. Im Gegensatz hierzu sind die Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben mit einem Median von 56,5 Jahren etwas älter als Patienten ohne oder mit adjuvanter Chemotherapie. Auch zeigt der Vergleich der Kontrollgruppe mit der Chemotherapiegruppe, also mit Patienten, die eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie erhalten haben, einen eher geringen medianen Altersunterschied. So weisen Patienten der Kontrollgruppe ein medianes Alter von 55,5 Jahren auf, während die Patienten mit Chemotherapie ein medianes Alter von 53,5 Jahren haben. Betrachtet man nur das mediane Alter der Patienten, wird übersehen, dass die Wahrscheinlichkeit für den Einsatz einer Chemotherapie mit dem Alter sinkt. Dieser Zusammenhang wird in der Abbildung 5 deutlich, die eine nicht-parametrische Regression (LOWESS) für die abhängige Variable „Alter bei Erstdiagnose“ und die unabhängige Variable „adjuvante Chemotherapie“ zeigt. Diese Abbildung verdeutlicht, dass die Wahrscheinlichkeit für den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie ab einem Patientenalter von etwa 60 Jahren sinkt.

Bezüglich der Tumorgroße ist feststellbar, dass der Median über alle Patienten, bei denen ein Tumordurchmesser dokumentiert werden konnte (n=148), 10 cm ist. Während dies auch für die 65 Patienten zutrifft, die keine Chemotherapie erhalten haben, ist die mediane Größe bei Patienten mit adjuvanter Chemotherapie (n=47) mit 8 cm kleiner, als der Median (10,5 cm) der Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie (n=28).

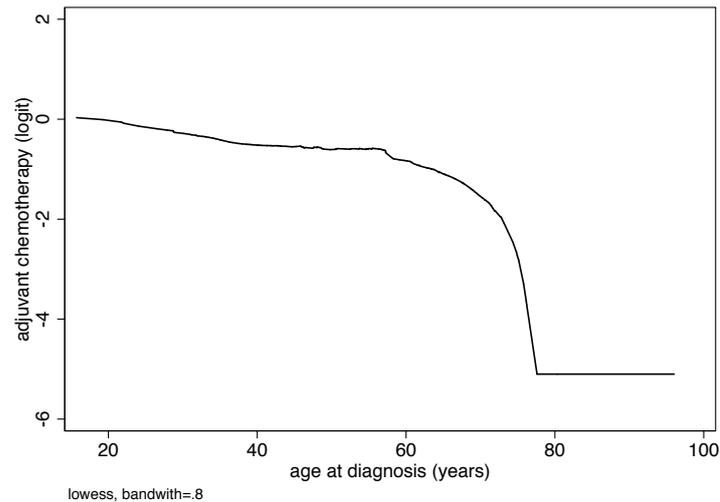


Abbildung 5: Der Einsatz adjuvanter Chemotherapie nach Patientenalter

Während bei der medianen Anzahl von Chemotherapiezyklen, die bei beiden mit Chemotherapie behandelten Gruppen vier Zyklen aufweist, kein Unterschied festgestellt werden konnte, so ist dieser im Hinblick auf die eingesetzte Dosis der Medikamente Ifosfamid und Doxorubicin deutlich erkennbar. Bei den Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben und bei denen die erhaltene Dosis an Ifosfamid nachvollzogen werden konnte ($n=45$), bekamen die Patienten im Median insgesamt $39,5 \text{ g/m}^2$, also $7,5 \text{ g/m}^2$ mehr, als die Patienten ($n=27$), die neoadjuvant mit Ifosfamid behandelt wurden (32 g/m^2). Dies trifft auch auf die chemotherapeutische Behandlung mit dem Medikament Doxorubicin zu. Während adjuvant therapierte Patienten eine mediane Dosis von $252,6 \text{ mg/m}^2$ bekamen, erhielten neoadjuvant therapierte Patienten eine mediane Dosis von $207,1 \text{ mg/m}^2$, also $45,5 \text{ mg/m}^2$.

Neben der Dosierung der Chemotherapeutika soll auch der mediane zeitliche Abstand zwischen Operation und chemotherapeutischer Behandlung näher betrachtet werden. So beträgt der Zeitraum zwischen Operation und erfolgter adjuvanter Chemotherapie im Median 51 Tage (Mittelwert 244,7 Tage). 35 der Patienten (75%), die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, begannen diese mit einem zeitlichen Abstand von weniger als 120 Tagen nach Operation. Bei den Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie lagen im Median 109 Tage (Mittelwert 132,8 Tage) zwischen Chemotherapie und anschließender Operation. 14 dieser Patienten (60%) hatten einen zeitlichen Abstand von neoadjuvanter Chemotherapie und Operation von weniger als 120 Tagen.¹⁴

¹⁴In die Berechnung des zeitlichen Abstands der mit neoadjuvanter Chemotherapie behandelten Patienten gehen sieben von insgesamt 32 Patienten nicht in die Analyse ein, da nach ihrer primären Operation eine neoadjuvant intendierte Chemotherapie mit anschließender Reoperation erfolgte.

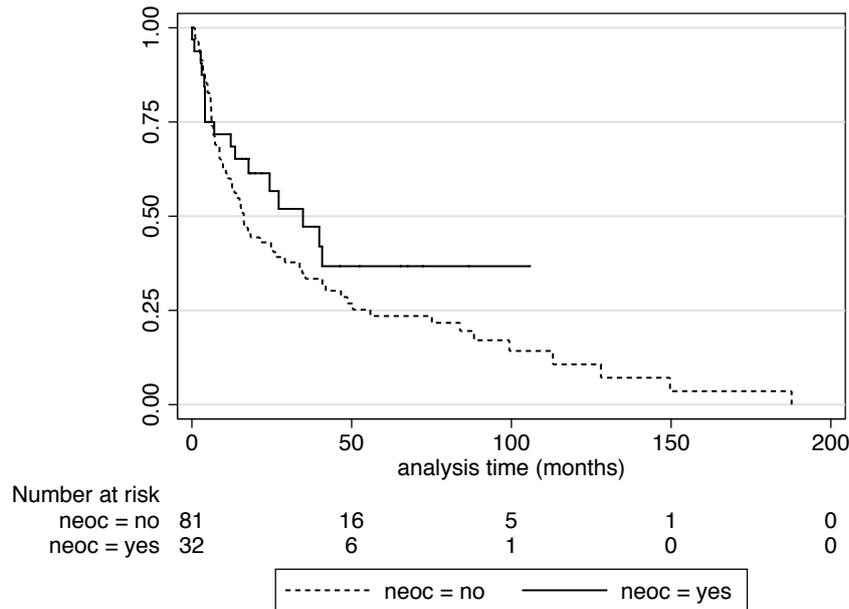


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Fernmetastasen unter neoadjuvanter bzw. keiner Chemotherapie

vanter Chemotherapie 34,77 Monate, während diese Zeit bei den 81 Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben, auf 16,23 Monate geschätzt wird. Die fernmetastasenfreie Rate liegt bei Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben, nach fünf Jahren bei 22%, für Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie nach 65 Monaten bei 37%. Wie die Abbildung 6 zeigt, lebt nach 100 Monaten bzw. 8,3 Jahren noch ein Patient von denen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, und fünf Patienten der Patientengruppe, die keine Chemotherapie erhalten hat. Der Logrank-Test ist mit einem χ^2 von 1,66 und einem p-Wert von 0,1973 nicht signifikant. Das Ergebnis des Logrank-Tests bedeutet, dass es in Bezug auf das Auftreten von Fernmetastasen keinen Unterschied zwischen den Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie und denen ohne Chemotherapie gibt.

Für den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie bzw. keiner Chemotherapie gibt die Abbildung 7 die geschätzten Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Fernmetastasen wieder. Die mediane fernmetastasenfreie Rate beträgt hier am Ende der Beobachtungsperiode 54,18 Monate im Falle einer erfolgten adjuvanten Chemotherapie für 44 Patienten, während die mediane fernmetastasenfreie Rate der Kontrollgruppe mit 81 Patienten 16,23 Monate ist. Die geschätzte 5-Jahres-fernmetastasenfreie Rate beträgt für Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben, 22%, während die Rate nach 61 Monaten unter dem Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie 54% beträgt. Nach 100 Monaten bzw. 8,3 Jahren leben noch fünf von 81 Patienten ohne Chemotherapie und sechs von ursprünglich 44 Patienten mit adjuvanter Chemotherapie (siehe Abbildung

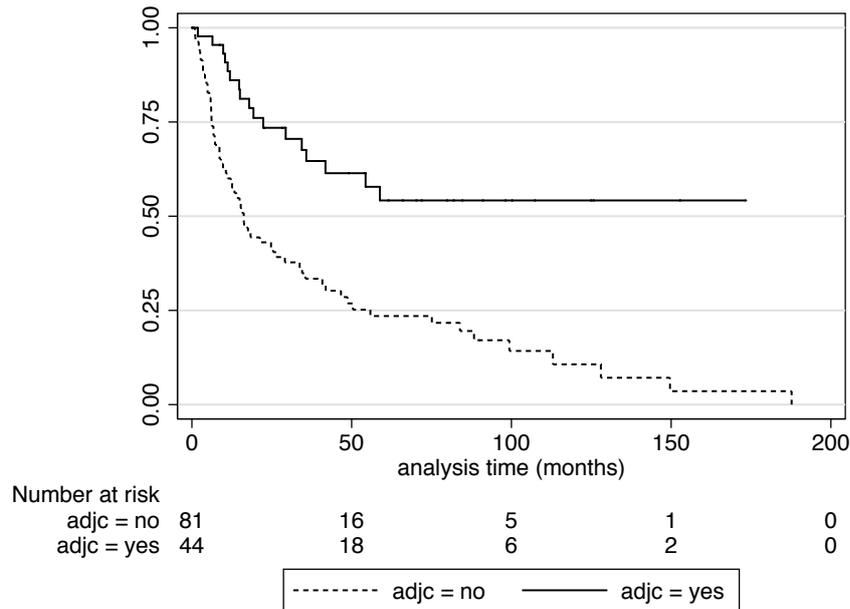


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Fernmetastasen unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie

7). Der Logrank-Test ist mit einem χ^2 von 18,67 und einem p-Wert $<0,0001$ signifikant. Damit ist die Wahrscheinlichkeit Fernmetastasen zu entwickeln bei Patienten, die mit adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden, gegenüber den Patienten ohne Chemotherapie geringer.

3.2.2 Ereignis Tod

Zur Zeit der Analyse (April 2012) sind von 172 Patienten 79 (46%) verstorben. Die mediane Überlebenszeit beträgt 86,5 Monate ($n=172$). Verstorben sind 38 Frauen (48,1%) und 41 Männer (51,9%). Dabei waren die verstorbenen Patienten in 29 von insgesamt 69 Fällen bei der Erstdiagnose des Primärtumors jünger als 50 Jahre und in 50 von 103 Fällen älter oder genau 50 Jahre alt. Bezogen auf die unterschiedlichen Histologien sind innerhalb der Gruppe „NOS“ von insgesamt 86 Patienten 44 Patienten (55,7%) verstorben, von den Patienten mit einem Leiomyosarkom von 53 Patienten 24 Patienten (30,4%), ein Patient (1,3%) von 14 Patienten mit der histologischen Bezeichnung „Myxofibrosarkom“, sieben (8,9%) von zwölf Patienten mit der Diagnose „Spindelzellsarkom“, zwei (2,5%) von sechs Patienten mit einem Fibrosarkom und ein Patient (1,3%) mit Diagnose „myofibroblastisches Sarkom“. Der bei den verstorbenen Patienten zugrunde liegende Primärtumor war in 38 Fällen (48,1%) im Stamm, in 35 Fällen (44,3%) in der Extremität und in sechs Fällen (7,6%) im Kopf- bzw. Halsbereich lokalisiert. Bei 148 von 172 Patienten, bei denen die Tumorgröße bekannt war, sind von

72 Patienten, die einen Primärtumor kleiner als 10 cm hatten 27 Patienten (41,5%) und von 76 Patienten, die einen Primärtumor größer oder gleich 10 cm hatten, 38 Patienten (58,5%) verstorben. Bezüglich des Gradings des Primärtumors verstarben 19 (24,4%) von 51 Patienten des Gradings 2 und 59 (75,6%) von 119 Patienten des Gradings 3. Von den Patienten, die einen postoperativen R0-Status aufwiesen, verstarben 42 (70%) von 104 Patienten, beim R1-Status zwölf (20%) von 22 und beim R2-Status sechs (10%) von elf Patienten.

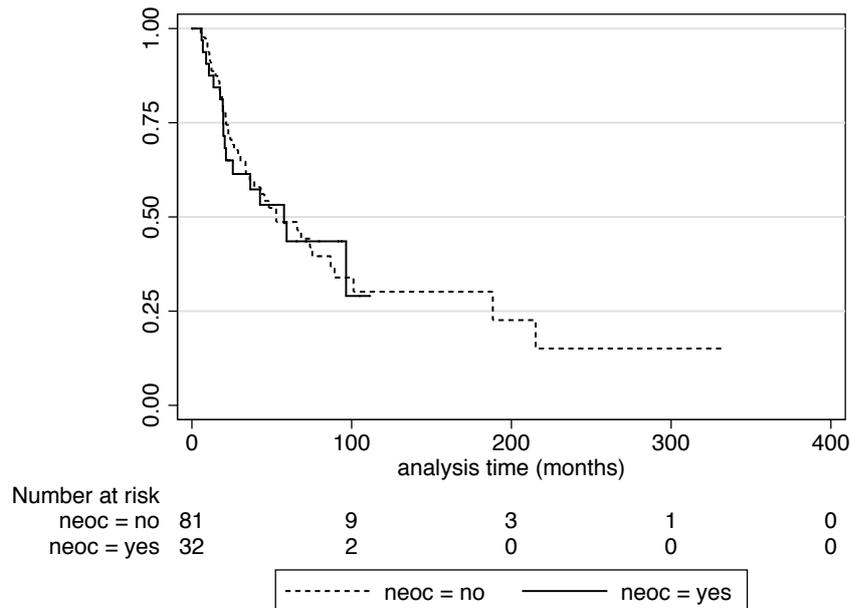


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben unter neoadjuvanter bzw. keiner Chemotherapie

Bezogen auf die jeweiligen Behandlungsarten sind von insgesamt 81 Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben, 45 (55,6%) verstorben. Bei insgesamt 32 Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, sind 17 (53,1%) verstorben und von insgesamt 49 Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, sind 15 Patienten (30,6%) verstorben.

Die Abbildung 8 zeigt die geschätzten Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben für den Einsatz einer neoadjuvanten bzw. keiner Chemotherapie. Dabei beträgt die mediane Überlebenszeit 52,8 Monate für Patienten ohne Chemotherapie und 57,6 Monate für Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben. Weiterhin ist die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate für die Patienten ohne Chemotherapie 48,65% und für die Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie 53,5%. Nach 100 Monaten leben bei den Patienten ohne Chemotherapie noch neun Patienten, bei den mit neoadjuvanter Chemotherapie behandelten Patienten noch zwei Patienten. Der Logrank-Test ist

mit einem χ^2 von 0,02 und einem p-Wert von 0,88 nicht signifikant. Dies bedeutet, dass kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen – Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie bzw. Patienten ohne Chemotherapie – festgestellt werden kann und damit eine neoadjuvante Chemotherapie keinen Vorteil in Hinsicht auf das Gesamtüberleben hat.

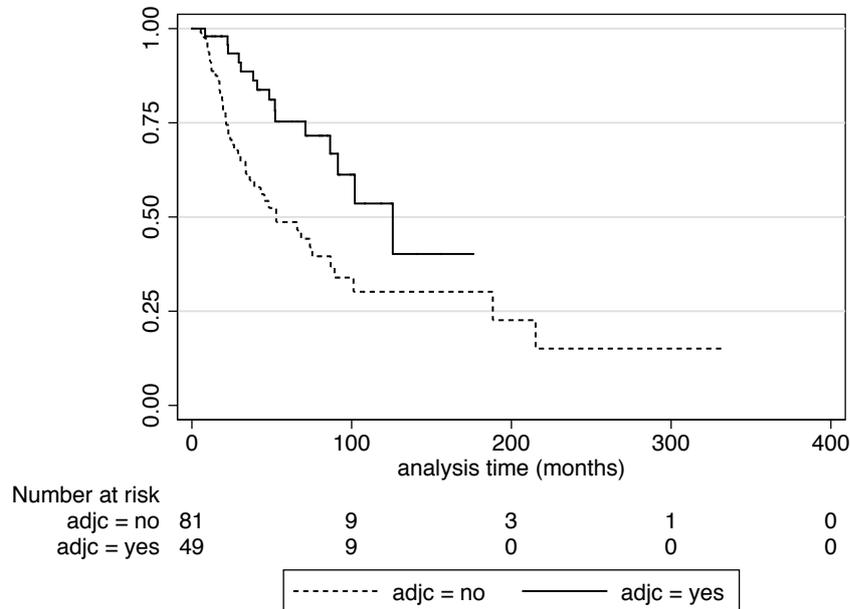


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie

Für die Therapie mit einer adjuvanten Chemotherapie gibt die Abbildung 9 die Schätzungen nach Kaplan-Meier für das Gesamtüberleben wieder. Dabei umfasst die geschätzte mediane Überlebenszeit mit adjuvanter Chemotherapie 125,7 Monate und für Patienten ohne Chemotherapie 52,8 Monate. Die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für Patienten ohne Chemotherapie 48,65% und für Patienten mit adjuvanter Chemotherapie 75,34%. Nach 10 Jahren ist die Gesamtüberlebensrate bei Patienten ohne Chemotherapie noch 30,15%, während Patienten mit adjuvanter Chemotherapie noch eine Gesamtüberlebensrate von 54% aufweisen. Nach 100 Monaten bzw. 8,3 Jahren (siehe Abbildung 9) beträgt die Patientenanzahl innerhalb der Patientengruppe ohne Chemotherapie sowie innerhalb der Patientengruppe mit adjuvanter Chemotherapie neun Patienten. Der Logrank-Test ist mit einem χ^2 von 8,81 und einem p-Wert von 0,003 signifikant. Damit zeigt der Gruppenvergleich, dass sich eine adjuvante Chemotherapie positiv auf das Gesamtüberleben auswirkt.

3.3 Subgruppenanalysen

In den folgenden Abschnitten werden innerhalb der Patientengruppen, die mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden im Vergleich zu denen, die mit keiner Chemotherapie behandelt wurden, einzelne Subgruppen hinsichtlich der Ereignisse „Fernmetastase“ und „Tod“ betrachtet. Dies soll dazu dienen, innerhalb der verschiedenen Subgruppen Patientengruppen zu identifizieren, die mehr oder weniger in Hinsicht auf die Ereignisse „Fernmetastase“ und „Tod“ von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Zu den hier untersuchten Variablen zählen Geschlecht, Tumorgröße, Tumorlokalisation, Histologie sowie die Dosisintensitäten der am häufigsten eingesetzten Chemotherapeutika Ifosfamid und Doxorubicin. Für den Gruppenvergleich wird jeweils ein Logrank-Test gerechnet. Außerdem werden die Ergebnisse mittels der entsprechenden geschätzten Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Am Schluss des Kapitels werden alle Ergebnisse der einzelnen Subgruppenanalysen in einer Tabelle zusammengefasst.

3.3.1 Geschlecht

Für die Variable „Geschlecht“ werden die Ereignisse „Fernmetastase“ und „Tod“ betrachtet. Zunächst werden hierbei männliche und weibliche Patienten mittels Logrank-Test zusammen getestet. Im Anschluss folgen die jeweiligen Logrank-Tests einerseits für Männer mit bzw. ohne adjuvanter Chemotherapie und für Frauen mit bzw. ohne adjuvanter Chemotherapie. Eine grafische Darstellung der Ergebnisse geben die jeweils für die Subgruppen geschätzten Kaplan-Meier-Kurven wieder.

Ereignis Fernmetastase Bei Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, haben von 44 Patienten 17 Fernmetastasen entwickelt und 66 von 81 Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben. Der Vergleich dieser Gruppen mittels Logrank-Test ist mit einem χ^2 von 18,67 und einem p-Wert von $<0,0001$ signifikant und zeigt damit, dass sich eine adjuvante Chemotherapie gegenüber keiner Chemotherapie in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit Fernmetastasen zu entwickeln, vermutlich positiv auswirkt.

Werden nur männliche Patienten berücksichtigt, so bekamen neun Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, Fernmetastasen und 33 Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben. Der Logrank-Test der männlichen Patienten ergibt ein χ^2 von 12,81 und einen p-Wert von 0,0003 und ist damit signifikant. Dies zeigt, dass männliche Patienten von einer adjuvanten Chemotherapie bezüglich der Wahrscheinlichkeit Fernmetastasen zu entwickeln, profitieren.

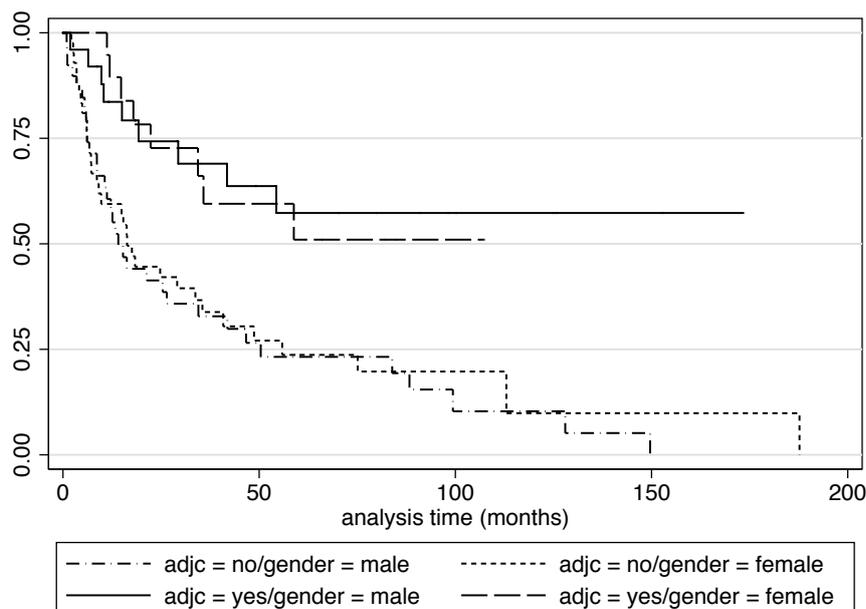


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Fernmetastasen getrennt nach Geschlecht unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie

Gehen in die Analyse ausschließlich Frauen ein, so bekamen acht Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie Fernmetastasen, während 33 Patientinnen Fernmetastasen entwickelten, die keine Chemotherapie erhielten. Der Logrank-Test der weiblichen Patienten ist ebenfalls signifikant ($\chi^2=6,08$; $p=0,0137$) und belegt damit, dass auch weibliche Patienten von einer adjuvanten Chemotherapie in Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit Fernmetastasen zu entwickeln, profitieren. Die Abbildung 10 zeigt die geschätzten Kaplan-Meier-Kurven getrennt nach Geschlecht und erfolgter bzw. nicht erfolgter adjuvanter Chemotherapie für das Auftreten von Fernmetastasen.

Ereignis Tod Unter Behandlung einer adjuvanten Chemotherapie sind von 49 Patienten 15 verstorben (30,6%), während von 81 Patienten, die keine Chemotherapie bekommen haben 45 Patienten (55,6%) verstorben sind. Der Vergleich dieser Gruppen ergibt einen signifikanten Logrank-Test ($\chi^2=8,76$; $p=0,0031$) und belegt damit die Überlegenheit einer adjuvanten Chemotherapie in Hinsicht auf das Gesamtüberleben. Gehen in die Analyse nur männliche Patienten ein, so sind innerhalb der Gruppe, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, acht von 27 Patienten (29,6%) verstorben und 25 von 39 Patienten (64,1%), die keine Chemotherapie erhalten haben. Auch in diesem Fall ist der Logrank-Test mit $\chi^2=8,16$ und $p=0,0043$ signifikant und zeigt ebenfalls den positiven Effekt der adjuvanten Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

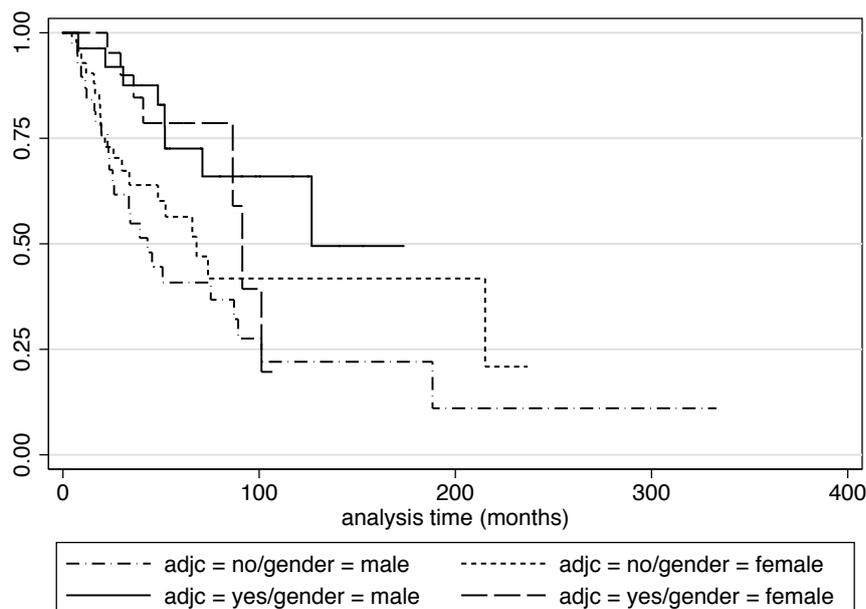


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben getrennt nach Geschlecht unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie

Werden hingegen nur die weiblichen Patienten betrachtet, so sind sieben von 22 Patientinnen (31,8%) verstorben, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben und 20 von 42 Patientinnen (47,6%), die keine Chemotherapie erhalten haben. Hier ist der Gruppenvergleich mittels Logrank-Test nicht signifikant ($\chi^2=2,0$; $p=0,1576$) und zeigt damit, dass Frauen, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, gegenüber Frauen ohne Chemotherapie keinen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens haben. Die Abbildung 11 gibt hierfür die geschätzten Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben unter adjuvanter Chemotherapie bzw. ohne Chemotherapie getrennt nach Geschlecht wieder.

3.3.2 Histologie

Die Histologie des Primärtumors betreffend, wird die Subgruppe der als „NOS“ („not otherwise specified“) ($n=86$) und die als Leiomyosarkome ($n=53$) klassifizierten Tumoren in Bezug auf die Ereignisse „Fernmetastasen“ und „Tod“ unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie betrachtet. Andere Histologien sind aufgrund von zu geringen Fallzahlen nicht zu einer weiteren Subgruppenanalyse geeignet und werden deshalb nicht analysiert (siehe Tabelle 11). Die Gruppenvergleiche werden mittels Logrank-Test getestet und durch die geschätzten Kaplan-Meier-Kurven grafisch dargestellt.

Ereignis Fernmetastase Von den insgesamt 172 Patienten ist bei 162 Patienten bekannt, ob Fernmetastasen innerhalb des Krankheitsverlaufs auftraten. Von diesen 162 Patienten entwickelten 17 Patienten mit adjuvanter Chemotherapie Fernmetastasen und 66 Patienten, die keinerlei Chemotherapie erhielten. Der Logrank-Test für diesen Gruppenvergleich ist mit einem $\chi^2=18,67$ und einem p-Wert $<0,0001$ signifikant. Dies zeigt, dass Patienten durch eine adjuvante Chemotherapie eine geringere Wahrscheinlichkeit für Fernmetastasen besitzen.

Werden hingegen nur Patienten betrachtet, die unter einem pathologisch gesicherten „NOS“ erkrankt waren, so bekamen elf von 32 Patienten (34,4%), die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, Fernmetastasen und 26 von 34 Patienten (76,5%), die keine Chemotherapie bekommen haben. Führt man bei dieser Subgruppe einen Logrank-Test durch, so ist dieser ebenfalls signifikant ($\chi^2=11,74$; $p=0,0006$). Damit ist die Wahrscheinlichkeit Fernmetastasen zu entwickeln bei Patienten mit einem Sarkom der Histologie „NOS“, die mit adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden, gegenüber den Patienten ohne Chemotherapie geringer.

Betrachtet man nur Patienten, die an einem Leiomyosarkom erkrankt sind, so haben fünf von neun Patienten (55,6%) mit adjuvanter Therapie Fernmetastasen entwickelt und 30 von 32 Patienten (93,8%) ohne Chemotherapie. Der durchgeführte Logrank-Test ist nicht signifikant ($\chi^2=2,42$; $p=0,1199$). Dieses Ergebnis zeigt, dass kein Unterschied zwischen den beiden getesteten Gruppen feststellbar ist: Patienten mit einem Leiomyosarkom haben durch eine adjuvante Chemotherapie keinen Vorteil durch die Chemotherapie bei der Wahrscheinlichkeit, Fernmetastasen zu entwickeln. Eine grafische Darstellung anhand der Kaplan-Meier-Kurven für diese Subgruppen zeigt die Abbildung 12.

Ereignis Tod Innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs sind 15 von 49 Patienten (30,6%) mit adjuvanter Chemotherapie und 45 von 81 Patienten (55,6%) ohne Chemotherapie verstorben. Der Logrank-Test für das Gesamtüberleben dieser Gruppen ist mit einem χ^2 von 8,76 und einem p-Wert von 0,0031 signifikant und zeigt damit, dass sich eine adjuvante Chemotherapie gegenüber keiner Chemotherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben positiv auswirkt.

Schließt man in die Berechnung nur Patienten mit der Histologie „NOS“ ein, so sind elf von 32 Patienten (34,4%) mit adjuvanter und 22 von 34 Patienten (64,7%) ohne Chemotherapie verstorben. Auch dieser Logrank-Test zeigt einen signifikanten Unterschied der Vergleichsgruppen ($\chi^2=10,82$; $p=0,0010$). Dies bedeutet, dass Patienten mit der Histologie „NOS“ von einer adjuvanten Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens profitieren.

Gehen nur Patienten mit Leiomyosarkom in die Analyse ein, so sind vier von neun

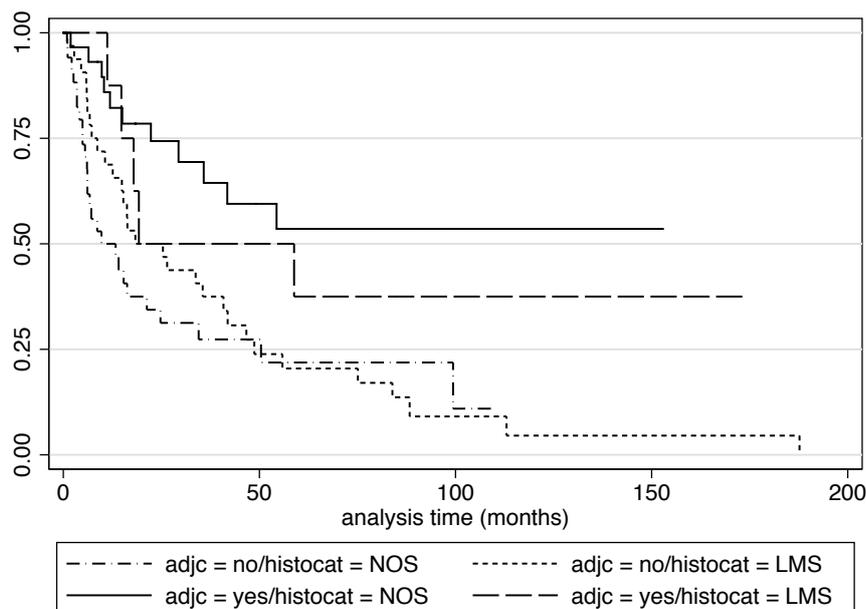


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Fernmetastasen getrennt für die Histologien „NOS“ und „Leiomyosarkom“ (LMS) unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie

(44,4%) Patienten mit adjuvanter Chemotherapie und 17 von 32 Patienten (53,1%) ohne Chemotherapie verstorben. Der durchgeführte Logrank-Test für die Patienten mit Leiomyosarkom ist nicht signifikant ($\chi^2=0,14$; $p=0,7075$). Die Abbildung 13 zeigt die geschätzten Kaplan-Meier-Kurven getrennt für die Histologien „NOS“ und „Leiomyosarkom“ (LMS) für das Gesamtüberleben unter adjuvanter bzw. ohne Chemotherapie.

3.3.3 Tumorlokalisierung

Bezüglich der verschiedenen Tumorlokalisationen werden nur die Subgruppen „Extremität“ sowie „Körperstamm“ näher betrachtet. Die Lokalisation „Kopf- bzw. Halsbereich“ kann aufgrund der geringen Fallzahl von zehn Patienten nicht näher berücksichtigt werden (siehe Tabelle 11). Im Folgenden werden auch hier die Ereignisse „Fernmetastase“ und „Tod“ unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie mittels Logrank-Test miteinander verglichen und diese anhand der geschätzten Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Ereignis Fernmetastase Von insgesamt 83 Patienten, die Fernmetastasen entwickelten, haben 17 Patienten eine adjuvante Chemotherapie erhalten, und 66 Patienten haben keine Chemotherapie bekommen. Der Logrank-Test für diesen Gruppenvergleich ist mit einem χ^2 von 18,67 und einem p-Wert $<0,0001$ signifikant. Dies bedeutet, dass diese Patienten durch eine adjuvante Chemotherapie eine geringere Wahrscheinlichkeit für Fernmetastasen besitzen,

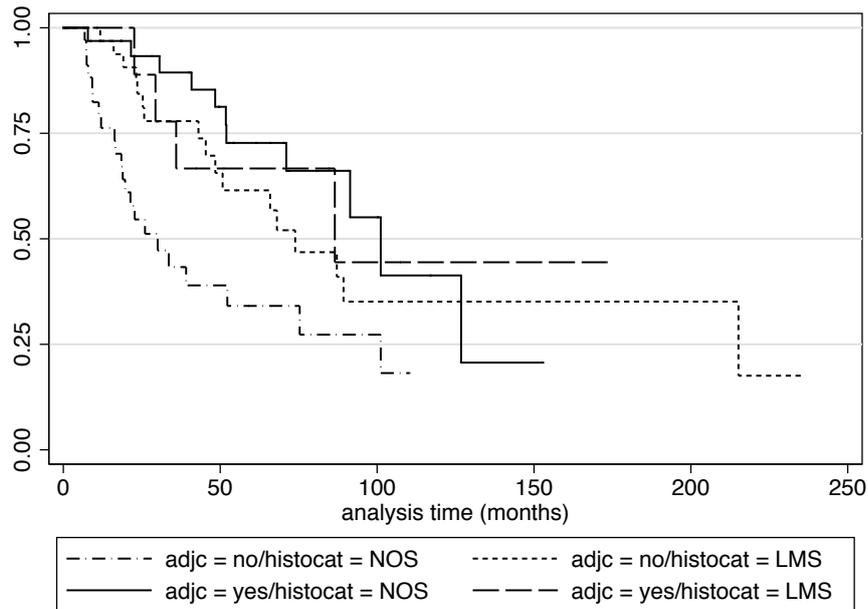


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben getrennt für die Histologien „NOS“ und „Leiomyosarkom“ (LMS) unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie

Von denjenigen Patienten, bei denen der Primärtumor an der Extremität lokalisiert war, sind bei fünf Patienten mit adjuvanter Chemotherapie und bei 28 Patienten ohne Chemotherapie Fernmetastasen aufgetreten. Der Logrank-Test für diese Patientengruppen ist ebenfalls signifikant ($\chi^2 = 5,66$; $p = 0,0174$) und zeigt damit, dass Patienten, die einen Extremitätentumor haben, von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren.

Von den Patienten, bei denen der Primärtumor am Körperstamm lokalisiert war, entwickelten insgesamt 44 Patienten Fernmetastasen. Davon erhielten 12 Patienten eine adjuvante Chemotherapie und 32 Patienten keine Chemotherapie. Der Logrank-Test ist für diese Subgruppe mit einem χ^2 von 10,90 und einem p-Wert von 0,001 ebenfalls signifikant. Dies zeigt, dass Patienten mit einem am Körperstamm lokalisierten Tumor von der Gabe einer adjuvanten Chemotherapie Vorteile, hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit Fernmetastasen zu entwickeln, haben. Die Abbildung 14 zeigt die geschätzten Kaplan-Meier-Kurven getrennt nach den Lokalisationen „Extremität“ sowie „Körperstamm“ und erfolgter bzw. nicht erfolgter adjuvanter Chemotherapie.

Ereignis Tod Innerhalb der Patientengruppe, die mit adjuvanter Chemotherapie behandelt wurde, sind 15 von 49 Patienten (30,6%) verstorben. Von den Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben, sind 45 von insgesamt 81 Patienten (55,6%) verstorben. Das Ergebnis dieses Gruppenvergleichs mittels Logrank-Test ist mit einem χ^2 von 8,76 und einem p-Wert von 0,0031 signifikant. Dieser Gruppenvergleich zeigt, dass sich eine adjuvante Chemotherapie positiv auf das Gesamtüberleben auswirkt.

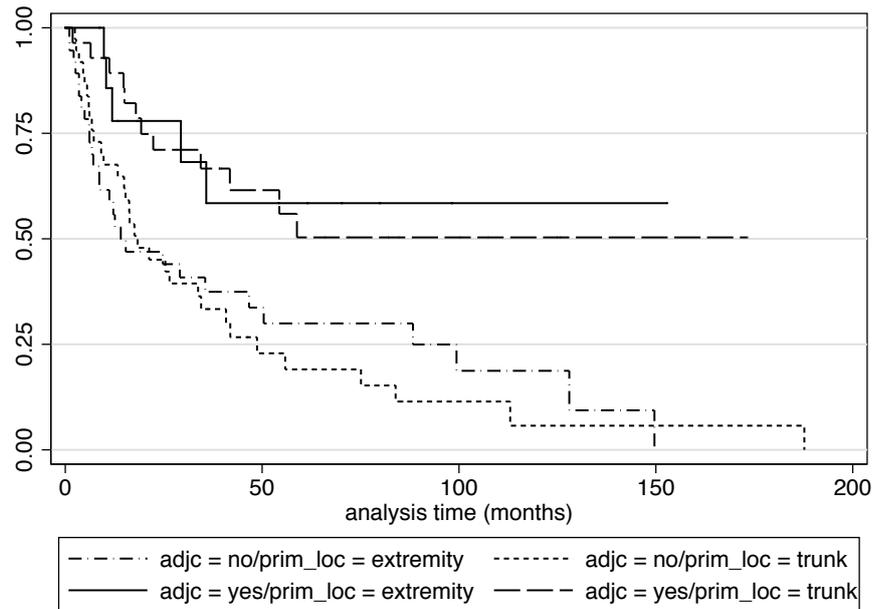


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Fernmetastasen getrennt für die Lokalisation unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie

Von den Patienten, bei denen ein Sarkom an der Extremität vorlag, und die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, sind vier von 18 Patienten (22,2%) verstorben. Innerhalb der Patientengruppe mit Lokalisation an der Extremität und ohne Chemotherapie sind 23 von 37 Patienten (62,2%) verstorben. Der berechnete Logrank-Test ist ebenfalls signifikant ($\chi^2=5,88$; $p=0,0153$) und zeigt, dass ein Unterschied zwischen den beiden verglichenen Gruppen überzufällig ist. So haben Patienten, die ein Sarkom der Extremität haben, von einer adjuvanten Chemotherapie Vorteile in Hinsicht auf das Gesamtüberleben gegenüber Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben.

Im Vergleich hierzu sind von den Patienten, bei denen der Primärtumor am Körperstamm lokalisiert war, elf von 30 Patienten (36,7%) mit adjuvanter Chemotherapie und 17 von 37 (45,9%) Patienten ohne Chemotherapie verstorben. Der Logrank-Test für diesen Gruppenvergleich ist nicht signifikant ($\chi^2= 1,33$; $p=0,2485$). Hier zeigt der Gruppenvergleich, dass Patienten mit einem im Körperstamm lokalisierten Sarkom keinen Vorteil von einer adjuvanten Chemotherapie haben. Die Abbildung 15 gibt hierfür die geschätzten Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben unter adjuvanter Chemotherapie bzw. ohne Chemotherapie getrennt nach Lokalisation wieder.

3.3.4 Tumorgöße

Innerhalb der Variable „Tumorgöße“ werden die Ereignisse „Fernmetastase“ und „Tod“ bei Patienten näher betrachtet, die entweder eine Tumorgöße kleiner 10 cm oder eine

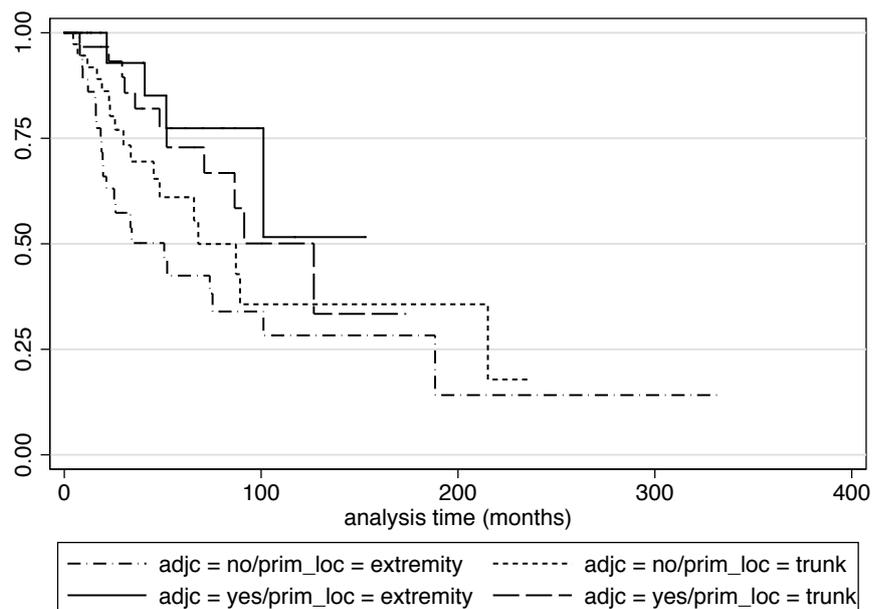


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben getrennt für die Lokalisation (Extremität vs. Körperstamm) unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie

Tumorgöße größer oder gleich 10 cm bei Erstdiagnose aufwiesen. Die Klassifizierung der Subgruppen in <10 cm bzw. ≥ 10 cm beruht auf dem medianen Wert der Tumorgöße, der bei 10 cm liegt (siehe Tabelle 13). Getestet werden auch hier die jeweiligen Subgruppen mittels Logrank-Test in Bezug auf die Gabe einer adjuvanten Chemotherapie vs. keiner Chemotherapie. Außerdem werden die Ergebnisse mittels der geschätzten Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Ereignis Fernmetastase Unter einer adjuvanten Chemotherapie haben 17 von 49 Patienten (34,7%) Fernmetastasen bekommen versus 66 von 81 Patienten (81,5%) ohne Chemotherapie. Der Logrank-Test hierfür ist mit einem χ^2 von 18,67 und einem p-Wert von $<0,0001$ signifikant. Dies zeigt, dass Patienten durch eine adjuvante Chemotherapie eine geringere Wahrscheinlichkeit für Fernmetastasen besitzen.

Schließt man nur Patienten in die Analyse ein, die einen Tumor kleiner als 10 cm hatten, so haben neun von 25 Patienten (36%) mit adjuvanter und 23 von 29 Patienten (79,3%) ohne Chemotherapie Fernmetastasen entwickelt. Auch hier ist der Logrank-Test signifikant ($\chi^2=5,82$; $p=0,0159$) und belegt damit, dass Patienten mit einer primären Tumorgöße von kleiner 10 cm von einer adjuvanten Chemotherapie gegenüber den Patienten ohne Chemotherapie hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit einer längeren fernmetastasenfreien Zeit profitieren.

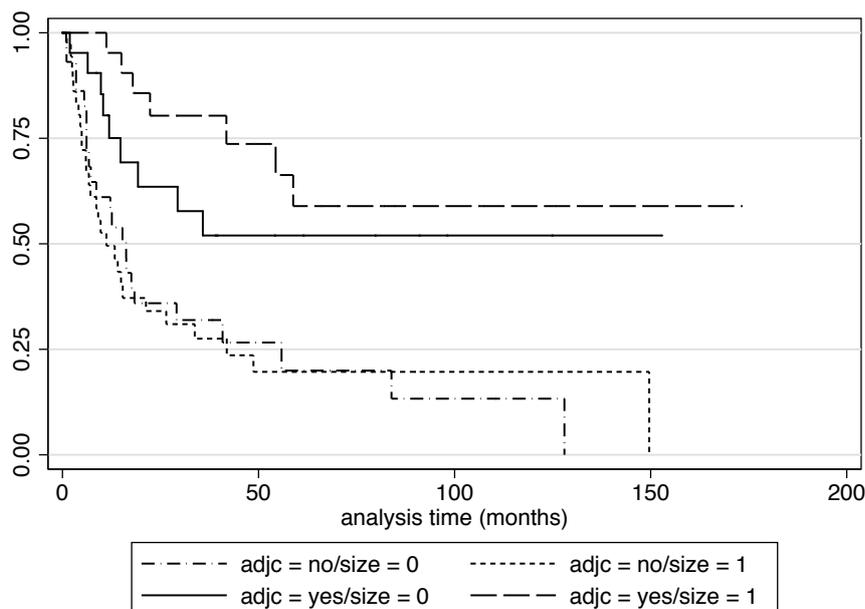


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Fernmetastasen getrennt für die Tumorgöße (Gruppe 0: <10 cm, Gruppe 1: ≥ 10 cm) unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie

Werden nur Patienten betrachtet, die einen Tumor gleich oder größer als 10 cm hatten, haben sieben von 22 Patienten (31,8%) mit adjuvanter Chemotherapie und 28 von 36 Patienten (77,8%) ohne Chemotherapie Fernmetastasen bekommen. Dieser Gruppenvergleich mittels Logrank-Test ist mit einem χ^2 von 14,32 und einem p-Wert von 0,0002 ebenfalls signifikant und zeigt, dass auch Patienten, die eine primäre Tumorgöße von gleich oder mehr als 10 cm von einer adjuvanter Chemotherapie gegenüber Patienten ohne Chemotherapie profitieren. Die Abbildung 16 zeigt die für diese Tests geschätzten Kaplan-Meier-Kurven getrennt für Tumorgöße und entsprechender Behandlung.

Ereignis Tod Innerhalb der Gruppe der mit adjuvanter Chemotherapie behandelten Patienten sind 15 von 49 Patienten (30,6%) und innerhalb der Patientengruppe ohne Chemotherapie sind 45 von 81 Patienten (55,6%) verstorben. Für diese Gruppen ist der Logrank-Test signifikant ($\chi^2=8,76$; $p=0,0031$). Dieses Ergebnis bedeutet, dass die Gabe einer adjuvanter Chemotherapie gegenüber keiner Chemotherapie einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben hat.

Bei Patienten mit adjuvanter Chemotherapie und einer Tumorgöße kleiner 10 cm sind sechs von 25 Patienten (24%) verstorben. Innerhalb der Patientengruppe ohne Chemotherapie und einer Tumorgöße kleiner 10 cm sind 16 von 29 Patienten (55,2%) verstorben. Der Logrank-Test ist hier mit einem χ^2 von 5,92 und einem p-Wert von

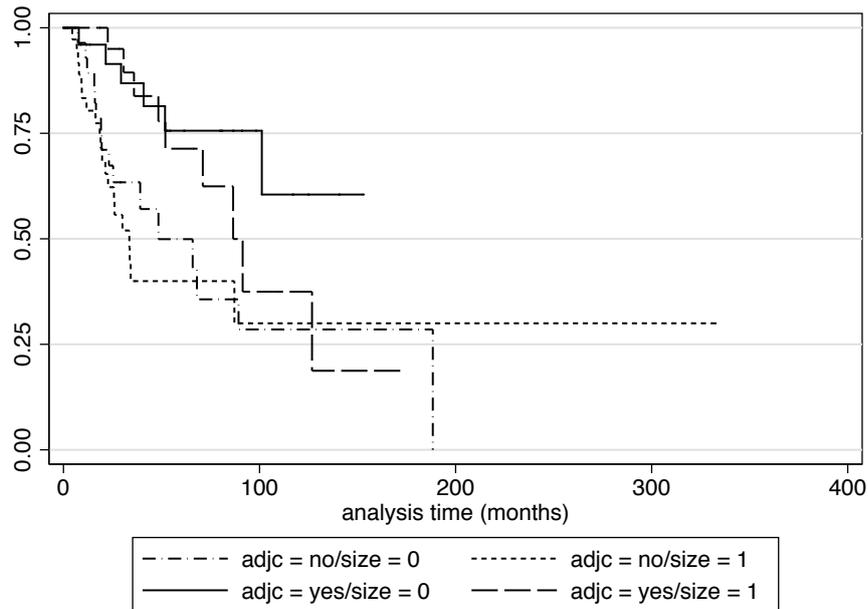


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben getrennt für die Tumorgröße (Gruppe 0: <10 cm, Gruppe 1: ≥ 10 cm) unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie

0,0149 ebenfalls signifikant. Dies zeigt, dass die Gabe einer adjuvanten Chemotherapie bei Patienten, die eine Tumorgröße kleiner 10 cm aufwiesen, einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben hat.

Betrachtet man Patienten mit einer Tumorgröße von gleich oder größer als 10 cm, so sind neun von 22 Patienten (40,9%) mit adjuvanter und 20 von 36 Patienten (55,6%) ohne Chemotherapie verstorben. Auch für diesen Gruppenvergleich ist der Logrank-Test signifikant ($\chi^2=4,39$; $p=0,0361$) und zeigt damit, dass auch Patienten mit einer primären Tumorgröße von gleich oder größer 10 cm von einer adjuvanten Chemotherapie bezüglich des Gesamtüberlebens profitieren. Die Abbildung 17 gibt die hierfür geschätzten Kaplan-Meier-Kurven wieder.

3.3.5 Dosisintensität Ifosfamid

In diesem Abschnitt soll untersucht werden, ob ein Unterschied hinsichtlich der Ereignisse „Fernmetastase“ und „Tod“ durch die Chemotherapeutikadosis an Ifosfamid feststellbar ist. Dafür wurden die Patienten, bei denen eine genaue kumulative Dosis an Ifosfamid recherchiert werden konnte, in zwei Subgruppen eingeteilt: Einerseits in die Patienten, die eine kumulative Ifosfamiddosis von weniger als 40 g/m^2 erhalten haben, und andererseits in die Gruppe von Patienten, die eine kumulative Ifosfamiddosis von gleich oder mehr als 40 g/m^2 bekommen haben. Die Klassifizierung der Subgruppen in weniger oder in

gleich oder mehr als 40 g/m² beruht auf dem medianen Wert der Ifosfamidosis der mit adjuvanter Chemotherapie behandelten Patienten, der bei 39,5 g/m² liegt (siehe Tabelle 13).

Ereignis Fernmetastase Bei 162 von 172 Patienten konnte recherchiert werden, ob im Krankheitsverlauf Fernmetastasen aufgetreten sind. Von diesen 162 Patienten haben 66 Patienten (40,7%) Fernmetastasen entwickelt, die keine Chemotherapie erhalten haben. Von den Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, haben acht von 23 Patienten (34,8%) mit einer Kumulativdosis Ifosfamid von weniger als 40 g/m² und sieben von 22 Patienten (31,8%) mit einer Kumulativdosis von gleich oder mehr als 40 g/m² Fernmetastasen bekommen.¹⁵ Der Logrank-Test ist hierbei signifikant ($\chi^2=16,13$; $p=0,0003$). Dies weist daraufhin, dass eine adjuvante Chemotherapie die Wahrscheinlichkeit Fernmetastasen zu entwickeln, verringert.

Werden nur die Patienten, die eine Kumulativdosis an Ifosfamid von weniger als 40 g/m² erhalten haben, mit den Patienten verglichen, die keine Chemotherapie erhalten haben, so haben 66 von 81 Patienten (81,5%) ohne Chemotherapie Fernmetastasen bekommen und acht von 23 (34,8%) Patienten unter einer kumulativen Ifosfamidosis von weniger als 40 g/m². Ein für diese Gruppen durchgeführter Logrank-Test ist mit einem χ^2 von 9,22 und einem p-Wert von 0,0024 signifikant und zeigt, dass auch die Subgruppe von Patienten mit einer kumulativen Ifosfamidosis von weniger als 40 g/m² von einer adjuvanten Chemotherapie profitiert.

Vergleicht man weiterhin die 66 von 81 (81,5%) Patienten ohne Chemotherapie, die Fernmetastasen bekommen haben mit den sieben von 22 Patienten (31,8%), die unter einer Ifosfamidosis von gleich oder mehr als 40 g/m² Fernmetastasen entwickelten, so ist der Logrank-Test dieser Gruppen ebenfalls signifikant ($\chi^2=8,31$; $p=0,0039$). Dies bedeutet, dass die Gruppe der Patienten, die eine kumulative Ifosfamidosis von gleich oder mehr als 40 g/m² auch von einer adjuvanten Chemotherapie profitiert.

Ein Vergleich der beiden Kumulativdosierungen von <40 g/m² und ≥ 40 g/m² mittels Logrank-Test zeigt hingegen kein signifikantes Ergebnis ($\chi^2=0,00$; $p=0,9453$). Damit kann kein Unterschied zwischen den beiden Kumulativdosierungen von Ifosfamid festgestellt werden.

Die Abbildung 18 gibt die geschätzten Kaplan-Meier-Kurven getrennt für die Dosisintensität Ifosfamid (<40 g/m² bzw. ≥ 40 g/m²) für das Auftreten von Fernmetastasen unter adjuvanter Chemotherapie sowie die geschätzte Kaplan-Meier-Kurve ohne Chemotherapie wieder.

¹⁵Die kumulative Gesamtdosis Ifosfamid konnte von 45 der insgesamt 49 Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, ermittelt werden. Nur diese Patienten gehen in die Analyse ein.

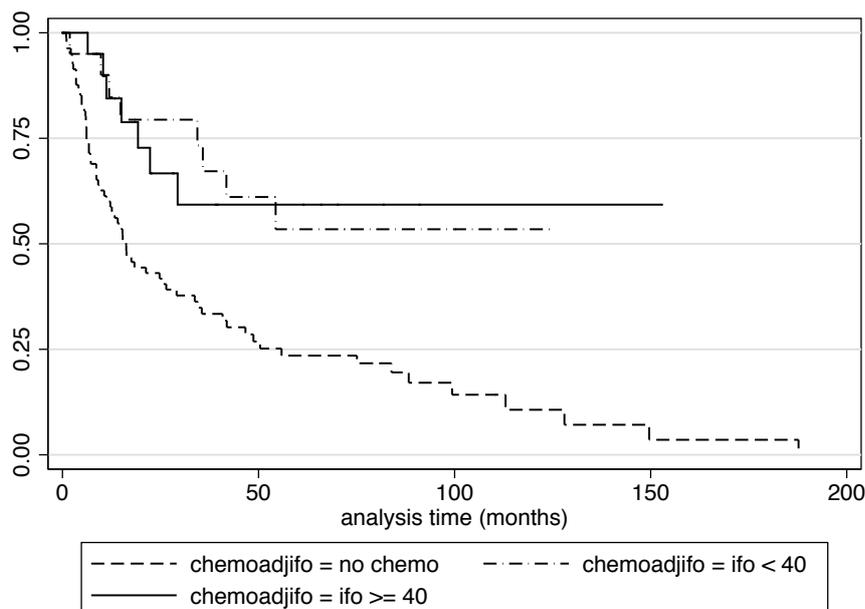


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Fernmetastasen getrennt für die kumulative Dosis Ifosfamid ($<40 \text{ g/m}^2$ bzw. $\geq 40 \text{ g/m}^2$) unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie

Ereignis Tod Das Ereignis „Tod“ trifft auf 45 von 81 Patienten (55,6%), die keine Chemotherapie erhalten haben, auf neun von 23 Patienten (39,1%) mit einer kumulativen Ifosfamiddosis von weniger als 40 g/m^2 und für vier von 22 Patienten (18,2%) mit einer kumulativen Ifosfamiddosis von gleich oder mehr als 40 g/m^2 zu. Der Logrank-Test dieser Gruppen ist signifikant ($\chi^2=8,38$; $p=0,0151$). Das bedeutet, dass diese Patienten von einer adjuvanten Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens profitieren.

Werden nur verstorbene Patienten ohne Chemotherapie mit den verstorbenen Patienten, die eine kumulativen Ifosfamiddosis von weniger als 40 g/m^2 erhalten haben, verglichen, so ist der durchgeführte Logrank-Test ebenfalls signifikant ($\chi^2=4,36$; $p=0,0368$). Somit profitiert auch die Subgruppe von Patienten mit einer kumulativen Ifosfamiddosis von weniger als 40 g/m^2 von einer adjuvanten Chemotherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben.

Der Logrank-Test mit den Patienten ohne Chemotherapie und den Patienten, die eine kumulative Ifosfamiddosis von gleich oder mehr als 40 g/m^2 erhalten haben, ist ebenfalls signifikant ($\chi^2=5,13$; $p=0,0235$). Somit zeigt dieser Test, dass es einen Unterschied zwischen den Patienten ohne Chemotherapie und den Patienten, die eine kumulativen Ifosfamiddosis von gleich oder mehr als 40 g/m^2 erhalten haben, zugunsten der letzteren Patientengruppe gibt.

Hingegen ergibt der Vergleich der beiden Ifosfamiddosierungsgruppen keinen signifikanten Unterschied ($\chi^2=0,10$; $p=0,7469$). Dies weist daraufhin, dass es keinen feststellbaren

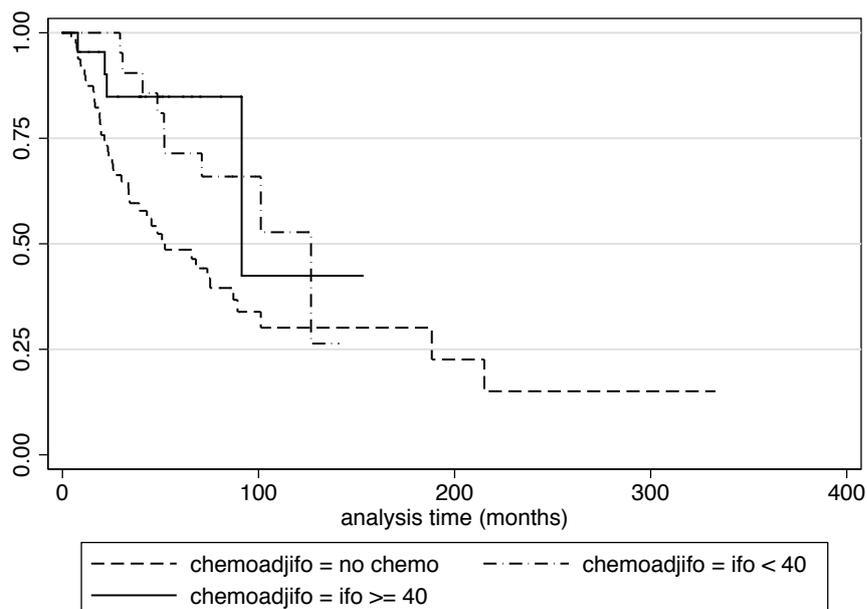


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben getrennt für die kumulative Dosis Ifosfamid ($<40 \text{ g/m}^2$ bzw. $\geq 40 \text{ g/m}^2$) unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie

Unterschied zwischen den beiden Kumulativdosierungen von Ifosfamid hinsichtlich des Gesamtüberlebens gibt. Eine grafische Darstellung zeigt die Abbildung 19 anhand der geschätzten Kaplan-Meier-Kurven.

3.3.6 Dosisintensität Doxorubicin

Innerhalb der Subgruppen, welche die Dosisintensitäten von Doxorubicin beinhalten, werden die Ereignisse „Fernmetastase“ und „Tod“ zwischen Patienten, die eine kumulative Gesamtdosis Doxorubicin von weniger als 200 mg/m^2 und Patienten, die eine kumulative Gesamtdosis Doxorubicin von gleich oder mehr als 200 mg/m^2 erhalten haben, mit den Patienten ohne Chemotherapie verglichen. Dadurch soll untersucht werden, ob ein Effekt in der Chemotherapeutikadosis von Doxorubicin besteht. Dafür werden die jeweiligen Patientengruppen mittels Logrank-Test getestet. Eine grafische Darstellung der Ergebnisse geben die jeweils für die Subgruppen geschätzten Kaplan-Meier-Kurven.

Ereignis Fernmetastase Betrachtet man die Kumulativdosis Doxorubicin, haben sechs von 13 Patienten (46,2%), die eine Kumulativdosis kleiner als 200 mg/m^2 erhalten haben, Fernmetastasen bekommen. Außerdem haben neun von 32 Patienten (28,1%), die eine Kumulativdosis von gleich oder mehr als 200 mg/m^2 erhalten haben, sowie 66

von 81 Patienten (81,5%) ohne Chemotherapie Fernmetastasen entwickelt.¹⁶ Der Vergleich dieser Gruppen mittels Logrank-Test ergibt ein signifikantes Ergebnis ($\chi^2=16,29$; $p=0,0003$). Dies bedeutet, dass Patienten durch eine adjuvante Chemotherapie eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für Fernmetastasen besitzen.

Werden nur die Patienten in die Analyse eingeschlossen, die eine Kumulativdosis von weniger als 200 mg/m² erhalten haben, so ist der Logrank-Test ebenfalls signifikant ($\chi^2=4,64$; $p=0,0312$). Das Gleiche trifft für den Teil der adjuvant behandelten Patienten zu, die eine Kumulativdosis von gleich oder mehr als 200 mg/m² Doxorubicin bekamen ($\chi^2=12,83$; $p=0,0003$). Beide hier durchgeführten Logrank-Tests bestätigen, dass Patienten mit adjuvanter Chemotherapie eine geringere Wahrscheinlichkeit haben, Fernmetastasen zu entwickeln.

Vergleicht man hingegen die Patienten, die eine kumulative Dosis von weniger als 200 mg/m² erhalten haben, mit denen, die eine kumulative Dosis von gleich oder mehr als 200 mg/m² bekommen haben, so ist dieser Logrank-Test nicht signifikant ($\chi^2=0,41$; $p=0,5230$). Dies bedeutet, dass es keinen feststellbaren Unterschied zwischen den beiden Kumulativdosierungen von Doxorubicin gibt. Eine Übersicht dieser Ergebnisse zeigt die Abbildung 20 anhand der geschätzten Kaplan-Meier-Kurven.

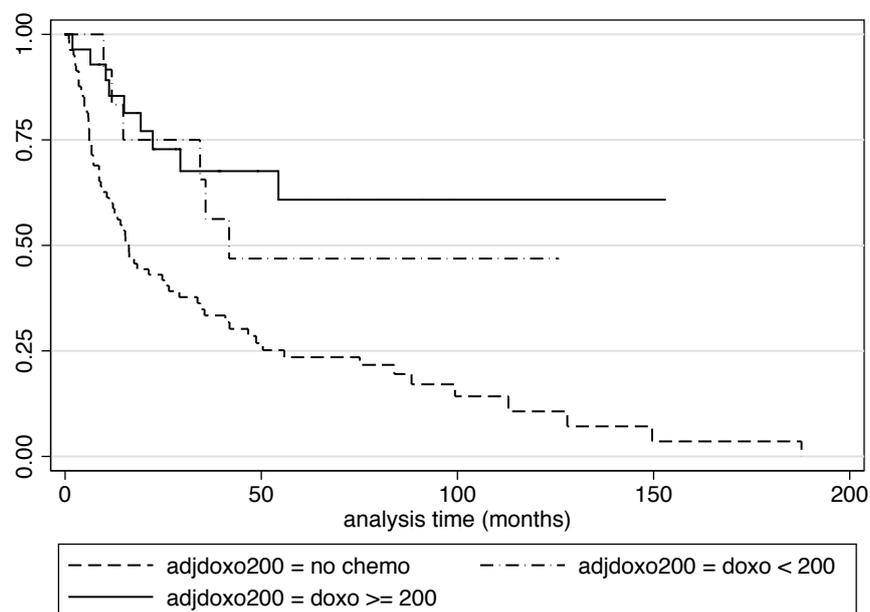


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Fernmetastasen getrennt für die kumulative Dosis Doxorubicin (<200 mg/m² bzw. ≥200 mg/m²) unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie

¹⁶Die kumulative Gesamtdosis Doxorubicin konnte von 45 der insgesamt 49 Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, ermittelt werden. Nur diese Patienten gehen in die Analyse ein.

Ereignis Tod Verstorben sind fünf von 13 Patienten (38,5%), die eine Kumulativdosis Doxorubicin von kleiner als 200 mg/m² erhalten haben, acht von 32 Patienten (25%), die eine Kumulativdosis von gleich oder mehr als 200 mg/m² erhalten haben und 45 von 81 Patienten (55,6%), die keine Chemotherapie erhalten haben. Der Gruppenvergleich mittels Logrank-Test ist signifikant ($\chi^2=8,23$; $p=0,0163$) und zeigt, dass diese Patienten von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren.

Werden nur die Patienten, die eine Kumulativdosis kleiner als 200 mg/m² mit denen verglichen, die keine Chemotherapie erhalten haben, so ist dieser Logrank-Test nicht signifikant ($\chi^2=2,69$; $p=0,1007$). Der Logrank-Test zwischen den Patienten mit einer Kumulativdosis von gleich oder mehr als 200 mg/m² und denen, die keine Chemotherapie erhalten haben, ist allerdings signifikant ($\chi^2=6,36$; $p=0,0117$). Diese Logrank-Tests zeigen, dass Patienten mit einer höheren kumulativen Doxorubicindosierung im Gegensatz zu Patienten mit einer niedrigeren Doxorubicindosierung Vorteile im Hinblick auf das Gesamtüberleben von einer adjuvanten Chemotherapie haben.

Vergleicht man die Patienten, die eine kumulative Dosis kleiner als 200 mg/m² erhalten haben, mit denen, die eine kumulative Dosis von gleich oder mehr als 200 mg/m² bekommen haben, so ist dieser Logrank-Test nicht signifikant ($\chi^2=0,00$; $p=0,9814$). Damit ist kein Unterschied zwischen den beiden Kumulativdosierungen von Doxorubicin hinsichtlich des Gesamtüberlebens feststellbar. Eine grafische Darstellung in Form der geschätzten Kaplan-Meier-Kurven zeigt die Abbildung 21.

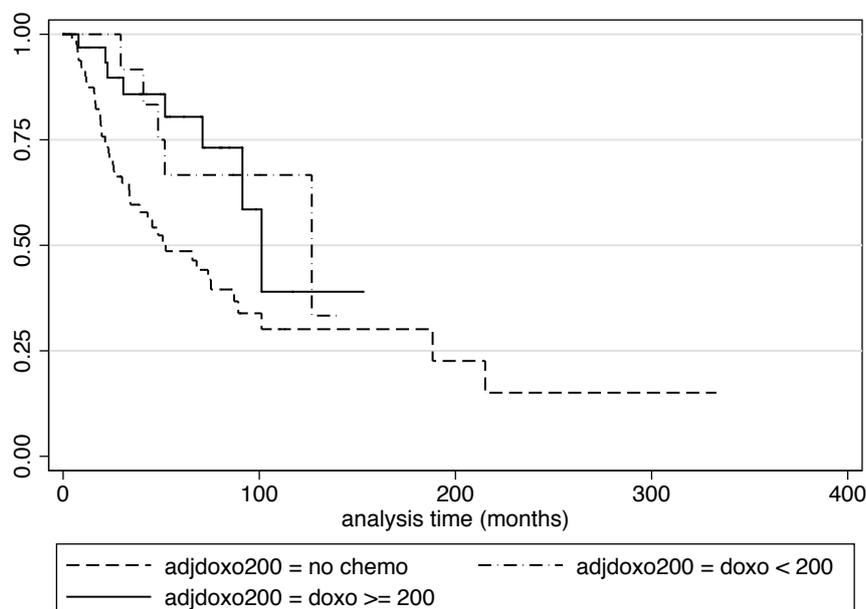


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben getrennt für die kumulative Dosis Doxorubicin (<200 mg/m² bzw. \geq 200 mg/m²) unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie

Tabelle 14: Übersicht über die Ergebnisse der Subgruppenanalysen

	Fernmetastase			Tod		
	χ^2	p	n	χ^2	p	n
Geschlecht						
gesamt	18,67	<0,0001	127	8,76	0,0031	130
männlich	12,81	0,0003	65	8,16	0,0043	66
weiblich	6,08	0,0137	62	2,00	0,1576	64
Histologie						
gesamt	18,67	<0,0001	127	8,76	0,0031	130
NOS ^a	11,74	0,0006	64	10,82	0,0010	66
LMS ^b	2,42	0,1199	40	0,14	0,7075	41
Tumorlokalisation						
gesamt	18,67	<0,0001	127	8,76	0,0031	130
Extremität	5,66	0,0174	54	5,88	0,0153	55
Körperstamm	10,90	0,0010	65	1,33	0,2485	67
Tumorgröße						
gesamt	18,67	<0,0001	108	8,76	0,0031	112
<10 cm	5,82	0,0159	50	5,92	0,0149	54
≥10 cm	14,32	0,0002	58	4,39	0,0361	58
Ifosfamid ^c						
gesamt	16,13	0,0003	121	8,38	0,0151	126
<40 g/m ²	9,22	0,0024	20	4,36	0,0368	23
≥40 g/m ²	8,31	0,0039	20	5,13	0,0235	22
< vs. ≥40 g/m ²	0,00	0,9453	40	0,10	0,7469	45
Doxorubicin ^c						
gesamt	16,29	0,0003	121	8,23	0,0163	126
<200 mg/m ²	4,64	0,0312	12	2,69	0,1007	13
≥200 mg/m ²	12,83	0,0003	28	6,36	0,0117	32
< vs. ≥200 mg/m ²	0,41	0,5230	40	0,00	0,9814	32

^a NOS= „not otherwise specified“

^b LMS= Leiomyosarkom

^c kumulative Gesamtdosis pro m² Körperoberfläche

4 Diskussion

Patienten mit Weichteilsarkomen im Stadium III (AJCC 2010) haben ein hohes Risiko (ca. 50% für die Gesamtgruppe) für die Entwicklung von Fernmetastasen. Eine Heilung bei metastasierter Erkrankung ist nur in Ausnahmefällen zu erzielen. Deshalb ist es gerade für diese Gruppe von Patienten wichtig, zusätzliche Behandlungsmöglichkeiten mit dem Ziel einer Verbesserung der Prognose zu entwickeln.

Chemotherapien mit Doxorubicin und Ifosfamid sind bereits in der präoperativen wie auch in der postoperativen Therapie einzeln und in Kombination in verschiedenen Studien überprüft worden. Aufgrund inhomogener Patientenkollektive und teilweise widersprüchlicher Ergebnisse konnte bisher keine eindeutige Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie gegeben werden (Casali et al. 2009; Demetri et al. 2010).

Am Universitätsklinikum Essen wird Patienten seit vielen Jahren vor dem Hintergrund der bestehenden Daten die Möglichkeit einer Chemotherapie angeboten. Wir haben in der vorliegenden Analyse die Krankheitsverläufe von Patienten, die sich für eine Therapie entschieden haben mit den Patienten verglichen, die lediglich eine Lokalthherapie erhalten haben. Dabei haben wir uns auf eine umschriebene Subgruppe von Patienten im Stadium III (AJCC 2010) beschränkt.

Im Folgenden werden die wichtigsten Studien und ihre Ergebnisse zur neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie vorgestellt. Anschließend werden die Ergebnisse dieser Studien mit denen der vorliegenden Arbeit verglichen und Unterschiede diskutiert.

4.1 Neoadjuvante Chemotherapie bei Weichteilsarkomen

4.1.1 Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie

Gortzak et al. (2001) führten eine randomisierte Phase-II-Studie zur neoadjuvanten Chemotherapie mit 134 Patienten durch, die an einem Hochrisiko-Weichteilsarkom der Extremität, des Körperstamms oder des Kopf- bzw. Halsbereiches erkrankt waren.¹⁷ Für die Studie wurden die Patienten in zwei Gruppen zu je 67 Patienten aufgeteilt. Während die Kontrollgruppe nur operiert wurde, bekam die Versuchsgruppe eine neoadjuvante Chemotherapie von insgesamt drei Zyklen im Abstand von jeweils drei Wochen mit Doxorubicin (50 mg/m²) und Ifosfamid (5 g/m²). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 7,3 Jahren zeigte sich, dass Patienten durch eine neoadjuvante Chemotherapie weder eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für Fernmetastasen besitzen noch länger überleben.

¹⁷Als „Hochrisiko-Weichteilsarkom“ wurden Tumoren ≥ 8 cm jedes Grading, Grading II/III Tumoren ≤ 8 cm, Grading II/III Tumoren < 8 cm mit Lokalrezidiv oder Grading II/III Tumoren mit zunächst inadäquater Operation und Reoperation bezeichnet.

Die retrospektive Studie von Grobmyer et al. (2004) untersuchte Patienten mit Hochrisiko-Weichteilsarkom (größer als 5 cm, high-grade, tiefe Lokalisation) der Extremität, die innerhalb des Zeitraums von 1990–2001 behandelt wurden.

Von den insgesamt 356 Patienten wurden 282 Patienten nur operiert und 74 Patienten bekamen zusätzlich eine neoadjuvante Chemotherapie mit 75 mg/m² Doxorubicin und 6–9 g/m² Ifosfamid pro Zyklus der insgesamt drei Zyklen. Das mediane Alter in der Gruppe ohne Chemotherapie betrug 62 Jahre und die mediane Tumorgröße 10 cm. In der Gruppe der Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie war das mediane Alter 50 Jahre und die mediane Tumorgröße 12 cm.

Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 37 Monaten (3,1 Jahren) in der Kontrollgruppe und 38 Monaten (3,2 Jahren) in der Patientengruppe mit neoadjuvanter Chemotherapie kamen Grobmeyer et al. (2004) zu dem Ergebnis, dass vor allem Patienten mit einer Tumorgröße von mehr als 10 cm von einer neoadjuvanten Chemotherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben profitieren. Hinsichtlich der lokal- und fernmetastasenfreien Zeit konnte Grobmyer et al. (2004) lediglich einen positiven Trend feststellen.

Eine neuere Studie stellt die retrospektive Studie von Curtis et al. (2011) dar. Diese Studie umfasst 112 Patienten mit einem Weichteilsarkom der Extremität des Stadiums II und III (AJCC 2010), die im Zeitraum von 1998–2009 behandelt wurden. Von den insgesamt 112 Patienten wurden 36 nur operiert, 39 Patienten erhielten zusätzlich eine neoadjuvante Chemotherapie und Bestrahlung, und 37 Patienten wurden operiert und bestrahlt. Das mediane Alter bei den Patienten mit Operation betrug 54,5 Jahre, bei den Patienten mit Chemotherapie und Bestrahlung 58 Jahre und bei Patienten mit Bestrahlung 71 Jahre. Von den 39 Patienten mit Chemotherapie erhielten 20 Patienten Cisplatin, während nur ein Patient die Kombination aus Doxorubicin und Ifosfamid bekam. Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 22,1 Monaten zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf die fernmetastasenfreie Zeit oder auf das Gesamtüberleben zwischen den untersuchten drei Gruppen. Ein längeres Gesamtüberleben konnte lediglich bei Patienten, die eine Tumorgröße von mehr als 5 cm hatten und Chemotherapie und/oder Bestrahlung bekamen, festgestellt werden. Im Vergleich zu den Patienten mit Operation betrug nach drei Jahren für die Gruppe mit Chemotherapie und Bestrahlung die Risikoreduzierung 29% (p=0,03) und 23% (p=0,02) für Patienten mit alleiniger Bestrahlung. Dafür war die Wundheilungsstörung in der Gruppe mit Chemotherapie und Bestrahlung im Vergleich zur alleinigen Operation um 39% (p=0,003) höher. Dieser Effekt zeigte sich im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung nicht. Als Schlussfolgerung dieser Studie stellen Curtis et al. (2011) fest, dass die neoadjuvante Chemotherapie zwar gut verträglich, aber der alleinigen Bestrahlung nicht eindeutig überlegen sei.

4.1.2 Vergleich der Ergebnisse zur neoadjuvanten Chemotherapie

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass Patienten durch eine neoadjuvante Chemotherapie keine signifikanten Vorteile hinsichtlich der fernmetastasenfreien Zeit oder in Bezug auf das Gesamtüberleben haben. Zu diesem Ergebnis kommt auch die vorgestellte Studie von Gortzak et al. (2001). Curtis et al. (2011) und Grobmyer et al. (2004) konnten feststellen, dass Patienten mit einer Tumorgöße von mehr als 5 cm bzw. 10 cm von einer neoadjuvanten Chemotherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben profitieren. Eine grundsätzliche Ursache für fehlende positive Effekte einer neoadjuvanten Chemotherapie könnte die primär schlechtere Ausgangslage der Patienten sein. Patienten, denen eine neoadjuvante Chemotherapie empfohlen wird, haben meist einen sehr großen Primärtumor, der zudem aufgrund seiner Nähe zu Nerven, Gefäßen oder Knochen schlecht oder vor einer Chemotherapie sogar inoperabel ist. Diese Vermutung kann auch durch die unterschiedlichen Mediane der Tumorgößen gestützt werden: Während Patienten ohne Chemotherapie in dieser Arbeit eine mediane Tumorgöße von 10 cm (Mittelwert 10,2 cm) und Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie eine mediane Tumorgöße von 10,5 cm haben (Mittelwert 11,8 cm), besitzen Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten, eine mediane Tumorgöße von 8 cm (Mittelwert 10,5 cm).

Möglich ist auch, dass fehlende positive Effekte einer neoadjuvanten Chemotherapie durch ein höheres Patientenalter begründet sind. Das Alter der Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie im Vergleich zu den Patienten ohne Chemotherapie dürfte in dieser Studie aber eine eher geringe Rolle spielen. Während das mediane Alter der Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie 56,5 Jahre beträgt, beträgt das mediane Alter der Patienten ohne Chemotherapie 55,5 Jahre. Auch bei Curtis et al. (2011) liegt zwischen den Patienten mit Operation und denen mit zusätzlicher Chemo- und Radiotherapie nur ein medianer Altersunterschied von 3,5 Jahren (54,5 Jahre vs. 58 Jahre). In der Studie von Grobmyer et al. (2004) sind Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, im Schnitt sogar 12 Jahre jünger als Patienten ohne Chemotherapie. In der Studie von Gortzak et al. (2001) sind Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben im Median sieben Jahre älter als Patienten ohne Chemotherapie. Dies könnte dazu führen, dass der fehlende positive Effekt einer neoadjuvanten Chemotherapie durch zusätzliche Komorbiditäten begründet ist.

Ein weiterer Grund könnte in der Lokalisation des Tumors liegen. Die Prognose ist für im Körperstamm lokalisierte Tumoren aufgrund komplexer Operations- und Bestrahlungsbedingungen oft schlechter als für Tumoren der Extremität. So ist es denkbar, dass die Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie den Tumor häufiger im Körperstamm

als in der Extremität lokalisiert haben oder aber auch an technisch schwieriger zu operierenden Regionen, wie z. B. der Leiste. In der vorliegenden Arbeit trifft diese Annahme allerdings nicht zu: Tumoren, die mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt wurden, sind zu 53% in der Extremität und nur zu 41% im Körperstamm lokalisiert. In nur zwei Fällen ist der Tumor innerhalb der Leistenregion lokalisiert. Auch in den vorgestellten Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie kann diese Annahme nicht bestätigt werden. Während Grobmyer et al. (2004) und Curtis et al. (2011) ausschließlich Extremitätensarkome untersuchen, sind bei Gortzak et al. (2001) die Primärsarkome von Patienten, die mit neoadjuvanter Chemotherapie behandelt wurden, zu 83% in der Extremität und nur zu 13% im Körperstamm lokalisiert.

Schwierig wird der Vergleich der Ergebnisse der vorgestellten Studien und der vorliegenden Arbeit durch das Vorhandensein von sehr heterogenen histologischen Subtypen. So berücksichtigen Curtis et al. (2011) und Gortzak et al. (2001) alle histologischen Subtypen von Weichteilsarkomen und Grobmyer et al. (2004) zusätzlich zu den in dieser Arbeit eingeschlossenen Subtypen Liposarkome, Synovialsarkome sowie maligne periphere Nervenscheidentumoren. Im Gegensatz dazu beschränkt sich die vorliegende Arbeit auf eine kleine Gruppe von homogeneren histologischen Subtypen. Zu diesen gehören NOS, Leiomyosarkome, Spindelzellsarkome, Myxofibrosarkome, Fibrosarkome und myofibroblastische Sarkome. Damit können sich auch die Aussagen dieser Arbeit ausschließlich auf diese histologischen Subtypen beziehen. Der Vergleich der vorliegenden Arbeit mit Studien, die auf ähnlichen histologischen Subtypen basieren, ist aufgrund der aktuellen Studienlage nicht möglich.

Das Grading betreffend könnten die positiven Effekte in der Studie von Curtis et al. (2011) dadurch begründet sein, weil hier Weichteilsarkome nicht nur im Stadium III, sondern bereits im Stadium II berücksichtigt wurden.

Auch ein Vergleich der verschiedenen Chemotherapeutikaregimes ist schwierig. Während bei Gortzak et al. (2001), Grobmyer et al. (2004) und in dieser Arbeit Doxorubicin und Ifosfamid als Chemotherapeutika verwendet wurden, haben 20 von 39 Patienten in der retrospektiven Studie von Curtis et al. (2011) Cisplatin bekommen, das in der Sarkomtherapie mittlerweile überhaupt nicht mehr eingesetzt wird. Daneben könnte auch die Dosierung ein Grund für das geringe Ansprechen der Chemotherapie darstellen. So verabreichen Gortzak et al. (2001) in ihrer Studie nur 50 mg/m² Doxorubicin statt der empfohlenen Dosis von 60 mg/m² und nur 5 g/m² statt 10 g/m² Ifosfamid. Auch die Gesamtzykluszahl mit nur drei statt fünf Zyklen reduziert die Gesamtdosis und damit auch ein mögliches Ansprechen der Chemotherapie. Ähnlich ist dies auch in der Studie von Grobmyer et al. (2004): Hier wurden zwar 75 mg/m² Doxorubicin und 6–9 g/m² Ifosfamid pro Zyklus verabreicht, allerdings beträgt auch hier die Gesamtzyklusanzahl

lediglich drei Zyklen. Im hier vorliegenden Datensatz fällt zudem auf, dass die medianen Chemotherapiedosen mit neoadjuvanter Chemotherapie behandelten Patienten kleiner als bei Patienten mit adjuvanter Chemotherapie sind (siehe Tabelle 13).

Eine weiterführende Analyse einer prä- und/oder postoperativ erfolgten Radiotherapie bei Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie und Patienten mit alleiniger Operation konnte in der vorliegenden Untersuchung aufgrund der zu kleinen Fallzahlen und der fehlenden Information über die Bestrahlungsdosis nicht durchgeführt werden. Eine zusätzliche Radiotherapie könnte gerade für Patienten mit alleiniger Operation die lokal- und fernmetastasenfreie Zeit verlängern und damit trotz fehlender Chemotherapie zu einer längeren Gesamtüberlebenszeit beitragen. Zu diesem Ergebnis kommen auch Curtis et al. (2011): Hier besteht für Patienten mit einer Tumorgröße von mehr als 5 cm, die Chemotherapie und Bestrahlung erhielten, aber auch für Patienten mit alleiniger Bestrahlung ein Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Eine Übersicht über die Rahmenbedingungen und die Ergebnisse der vorgestellten Studien und dieser Arbeit gibt Tabelle 15.

Die Einschränkung der vorliegenden Arbeit zeigt sich vor allem in Hinsicht auf die fehlende Remissionsbeurteilung der neoadjuvanten Chemotherapie. Des Weiteren erfolgte keine Untersuchung über die Verbesserung der Operabilität des Tumors durch die Gabe einer neoadjuvanten Chemotherapie. Angesichts der kleinen Fallzahl von Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie konnte keine sinnvolle Subgruppenanalyse durchgeführt werden.

Tabelle 15: Vergleich der Rahmenbedingungen und Ergebnisse der Studien mit dieser Studie zur neoadjuvanten Chemotherapie

Studie	Jahr	Zeitraum	n	Beobachtungsdauer mediane	Lokalisation	Chemotherapeutika	Absoluter Zugewinn	
							Fernmetastasen	Gesamtüberleben
Gortzak et al. ^a	2001	n.a.	134	7,3 Jahre	Extremität Körperstamm Kopf-/Halsbereich	Doxorubicin Ifosfamid	+4% in 5 Jahren (p=0,3548)	+1% in 5 Jahren (p=0,2204)
Grobmyer et al.	2004	1990-2001	356	3,1 Jahre	Extremität	Doxorubicin Ifosfamid	+/-0%	+/-0% ^b
Curtis et al.	2011	1998-2009	112	1,8 Jahre	Extremität	Cisplatin Doxorubicin Ifosfamid	+/-0%	+/-0% ^c
UKE	2012	1992-2011 ^d	113	3,3 Jahre	Extremität Körperstamm Kopf-/Halsbereich	u.a. Doxorubicin Ifosfamid ^e	+15% in 5 Jahren (p=0,1973)	+5% in 5 Jahren (p=0,88)

^aRandomisierte Studie^b Lediglich bei Patienten mit einer Tumorgöße von mehr als 10 cm konnte eine Risikoreduktion von 21% in drei Jahren (p=0,02) festgestellt werden.^c Lediglich bei Patienten mit einer Tumorgöße von mehr als 5 cm konnte eine Risikoreduktion von 29% in drei Jahren (p=0,03) festgestellt werden.^d Ein Patient hat als Jahr der Erstdiagnose 1984.^e Die genaue Erläuterung der verwendeten Chemotherapeutika in der vorliegenden Arbeit findet sich in Kapitel 2.3.1.

n.a.= nicht angegeben

4.2 Adjuvante Chemotherapie bei Weichteilsarkomen

4.2.1 Studien zur adjuvanten Chemotherapie

Die erste Meta-Analyse bezüglich des Nutzens einer adjuvanten Chemotherapie für lokalisierte Weichteilsarkome stellt die 1997 veröffentlichte Meta-Analyse der Sarcoma Meta-Analysis Collaboration (SMAC) dar (Sarcoma Meta-Analysis Collaboration 1997). Sie ist eine Zusammenfassung von Ergebnissen aus 14 veröffentlichten randomisierten Studien aus den Jahren 1973–1990 mit insgesamt 1568 Patienten. Der mediane Beobachtungszeitraum beträgt 9,4 Jahre (Spannbreite von 4,9-17,6 Jahren). Die SMAC kommt zu dem Schluss, dass es unter einer adjuvanten Chemotherapie zu einer Verringerung von Fernrezidiven sowie zu einer Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit kommt (SMAC 1997:1649). Für die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit kann lediglich ein Trend (4% in 10 Jahren) festgestellt werden (SMAC 1997:1651).

Eine Aktualisierung dieser Meta-Analyse erfolgte durch Pervaiz et al. (2008). Die Autoren ergänzten die bestehende SMAC um weitere vier Studien (Brodowicz et al. 2000, Gortzak et al. 2001, Frustaci et al. 2001 und Petrioli et al. 2002). Pervaiz et al. (2008) kommen in ihrer aktualisierten Meta-Analyse zu dem Schluss, dass ihre Ergebnisse mit den Ergebnissen der SMAC übereinstimmen. Sie zeigen ebenfalls eine auf der Chemotherapie basierende geringe Risikoreduktion von Fernmetastasen. Während die SMAC nur einen Trend für das Gesamtüberleben feststellen konnte, konnte die Meta-Analyse von Pervaiz et al. (2008) einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und adjuvanter Chemotherapie zeigen (Pervaiz et al. 2008:578f.).

Eine in die aktualisierte Meta-Analyse von Pervaiz et al. (2008) aufgenommene Studie ist die von Frustaci et al. (2001). Das „Italian Experiment“ ist eine von Frustaci et al. (2001) mit 104 Patienten realisierte prospektive, randomisierte Studie, die zwischen 1992 und 1996 durchgeführt wurde. Die Patienten der Studie waren zwischen 18 und 65 Jahre alt und hatten ein Weichteilsarkom der Extremität des Gratings 3 oder 4. Es wurden auch Patienten mit einem Lokalrezidiv berücksichtigt, allerdings durfte vorher keine Chemo- oder Radiotherapie erfolgt sein. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Lymphknotenmetastasen. Stratifiziert wurde nach Primär- bzw. Rezidivtumor sowie nach Tumordurchmesser (<10 cm und ≥ 10 cm). Von den 104 Patienten kamen 51 Patienten in die Kontrollgruppe und 53 Patienten in die Versuchsgruppe. Patienten in der Chemotherapiegruppe bekamen insgesamt fünf Zyklen Chemotherapie, an zwei Tagen jeweils 60 mg/m² Epidoxorubicin und an fünf Tagen jeweils 1,8 g/m² Ifosfamid.

Nach einer Beobachtungszeit von 59 Monaten zeigte die Studie folgendes Ergebnis: Das mediane krankheitsfreie Überleben betrug in der Kontrollgruppe 16 Monate und in der Versuchsgruppe 48 Monate ($p=0,04$) (Frustaci et al. 2001:1242). In Hinsicht auf das Gesamtüberleben lag die mediane Zeit der Kontrollgruppe bei 46 Monaten und für die Versuchsgruppe bei 75 Monaten ($p=0,03$). Dabei betrug der absolute Vorteil der Chemotherapie nach zwei Jahren 13% und nach vier Jahren 19% (Frustaci et al. 2001:1244). Die Schlussfolgerung dieser Studie ist, dass sich eine intensive adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit einem Hochrisikoweichteilsarkom der Extremität für einen medianen Beobachtungszeitraum von 59 Monaten vorteilhaft für das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben auswirkt. Im Jahr 2003 wurde nach einer medianen Beobachtungszeit von 89,6 Monaten (Spannweite 56–119 Monaten) eine Aktualisierung der Studie vorgenommen. Dabei lag der Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie für das krankheitsfreie Überleben bei 31,2%, allerdings mit $p=0,09$ und das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei 19,9% bei $p=0,04$ (Frustaci et al. 2003:83). In der Subgruppenanalyse, in der die Patienten weggelassen wurden, die mit Chemotherapie behandelt werden sollten, dies aber nicht erfolgte (intention-to-treat), erreichte das krankheitsfreie Überleben einen p-Wert von 0,059 und die Gesamtüberlebensrate war wieder signifikant ($p=0,038$) (Frustaci et al. 2003:83).

Die einzige aktuelle Studie über den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei lokalisiertem Weichteilsarkom stellt die europäische EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) Phase-III-Studie dar (Woll et al. 2012). Woll et al. (2012) untersuchten in dieser randomisierten Studie 351 Patienten von 36 Zentren aus 12 europäischen Ländern und Kanada mit lokalisiertem primären oder rezidiviertem Weichteilsarkom des Grading 2 oder 3 jeder Lokalisation. Zu den in die Studie eingeschlossenen validierten Histologien gehören maligne fibröse Histiozytome (undifferenzierte pleomorphe Sarkome bzw. NOS) mit 14%, Liposarkome (15%), Leiomyosarkome (20%), Synovialsarkome (14%) und andere (36%). Die Patienten wurden in eine Chemotherapiegruppe ($n=175$) mit fünf Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie in dreiwöchigem Abstand mit 75 mg/m^2 Doxorubicin und 5 g/m^2 Ifosfamid oder in die Gruppe ohne Chemotherapie ($n=176$) randomisiert. Die Studie konnte keinen Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie hinsichtlich der rezidivfreien Rate oder des Gesamtüberlebens weder in der intention-to-treat (geplante Behandlung) noch in der per-protocol (tatsächlich erfolgte Behandlung) Analyse zeigen. Im Gegenteil: Das Gesamtüberleben war im Kontrollarm sogar geringfügig besser als bei Patienten mit Chemotherapie (67,8% vs 66,5%). Auch in den Subgruppenanalysen zu Tumorlokalisierung, Tumorgröße oder Grading konnten keine Vorteile einer adjuvanten Chemotherapie festgestellt werden.

4.2.2 Vergleich der Ergebnisse zur adjuvanten Chemotherapie

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten hinsichtlich der fernmetastatenfreien Zeit und des Gesamtüberlebens von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Eine generelle Vergleichbarkeit zu den beschriebenen Studien kann allerdings nicht konstatiert werden. Da sich die vorliegende Arbeit auf ein definiertes Hochrisiko-Kollektiv einiger histologischer Subgruppen mit komplexem Karyotyp bezieht, können die Ergebnisse dieser Arbeit nur bedingt mit denen anderer Studien verglichen werden. In Bezug auf die Fernmetastasenrate konnte in der Meta-Analyse der SMAC von 1997 eine Verringerung unter adjuvanter Chemotherapie von 10% festgestellt werden. Bei der 2008 durch Pervaiz et al. veröffentlichten Meta-Analyse konnte eine Risikoreduktion von Fernrezidiven von 9% mit Doxorubicin und in Kombination mit Ifosfamid eine Risikoreduktion von 10% gezeigt werden (S. 578). Während bei der EORTC-Studie (2012) keinerlei Reduktion des Fernmetastasenrisikos konstatiert werden konnte, lag dieses in der Studie von Frustaci et al. (2001) zwar nach zwei Jahren bei 17%, allerdings nach vier Jahren nur noch bei 1%. In der vorliegenden Arbeit konnte eine Risikoreduktion unter adjuvanter Chemotherapie für Fernmetastasen von 17% in fünf Jahren gezeigt werden.

Die Fernmetastasenrate beträgt in der vorliegenden Arbeit 63% (102 von 162 Patienten). Von diesen 102 Patienten, traten Fernmetastasen nach Erstdiagnose im Median nach 1,2 Jahren (Mittelwert 2,1 Jahre) auf. Unter adjuvanter Chemotherapie haben von den Patienten, die Fernmetastasen bekamen, diese im Median nach 1,6 Jahren (Mittelwert 1,9 Jahre) und Patienten ohne Chemotherapie im Median nach 1,1 Jahren (Mittelwert 2,3 Jahre) bekommen. Bei der SMAC (1997) liegt die Fernmetastasenrate bei 31,4% (413 von 1315 Patienten), bei Pervaiz et al. (2008) bei 32,5% (553 von 1700 Patienten), bei Frustaci et al. (2001) bei 45,2% (47 von 104 Patienten) und in der Studie von Woll et al. (2012) bei 35% (123 von 351 Patienten). Die in dieser Arbeit vergleichsweise hohe Fernmetastasenrate ist vermutlich vor allem Ausdruck des hohen malignen Patientenkollektivs der untersuchten histologischen Subgruppen.

Die Sterberate beträgt in der vorliegenden Arbeit 46% (79 von 172 Patienten) und ist damit mit den Sterberaten der SMAC (1997) (44,8%), von Pervaiz et al. (2008) (42,4%) von Frustaci et al. (2001) (46,2%) und Woll et al. (2012) (40%) vergleichbar. Während die EORTC-Studie (2012) keinen Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie zeigen konnte, die SMAC (1997) nur einen Trend für die Gesamtüberlebenszeit (4% in 10 Jahren) feststellen konnte, konnte die 2008 aktualisierte Meta-Analyse von Pervaiz et al. einen signifikanten Vorteil für die Patienten mit adjuvanter Chemotherapie nachweisen (6%). Dabei konnten Pervaiz et al. (2008) zeigen, dass bei einer alleinigen Gabe von

Doxorubicin eine 5% Risikoreduktion und bei der kombinierten Gabe mit Ifosfamid eine mehr als doppelt so hohe Risikoreduktion (11%) erzielt werden konnte (S. 578 f.). In der italienischen Studie von Frustaci et al. (2001) konnte hinsichtlich des Gesamtüberlebens eine Verringerung des Risikos durch eine adjuvante Chemotherapie nach zwei Jahren von 13% und nach vier Jahren von 19% nachgewiesen werden (Frustaci 2001:1244). Im Vergleich zu den Daten von Frustaci et al. (2001) konnte die signifikante Risikoreduktion in der aktualisierten Studie von 2003 für das Gesamtüberleben bei der Patientengruppe mit Chemotherapie nicht mehr nachgewiesen werden. Festgestellt werden konnte lediglich noch ein positiver Trend im medianen Gesamtüberleben (nicht erreicht vs. 48,6 Monate) und im Überleben nach vier Jahren (69,8% vs. 52,2%) (Frustaci 2003:83). In der vorliegenden Arbeit ist die geschätzte mediane Überlebenszeit unter adjuvanter Chemotherapie 125,7 Monate und für Patienten ohne Chemotherapie 52,8 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für Patienten ohne Chemotherapie 48,65% und für Patienten mit adjuvanter Chemotherapie 75,34%. Dies entspricht einer Risikoreduktion auf fünf Jahre von etwa 27% (siehe Kapitel 3.2.3). Eine Übersicht über die Rahmenbedingungen und die Ergebnisse der vorgestellten Studien und der vorliegenden Arbeit gibt Tabelle 16.

Dabei könnte ein Grund für das insgesamt längere Überleben auch durch eine zusätzliche prä- oder vor allem postoperativ erfolgte Radiotherapie oder durch Metasektomie(n) begünstigt sein. Dabei haben von den Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie bekamen, 63,3% der Patienten zusätzlich eine postoperative Radiotherapie gemacht. Von den Patienten mit aufgetretenen Fernmetastasen unterzogen sich 46% einer solchen Operation. Auch verschiedene Chemotherapeutikaregimes, die nach der Diagnose von Fernmetastasen angewendet wurden, konnten aufgrund der Fragestellung dieser Arbeit nicht mehr berücksichtigt werden. Sie können ebenfalls an einer Lebensverlängerung beteiligt sein.

Ein zu berücksichtigender Punkt hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studien und der vorliegenden Arbeit stellt die mediane Beobachtungszeit des Krankheitsverlaufs dar. So stellen Cormier et al. (2004) in ihrer Studie einen mit der Zeit variierenden Effekt der Chemotherapie fest: Während der positive Effekt einer Chemotherapie im ersten Jahr mit einem geringeren Fernmetastasenrisiko von 6% und einer längeren Gesamtüberlebensrate von 8% deutlich vorhanden sei, verringere sich dieser nach fünf Jahren um 5% bzw. 6%. Zusätzlich stellen Cormier et al. (2004) fest, dass das Sterberisiko mit Chemotherapie im ersten Jahr sogar höher ist (Cormier et al. 2004:4574).

Dabei betrug die mediane Beobachtungszeit der Studie von Cormier et al. (2004) mit 674 Patienten und Weichteilsarkom der Extremität des Stadiums III nach AJCC (2002) 6,1 Jahre. Allerdings ist beim Vergleich mit den bisher vorgestellten Studien und der

Tabelle 16: Vergleich der Rahmenbedingungen und Ergebnisse der Studien mit dieser Studie zur adjuvanten Chemotherapie

Studie	Jahr	Zeitraum	n	Beobachtungsdauer	Lokalisation	Chemotherapeutika	Absoluter Zugewinn	
							Fernmetastasen	Gesamtüberleben
SMAC	1997	1973–1990	1568	9,4 Jahre	Extremität	Doxorubicin	+10% in 10 Jahren	+4% in 10 Jahren
					Körperstamm	Ifosfamid	(p<0,05)	(p=0,12)
					Kopf-/Halsbereich	Cyclophosphamid Dactinomycin Vincristin Dacarbazin Methotrexat		
Frustaci et al. ^a	2001	1992–1996	104	4,9 Jahre	Extremität	Epidoxorubicin	+13% in 2 Jahren	+27% in 2 Jahren
						Ifosfamid	(p=0,04)	(p=0,003)
Frustaci et al. ^a	2003	1992–1996	97	7,5 Jahre	Extremität	Epidoxorubicin	+19% in 4 Jahren	+13% in 4 Jahren
						Ifosfamid	(p=0,04)	(p=0,19)
Pervaiz et al.	2008	1973–2002	1953	n.a.	Extremität	Ifosfamid	+31,2% in 5 Jahren	+19,9% in 5 Jahren
					Körperstamm	siehe SMAC	(p=0,09)	(p=0,04)
Woll et al. ^a	2012	1995–2003	351	7,99 Jahre	Extremität	Doxorubicin	+2% in 5 Jahren	-1,3% in 5 Jahren
					Körperstamm	Ifosfamid	(p=0,51)	(p=0,72)
					Kopf-/Halsbereich			
UKE	2012	1992–2011 ^b	130	3,3 Jahre	Extremität	u.a. Doxorubicin	+32% in 5 Jahren	+27% in 5 Jahren
					Körperstamm	Ifosfamid ^c	(p=<0,0001)	(p=0,003)
					Kopf-/Halsbereich			

^aRandomisierte Studie^b Ein Patient hat als Jahr der Erstdiagnose 1984.^c Die genaue Erläuterung der verwendeten Chemotherapeutika in der vorliegenden Arbeit findet sich in Kapitel 2.3.1.

n.a.= nicht vorhanden

vorliegenden Arbeit zu beachten, dass Cormier et al. (2004) neoadjuvant (64%) und adjuvant (35%) behandelte Patienten zusammen als eine Gruppe betrachten. Außerdem wurde weder die kumulative Chemotherapiedosis noch die Kombination mit Ifosfamid berücksichtigt, obwohl beide Aspekte wichtige Kovariaten darstellen. Nicht erklären kann hingegen das Alter der Patienten das erhöhte Sterberisiko im ersten Jahr: Patienten mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie sind etwa 10 Jahre jünger als Patienten ohne Chemotherapie (50,7 Jahre vs. 60,3 Jahre).

Frustaci et al. (2001) stellen nach einer medianen Beobachtungszeit von 59 Monaten (4,9 Jahre) ebenfalls einen Vorteil für die Patienten mit adjuvanter Chemotherapie fest. Dieses führte zur vorläufigen Beendigung der Studie bei erst 100 geplanten Patienten. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 89,6 Monaten (7,5 Jahre) war zwar weiterhin ein Vorteil durch die Gabe einer adjuvanten Chemotherapie erkennbar, dieser war aber aufgrund der geringen Fallzahl nicht mehr statistisch signifikant (Frustaci 2001:1238 bzw. 2003:80). Die randomisierte Studie mit der längsten medianen Beobachtungszeit (7,99 Jahren) und damit mit der besten Vergleichbarkeit hinsichtlich des Vorteilsverlustes einer adjuvanten Chemotherapie über die Zeit ist die von Woll et al. (2012). So können Woll et al. (2012) nach dieser Beobachtungsperiode keinerlei Vorteile für eine adjuvante Chemotherapie feststellen. Die SMAC (1997) hat eine mediane Beobachtungszeit von 9,4 Jahren. Sie konnte in ihrer Analyse im ersten Jahr kein erhöhtes Sterberisiko, sondern einen signifikanten Vorteil für Patienten mit adjuvanter Chemotherapie hinsichtlich der Fernmetastasenrate feststellen. Dennoch stellt auch die SMAC (1997) nur einen Trend für ein längeres Gesamtüberleben fest, während die aktualisierte Meta-Analyse von Pervaiz et al. (2008) mit einer ähnlichen medianen Beobachtungszeit einen signifikanten Unterschied für das Gesamtüberleben konstatieren kann.

Mit einem medianen Beobachtungszeitraum von 39,3 Monaten (3,2 Jahre) liegt der Beobachtungszeitraum der vorliegenden Arbeit deutlich über der von Cormier et al. (2004) als kritisch zu wertenden Zeit von etwa einem Jahr, in dem das Sterberisiko für Patienten mit Chemotherapie deutlich höher sei als bei Patienten ohne Chemotherapie. Da Fernmetastasen vor allem in den ersten zwei Jahren postoperativ zu erwarten sind, kann angenommen werden, dass die vorliegende Arbeit mit einer medianen Beobachtungszeit von 3,2 Jahren die meisten Rezidive erfassen konnte. Dennoch kann natürlich nicht ausgeschlossen werden, dass durch eine zu kurze Beobachtungszeit spätere Rezidive und Spätkomplikationen wie z. B. Kardiomyopathien durch die Anthrazyklintherapie unterschätzt werden. Außerdem ist für den Nachweis eines schwindenden Effekts der Chemotherapie nach fünf Jahren die mediane Beobachtungszeit der vorliegenden Arbeit von 3,2 Jahren zu kurz. Dieser Effekt könnte deshalb durchaus vorhanden sein, lässt sich aber mit den vorhandenen Daten nicht nachweisen.

4.2.3 Patientencharakteristik und Subgruppenanalysen

Im folgenden Kapitel sollen die Patientencharakteristika der beiden Patientengruppen im Hinblick auf die bereits vorgestellten Studien näher betrachtet und Unterschiede herausgearbeitet werden. Dabei sollen mögliche Erklärungsansätze gefunden werden, warum sich die Patienten ohne Chemotherapie im Vergleich zu den Patienten mit adjuvanter Chemotherapie hinsichtlich fernmetastasenfreie Zeit und Gesamtüberleben unterscheiden. Außerdem sollen die Ergebnisse der Subgruppenanalyse näher betrachtet und in Zusammenhang mit den bisherigen Ergebnissen gestellt werden.

Geschlecht Hinsichtlich der Geschlechterverteilung beider Gruppen finden sich in der vorliegenden Arbeit bei den mit adjuvanter Chemotherapie behandelten Patienten etwa 10% mehr Männer als Frauen (siehe Tabelle 11). In der Gruppe der nicht mit Chemotherapie behandelten Patienten befinden sich hingegen geringfügig mehr Frauen (3,6%). Bei Frustaci et al. (2001) sind ebenfalls deutlich mehr Männer im adjuvanten Chemotherapiearm (62% Männer vs. 38% Frauen). Auch in der Studie von Woll et al. (2012) ist der Anteil an Männern mit 56% in der Kontrollgruppe und mit 55% in der Gruppe der mit Chemotherapie behandelten Patienten höher. Hier wurde allerdings nicht untersucht, ob eher Frauen oder Männer von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. In der Meta-Analyse von 1997 (SMAC 1997) ist der Frauenanteil zwar insgesamt 10% höher als der Männeranteil, es geht jedoch nicht hervor, ob mehr Frauen oder mehr Männer Chemotherapie bekommen haben. Trotzdem gewinnen die Autoren den Eindruck, dass eher Männer als Frauen von einer adjuvanten Chemotherapie in Hinsicht auf das Gesamtüberleben profitieren (SMAC 1997:1651). Die univariate Analyse der Studie von Frustaci et al. (2001) hingegen kann keinen geschlechtsspezifischen Unterschied – weder für das krankheitsfreie noch für das Gesamtüberleben – feststellen (Frustaci 2001:1242).

In der vorliegenden Arbeit zeigt die Subgruppenanalyse, dass es zwar keinen Unterschied hinsichtlich der fernmetastasenfreien Zeit zwischen den Geschlechtern gibt, dieser aber das Gesamtüberleben betreffend erkennbar ist (siehe Abbildung 10, 11 und Tabelle 14). Dabei spricht die etwa gleiche Verteilung des Auftretens von Fernmetastasen (51% Frauen und 49% Männer) dafür, dass kein Geschlecht einen biologischen Nachteil für die Entwicklung von Fernmetastasen hat. Betrachtet man den signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens, kann dieser bei der eher kleinen Patientenzahl (33 Männer vs. 27 Frauen) als ein vor allem für männliche Patienten positiver Trend interpretiert werden. Dies lässt vermuten, dass die Dosisintensität der eingesetzten Chemotherapeutika bei Männern höher sein könnte als bei Frauen, und

sie deshalb mehr von einer Chemotherapie profitieren könnten. Bei den vorhandenen Daten ist jedoch das Gegenteil der Fall: Die mittlere kumulative Dosis ist bei Frauen für Ifosfamid wie auch für Doxorubicin höher als bei Männern. Während Männer eine mittlere kumulative Ifosfamidosis von $32,6 \text{ g/m}^2$ und eine mittlere kumulative Doxorubicindosis von $235,5 \text{ mg/m}^2$ bekommen haben, beträgt diese bei Frauen für Ifosfamid $39,8 \text{ g/m}^2$ und für Doxorubicin $252,9 \text{ mg/m}^2$.¹⁸ Dies könnte, gerade auf längere Sicht, wie das vor allem bei der Betrachtung der Gesamtüberlebensrate der Fall ist, eher zu chemotherapiebedingten Komplikationen wie z. B. Kardiomyopathien führen. In Bezug auf die Tumorgöße lässt sich keine geschlechtsspezifische Tendenz abzeichnen. Anders ist dies aber hinsichtlich der Lokalisation und adjuvanter Chemotherapie: Im Vergleich zu den männlichen Patienten, bei denen etwa gleich viele Tumoren in der Extremität und im Körperstamm lokalisiert sind (12 vs. 14 Patienten), ist bei mehr als doppelt so vielen Frauen der Primärtumor im Körperstamm lokalisiert (6 vs. 16).¹⁹ Hier liegt der Tumor meist tiefer und ist deswegen schlechter operier- sowie lokal kontrollierbar und kann deshalb eher zu Fernmetastasen und einer verkürzten Gesamtüberlebenszeit führen.

Alter In dieser Untersuchung liegt keine Altersbeschränkung der Patienten vor. Die Patienten sind zwischen 15 und 96 Jahre alt. Während in der SMAC ebenfalls keine Altersbeschränkung vorliegt (SMAC 1997:1649) und in der Meta-Analyse von Pervaiz et al. (2008) nicht näher auf das Patientenalter eingegangen wird, liegt bei Frustaci et al. (2001) die untere Grenze des Patientenalters bei 18 Jahren und das maximale Alter bei 65 Jahren. Bei Woll et al. (2012) findet sich eine Altersbeschränkung von 16–70 Jahren. Diese Altersbeschränkungen könnten den Vorteil haben, dass eventuell vorhandene altersbedingte Komorbiditäten nicht zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Die Abbildungen 3 und 4 des Kapitels 3 zeigen unterschiedliche Altersgipfel bezüglich des Alters bei Erstdiagnose für Männer bzw. für Frauen. Während der Kerndichteschätzer bei männlichen Patienten eine eingipfelige Alterskurve mit einem Höhepunkt bei etwa 60 Jahren zeigt, zeigt die Kurve der weiblichen Patienten einen zweigipfeligen Verlauf des Alters bei der Erstdiagnose bei etwa Anfang/Mitte 40 und bei etwa 65 Jahren. Der erste Gipfel bei den weiblichen Patienten in der Abbildung 4 kann dabei nicht mit Häufung bestimmter für Frauen spezifischer Sarkome wie beispielsweise Uterussarkome erklärt werden. Auch die Häufung anderer Lokalisationen bei einem bestimmten Geschlecht ist nicht feststellbar. Natürlich kann der unterschiedliche Kurvenverlauf auch zufällig sein; durch die bestehende Literatur kann dieser Verlauf nicht erklärt werden.

¹⁸In diese Berechnung gehen 45 Patienten (19 Frauen und 26 Männer) ein.

¹⁹Davon ist nur bei zwei Patientinnen der Primärtumor im Uterus lokalisiert.

Wird die Altersdifferenz zwischen Patienten mit adjuvanter und Patienten ohne Chemotherapie betrachtet, so fällt auf, dass Patienten mit Chemotherapie im Schnitt 3,6 Jahre jünger sind. Möglicherweise besteht eher für jüngere Patienten eine Empfehlung zu einer Chemotherapie oder sie ist aufgrund von Komorbiditäten wie eingeschränkte Herz- oder Nierenfunktion nicht möglich. Da die Patienten in dieser Arbeit nicht randomisiert sind, sind Effekte durch eine Altersdiskriminierung möglich. In der prospektiven und randomisierten Studie von Frustaci et al. (2001) liegt dieser Altersunterschied der Gruppen nicht vor. In einer Analyse konnten die Autoren keinen Unterschied im krankheitsfreien oder Gesamtüberleben für die Kovariate Alter feststellen (Frustaci 2001:1242). Aus diesem Grund spielt der vorhandene Altersunterschied der Gruppen in der vorliegenden Arbeit vermutlich eher eine untergeordnete Rolle.

Histologie Während die vorgestellten Studien eine Vielzahl unterschiedlicher histologischer Subtypen in ihre Analysen einschließen, beschränkt sich die vorliegende Arbeit auf die Histologien NOS („not otherwise specified“), Leiomyosarkom, Spindelzellsarkom, Myxofibrosarkom, Fibrosarkom und myofibroblastisches Sarkom. Besonders die Studie von Frustaci et al. (2001) hat auf der einen Seite mit 104 Patienten eine insgesamt eher geringe Fallzahl und auf der anderen Seite eine Vielzahl unterschiedlicher Histologien (zusätzlich zu den bereits genannten Synovialsarkom, Liposarkom, Rhabdomyosarkom, malignes Schwannom, Angiosarkom). Dies und die geringen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen (z. B. Malignes fibröses Histiozytom/NOS insgesamt 28 Patienten, Synovialsarkom 27 Patienten, Liposarkom 21 Patienten) könnte auch eine Erklärung dafür darstellen, warum die univariate Analyse für das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben keinen Unterschied innerhalb der Subtypen feststellen kann (Frustaci 2001:1242). Problematisch für die nähere Betrachtung der Histologien bei der SMAC (1997) ist die Tatsache, dass für 18% der Patienten die entsprechende Histologie des Primärtumors nicht bekannt ist. In der aktuellen Studie von Woll et al. (2012) sind alle histologischen Subtypen eingeschlossen. Eine Subgruppenanalyse der Histologien, um die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie auf einzelne Subtypen beurteilen zu können, fand in der Studie von Woll et al. (2012) allerdings nicht statt.

Aufgrund der in dieser Arbeit eher geringen Fallzahlen werden im Folgenden für die Subgruppenanalyse nur die Histologien NOS und Leiomyosarkom näher betrachtet. In der vorliegenden Arbeit haben nur neun Patienten mit Leiomyosarkom eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Von den Patienten mit einem als NOS klassifizierten Sarkom haben 34 Patienten eine adjuvante und 32 Patienten keine Chemotherapie bekommen. Während für die Patienten mit einem als NOS klassifizierten Sarkom ein signifikanter Vorteil für eine adjuvante Chemotherapie hinsichtlich der fernmetastasenfreien Zeit

und für das Gesamtüberleben in der Subgruppenanalyse konstatiert werden konnte, wurde dieser für die Patienten mit Leiomyosarkom nicht nachgewiesen. Eine mögliche Begründung könnte die kleine Fallzahl an Patienten mit Leiomyosarkom sein (siehe Abbildungen 12 und 13 und Tabelle 14). Ein anderer Grund könnte die Lokalisation des Primärtumors darstellen. Von den 41 Leiomyosarkomen, die entweder mit adjuvanter bzw. ohne Chemotherapie behandelt wurden, befinden sich zehn jeweils im Uterus bzw. im Retroperitoneum und damit in einem Gebiet mit späten Symptomen und schlechter Operabilität. Vor allem die retroperitonealen Sarkome sind oft mit Fernmetastasen und einem verringerten Gesamtüberleben verbunden (Grobmyer und Brennan 2003:320f.) und sind vom histologischen Subtyp meist Leiomyosarkome (Singer et al. 1995:188). Auch die Geschlechterverteilung bei den histologischen Subtypen NOS und Leiomyosarkom ist in dieser Arbeit nicht ausgewogen: Während es unter den Leiomyosarkomen deutlich mehr Frauen gibt (65%), gibt es unter den NOS mehr Männer (60%). Da die Annahme besteht, dass männliche Patienten eher von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren, könnte hier ein Effekt auf das Ergebnis der Subgruppenanalyse entstanden sein. In Hinblick auf die Tumorgröße konnte kein Effekt nachgewiesen werden, da die Primärtumoren kleiner und größer als 10 cm etwa gleich auf Leiomyosarkome und auf NOS verteilt sind. Aber auch in anderen Studien ist zu finden, dass Leiomyosarkome prognostisch eher ungünstig sind. So können Pisters et al. (1996) in ihrer Arbeit über Weichteilsarkome der Extremität zeigen, dass für Fernmetastasen Leiomyosarkome, aber auch Non-Liposarkome und für das Gesamtüberleben Leiomyosarkome und MPNST als eher ungünstig einzustufen sind (Pisters et al. 1996:1681 ff.). Weiterhin zeigen van Glabekke et al. (1999) in ihrer Studie eine schlechtere Ansprechbarkeit einer Chemotherapie für Leiomyosarkome (Van Glabekke et al. 1999:153).

Grading Das Grading des Primärtumors spielt für die Fernmetastasenrate sowie für das Gesamtüberleben eine wichtige Rolle. So ist die Prognose für high-grade Sarkome eher als ungünstig zu bezeichnen (siehe Lack et al. 1989; Pisters et al. 1996; Vraa 1998; Stojadinovic et al. 2002a).

In der vorliegenden Arbeit sowie in der prospektiven Studie von Frustaci et al. (2001) werden nur Patienten mit einem high-grade Sarkom berücksichtigt (Grading 2 und 3). Frustaci et al. (2001) sowie Woll et al. (2012) können in einer univariaten Analyse zwischen Grading 2 und 3 keinen Unterschied für das krankheitsfreie Überleben oder für das Gesamtüberleben feststellen (Frustaci et al. 2001:1242; Woll et al. 2012:1051). Auch in der SMAC konnten keine Vor- oder Nachteile einer adjuvanten Chemotherapie bezüglich des Gradings festgestellt werden (SMAC 1997:1651). Dabei ist bei der SMAC zu beachten, dass auch low-grade Sarkome (5%) in die Analyse eingeschlossen sind und dass für 28% der Fälle kein Grading bekannt ist. In dieser Arbeit befinden sich

zwar ausschließlich high-grade Sarkome, trotzdem zeigt Tabelle 11, dass deutlich mehr Grading 3 als Grading 2 Sarkome eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben (79,6% vs. 20,4%). Dabei zeigt sich für Grading 3 Tumoren eine 6% höhere Häufigkeit für Fernmetastasen und 12% mehr verstorbene Patienten. Die Dominanz des höheren Gradings könnte den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie begünstigen und damit durch das höhere Gesamtrisiko einen zu schwachen Effekt der Chemotherapie für die fernmetastasenfreie Zeit und das Gesamtüberleben zur Folge haben. Auf eine Subgruppenanalyse musste aufgrund der geringen sowie ungleich verteilten Fallzahlen verzichtet werden.

Tumorlokalisation Die vorliegende Arbeit schließt alle möglichen Tumorlokalisationen ein. Dabei wird der Fokus der Subgruppenanalyse auf die Sarkome der Extremität und des Körperstamms gelegt, da die Lokalisation „Kopf- bzw. Halsbereich“ nur zehn Patienten umfasst.

Die meisten Sarkome in dieser Arbeit sind innerhalb des Körperstamms lokalisiert (50%). Sarkome des Körperstamms umfassen in 22% der Fälle das Retroperitoneum, in 14% der Fälle das Abdomen und in 12% den Uterus. Die Subgruppenanalyse hat gezeigt, dass eine adjuvante Chemotherapie die Wahrscheinlichkeit Fernmetastasen für die Lokalisation „Extremität“ und „Körperstamm“ zu entwickeln, verringert. Dies trifft für das Gesamtüberleben allerdings nur für die Lokalisation „Extremität“ zu. Für die im Körperstamm lokalisierten Sarkome konnte kein Vorteil durch eine adjuvante Chemotherapie festgestellt werden (siehe Abbildungen 14 und 15 und Tabelle 14).

Es gibt Studien, die keinen Unterschied zwischen der Lokalisation des Primärtumors und seiner Prognose zeigen können (Coindre et al. 1996; Stefanovski et al. 2002; Woll et al. 2012). Andererseits gibt es Studien, die zeigen, dass gerade retroperitoneal gelegene Tumoren eine schlechtere Prognose besitzen, da retroperitoneal gelegene Tumoren auf primäre Inoperabilität basieren oder häufig nur inkomplett reseziert werden können (Grobmyer und Brennan 2003:320). In der vorliegenden Arbeit zeigen sich ebenfalls mehr inkomplette Resektionen bei den Tumoren des Körperstamms (7% mehr R1). Aber gerade ein tumorfreier Rand ist für die Prognose des krankheitsfreien Überlebens von Bedeutung (Youssef et al. 2002:515; Singer et al. 1995:188). Die Größe des Primärtumors kann dafür ebenfalls wichtig sein. So sind in der vorliegenden Arbeit die Tumoren des Körperstamms meist größer als die Tumoren der Extremität. Während die Tumoren der Extremität zu 56,7% kleiner als 10 cm und zu 43,3% größer oder gleich 10 cm sind, sind die im Körperstamm lokalisierten Tumoren in 38,2% der Fälle kleiner als 10 cm und in 61,8% größer oder gleich 10 cm. Der Grund hierfür könnte in der späteren Diagnose des Tumors liegen, da er innerhalb des Körperstamms meist zunächst zu

geringeren oder keinen Symptomen führen kann. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeigt sich ebenfalls ein wichtiger Unterschied zwischen den in der Extremität und denen im Körperstamm lokalisierten Tumoren. Während 20% mehr Männer den Primärtumor in der Extremität haben, haben 20% mehr Frauen diesen im Körperstamm lokalisiert (20% davon im Uterus). Zwar gibt Youssef et al. (2002) Vorteile für ein krankheitsfreies Überleben für Frauen mit im Körperstamm lokalisierten Tumoren an, in dieser Arbeit konnte aber gezeigt werden, dass eher Männer von einer adjuvanten Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens profitieren (siehe auch SMAC 1997:1651).

Im Gegensatz zu den im Körperstamm lokalisierten Sarkomen haben Sarkome der Extremität meist eine bessere Prognose für das Gesamtüberleben (Ravaud et al. 1992; Singer et al. 1995:187; SMAC 1997:1651) und zeigen eine bessere Gesamtüberlebensrate unter Chemotherapie (Sandler und McClure-Barnes 2003:270). Da in der vorliegenden Arbeit mehr Sarkome des Körperstamms eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben (61,2% vs. 36,7%) und Sarkome der Extremität bessere Ergebnisse unter einer Chemotherapie haben, könnte der Effekt einer adjuvanten Chemotherapie insgesamt unterschätzt worden sein.

Tumorgröße Für Extremitätensarkome können Frustaci et al. (2001) in ihrer Analyse keinen Unterschied im krankheitsfreien und im Gesamtüberleben für die Tumorgröße zeigen (Frustaci et al. 2001:1242). Pisters et al. (1996) stellen in ihrer Studie für Extremitätensarkome hingegen fest, dass für die fernmetastasenfreie Zeit eine mittlere Tumorgröße und für das Gesamtüberleben eine große Tumorgröße ungünstige Prognosefaktoren darstellen (Pisters et al. 1996:1679). Auch in anderen Studien wird gezeigt, dass die Größe des Primärtumors – unabhängig von der Lokalisation – entscheidend für die Prognose des Patienten ist (Stotter et al. 1990; Grobmyer und Brennan 2003; Gerrand et al. 2003).

In der vorliegenden Arbeit ist die genaue Größe des Primärtumors bei 148 von insgesamt 172 Patienten bekannt. Dabei liegt der Median für alle Tumoren bei 10 cm und der Mittelwert bei 10,6 cm. Aus diesem Grund wurde die Variable Größe in die dichotomen Variablen kleiner als 10 cm und gleich oder größer als 10 cm eingeteilt. Unter den Patienten, die keine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, befinden sich mehr Tumoren, die gleich oder größer als 10 cm sind. Im adjuvanten Therapiearm sind im Gegensatz dazu mehr Sarkome, die kleiner als 10 cm sind. Betrachtet man allerdings die Mittelwerte dieser Gruppen, so zeigt sich, dass der Mittelwert bei Patienten mit adjuvanter Chemotherapie mit 10,5 cm etwas größer als bei Patienten ohne Chemotherapie (10,2 cm) ist. Innerhalb der Subgruppenanalyse konnten keine Unterschiede für die fernmetastasenfreie Zeit und das Gesamtüberleben für Tumoren kleiner als 10 cm oder gleich oder größer als 10 cm festgestellt werden (siehe Abbildungen 16 und 17 sowie

Tabelle 14). Dies könnte aber auch an der gemeinsamen Betrachtung von Sarkomen mit unterschiedlicher Lokalisation liegen. Wie bereits gezeigt werden konnte, ist die Prognose für Sarkome des Körperstamms schlechter als die von Extremitätensarkomen. Abgesehen davon sind Tumoren des Körperstamms auch meist größer als Tumoren der Extremität (siehe oben). Betrachtet man die Geschlechterverteilung, befinden sich mehr Frauen mit Tumoren gleich oder größer als 10 cm (54,5%) und mehr Männer mit Tumoren kleiner als 10 cm (64%) in der Patientengruppe mit adjuvanter Chemotherapie. Dennoch ist der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Tumorgöße eher vernachlässigbar, da sich die Mittelwerte der Tumorgößen für beide Geschlechter nur minimal unterscheiden (für Frauen 10,1 cm und für Männer 10,9 cm).

Chemotherapeutika Die Art des eingesetzten Chemotherapeutikaregimes ist wesentlich für die Vergleichbarkeit der Studien und für die Prognose der Patienten. Während bis Anfang der 90er Jahre vor allem nur Doxorubicin eingesetzt wurde, änderte sich das Chemotherapeutikaregime in den 90er Jahren zu einer Kombinationstherapie mit Ifosfamid. Diese Tatsache ist vor allem für die SMAC relevant. Hier beträgt die Zeitspanne der für die Meta-Analyse verwendeten Studien 17 Jahre (1973–1990). Die meisten dieser Studien basieren auf einer adjuvanten Chemotherapie mit Doxorubicin ohne Ifosfamid. Acht von den insgesamt 14 Studien verwenden eine Polychemotherapie mit Anthrazyklinen, Vincristin, Cyclophosphamid und Dacarbazin. Nur eine kleine unveröffentlichte Studie innerhalb der SMAC (1997) verwendet ein Chemotherapeutikaregime in Kombination mit Ifosfamid. Im Gegensatz dazu verwenden Frustaci et al. (2001) in ihrer Studie eine hochdosierte Chemotherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid. Ein unterschiedliches Chemotherapeutikaregime und die erhöhte Dosisintensität könnte auch der Grund sein, warum Pervaiz et al. (2008) in ihrer aktualisierten Meta-Analyse deutlichere Ergebnisse feststellen konnten. Dies trifft allerdings nicht auf die EORTC-Studie (2012) zu. Hier wurde auch eine Kombination beider Chemotherapeutika verabreicht, und es konnten keinerlei Vorteile für die mit dieser Kombinationschemotherapie behandelten Patienten festgestellt werden. In der vorliegenden Arbeit wurden die retrospektiv erhobenen Chemotherapiezyklen im Zeitraum von 1997 und 2011 meist mit der Kombination der beiden Medikamente Doxorubicin und Ifosfamid durchgeführt.²⁰

Neben den eingesetzten Chemotherapeutika ist auch deren Dosierung von Bedeutung. Während eine zu niedrige Dosierung nicht zu dem gewünschten Effekt führt, führt eine zu hohe Dosierung vor allem bei der doxorubicinbasierten Chemotherapie zu vermehrten Nebenwirkungen (Leukopenie, Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Mukositis, kardiale Komplikationen etc.). Dies hat nicht nur eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur

²⁰Die genaue Erläuterung der verwendeten Chemotherapeutika findet sich in Kapitel 2.3.1.

Folge, sondern kann unter Umständen zu einer vitalen Bedrohung des Patienten führen. Die SMAC gibt für Doxorubicin eine sehr weite Dosisspannweite von 200–550 mg/m² an und beinhaltet deshalb in manchen Fällen wahrscheinlich eine eher unterdosierte Chemotherapie (SMAC 1997:1649). Bei Frustaci et al. (2001) wurde zunächst eine hochdosierte Chemotherapie mit fünf Zyklen geplant (Doxorubicin insgesamt pro Zyklus 120 mg/m² und Ifosfamid insgesamt pro Zyklus 9 g/m²). Diese hohe Dosierung und die damit verbundene höhere Toxizität ist auch der Grund, warum die Autoren eine Altersbegrenzung auf 65 Jahre festgelegt haben. Trotz der Altersbeschränkung wurden während der Studie starke Nebenwirkungen beobachtet. So trat eine Grad 4 Leukopenie in 28% der durchgeführten Zyklen auf, neutropenisches Fieber bei 13% der Patienten und eine transfusionspflichtige Anämie bei 24% der Patienten (Frustaci et al. 2001:1245). In der aktualisierten Analyse geben Frustaci et al. (2003) eine durchschnittliche mediane relative Dosisintensität der behandelten Patienten von 83,3% an. Dabei wurden 63% der Zyklen mit einer Dosisintensität von $\geq 80\%$ und 48% mit einer Dosisintensität von $\geq 90\%$ verabreicht. Die durchgeführte Subgruppenanalyse der Dosisintensität zeigt einen positiven Trend für die Behandlung einer aggressiven Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Frustaci et al. 2003:83).

Innerhalb der EORTC-Studie (2012) geben die Autoren an, dass die Dosisintensität für Ifosfamid möglicherweise nicht optimal war (5 g/m², d1), dass nicht alle Patienten die geplanten fünf Zyklen erhielten (80% erhielten die geplanten fünf Zyklen) und dass in 32% der Fälle Dosisreduktionen und/oder Verzögerungen der Therapie auftraten (Woll et al. 2012:1048f.). In der vorliegenden Arbeit bekamen die Patienten im Median vier Zyklen (Spannweite 2–11) einer adjuvanten Chemotherapie. Dabei betrug die mediane kumulative Dosis Doxorubicin 252,6 mg/m² (Spannweite 60–422,2 mg/m²) und die mediane kumulative Dosis Ifosfamid 39,5 g/m² (Spannweite 8–73 g/m²). Damit ist in dem hier vorliegenden Datensatz die Chemotherapiedosis für einige Patienten ebenfalls vermutlich unterdosierte. Die Subgruppenanalyse konnte zeigen, dass die Wirkung von Doxorubicin hinsichtlich des Gesamtüberlebens von der kumulativen Gesamtdosis abhängt (siehe Abbildungen 20 und 21 sowie Tabelle 14). So hatten Patienten, die eine kumulative Gesamtdosis von weniger als 200 mg/m² Doxorubicin erhielten, keinen signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben von einer adjuvanten Chemotherapie. Diese klare Dosis-Wirkungs-Beziehung konnte für die Dosierung von Ifosfamid nicht nachgewiesen werden (siehe Abbildungen 18 und 19 sowie Tabelle 14).

4.3 Schlussfolgerung

Grundsätzlich besteht der heutige Therapiestandard von Weichteilsarkomen in einem multidisziplinären Ansatz, der bei einer gewissenhaften Diagnosestellung beginnt, eines erfahrenen Operateurs bedarf und auf den Patienten zugeschnittene zusätzliche Therapien anbietet. Eine bessere Überlebensrate ist u. a. auch besseren Operationstechniken und einem verstärkten Einsatz der lokalen Strahlentherapie zu verdanken. Dennoch ist eine Heilung nach wie vor nur in Einzelfällen möglich.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die hier untersuchten histologischen Subgruppen ein sehr hohes systemisches und lokales Rückfallrisiko besitzen und hinsichtlich fernmetastasenfreier Zeit und Gesamtüberleben von einer adjuvanten Chemotherapie zu profitieren scheinen. Es konnte kein Vorteil der Chemotherapie hinsichtlich fernmetastasenfreier Zeit und Gesamtüberleben für eine neoadjuvante Chemotherapie gezeigt werden. Bei der Beurteilung des Stellenwerts einer neoadjuvanten Chemotherapie muss die in dieser Arbeit fehlende Erhebung der exakten Lage, die geringe Fallzahl und die fehlende Randomisierung berücksichtigt werden. Die Subgruppenanalyse zur adjuvanten Chemotherapie konnte aufzeigen, dass Geschlecht, Tumorlokalisation, Histologie und Dosis des Chemotherapeutikums Doxorubicin die fernmetastasenfreie Zeit sowie das Gesamtüberleben beeinflussen können. Damit ist das Hauptergebnis dieser Studie – trotz der Einschränkungen durch eine geringe Fallzahl, eine kurze Beobachtungszeit sowie den retrospektiven Charakter – die Feststellung, dass vor allem männliche Patienten mit der Histologie „NOS“ und der Tumorlokalisation in der Extremität von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren können.

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten unterstreichen die schlechte Prognose der hier untersuchten Subgruppe und unterstützt die klinische Praxis des Universitätsklinikums Essen, Patienten mit Hochrisiko-Weichteilsarkom eine Chemotherapie anzubieten. Diese Daten können, unter Vorbehalt des retrospektiven Charakters, für die Patientenaufklärung mit herangezogen werden. In der Praxis werden die Patienten weiterhin über die kontroverse Datenlage prospektiver Studien informiert werden. Für zukünftige Studien wird sich das Kollektiv der Patienten aufgrund der hohen Rückfallrate weiter erhöhen. Zur langfristigen Beseitigung der Unklarheiten über den Einsatz einer Chemotherapie und zur Verbesserung der Überlebenschancen werden nur weitere, gut geplante Studien führen. Dabei sind homogenere Patientengruppen und Tumoreigenschaften eine wichtige Voraussetzung. Aber auch die genaue molekulare Charakterisierung der Weichteilsarkome wird für zukünftige Therapien eine entscheidende Rolle spielen.

5 Zusammenfassung

In dieser Studie wurde der Stellenwert einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie bei Weichteilsarkomen im Stadium III nach dem „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) (2010) auf das fernmetastasenfreie Überleben und auf das Gesamtüberleben untersucht.

Aus der institutionellen Sarkomdatenbank mit insgesamt 1269 Sarkompatienten wurden 172 Patienten in die Analyse eingeschlossen, die initial ein Weichteilsarkom des Stadiums III nach AJCC (2010) mit den histologischen Subtypen NOS („not otherwise specified“), Leiomyosarkom, Spindelzellsarkom, Myxofibrosarkom, Fibrosarkom oder myofibroblastisches Sarkom aufwiesen. Von diesen 172 Patienten erhielten 81 (47,1%) keine Chemotherapie, 49 (28,5%) Patienten eine adjuvante Chemotherapie, 32 (18,6%) Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie und drei Patienten (1,7%) eine neoadjuvante und eine adjuvante Chemotherapie.

Das Patientenkollektiv bestand aus 88 (51,2%) Männern und 84 (48,8%) Frauen. Das mediane Alter betrug 55,1 Jahre; die mediane Beobachtungszeit 39,3 Monate. Insgesamt entwickelten bis zum Ende der Beobachtungszeit (April 2012) 102 von 162 Patienten (63%) Fernmetastasen und 79 von 172 Patienten (46%) verstarben.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die hier untersuchten histologischen Subgruppen hinsichtlich fernmetastasenfreier Zeit und Gesamtüberleben von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Dabei beträgt die geschätzte 5-Jahres-fernmetastasenfreie Rate für Patienten ohne Chemotherapie 22% und für Patienten mit adjuvanter Chemotherapie 54% ($p < 0,0001$). Bezogen auf die geschätzte 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate beträgt diese für Patienten ohne Chemotherapie 48,65% und für Patienten mit adjuvanter Chemotherapie 75,34% ($p = 0,003$). Für eine neoadjuvante Chemotherapie konnte kein Vorteil der Therapie hinsichtlich „Fernmetastasen“ und „Gesamtüberleben“ festgestellt werden. Der Stellenwert einer neoadjuvanten Chemotherapie für die Resektabilität wurde nicht untersucht.

In der Subgruppenanalyse zur adjuvanten Chemotherapie zeigte sich, dass im Besonderen Männer, Patienten mit der Histologie „NOS“ („not otherwise specified“) sowie Patienten mit Tumorlokalisation in der Extremität von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Des Weiteren erwies sich eine höhere Dosierung des Chemotherapeutikums Doxorubicin vorteilhaft.

Diese Daten unterstützen damit den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie bei diesem Hochrisikokollektiv.

Literaturverzeichnis

1. AJCC (2010): Soft tissue sarcoma. In: S. Edge, D.R. Byrd, C. Compton, A.G. Fritz, F.L. Greene, A. Trotti 3rd (Hg.) Cancer Staging Manual. New York: Springer, 7. Auflage.
2. Alkis, N., Muallaoglu, S., Kocer, M., Arslan, U.Y., Durnah, A.G., Tokluoglu, S., Celenkoglu, G., Paksoy, F., Coskun, U. (2011): Primary adult soft tissue sarcomas: analysis of 294 patients. *Med Oncol* 28, 391–396.
3. Antonescu, C.R. (2006): The role of genetic testing in soft tissue sarcoma. *Histopathology* 48, 13–21.
4. Benjamin, R.S., Wiernik, P.H., Bachur, N.R. (1975): Adriamycin: A new effective agent in the therapy of disseminated sarcomas. *Med Pediatr Oncol* 1, 63–76.
5. Blay, J., Le Cesne, A. (2009): Adjuvant chemotherapy in localized soft tissue sarcomas: still not proven. *Oncologist* 14, 1013–1020.
6. Boshoff, C., Chang, Y. (2001): Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: a new DNA tumor virus. *Annu Rev Med* 52, 453–470.
7. Brennan, M.F., Lewis, J.J. (2002): *Diagnosis and Management of Soft Tissue Sarcoma*. London: Martin Dunitz.
8. Brodowicz, T., Schwameis, E., Widder, J., Amann, G., Wiltschke, C., Dominikus, M., Windhager, R., Ritschl, P., Potter, R., Kotz, R., Zielinski, C.C. (2000): Intensified adjuvant IFADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma: a prospective randomized feasibility trial. *Semin Oncol* 4, 151–160.
9. Casali, P.G., Jost, L., Sleijfer, S., Verweij, J., Blay, J.Y., ESMO Guidelines Working Group (2009): Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 20(Suppl 4), 132–136.
10. Clark, M.A., Fisher, C., Judson, I., Thomas, J.M. (2005): Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med* 353, 701–711.
11. Cleves, M., Gould, W., Gutierrez, R.G., Marchenko, Y.V. (2010): *An Introduction to Survival Analysis Using Stata*. College Station, Texas: Stata Press.
12. Coindre, J.M., Terrier, P., Bui, N.B., Bonichon, F., Collin, F., Le Doussal, V., Mandard, A.M., Vilain, M.O., Jacquemier, J., Duplay, H., Sastre, X., Barlier, C., Henry-Amar, M., Macé-Lesech, J., Contesso, G. (1996): Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 14, 869–877.
13. Coindre, J.M., Terrier, P., Guillou, L., Le Doussal, V., Collin, F., Ranchère, D., Sastre, X., Vilain, M.O., Bonichon, F., N'Guyen Bui, B. (2001): Predictive value

- of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 91, 1914–1926.
14. Coindre, J.M., Trojani, M., Contesso, G., David, M., Rouesse, J., Bui, N.B., Bodaert, A., De Mascarel, I., De Mascarel, A., Goussot, J.F. (1986): Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 58, 306–309.
 15. Cormier, J.N., Huang, X., Xing, Y., Thall, P.F., Wang, X., Benjamin, R.S., Pollock, R.E., Antonescu, C.R., Maki, R.G., Brennan, M.F., Pisters, P.W.T. (2004): Cohort analysis of patients with localized, high-risk, extremity soft tissue sarcoma treated at two cancer centers: chemotherapy-associated outcomes. *J Clin Oncol* 22, 4567–4574.
 16. Creech, O., Krementz, E.T., Ryan, R.F., Winblad, J.N. (1958): Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 148, 616–632.
 17. Curtis, K.K., Ashman, J.B., Beauchamp, C.P., Schwartz, A.J., Callister, M.D., Dueck, A.C., Gunderson, L.L., Fitch, T.R. (2011): Neoadjuvant chemoradiation compared to neoadjuvant radiation alone and surgery alone for Stage II and III soft tissue sarcoma of the extremities. *Radiat Oncol* 6, 1–11.
 18. Demetri, G.D., Antonia, S., Benjamin, R.S., Bui, M.M., Casper, E.S., Conrad III, E.U., DeLaney, T.F., Ganjoo, K.N., Heslin, M.J., Hutchinson, R.J., Kane III, J.M., Letson, G.D., McGarry, S.V., O'Donnell, R.J., Paz, I.B., Pfeifer, J.D., Pollock, R.E., Randall, R.L., Riedel, R.F., Schupak, K.D., Schwartz, H.S., Thornton, K., von Mehren, M., Wayne, J. (2010): Soft tissue sarcoma. *J Natl Compr Canc Netw* 8, 630–674.
 19. Demetri, G.D., von Mehren, M., Blanke, C.D., Van den Abbeele, A.D., Eisenberg, B., Roberts, P.J., Heinrich, M.C., Tuveson, D.A., Singer, S., Janicek, M., Fletcher, J.A., Silverman, S.G., Silberman, S.L., Capdeville, R., Kiese, B., Peng, B., Dimitrijevic, S., Druker, B.J., Corless, C., Fletcher, C.D., Joensuu, H. (2002): Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 347, 472–480.
 20. Edmonson, J.H., Ryan, L.M., Blum, R.H., Brooks, J.S., Shiraki, M., Frytak, S., Parkinson, D.R. (1993): Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 11, 1269–1275.
 21. Fletcher, C.D. (2006): The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology* 48, 3–12.
 22. Fletcher, C.D.M., Unni, K.K., Mertens, F. (Hg.) (2002): Pathology and genetics of

- tumors of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press.
23. Froehner, M., Wirth, M.P. (2001): Etiologic factors in soft tissue sarcomas. *Onkologie* 24, 139–142.
 24. Frustaci, S., De Paoli, A., Bidoli, E., La Mura, N., Berretta, M., Buonadonna, A., Boz, G., Gherlinzoni, F. (2003): Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncology* 65, 80–84.
 25. Frustaci, S., Gherlinzoni, F., De Paoli, A., Bonetti, M., Azzarelli, A., Olmi, A.C.P., Buonadonna, A., Pignatti, G., Barbieri, E., Apice, G., Zmerly, H., Serraino, D., Picci, P. (2001): Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 19, 1238–1247.
 26. Gerrand, C.H., Bell, R.S., Wunder, J.S., Kandel, R.A., O’Sullivan, B., Catton, C.N., Griffin, A.M., Davis, A.M. (2003): The influence of anatomic location on outcome in patients with soft tissue sarcoma of the extremity. *Cancer* 97, 485–492.
 27. Gortzak, E., Azzarelli, A., Buesa, J., Buesa, J., Bramwell, V.H.C., van Coevorden, F., van Geel, A.N., Ezzat, A., Santoro, A., Oosterhuis, J.W., van Glabbeke, M., Kirkpatrick, A., Verweij, J. (2001): A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for ‘high-risk’ adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 37, 1096–1103.
 28. Grobmyer, S.R., Brennan, M.F. (2003): Predictive variables detailing the recurrence rate of soft tissue sarcomas. *Curr Opin Oncol* 15, 319–326.
 29. Grobmyer, S.R., Maki, R.G., Demetri, G.D., Mazumdar, M., Riedel, E., Brennan, M.F., Singer, S. (2004): Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol* 15, 1667–1672.
 30. Grünhagen, D.J., de Wilt, J.H.W., ten Hagen, T.L.M., Eggermont, A.M.M. (2006): Technology insight: Utility of TNF-alpha-based isolated limb perfusion to avoid amputation of irresectable tumors of the extremities. *Nat Clin Pract Oncol* 3, 94–103.
 31. Guillou, L., Aurias, A. (2010): Soft tissue sarcomas with complex genomic profiles. *Virchows Arch* 456, 201–217.
 32. Hensley, M.L., Maki, R., Venkatraman, E., Geller, G., Lovegren, M., Aghajanian, C., Sabbatini, P., Tong, W., Barakat, R., Spriggs, D.R. (2002): Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: Results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 20, 2824–2831.
 33. Hsu, J.L., Glaser, S.L. (2000): Epstein-Barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. *Crit Rev Oncol Hematol* 34, 27–53.
 34. Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., Ward, E. (2010): Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J*

- Clin 60, 277–300.
35. Kaplan, E.L., Meier, P. (1958): Nonparametric estimator from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53, 457–481.
 36. Katenkamp, D., Katenkamp, K. (2009): Moderne morphologische Diagnostik und aktuelle Klassifikation von Weichteilsarkomen. *Chirurg* 80, 186–193.
 37. Kattan, M.W., Leung, D.H., Brennan, M.F. (2002): Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol* 20, 791–796.
 38. Lack, E.E., Steinberg, S.M., White, D.E., Kinsella, T., Glatstein, E., Chang, A.E., Rosenberg, S.A. (1989): Extremity soft tissue sarcomas: analysis of prognostic variables in 300 cases and evaluation of tumor necrosis as a factor in stratifying higher-grade sarcomas. *J Surg Oncol* 41, 263–273.
 39. Latres, E., Drobnjak, M., Pollack, D., Oliva, M.R., Ramos, M., Karpeh, M., Woodruff, J.M., Cordon-Cardo, C. (1994): Chromosome 17 abnormalities and TP53 mutations in adult soft tissue sarcomas. *Am J Pathol* 2, 345–355.
 40. Li, F.P., Fraumeni, J.F. (1982): Prospective study of a family cancer syndrome. *JAMA* 247, 2692–2694.
 41. Lienard, D., Ewalenko, P., Delmotte, J.J., Renard, N., Lejeune, F.J. (1992): High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol* 10, 52–60.
 42. McClain, K.L., Leach, C.T., Jenson, H.B., Joshi, W., Pollock, B.H., Parmley, R.T., DiCarlo, F.J., Chadwick, E.G., Murphy, S.B. (1995): Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in young people with AIDS. *N Engl J Med* 332, 12–18.
 43. Miettinen, M. (2010): Overview of Soft Tissue Tumors. In: M. Miettinen (Hg.) *Modern Soft Tissue Pathology: Tumors and Non-Neoplastic Conditions*, 1–10. Cambridge: Cambridge University Press.
 44. Muller, R., Hajdu, S.I., Brennan, M.F. (1987): Lymphangiosarcoma associated with chronic filarial lymphedema. *Cancer* 59, 179–183.
 45. O’Bryan, R.M., Luce, J.K., Talley, R.W., Gottlieb, J.A., Baker, L.H., Bonadonna, G. (1973): Phase II evaluation of adriamycin in human neoplasia. *Cancer* 32, 1–8.
 46. 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 randomized trial. *Lancet* 359, 2235–2241.
 47. Pervaiz, N., Colterjohn, N., Farrokhyar, F., Tozer, R., Figueredo, A., Ghert, M. (2008): A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 113, 573–581.

48. Petrioli, R., Coratti, A., Correale, P., D'Aniello, C., Grimaldi, L., Tanzini, G., Civitelli, S., Marsili, S., Messinese, S., Marzocca, G., Pirtoli, L., Francini, G. (2002): Adjuvant epirubicin with or without Ifosfamide for adult soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 25, 468–473.
49. Pisters, P.W., Harrison, L.B., Woodruff, J.M., Gaynor, J.J., Brennan, M.F. (1994): A prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of low-grade soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *J Clin Oncol* 12, 1150–1155.
50. Pisters, P.W.T., Leung, D.H.Y., Woodruff, J., Shi, W., Brennan, M.F. (1996): Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 14, 1679–1689.
51. Ravaud, A., Buil, N.B., Coindre, J.M., Lagarde, P., Tramond, P., Bonichon, F., Stöckle, E., Kantor, G., Trojani, M., Chauvergnel, J., Marée, D. (1992): Prognostic variables for the selection of patients with operable soft tissue sarcomas to be considered in adjuvant chemotherapy trials. *Br J Cancer* 66, 961–969.
52. Rosenberg, S.A., Tepper, J., Glatstein, E., Costa, J., Baker, A., Brennan, M., DeMoss, E.V., Seipp, C., Sindelar, W.F., Sugarbaker, P., Wesley, R. (1982): The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 196, 305–315.
53. Sandler, A., McClure-Barnes, L. (2003): Adult Soft Tissue Sarcoma. In: M.J. Fisch, E. Bruera (Hg.) *Handbook of Advanced Cancer Care*, 267–270. Cambridge: Cambridge University Press.
54. Sarcoma Meta-Analysis Collaboration (1997): Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma of adults: Meta-analysis of individual data. *Lancet* 350, 1647–1654.
55. Schuetze, S.M., Patel, S. (2009): Should patients with high-risk soft tissue sarcoma receive adjuvant chemotherapy? *Oncologist* 14, 1003–1012.
56. Singer, S., Corson, J.M., Demetri, G.D., Healey, E.A., Marcus, K., Eberlein, T.J. (1995): Prognostic factors predictive of survival for truncal and retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg* 221, 185–195.
57. Stefanovski, P.D., Bidoli, E., De Paoli, A., Buonadonna, A., Boz, G., Libra, M., Morassut, S., Rossi, C., Carbone, A., Frustaci, S. (2002): Prognostic factors in soft tissue sarcomas: a study of 395 patients. *Eur J Surg Oncol* 28, 153–164.
58. Stewart, F., Treves, N. (1948): Lymphangiosarcoma in post-mastectomy lymphedema. *Cancer* 1, 64–81.
59. Stojadinovic, A., Jaques, D.P., Leung, D.H., Healey, J.H., Brennan, M.F. (2001):

- Amputation for recurrent soft tissue sarcoma of the extremity: indications and outcome. *Ann Surg Oncol* 8, 509–518.
60. Stojadinovic, A., Leung, D.H., Allen, P., Lewis, J.J., Jaques, D.P., Brennan, M.F. (2002a): Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol* 20, 4344–4352.
61. Stojadinovic, A., Leung, D.H.Y., Hoos, A., Jaques, D.P., Lewis, J.J., Brennan, M.F. (2002b): Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 235, 424–434.
62. Stotter, A.T., A'Hern, R.P., Fisher, C., Mott, A.F., Fallowfield, M.E., Westbury, G. (1990): The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma on metastasis and survival. *Cancer* 65, 1119–1129.
63. Strander, H., Turesson, I., Cavallin-Ståhl, E. (2003): A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. *Acta Oncol* 42, 516–531.
64. Trojani, M., Contesso, G., Coindre, J.M., Rouesse, J., Bui, N.B., de Mascarel, A., Goussot, J.F., David, M., Bonichon, F., Lagarde, C. (1984): Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 33, 37–42.
65. Van Glabbeke, M., van Oosterom, A.T., Oosterhuis, J.W., Mouridsen, H., Crowther, D., Somers, R., Verweij, J., Santoro, A., Buesa, J., Tursz, T. (1999): Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens – a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 17, 150–157.
66. Vraa, S., Keller, J., Nielsen, O.S., Sneppen, O., Jurik, A.G., Jensen, O.M. (1998): Prognostic factors in soft tissue sarcomas: the Aarhus experience. *Eur J Cancer* 34, 1876–1882.
67. Weiss, S.W., Goldblum, J.R. (Hg.) (2008): *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. St. Louis: Mosby Elsevier, 5. Auflage.
68. Weitz, J., Antonescu, C.R., Brennan, M.F. (2003): Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol* 21, 2719–2725.
69. Williard, W.C., Hajdu, S.I., Casper, E.S., Brennan, M.F. (1992): Comparison of amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg* 215, 269–275.
70. Woll, P.J., Reichardt, P., Le Cesne, A., Bonvalot, S., Azzarelli, A., Hoekstra, H.J., Leahy, M., Van Coevorden, F., Verweij, J., Hogendoorn, P.C., Ouali, M., Marreaud, S., Bramwell, V.H., Hohenberger, P., for the EORTC Soft Tissue

- and Bone Sarcoma Group and the NCIC Clinical Trials Group Sarcoma Disease Site Committee (2012): Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 13, 1045–1054.
71. Yang, J.C., Chang, A.E., Baker, A.R., Sindelar, W.F., Danforth, D.N., Topalian, S.L., DeLaney, T., Glatstein, E., Steinberg, S.M., Merino, M.J., Rosenberg, S.A. (1998): Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 16, 197–203.
72. Youssef, E., Fontanesi, J., Mott, M., Kraut, M., Lucas, D., Mekhael, H., Ben-Josef, E. (2002): Long-term outcome of combined modality therapy in retroperitoneal and deep-trunk soft-tissue sarcoma: analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54, 514–519.
73. Zagars, G.K., Ballo, M.T., Pisters, P.W., Pollock, R.E., Patel, S.R., Benjamin, R.S., Evans, H.L. (2003): Prognostic factors for patients with localized-sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer* 97, 2530–2543.
74. Zahm, S.H., Fraumeni, J.F. (1997): The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 24, 504–514.

Abbildungsverzeichnis

1	Offizielles Schreiben des Universitätsklinikums Essen an die Meldeämter	25
2	Gesamtbeobachtungszeitraum nach Erstdiagnose	32
3	Alter bei Erstdiagnose für Männer	34
4	Alter bei Erstdiagnose für Frauen	35
5	Der Einsatz adjuvanter Chemotherapie nach Patientenalter	39
6	Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Fernmetastasen unter neo- adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie	41
7	Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Fernmetastasen unter adju- vanter bzw. keiner Chemotherapie	42
8	Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben unter neoadjuvanter bzw. keiner Chemotherapie	43
9	Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie	44
10	Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Fernmetastasen getrennt nach Geschlecht unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie	46
11	Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben getrennt nach Geschlecht unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie	47
12	Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Fernmetastasen getrennt für die Histologien „NOS“ und „Leiomyosarkom“ (LMS) unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie	49
13	Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben getrennt für die Histolo- gien „NOS“ und „Leiomyosarkom“ (LMS) unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie	50
14	Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Fernmetastasen getrennt für die Lokalisation unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie	51
15	Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben getrennt für die Loka- lisation (Extremität vs. Körperstamm) unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie	52
16	Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Fernmetastasen getrennt für die Tumorgöße (Gruppe 0: <10 cm, Gruppe 1: ≥10 cm) unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie	53

17	Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben getrennt für die Tumorgroße (Gruppe 0: <10 cm, Gruppe 1: ≥10 cm) unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie	54
18	Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Fernmetastasen getrennt für die kumulative Dosis Ifosfamid (<40 g/m ² bzw. ≥40 g/m ²) unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie	56
19	Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben getrennt für die kumulative Dosis Ifosfamid (<40 g/m ² bzw. ≥40 g/m ²) unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie	57
20	Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Fernmetastasen getrennt für die kumulative Dosis Doxorubicin (<200 mg/m ² bzw. ≥200 mg/m ²) unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie	58
21	Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben getrennt für die kumulative Dosis Doxorubicin (<200 mg/m ² bzw. ≥200 mg/m ²) unter adjuvanter bzw. keiner Chemotherapie	59

Tabellenverzeichnis

1	Einteilung der Weichteilsarkome nach der WHO-Klassifikation (2002)	10
2	FNCLCC-Grading-System – Definition der einzelnen Parameter	12
3	TNM-Klassifikation nach UICC 1997	13
4	AJCC-Stadien (2010)	13
5	Verteilung der ausgewählten Histologien in der Sarkomdatenbank nach dem ersten Selektionsschritt	20
6	Verteilung der Histologien und Stadien bei Erstdiagnose in der Sarkomdatenbank nach dem zweiten Selektionsschritt ^a	21
7	Datenbasis nach dem dritten Selektionsschritt	22
8	Variablenkatalog	29
10	Fortsetzung Variablenkatalog	30
11	Patientencharakteristik nach Behandlungsart	33
12	Lokalisation des Primärtumors nach Geschlecht	36
13	Mediane des Patientenalters, der Tumorgröße, Chemotherapiedosis, Zyklusanzahl nach Behandlungsart und zeitlicher Abstand zwischen Operation und Therapie	38
14	Übersicht über die Ergebnisse der Subgruppenanalysen	60
15	Vergleich der Rahmenbedingungen und Ergebnisse der Studien mit dieser Studie zur neoadjuvanten Chemotherapie	66
16	Vergleich der Rahmenbedingungen und Ergebnisse der Studien mit dieser Studie zur adjuvanten Chemotherapie	71

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Bauer, dem Leiter der „Translationale Sarkomforschung“ des Universitätsklinikums Essen, für die Themenstellung, die umfangreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Dissertation sowie für die intensive und motivierende Betreuung.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Rainer Schnell für seine umfassende Unterstützung bei der statistischen Auswertung und dem Erstellen der Grafiken.

Frau Miriam Backs, Biologisch-Technische Assistentin der Arbeitsgruppe „Translationale Sarkomforschung“, danke ich für das zuverlässige und schnelle Scannen der Patientenakten zur besseren anschließenden Validierung und für die sorgfältige Aktualisierung der Patientendaten.

Schließlich möchte ich mich bei Frau Sabine Fox für die geduldige Einweisung und die uneingeschränkte Arbeitsmöglichkeit im Klinikarchiv bedanken.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.