

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie
des Zentrums für Operative Medizin

Direktor: Prof. Dr. med. Prof. h.c. Jakob R. Izbicki

Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben und Prognosefaktoren bei der Behandlung von Patienten mit Leiomyosarkom

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Vorgelegt von:

Mareike Backhaus
aus Cloppenburg

Hamburg 2010

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 23.02.2011**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. med. M Bockhorn

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. med. E. Yekebas

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. med. R. Simon

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | EINLEITUNG | 7 |
| 1.1 | Molekulargenetik und Pathologie | 9 |
| 1.2 | Klassifikation der Weichteilsarkome | 10 |
| 1.3 | Resektionsergebnis (R) und histopathologisches Grading (G) | 11 |
| 1.4 | Stadieneinteilung | 13 |
| 1.5 | Diagnostik | 13 |
| 1.6 | Sicherung der Diagnose | 17 |
| 1.7 | Therapie | 19 |
| 1.7.1 | Operative Therapie | 20 |
| 1.7.1.1 | Resektionsverfahren | 20 |
| 1.7.1.2 | R-Klassifikation und Ausbreitungsmuster des Leiomyosarkoms | 23 |
| 1.7.1.3 | Operatives Vorgehen bei Rezidivtumoren | 25 |
| 1.7.1.4 | Operationstechnische Gesichtspunkte | 26 |
| 1.7.1.5 | Komplikationen | 26 |
| 1.7.1.6 | „Downstaging“ | 26 |
| 1.7.2 | Strahlentherapie | 27 |
| 1.7.3 | Chemotherapie | 29 |
| 1.7.4 | Alternative Therapien | 32 |
| 1.8 | Prognose | 33 |
| 1.9 | Ziele der Arbeit | 34 |
| 2 | MATERIAL UND METHODEN | 35 |
| 2.1 | Ort und Zeitraum der Datenerhebung | 35 |
| 2.2 | Praktisches Vorgehen bei der Datenerhebung | 35 |
| 2.3 | Follow-up | 36 |
| 2.4 | Statistische Auswertung | 37 |
| 3 | ERGEBNISSE | 42 |
| 3.1 | Patientengut | 42 |
| 3.2 | Überlebensanalyse | 43 |
| 3.2.1 | Gesamtüberleben | 44 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 3.2.2 | Einteilung der Überlebensraten in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie | 45 |
| 3.2.2.1 | Primäre Therapie | 45 |
| 3.2.2.2 | Erstoperation im UKE | 45 |
| 3.2.2.3 | Erstoperation auswärts mit Nachresektion im UKE | 48 |
| 3.2.2.4 | Erstoperation auswärts mit Rezidivresektion im UKE | 52 |
| 3.2.2.5 | Erstoperation auswärts mit Metastasenchirurgie im UKE | 55 |
| 3.3 | Rezidivrate | 60 |
| 3.3.1 | Rezidivrate in Abhängigkeit von der Tumorgroße | 61 |
| 3.3.2 | Rezidivrate in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius | 64 |
| 3.3.3 | Rezidivrate in Abhängigkeit von der Resektionsgrenze | 68 |
| 3.3.4 | Rezidivrate nach R0 bzw. R1/R2-Resektion | 70 |
| 3.3.5 | Rezidivrate in Abhängigkeit des Gradings | 72 |
| 3.3.6 | Rezidivrate in Abhängigkeit des Tumorstadiums (UICC) | 74 |
| 3.3.7 | Rezidivrate in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Nekrose | 77 |
| 3.3.8 | Rezidivrate und Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie | 78 |
| 3.3.9 | Rezidivrate und Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer Radiotherapie | 88 |
| 3.4 | Überleben in Abhängigkeit von der Resektionsgrenze | 95 |
| 3.5 | Prognostische Relevanz des Residualtumors R0 vs. R1/R2 auf das Überleben | 97 |
| 3.6 | Operationsletalität | 100 |
| 3.7 | Weitere prognostische Faktoren in Bezug auf das Überleben | 101 |
| 3.7.1 | Alter | 101 |
| 3.7.2 | Geschlecht | 103 |
| 3.7.3 | TNM-Stadium | 104 |
| 3.7.4 | Stadieneinteilung des Primarius nach der UICC-Klassifikation | 113 |
| 3.7.5 | Lokalisation | 116 |
| 3.7.6 | Grading | 119 |
| 3.7.7 | Nekrose | 121 |
| 4 | DISKUSSION | 124 |
| 5 | ZUSAMMENFASSUNG | 135 |

| | | |
|-----------|----------------------------------|------------|
| 6 | ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 137 |
| 7 | LITERATURVERZEICHNIS | 138 |
| 8 | DANKSAGUNG | 148 |
| 9 | LEBENS LAUF | 149 |
| 10 | EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG | 152 |

Arbeitshypothese

Bei der vorliegenden Promotionsarbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, in der Daten analysiert wurden, die im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf erhoben wurden. Der Untersuchungszeitraum umfasst die Jahre von 1987 bis 2008. Die Datenerhebung begann im April 2007 und konnte im Mai 2008 fertiggestellt werden. Nach Analyse der gesammelten Patientendaten wurden die Ergebnisse mit der Literatur verglichen.

Laut derzeitigen Angaben liegt das 5-Jahres-Überleben je nach Lokalisation des Tumors zwischen 20 und 65%. Die Theorie besagt, dass die 5-Jahres-Überlebensrate sowie das mediane Überleben mit Zunahme der Radikalität der Operation deutlich zunehmen. Dieser These möchte ich in dieser Arbeit genauer nachgehen, indem ich unter anderem das Gesamt- und rezidivfreie Überleben der Patienten mit Leiomyosarkom in Abhängigkeit von der Radikalität der Operation untersuche. Darüber hinaus soll eine Analyse der potentiell prognostischen Faktoren hinsichtlich des Überlebens und der Rezidivfreiheit erfolgen. Diesbezüglich wird dem Resektionsstatus (R-Klassifikation), ebenso wie dem Grading und dem Vorliegen von Nekrosen, die größte Bedeutung zugesprochen.

1 Einleitung

Die Promotionsarbeit beschäftigt sich mit dem Thema Leiomyosarkome. Bei dieser Tumorentität handelt es sich um einen seltenen malignen Weichteiltumor mit einer Inzidenz von <1:100.000/Jahr (Becker et al. 2002).

Mit etwa 12% belegt das Leiomyosarkom in der Häufigkeitsverteilung den dritten Platz. An erster Stelle stehen mit 28% die malignen fibrösen Histiozytome, gefolgt von den Liposarkomen mit 15% (Coindre et al.1996). Im Erwachsenenalter beläuft sich der Anteil der Weichteilsarkome insgesamt auf <1% aller malignen Neoplasien (Lawrence et al.1983). Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig betroffen. Kinder sind mit 10% betroffen (Meister und Hölzel 1999). Trotz dieser niedrigen Fallzahlen ist das Leiomyosarkom aktuell von großer klinischer Relevanz, da es zu einer Zunahme der Leiomyosarkome in den letzten Jahren gekommen ist.

Es befällt die glatte Muskulatur und weist ein variables Befallsmuster auf. Mit 40-45% sind die Leiomyosarkome am häufigsten intraabdominal, insbesondere retroperitoneal lokalisiert, können aber auch in abnehmender Häufigkeit als subkutane, kutane oder vaskuläre Form vorliegen.

Derzeit gibt es leider noch keinen spezifischen Ansatz, der die Ätiologie und Pathogenese der Entstehung einer leiomyomatösen Neoplasie klärt. Es werden aber prädisponierende Faktoren, wie z. B. die Auswirkung chemischer Noxen oder die Einwirkung radioaktiver Strahlen diskutiert, die einen Einfluss auf die Pathogenese haben könnten. Einige dieser chemischen Substanzen sind Vinylchlorid, Dioxin, Asbest, Arsen und Chlorophenole (Becker et al. 2002; Peiper et al. 1994; Smith et al. 1984). Das Sevesounglück 1976 führte nach Dioxin-Exposition zu einer 3fach erhöhten Sarkominzidenz (Becker et al. 2002). 2-Butoxyethanol wird als prädisponierender Faktor für die Induktion hepatischer Angiosarkome gesehen (Kamendulis et al. 2010). In großen Studien konnte gezeigt werden, dass, ausgehend von einer vorangegangenen Strahlentherapie im Kindes- oder Jugendalter, ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer Neoplasie besteht (Miller and Boice 1986).

Laut derzeitigen Angaben liegt das 5-Jahres-Überleben je nach Lokalisation des Tumors zwischen 20 und 65% (Nathan et al. 2009; Svarvar et al. 2007;

Erzen et al. 2005; Gustafson et al. 1992; Hashimoto et al. 1992; Hashimoto et al. 1986; Hashimoto et al. 1985; Wile et al. 1981). Die schlechteste Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 20-30% verzeichnen die intraabdominal gelegenen Tumoren. Subkutane oder im tiefen Weichgewebe lokalisierte Tumoren haben mit 60-65% ein relativ hohes 5-Jahres-Überleben, weisen aber eine etwa 50%ige Metastasierungsrate auf. Das beste Langzeitüberleben zeigen kutane Leiomyosarkome, da sie nur in sehr seltenen Fällen metastasieren. Das Leiomyosarkom des Uterus macht insgesamt einen Anteil von 2-6% aller malignen Uterustumoren aus. Es hat ebenfalls eine eher schlechte Prognose, mit einem 5-Jahres-Überleben von etwa 20%, da auch hier eine frühe hämatogene Metastasierung überwiegend in die Lunge stattfindet (Blake 1995). Insgesamt ist das Leiomyosarkom als aggressiver Tumor anzusehen, wobei die Aggressivität oftmals höher ausfällt, als sich aus dem Grading erschließen lässt (Economou und Eilber 1991). Des Weiteren ist die beachtliche Rate an Lokalrezidiven und Metastasen nicht außer Acht zu lassen. Die Metastasierung dieses Sarkomtyps erfolgt auf hämatogenem Wege und befällt in erster Linie die Lunge (in >70%). 90% der pulmonalen Metastasen entstehen innerhalb der ersten 2 Jahre. Bei abdominalen und retroperitonealen Lage des Primärtumors finden sich gehäuft auch Lebermetastasen (Becker et al. 2002). Bei Durchführung einer Thorakotomie und Metastasen Chirurgie mit adjuvanter aggressiver Chemotherapie liegt die Überlebensrate nach 5 Jahren bei 20-35% (Economou und Eilber 1991). Im Hinblick darauf und aufgrund der Rarität dieser Tumorentität gibt es nur ungenügende Aussagen darüber, wie eine optimale Therapie auszusehen hat.

Die vorliegende Arbeit soll einerseits einen Vergleich zwischen den verschiedenen Therapien, insbesondere der operativen Therapie, vorlegen, indem zwischen Erfolg oder Misserfolg der jeweiligen Therapie unterschieden wird. Andererseits liegt die Aufgabe darin, Prognosefaktoren aufzustellen, bzw. einen besonderen Prognosefaktor ausfindig zu machen, der es erlaubt, eine Aussage über die maligne Potenz des Leiomyosarkoms zu treffen. Dieses Erkenntnis soll einen Beitrag leisten, der optimalen Therapie in Zukunft ein Stückweit näher zu kommen.

Die durchgeführte Studie umfasst einen Patientenkreis von insgesamt 104 Personen, davon sind 57 weiblich (54,8%) und 47 männlich (45,2%). Statistisch gesehen treten 30% der Tumoren zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr auf (Becker et al. 2002). Mit zunehmendem Alter steigt die Häufigkeitsrate rasch an, sodass sie bei über 80-Jährigen bereits bei 8:100.000/Jahr liegt (Wurster 2004).

1.1 Molekulargenetik und Pathologie

Weichteilsarkome können spezifische genetische Defekte wie Punktmutationen, chromosomale Translokationen etc. aufweisen, aufgrund dessen eine molekulargenetische Veränderung auftreten kann. Klassische Beispiele sind die Neurofibromatose, das Retinoblastom und das Li-Fraumeni Syndrom. 5-10% der Patienten mit Neurofibromatose entwickeln im Laufe ihres Lebens ein malignes Neurofibrosarkom. Retinoblastompatienten weisen ein 10-15%iges Risiko auf, ebenfalls an einem Weichteilsarkom zu erkranken. Patienten mit Li-Fraumeni Syndrom (somatische Mutation im p53 Tumorsuppressor-Gen) zeigen ein ähnlich häufiges Auftreten von Weichteilsarkomen (O`Sullivan et al. 2002).

Bei 80% der histologisch als Ewing-Tumor klassifizierten Neoplasien können chromosomale Veränderungen, insbesondere Translokationen wie t (11; 22) oder (q22; q12), gefunden werden, sodass im Umkehrschluss die Sicherung eines solchen genetischen Defekts pathognomonisch für die Diagnose Ewing-Tumor ist (Schlemmer et al. 2004).

Pathologisch differenziert man zwischen den benignen Leiomyomen und den malignen Leiomyosarkomen. Beiden gemein ist die Entstehung aus glatter Muskulatur. Die Differentialdiagnose hängt entscheidend von der Anzahl der Mitosen ab, die bei der malignen Form deutlich häufiger auftreten (Ranchod und Kempson 1977; Stout und Hill 1958).

1.2 Klassifikation der Weichteilsarkome

Die Klassifizierung der Weichteilsarkome erfolgt heutzutage mithilfe der sogenannten **TNM**-Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (Wittekind und Wagner 1997).

In der Einteilung sind die folgenden 3 Einflussgrößen erfasst:

T (= Primärtumor) beschreibt die Größe und Lokalisation, die der Tumor einnehmen kann. Dabei findet zusätzlich eine Einteilung in Subgruppen statt. Das „p“ entspricht hierbei der Einteilung durch einen Pathologen.

T = Primärtumor

pTx Primärtumor kann nicht beurteilt werden

pT1a Tumordurchmesser ≤ 5 cm

Lokalisation oberflächlich zur Fascia superficialis ohne deren Infiltration

pT1b Tumordurchmesser ≤ 5 cm

Lokalisation unterhalb der Fascia superficialis und/oder deren Infiltration sowie retroperitoneale, mediastinale bzw. Beckentumoren

pT2a Tumordurchmesser > 5 cm

Lokalisation oberflächlich zur Fascia superficialis ohne deren Infiltration

pT2b Tumordurchmesser > 5 cm

Lokalisation unterhalb der Fascia superficialis und/oder deren Infiltration sowie retroperitoneale, mediastinale bzw. Beckentumoren

Mit den Punkten N (= regionäre Lymphknoten) und M (= Fernmetastasen) lässt sich eine Aussage darüber treffen, ob Metastasen der regionären Lymphknoten oder anderer Organe vorliegen.

N = Regionäre Lymphknoten

Nx regionäre LK können nicht beurteilt werden

N0 keine regionären LK-Metastasen

N1 regionäre LK-Metastasen

M = Fernmetastasen

Mx Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

M0 keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

1.3 Resektionsergebnis (R) und histopathologisches Grading (G)

Des Weiteren spielt die sowohl makroskopische als auch mikroskopische Beurteilung des Resektionsergebnisses (R) eine große Rolle. Das Ausmaß der Resektion hat prognostischen Charakter und entscheidet oftmals über das weitere therapeutische Vorgehen (Becker et al 2002). Auch das histopathologische Grading (G), von Coindre et al. 1986 beschrieben, ist für die Therapie und Prognose von großer Bedeutung. Sarkome zeigen entsprechend ihres Grades unterschiedliche Mitoseraten, die auch ihre Metastasierungstendenz widerspiegeln. Damit sind die Information über die mitotische Aktivität ebenso wie das Wissen über vorhandene Tumornekrose wichtige Faktoren der präoperativen Beurteilung (Coindre et al. 1986; Trojani et al. 1984).

Die histologische Klassifikation maligner Tumoren der glatten Muskulatur richtet sich nach dem morphologischen Erscheinungsbild und umfasst das Leiomyosarkom und das epitheloide Leiomyosarkom, wobei keine Abhängigkeit zur Lokalisation besteht (Enzinger und Weiss 1995). Die Prognose geht nicht vom Tumortyp, sondern vom Tumorgrading aus. Der Differenzierungsgrad des Präparates wird durch Parameter wie Zellreichtum, Zellpleomorphie, mitotische Aktivität, Nekroseausmaß oder expansives Wachstum determiniert. Dieser Graduierungsvorschlag wurde vom

französischen Tumorzentrum (FNCLCC, Coindre et al. 1998) beschrieben (Arbogast 2004). Da die Ausprägung des Gradings in einem Tumor oftmals inhomogen ausfällt, ist die Entnahme eines ausreichenden Gewebeanteils in der Biopsie entscheidend (Becker et al. 2002).

Um den Differenzierungsgrad exakt einteilen zu können, existieren verschiedene Grading-Klassifikationen. Dem entnommenen Gewebe können folgende fünf Differenzierungsgrade zugeteilt werden: gut (G1), mäßig (G2), schlecht differenziert (G3), undifferenziert (G4) sowie nicht beurteilbar (Gx). Insbesondere bei den Leiomyosarkomen findet diese Graduierung Anwendung (Arbogast 2004). Die derzeit aktuelle TNM-Klassifikation unterscheidet jedoch nur noch zwischen „low grade“ und „high grade“, Tumoren der Kategorie „intermediate grade“ kommen hier nicht mehr vor. Die ursprünglichen Grade 1 und 2 zählen nun zu den „low grade“ Tumoren und die Grade 3 und 4 zu den „high grade“ Tumoren gezählt (Arbogast 2004). Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung der unterschiedlichen Gradingssysteme.

| | Dreistufiges System | Vierstufiges System |
|----------------------|---------------------|---------------------|
| Niedriggradig | Grad 1 | Grad 1 Grad 2 |
| Hochgradig | Grad 2 Grad 3 | Grad 3 Grad 4 |

Tabelle 1: Histopathologisches Grading (gemäß UICC/AJCC 2002).

Für die präoperative Diagnose und Therapieplanung sind somit Tumorgroße, Grading - mit Angabe von Zellatypie, Mitoserate und Tumornekrose - sowie die Tumorausbreitung bzw. Infiltration von entscheidender Wichtigkeit (Schütte et al. 2006). Die Frage nach der Infiltration der Tumorkapsel bzw. benachbarter Organe lässt sich mittels CT oder MRT klären.

Auch für die postoperative Therapie und Prognose sind die oben aufgeführten Faktoren wichtig. Hinzu kommt noch das Resektionsausmaß (R0-R1-R2), welches über das weitere therapeutische Vorgehen entscheidet.

1.4 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung der Sarkome des Weichgewebes erfolgte erstmals 1968 durch das American Joint Committee (AJCC). Das bereits von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) entwickelte TNM-System wurde übernommen (Russell et al. 1977). Mithilfe dieser Einteilung war es nun möglich vergleichbare Gruppen für statistische Analysen aufzustellen, in denen verschiedene Prädiktoren bezüglich des Überlebens, der Rezidivrate bzw. dem Metastasierungsverhalten verglichen werden konnten. 1993 konnte diese Stadieneinteilung modifiziert werden (Spiessl et al. 1993). Tabelle 2 zeigt die Stadien I-IV mit den unterschiedlichen Konstellationsmöglichkeiten. Einbezogen sind sämtliche oben beschriebene Kriterien, aus denen sich das weitere therapeutische Vorgehen ergibt. Ziel aller diagnostischen Maßnahmen ist es, den Tumortyp, den Differenzierungsgrad, mittels histopathologischem Grading, sowie das Staging nach der TNM-Klassifikation festzustellen (DGOOC 2002).

| Stadium | Grading | Lokale Tumorausbreitung | Befallene Lymphknoten | Vorliegen von Metastasen |
|------------|---------|-------------------------|-----------------------|--------------------------|
| IA | G1 | T1a / T1b | N0 | M0 |
| | G2 | T1a / T1b | N0 | M0 |
| IB | G1 | T2a | N0 | M0 |
| | G2 | T2a | N0 | M0 |
| IIA | G1 | T2b | N0 | M0 |
| | G2 | T2b | N0 | M0 |
| IIB | G3 | T1a / T1b | N0 | M0 |
| | G4 | T1a / T1b | N0 | M0 |
| IIC | G3 | T2a | N0 | M0 |
| | G4 | T2a | N0 | M0 |
| III | G3 | T2b | N0 | M0 |
| | G4 | T2b | N0 | M0 |
| IV | Jedes G | Jedes T | N1 | M0 |
| | Jedes G | Jedes T | Jedes N | M1 |

Tabelle 2: Stadieneinteilung der Weichteilsarkome (UICC, Spiessl et al. 1993).

1.5 Diagnostik

Die Tumordiagnostik folgt in der Regel einem allgemeinen standardisierten Algorithmus. Bei Auftreten von tumorsuspekten Befunden, wie z. B. Schwellung in Kombination mit Schmerzen, Rötung, Überwärmung des betroffenen Areals,

verminderte Leistungsfähigkeit des Patienten oder aber B-Symptomatik wie Fieber, Gewichtsverlust und/oder Nachtschweiß, sollte an einen Tumor gedacht werden und dieser mittels der folgenden beschriebenen Basisdiagnostik verifiziert bzw. ausgeschlossen werden. Dazu zählt, neben der ausführlichen Patienten- und Familienanamnese, eine gründliche Inspektion und Untersuchung des suspekten Areals bzw., falls noch nicht bekannt, die Suche nach der Lokalisation des möglicherweise vorhandenen Tumors (DGOOC 2002).

Die Vielzahl der heutzutage zur Verfügung stehenden modernen bildgebenden Verfahren stellen einen wichtigen Bestandteil der Diagnostik dar. Je nach Art und Lokalisation kommen sie in unterschiedlicher Häufigkeit zur Anwendung. Zu den bewährtesten Methoden zählen neben der Sonographie das Röntgen, die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT). Mithilfe der Sonographie, welche eine sehr kostengünstige Methode darstellt, kann eine schnelle nichtinvasive Diagnostik eingeleitet werden. Hier lassen sich Merkmale wie Homogenität, Echogenität und Umrandung eines Knotens beurteilen, was bereits wegweisende Hinweise auf die Dignität des Tumors geben kann. Die Domäne der Sonographie ist die Erkennung von Lymphknotenmetastasen in der Primärdiagnostik oder der Nachsorge. Zur Darstellung größerer Tumoren und bestimmter Organe ist dieses Verfahren nicht geeignet, da eine sichere Einschätzung der Lagebeziehung nicht möglich ist (Becker et al. 2002). Daher muss oftmals auf invasivere Verfahren zurückgegriffen werden.

In der Röntgenuntersuchung können insbesondere knöcherne Veränderungen, wie osteolytische Herde, Sklerosierungsareale etc., dargestellt werden, wenn z. B. der Verdacht auf eine bereits begonnene Metastasierung besteht. Die Schnittbildtechnik, die im CT und MRT Anwendung findet, macht eine dreidimensionale Beurteilung des Tumors möglich und trägt damit zur besseren Planbarkeit einer Operation bei. Im Vergleich zum MRT bietet das CT ebenso wie das Röntgen den Vorteil, dass kortikale Knochenstrukturen und Periostreaktionen besser zur Darstellung kommen. Außerdem stellt das Thorax-CT die obligate Untersuchungsmethode zum Ausschluss von Lungenmetastasen dar (Becker et al. 2002).

Das MRT hingegen dient der Darstellung von Weichteilen und ist somit bei der Diagnostik der Leiomyosarkome das bildgebende Verfahren der Wahl. Es kann sowohl zum Nachweis als auch zur Abklärung der lokalen Tumorausdehnung herangezogen werden (Baur et al. 2004). Leider sind letztere Untersuchungen insofern von Nachteil, da sie sehr kostspielig sind, nicht in allen Krankenhäusern zur Verfügung stehen und daher nur nach sorgfältiger Indikationsstellung Anwendung finden. Abbildung 1 zeigt eine MRT-Untersuchung des Knies, in der ein großflächiges, die gesamte Kniekehle einnehmendes Sarkom zu sehen ist. Der Tumor wächst verdrängend bzw. infiltrierend in das umliegende Gewebe ein.

Als weitere apparative Diagnostik kann zusätzlich die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) genutzt werden, deren Wertigkeit allerdings bislang noch umstritten ist, da derzeit noch keine ausreichende Validierung vorliegt (DGOOC 2002). Ziel dieser Untersuchung ist es, die Stoffwechselaktivität des Tumorgewebes zu erfassen und damit Aufschluss über die Vitalität des Tumors zu geben (Baur et al. 2004).

Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) bzw. Angiographie macht einerseits die Darstellung der Tumorgefäße im Tumor selbst, als auch eine Darstellung der Tumoren des Gefäßsystems möglich. Da das Leiomyosarkom in seltenen Fällen auch vaskuläre Strukturen wie z. B. die Vena cava befällt, hat dieses Verfahren zumindest optionalen Charakter.

In jedem Fall muss bei gesichertem Tumorbefund ein komplettes Staging des Patienten folgen. Dies ist ausschlaggebend für die Wahl der Therapie, da das prätherapeutische Staging die Beantwortung der Frage nach einem kurativen oder palliativen Behandlungsansatz erlaubt (Issels et al. 2004).



Abbildung 1: Die gesamte Kniekehlenregion einnehmendes Sarkom (histologisch Grad 3).

Im Weiteren wird eine Auswahl an zur Verfügung stehenden Laborparametern erhoben, die jedoch leider keine genaue Zuordnung zu einem bestimmten Tumortyp ermöglichen. Das Standardlabor umfasst ein kleines Blutbild (Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Hämoglobingehalt etc.), ggf. Eisen und Gesamteiweiß (bei konsumierenden Prozessen erniedrigt), einen Gerinnungsstatus (Quick, INR und PTT), Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff und glomeruläre Filtrationsrate), CRP und BSG als Entzündungsparameter, die wichtigsten Serumelektrolyte wie Natrium, Kalium und Calcium, sowie die Erhebung speziell zur Bestimmung des Zellzerfalls genutzter Werte (unter anderem LDH, CK, AP und knochenspezifische AP, welche bei osteolytischen Prozessen erhöht ist).

Im Vergleich zu anderen Tumoren stehen in der Diagnostik der Weichteilsarkome, insbesondere der Leiomyosarkome, keine spezifischen Tumormarker zur Verfügung. Somit wird auch die Verlaufsbeurteilung überwiegend mittels der oben genannten Bildgebung durchgeführt (DGOOC).

1.6 Sicherung der Diagnose

Die Sicherung von Art und Dignität des Tumors kann entweder durch eine histopathologische Untersuchung des Direktpräparates nach Tumorresektion oder anhand einer entnommenen Biopsie erfolgen. Sie sollte immer am Ende des diagnostischen Algorithmus stehen, nachdem alle anderen Untersuchungen abgeschlossen sind. Ziel der Biopsie ist es, repräsentatives, vitales Tumorgewebe für eine sichere Diagnose zu gewinnen (Rechl und Issels 2004). Bei der Entnahme von Probeexzisionen sollten bestimmte Grundregeln Beachtung finden. Von entscheidender Bedeutung ist hierbei so wenig gesundes Gewebe wie möglich mit Tumorgewebe zu kontaminieren. Hierzu ist insbesondere die Wahl des direkten Zugangs zum Tumor ohne unnötige Eröffnung benachbarter Kompartimente oder Gelenke wichtig, sowie die Schonung umliegender Gefäß- und Nervenstränge (Rechl und Issels 2004). Um eine definitive Aussage über Dignität und Tumorentität treffen zu können, sollte die entnommene Gewebemenge mindestens 1 Kubikzentimeter betragen und möglichst vitalem Gewebe der Tumorrandzone, inklusive Pseudokapsel, entsprechen. Die Stelle der Entnahme sollte so gelegen sein, dass bei der folgenden Operation sämtliches kontaminiertes Gewebe in toto entfernt werden kann (Rechl und Issels 2004; DGOOC 2002).

Zur Anwendung kommen verschiedene Techniken, die sich in offene und geschlossene Verfahren unterteilen lassen. Exzisions- und Inzisionsbiopsien zählen zu den offenen invasiven Verfahren, da sie im Rahmen einer Operation durchgeführt werden. Bei der Exzisionsbiopsie wird der komplette Tumor im Sinne einer marginalen Resektion entfernt. Dieses Vorgehen eignet sich jedoch nur zur Entnahme kleinerer Weichteiltumoren mit einem maximalen Durchmesser von 1-2 cm (DGOOC 2002). Im Gegensatz dazu erfolgt bei der Inzisionsbiopsie, nach intraoperativer partieller Freilegung des Tumors, die sichere Entnahme der Gewebeprobe. Diese Methode ist bezüglich der Sicherheit der Diagnosestellung allen anderen Verfahren überlegen (DGOOC 2002). Außerdem kommt es bei der Inzisionsbiopsie zu einer geringeren Tumorkontamination des OP-Gebietes als bei der Exzisionsbiopsie. Daher wird sie als Methode der Wahl angesehen. Der Vorteil der offenen Verfahren liegt darin, dass sie eine makroskopische Beurteilung des Tumors im Verband mit

dem umliegenden nicht infiltrierten Gewebe ermöglichen (Rechl und Issels 2004).

Zu den geschlossenen Techniken gehören zum einen die Nadel- oder Stanzbiopsie, die sonographisch, CT- oder MR-gestützt durchgeführt wird, und zum anderen die Feinnadelaspirationsbiopsie, die bei Weichteiltumoren und Tumoren des blutbildenden Systems Anwendung findet (DGOOC 2002). Letztere hat zwar ebenso wie die Inzisionsbiopsie eine hohe Trefferquote von ~90%, besitzt allerdings nur eingeschränkte Aussagekraft, da lediglich eine zytologische, nicht aber histologische Untersuchung möglich ist (Rechl und Issels 2004; DGOOC 2002). Die Nadel- bzw. Stanzbiopsie ermöglicht nur bei ausreichendem Materialgewinn eine sichere histopathologische Diagnosestellung (DGOOC 2002). Gelingt es mehrere Stanzzyylinder aus verschiedenen Gewebsarealen zu gewinnen, bietet dieses Verfahren die Möglichkeit der besseren Beurteilung inhomogener Tumoren bezüglich ihres Gradings. Die Stanzbiopsie wird bei Tumoren bevorzugt, die keine offenen Biopsien ermöglichen, z. B. retroperitoneal gelegene Tumoren (Becker et al. 2002). Da die geschlossenen Verfahren zu den minimal invasiven zählen, beinhalten sie weniger perioperative Risiken als die offenen Verfahren (Rechl und Issels 2004).

Bei der folgenden histologischen Aufarbeitung des Gewebes durch den Pathologen wird auf sogenannte immunhistochemische phänotypische Marker geachtet. Bei Leiomyosarkomen sind dies Aktin und Desmin als spezifische Marker der glatten Muskulatur. Im Vergleich gelten für die skelettale Muskulatur Desmin, Myoglobin und Myogenin als spezifische Marker. So hat jede Sarkomentität einen oder mehrere spezifische immunhistochemische Marker, was die Diagnosesicherung erleichtert (Arbogast 2004). Bei der Untersuchung der immunhistochemischen Marker in Leiomyosarkomen zeigte sich, dass Aktin mit 95% der sensitivste Antikörper der glatten Muskulatur ist. Des Weiteren ließen sich Antikörper gegen spezifisches Muskel-Aktin (91%), Calponin (88%), Desmin (73%), Caldesmon (66%) und Myosin (64%) nachweisen. (Carvalho et al. 2009). Die Pathologie ist somit präoperativ ein wichtiger diagnostischer Parameter, sodass hier eine genaue Beschreibung seitens des Pathologen erfolgen muss. Eine Diagnosestellung durch die Biopsie allein ist schwierig.

1.7 Therapie

Die Diagnose eines Leiomyosarkoms erfordert, wie auch bei jedem anderen Tumor, eine individuelle Therapieanpassung. Voraussetzung für eine optimale Planung sind einerseits die gesicherte Diagnose, sowie andererseits die Kenntnis über die präzise Lokalisation des Tumors und den Metastasierungsstatus (Dürr und Jansson 2004). Da die endgültige Entscheidung zwischen einem kurativen oder palliativen Behandlungsansatz äußerst schwierig zu fällen ist, müssen oben genannte Untersuchungsmethoden (CT, MRT und ggf. Angiographie) demnach gezielt eingesetzt werden. Die Voraussetzung ist es, den Tumor, seine Umgebung und wenn möglich die zugehörige Gefäßversorgung ausreichend darzustellen. Nur wenn diese Voraussetzungen stimmen, kann die präzise Lokalisation, sowie die Metastasierung korrekt beurteilt werden.

Zur Sicherung der Diagnose sollten seitens des Pathologen Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden, in denen spezifische Marker (s. o.) bestimmt werden. Diese können wegweisend für einen bestimmten Tumortyp sein (Arbogast 2004). Mit diesem Wissen und dem prätherapeutischen Staging kann eine Einteilung in verschiedene Stadien erfolgen (siehe Tab. 2), sodass die Frage nach einem kurativen oder palliativen Behandlungsansatz beantwortet werden kann (Issels et al. 2004).

Diesbezüglich schließt sich die Auswahl der optimalen Therapieoptionen, bestehend aus operativer Therapie, Chemo- und Strahlentherapie, Thermo-therapie etc. an. Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, wird primär meist eine operative Therapie bevorzugt. Bei stark fortgeschrittenem Tumorwachstum kann jedoch auch eine Inoperabilität des Tumors vorliegen, dessen Resektion voraussichtlich keine Konsequenz in Bezug auf die Prognose hätte. Dann treten oben aufgeführte Optionen in den Vordergrund (DGOOC 2002).

| Tumorstadium | Operative Therapie |
|---------------------|--|
| Ia - IIa | Weite Resektion – fakultativ Nachbestrahlung |
| IIb - IIIb | - Kompartimentresektion - Alternativ weite Resektion und Bestrahlung des Restkompartimentes |
| IV | - Vorbestrahlung – ggf. neoadjuvante Chemotherapie - Weite Tumorresektion - Ggf. Nachbestrahlung |

Tabelle 3: Operative Therapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums nach UICC (DGOOC 2002).

1.7.1 Operative Therapie

1.7.1.1 Resektionsverfahren

Bei der Behandlung des Leiomyosarkoms nimmt die operative Therapie nach wie vor den größten Stellenwert ein. Dabei hat sich innerhalb der letzten Jahrzehnte ein großer Wandel, was die Radikalität der Operation angeht, vollzogen. Von der einst favorisierten bzw. einzig möglichen Amputation ist der Weg hin zu einer extremitäten- und funktionserhaltenden Chirurgie gebahnt. Ausschlaggebend für diese Entwicklung ist unter anderem die Etablierung des MRT, die den großen Vorteil der besseren Abgrenzbarkeit der Weichgewebe bietet und damit ein besseres Abstecken des Resektionsausmaßes und der Resektionsgrenzen ermöglicht. Die Resektionsgrenzen sind immer mit einem bestimmten pathologischen Resektionsergebnis vergesellschaftet (Dürr und Jansson 2004).

| Resektionsgrenzen | Resektionsebene | Pathologisches Ergebnis |
|--------------------------|--|--|
| Intraläsionale Resektion | Intrakapsulär | Resektionsrand im Tumor |
| Marginale Resektion | Extrakapsulär, aber im begleitenden reaktiven Gewebe | Reaktives Gewebe evtl. mit Satellitenläsionen des Tumors |
| Weite Resektion | Außerhalb des reaktiven, im normalen Gewebe (2-3 cm) | Tumorfreier Resektionsrand |
| Radikale Resektion | Extrakompartimental | Tumorfreier Resektionsrand |

Tabelle 4: Resektionsgrenzen in Abhängigkeit von der Radikalität, 1983 von Enneking beschrieben (Dürr und Jansson 2004).

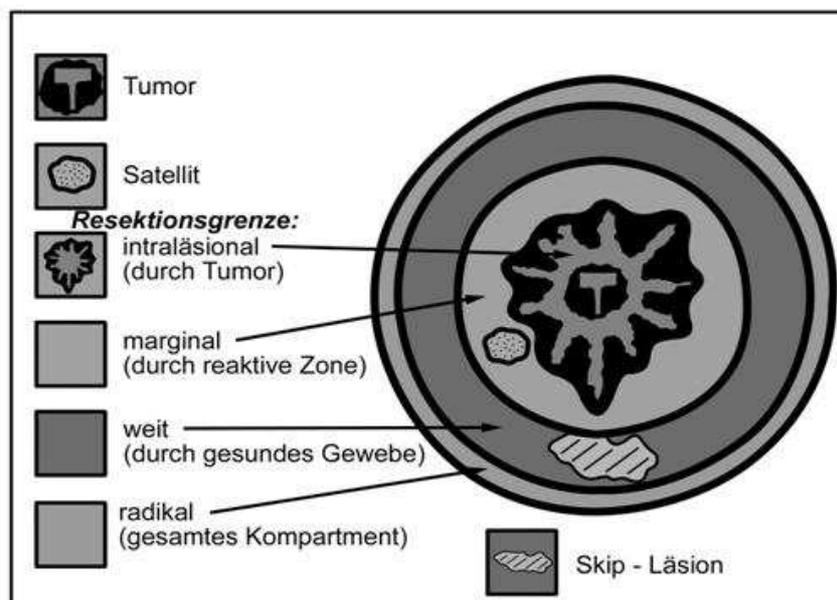


Abbildung 2: Modell eines Extremitätentumors mit Resektionsgrenze (Enneking 1990).

Wie die Übersichten in Tabelle 4, sowie Abbildung 2 zeigen unterscheidet man zwischen intraläsionalen, marginalen, weit im Gesunden durchgeführten und radikalen (Kompartiment-) Resektionen.

Bei der intraläsionalen Resektion liegt der Resektionsrand im Tumor.

Die marginale Resektion beschreibt eine extrakapsulär, aber im begleitenden reaktiven Gewebe gelegene Resektionsebene, in dem gegebenenfalls Satellitenausläufer des Tumors enthalten sein können. Aus diesem Grund muss nach marginalen Resektionen mit einer Lokalrezidivrate von 60-90% gerechnet werden (Dürr und Jansson 2004).

Bei der weiten Resektion, deren Resektionsebene im gesunden Gewebe liegt, ist der Tumor allseits von einer 2-3 cm breiten Manschette gesunden Gewebes umgeben. Allerdings können auch hier in geringem Prozentsatz Satellitenläsionen und Skip-Läsionen vorliegen, die durch diskontinuierliche Ausbreitung entstehen können (Dürr und Jansson 2004). Letztere liegen räumlich entfernt, entweder innerhalb oder außerhalb des Kompartiments (Tröbs 2007). Bei vorangegangener PE mit Drainageeinlage muss die alte Narbe, inklusive Drainagekanal, komplett exzidiert werden (Schütte et al. 2006; Dürr und Jansson 2004).

Die radikale oder Kompartimentresektion beinhaltet die komplette Entfernung aller vom Tumor befallener Strukturen (z. B. Nerven und Gefäße), Organe und Kompartimente, inklusive ganzer Muskelgruppen und eventuell beteiligter Gelenke (Dürr und Jansson 2004). Bei infiltrativ wachsenden Leiomyosarkomen des Abdomens und Retroperitoneums können verschiedenste Organe, wie Magen und Darmanteile, Pankreas, Blase, Ureter etc. beteiligt sein. Hier ist es sinnvoll die befallenen Organe im Sinne einer erweiterten multiviszeralen Kompartimentresektion komplett oder teilweise mit zu reseziieren, um die Prognose zu verbessern (Jauch und Graeb 2004). Ist zusätzlich ein großes Gefäß wie die Aorta oder die Vena cava betroffen, kann in der Regel nicht im Sinne einer Kompartimentresektion operiert werden, da dies eine En-bloc-Aorten- oder Vena-cava-Resektion bedeuten würde. Diesbezüglich sollte dennoch die Möglichkeit eines Gefäßersatzes erwogen werden (Jauch und Graeb 2004). Analog dazu muss bei Befall eines Ober- oder Unterschenkelmuskels der gesamte Muskel vom Ansatz bis zum Ursprung entnommen werden. Ist der Gelenkinnenraum ebenfalls infiltriert, muss eine Resektion des Gelenkes erfolgen (Dürr und Jansson 2004).

Um eine extremitätenerhaltende Operation durchführen zu können, muss eine ausreichende Muskelfunktion, sowie Gefäß- und Nervenversorgung gewährleistet sein. Sind diese Strukturen zusätzlich neoplastisch verändert, bleibt als ultima ratio nur noch die Amputation der betroffenen Extremität (Dürr und Jansson 2004). Die Indikation hierzu kann sowohl kurativer als auch palliativer Natur sein. In kurativer Intention ist eine Amputation dann zu erwägen, wenn infolge anderer Resektionsverfahren auch durch additive Therapien (Radiatio, Chemotherapie, Extremitätenperfusion etc.) keine R0-

Situation erreicht werden kann. Palliative Amputationen werden z. B. bei drohender Sepsis, nicht beherrschbarer Tumorblutung oder zur Verbesserung der Pflege und/oder Lebensqualität des Patienten durchgeführt (Schütte et al. 2006).

Charakteristischerweise bilden Weichteilsarkome eine Pseudokapsel aus, wodurch sie gut abgrenzbar sind und oftmals einen benignen Anschein machen. Die Pseudokapsel ist jedoch immer tumorinfiltriert, sodass eine Resektion innerhalb dieser Kapsel immer eine R1-Situation und daraus folgend ein Lokalrezidiv bedeutet (Issels et al. 2004). Dies war häufig die Ursache der Rezidive bei Extremitätensarkomen. Dies führte letztlich zur Empfehlung einer radikalen Amputation. Mit der Etablierung der Kompartimentresektion und der multimodalen Therapien (Strahlen-/Chemotherapie) ist die Rate der extremitätenerhaltenden Operationen auf >90% gestiegen (Issels et al. 2004). Mit Ausnahme des palliativen Therapienansatzes sollte daher bei malignen Weichteilsarkomen grundsätzlich eine weite oder radikale Resektion angestrebt werden, da die marginalen und intraläsionalen Resektionen aus onkologischer Sicht inadäquat sind und immer einer additiven Therapie bedürfen. Speziell nach marginalen Resektionen ist ansonsten mit einer Lokalrezidivrate von 60-90% zu rechnen (Dürr und Jansson 2004).

1.7.1.2 R-Klassifikation und Ausbreitungsmuster des Leiomyosarkoms

Mithilfe der R- Klassifikation lässt sich eine Aussage über das Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumor nach der Operation treffen. R0 steht dabei für Tumorfreiheit, was bei der weiten und radikalen Resektion in der Regel der Fall ist. R1 steht für einen mikroskopisch und R2 für einen makroskopisch sichtbaren Tumorrest. R0 wird in Abwesenheit oder nach erfolgreicher Resektion von Metastasen als kurativ bezeichnet (Arbogast 2004).



Abbildung 3: R0-Resektion eines Leiomyosarkoms des Oberschenkels

Das Operationspräparat in Abbildung 3 zeigt ein R0-reseziertes Leiomyosarkom des Oberschenkels mit großzügig umschnittener Narbe.

Die Problematik bei der Behandlung von Weichteilsarkomen liegt in ihrem Ausbreitungsmuster. Sie verfügen über eine schnelle Wachstumstendenz innerhalb eines Kompartiments, insbesondere in longitudinaler Richtung (z. B. an Faziengrenzen als Leitschiene). Andererseits läuft die Ausbreitung in transversaler Richtung über Kompartimentgrenzen hinweg nur langsam ab. Aufgrund dieser Erkenntnisse muss ein größtmöglicher Sicherheitsabstand, insbesondere in longitudinaler Richtung, angestrebt werden, wobei natürlich immer der Erhalt der Extremität oder Organe mit möglichst geringer Funktionseinschränkung im Hinterkopf behalten werden sollte. Es existiert jedoch keine einheitliche Meinung über den minimal einzuhaltenden Sicherheitsabstand. Das Gesetz des kleinsten Sicherheitsabstandes findet z. B. bei folgender Situation Anwendung. Wenn in einer Richtung nur eine marginale Resektion möglich ist, sollte in den restlichen Richtungen keine radikale Resektion angestrebt werden, da dadurch kein besseres Ergebnis erzielt werden kann (Dürr und Jansson 2004).

Aufgrund des überwiegend hämatogenen Metastasierungsweges beim Leiomyosarkom ist eine Lymphknotendisektion meist nicht nötig. Gesetz den Fall, dass doch Lymphknotenmetastasen vorliegen (<3%) (Schütte et al. 2006) oder der Tumor in direkter anatomischer Nähe zu Lymphabflussgebieten liegt, werden diese in gleicher Sitzung entfernt (Dürr und Jansson 2004). Lymphknotenmetastasen können sowohl als regionale Metastasen gewertet werden, was einem Tumorstadium IVa entspricht, oder aber als regionale und distante Metastasen vorliegen. Dies resultiert im Stadium IVb (siehe Tabelle 2: Stadieneinteilung der Weichteilsarkome nach UICC, Spiessl et al. 1993).

1.7.1.3 Operatives Vorgehen bei Rezidivtumoren

Im Prinzip unterscheidet sich die Therapie der Rezidive nicht wesentlich von der Therapie der Primärtumoren. Allerdings präsentiert sich hier das Problem einer bereits stattgehabten Voroperation, was die weitere Therapie erschweren kann. Eine Indikation zur Re-Operation wird in Abhängigkeit von Ausmaß, Lokalisation und Art der Erstresektion gestellt. Bei der Lokalisation muss beachtet werden, ob das Rezidiv an selber Stelle liegt oder bereits angrenzende Strukturen bzw. Organe beteiligt sind. Bei intrakompartimentalem „low grade“ Rezidivtumor ist eine R0-Resektion anzustreben, liegt das Rezidiv bereits extrakompartimental, muss abgewogen werden, ob eine R0-Resektion möglich und sinnvoll ist oder aber eine R1-Resektion mit adjuvanter Chemotherapie und/oder Bestrahlung in Betracht kommt. Eine Alternative neben alleiniger Chemo- und Strahlentherapie bietet die sogenannte „Debulking-Operation“, die in einer postoperativen R2-Situation resultiert (Mutschler und Euler 2004). Obwohl sie nur palliativen Charakter besitzt, kann sie in Kombination mit Chemotherapie und Radiatio zu einer Monate bis Jahre andauernden Symptombefreiheit führen. Dennoch ist ihr Wert bislang umstritten (Jauch und Graeb 2004).

1.7.1.4 Operationstechnische Gesichtspunkte

Die intraoperative Markierung der Präparatränder z. B. mittels Fäden ist obligat, da sie dem Pathologen zur Orientierung dienen. Als empfehlenswert hat sich auch die intraoperative Markierung nicht sicher im Gesunden entfernter Bereiche herausgestellt. Dies ist unter anderem durch Platzierung von Metallclips an entsprechender Stelle möglich. Durch diese Methode wird eine Bestrahlung oder Nachresektion zu einem späteren Zeitpunkt erleichtert (Dürr und Jansson 2004).

1.7.1.5 Komplikationen

Eine intraoperativ auftretende Komplikation kann die Kontamination des Operationssitus mit tumorösem Material sein, z. B. bei versehentlicher Eröffnung der Pseudokapsel und des Tumors bei der Präparation. Dies zieht immer eine gründliche Wundreinigung und Spülung nach sich. Die Läsion am Tumor sollte verschlossen werden und ggf. eine Nachresektion am Situs erfolgen. Außerdem sollte eine postoperative Radiatio oder Chemotherapie diskutiert werden (Dürr und Jansson 2004).

Zu den postoperativen Komplikationen zählen neben den allgemeinen, wie Blutungen, Wundheilungsstörungen und Wundinfektionen, auch schwerwiegendere Folgen wie Venenthrombosen oder Lungenembolien. Es kann zu Sensibilitätsstörungen bei Nervenläsionen und damit zu Funktionsstörungen kommen. Als spezielle Komplikation muss das Lokalrezidiv gesehen werden (DGOOC 2002).

1.7.1.6 „Downstaging“

Bei primär nicht operablen Tumoren bzw. Tumoren, die initial nicht in kurativer Absicht reseziert werden können, gibt es mittlerweile eine Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten, die durch ein sogenanntes „Downstaging“ eine Verkleinerung des Tumors und somit eine Operation zu einem späteren

Zeitpunkt ermöglichen. Zu den Wesentlichen zählen Strahlen- und Chemotherapie (Becker et al. 2002).

1.7.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist essentieller Bestandteil bei der Unterstützung der operativen Therapie. Bei der Verwendung ionisierender Strahlen entstehen aggressive Radikale, die benachbarte Moleküle und Zellen zerstören, indem der programmierte Zelltod (Apoptose) eingeleitet wird (Röper et al. 2004). Weichteilsarkome reagieren nur mäßig strahlensensibel (Becker et al. 2002) und benötigen ggf. lange Zeit zur Rückbildung, sodass eine Remission oft erst nach Monaten nachgewiesen werden kann. Insbesondere Tumoren mit hypoxischem Gewebe zeigen ein vermindertes Ansprechen auf Strahlentherapie oder benötigen erhöhte Dosen, um das gleiche Ergebnis zu erzielen (Röper et al. 2004). Aus diesen Gründen muss individuell über die Durchführung einer Radiatio entschieden werden. In vielen Fällen kann jedoch eine lokale Kontrolle des Tumors erzielt werden, sodass auf radikalchirurgische Maßnahmen, die mit erheblichem Funktionsverlust einhergehen (z. B. Amputation), verzichtet werden kann (Schütte et al. 2006). Zur Ermittlung des optimalen Bestrahlungsfeldes erfolgt eine dreidimensionale Berechnung mittels moderner, CT- oder MRT-gestützter 3-D-Planungssysteme. So lässt sich, unter Schonung kritischer Organe, die Region abstecken, in der sich tumoröses Material befindet. Durch Aufbringen von Markierungen auf der Haut bleibt das Bestrahlungsfeld für die Dauer der Bestrahlung sichtbar und muss nicht erneut ermittelt werden.

Man unterscheidet die postoperative (adjuvante) von der präoperativen (neoadjuvanten) Radiatio. Als Standard gilt das postoperative Verfahren (Schütte et al. 2006), das perkutan mittels eines Linearbeschleunigers mit hochenergetischen Photonen (4-25 MeV) erfolgt, mit dem hohe Eindringtiefen erreicht werden können (Röper et al. 2004). Eine Bestrahlung sollte in jedem Fall bei nicht R0-resezierten Patienten durchgeführt werden. Bei weiten und radikalen Resektionen im Gesunden ist sie als zusätzliche Therapieoption zu diskutieren (Schütte et al. 2006). Auch bei retroperitonealen Sarkomen ist eine

inkomplette Resektion mit hohen Lokalrezidivraten (47-75%) nicht selten, sodass eine adjuvante bzw. additive Radiatio in der Regel indiziert ist (Röper et al. 2004). Die Therapie sollte möglichst innerhalb 6 Wochen nach Operation beginnen und in Fraktionen (z. B. 5x 2 Gy pro Woche) eingeteilt werden. In Abhängigkeit von der zu bestrahlenden Region (erweiterte oder direkte Tumorloge) werden Dosen von 45-50 Gray bzw. 60-70 Gray verwendet (Schütte et al. 2006; Röper et al. 2004). Die Dosis wird individuell auf den Tumor abgestimmt, wobei Größe und Lokalisation des Tumors sowie Vollständigkeit der Resektion definierende Faktoren darstellen (Röper et al. 2004). Bei Patienten mit R0-reseziertem Tumor und postoperativer Radiatio liegt die lokale Kontrolle nach 5 Jahren bei 72-90% (Schütte et al. 2006).

Präoperative Bestrahlungen, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie werden bei Patienten eingesetzt, bei denen das Gelingen einer R0-Resektion nicht sicher ist. Ziel ist hier eine Tumorverkleinerung mit anschließender Operation (s. „Downstaging“). Mithilfe der Strahlentherapie gelingt eine Sterilisation der Tumorzellen mit Reduktion der intraoperativen Verschleppung. Die Gesamtdosis beträgt in der Regel nicht mehr als 50 Gray und kann ggf. durch eine Boost-Bestrahlung ergänzt werden. Zur besseren Planung sollte der Tumor vorher im MRT dargestellt werden. Ein Nachteil der präoperativen Radiatio liegt in der signifikant erhöhten Rate an postoperativen Wundheilungsstörungen, insbesondere an den Extremitäten. Allerdings können kleinere Felder gewählt werden, da keine Narbenzonen beachtet werden müssen (Röper et al. 2004).

Zwei weitere Möglichkeiten stellen die intraoperative und interstitielle Brachytherapie dar. Sie finden aufgrund ihrer geringen Verfügbarkeit allerdings nur selten Anwendung (Röper et al. 2004). Eine wesentliche Indikation der intraoperativen Brachytherapie liegt vor, wenn der Tumor retroperitoneal gelegen ist, nicht weit im Gesunden reseziert werden kann und die Toxizität einer perkutanen Bestrahlung für benachbarte Organe zu hoch ist. In diesem Fall wird zunächst mit einem sogenannten Boost von 15-20 Gray bestrahlt, worauf eine Dosisaufsättigung durch prä- oder postoperative Strahlentherapie folgt (Schütte et al. 2006).

Bei der interstitiellen Brachytherapie werden Nadeln im irresektablen Gewebe oder in Resektionshöhlen platziert, über die radioaktive Strahler eingebracht

werden können. Auch eine permanente Implantation ist möglich. Hierfür werden Gammastrahler genutzt, die mittels Führungsnadel in das jeweilige Gewebe eingebracht und dort belassen werden (Röper et al. 2004).

Eine alleinige Strahlentherapie, ohne begleitende Operation, hat in der Regel palliativen Charakter und kommt nur dann in Betracht, wenn es sich um einen inoperablen Tumor handelt oder andere schwerwiegende Kontraindikationen (z. B. fehlende OP-Fähigkeit des Patienten) bestehen. Nur in Einzelfällen tritt eine komplette Remission ein. Die hierfür verwendete Gesamtdosis beträgt über 70 Gray (Röper et al. 2004).

Patienten im metastasierten Stadium werden ebenfalls nur noch palliativ behandelt. Bei Vorliegen von Knochenmetastasen, die bei Leiomyosarkomen jedoch äußerst selten auftreten, bestehen die wichtigsten Zielsetzungen in einer möglichst lang anhaltenden Analgesie, die bereits nach wenigen Sitzungen eintritt, sowie der Stabilisierung befallener Knochenpartien. Bei diesen Patienten sollte parallel über den Einsatz von Bisphosphonaten nachgedacht werden, da sie ebenfalls eine schmerzlindernde Wirkung besitzen und eine günstige Beeinflussung weiterer Knochenfiliae zu erwarten ist (Röper et al. 2004).

1.7.3 Chemotherapie

Da die Ergebnisse der Chemotherapien in ihrer Wirksamkeit noch immer nicht belegt sind, wird diese Therapieform meist im Rahmen von Studien durchgeführt (DGOOC 2002). Insbesondere die Leiomyosarkome zeigen nur ein geringes Ansprechen auf Chemotherapie. Insgesamt liegt die mediane Dauer der Remissionen (complete response = CR + partial response = PR) bei Weichteilsarkomen des Erwachsenen bei 8 bis 12 Monaten. Nahezu alle Patienten zeigen danach trotz weitergeführter zytostatischer Therapie einen Tumorprogress und erliegen dem fortschreitenden Tumorleiden (Issels et al. 2004).

Auch wenn das Gesamtüberleben häufig nicht verbessert werden kann, ist in vielen Fällen eine Prognoseverbesserung möglich. Dies zeigt eine Metaanalyse (SMAC 1997), in der eine Risikoreduktion hinsichtlich des Auftretens von

Lokalrezidiven und Metastasen beschrieben wird. Das Gesamtüberleben konnte jedoch nicht positiv beeinflusst werden. Die folgende Tabelle stellt die Ergebnisse dieser Studie dar.

| Parameter | Hazard Ratio | p-Wert | Absoluter Vorteil nach 10 Jahren |
|--------------------------------|--------------|--------|----------------------------------|
| Lokalrezidivfreies Überleben | 0,73 | 0,016 | 6% (75% - 81%) |
| Fernmetastasenfreies Überleben | 0,70 | 0,0003 | 10% (60%-70%) |
| Rezidivfreies Überleben | 0,75 | 0,0001 | 10% (45%-55%) |
| Gesamtüberleben | 0,89 | 0,121 | 4% (50%-54%) |

Tabelle 5: Adjuvante Chemotherapie bei Weichteilsarkomen des Erwachsenen – Ergebnisse der Metaanalyse (SMAC 1997).

Ebenso wie die Radiatio kann die Chemotherapie prä- und/oder postoperativ, sowie palliativ zum Einsatz kommen. Dabei sind die Auswahlkriterien für die Durchführung analog denen der Strahlentherapie. Therapiekonzepte mit kurativem Ansatz binden die Chemotherapie mit ein, um einerseits die lokale Kontrolle zu verbessern und andererseits der Entwicklung von Fernmetastasen vorzubeugen. Außerdem dient das präoperative Verfahren der Tumorverkleinerung bzw. Reduktion der Rezidivneigung durch Elimination von Intransitmetastasen sowie der Verbesserung des Gesamtüberlebens. Bei gutem Ansprechen auf die konventionelle Chemotherapie kann bei bestimmten Patienten im Rahmen von Studien eine Hochdosis-Chemotherapie mit ggf. autologer Stammzelltransplantation (s. u.) angeschlossen werden (Issels et al. 2004).

Bei der Behandlung von Weichteilsarkomen gelten Doxorubicin, Ifosfamid und Dacarbacin (=DTIC) zu den bewährtesten Medikamenten, mit denen Remissionsraten (CR+PR) von 15-30% möglich sind (Schütte et al. 2006). Unter Verwendung von Doxorubicin und Ifosfamid werden Ansprechraten von ca. 20-40% erreicht. Dacarbacin liegt mit ~ 16% etwas darunter (Economou und Eilber 1991). Zu beachten ist ihre relativ stark ausgeprägte knochenmarkdepressive Wirkung. Während der zytostatischen Therapie sind daher regelmäßige Blutbildkontrollen, insbesondere der Leukozyten und

Thrombozyten, erforderlich. Zur Verkürzung bzw. Vermeidung solcher myelosuppressiver Phasen stehen heutzutage Substanzen zur Verfügung, die einen stimulierenden Effekt auf die Zellzahl im Knochenmark besitzen. Dazu zählen z. B. Präparate wie G-CSF (= Neupogen®), ein Granulozytenkolonien stimulierender Faktor oder Pegfilgrastim (= Neulasta®). Unter Verwendung dieser Substanzen können Komplikationen wie Fieber, schwere Infektionen, verursacht durch Neutropenien, sowie lange Krankenhausaufenthalte reduziert werden. Außerdem kommen sie bei der autologen Stammzelltransplantation zur Anwendung. Die gebildeten hämatologischen Stammzellen werden aus dem Blut separiert und gesammelt und im Falle einer Myelosuppression nach hoch dosierter Zytostatikaapplikation dem Patienten reinfundiert. Dadurch wird eine rasche Regeneration des Knochenmarks durch körpereigenes Material gewährleistet (Issels et al. 2004).

Von den in der Dissertation behandelten Patienten haben 60 (57,7%) einmalig oder mehrfach eine Chemotherapie erhalten. Hierfür wurden mindestens eines oder aber eine Kombination der oben genannten Medikamente eingesetzt. Bei einigen Patienten mit anderem Sarkomtyp kamen weitere multimodale Studienkonzepte, von denen die häufigste die COSS-Studie war, zum Einsatz. Diese erhielten sowohl vor als auch nach der Operation mehrere Zyklen einer Chemotherapie mit Ifosfamid, Doxorubicin, Cisplatin und Methotrexat. Das Chemotherapeutikum wird über die Vene appliziert und kann je nach Patient und Tumorstadium ambulant oder stationär erfolgen. Eine Ausnahme stellt die arterielle Perfusionstherapie dar, die im Abschnitt ‚Alternative Therapien‘ näher erläutert wird.

Neuere Zytostatika wie Gemcitabin und Ecteinascidin (ET-743) werden derzeit insbesondere beim Leiomyosarkom im Rahmen von Studien geprüft. Bei Leiomyosarkomen des Uterus wurde nach einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Taxotere über Remissionsraten von ca. 50% berichtet (Schütte et al. 2006).

Die alleinige Chemotherapie kann analog der Radiatio nur als palliative Maßnahme gewertet werden. Ihre wesentliche Bedeutung liegt in der Ergänzung der operativen Therapie, die stets so präzise wie möglich erfolgen muss, da die Chemotherapie postoperative Radikalitätsdefizite nicht zuverlässig ausmerzen kann (Issels et al. 2004).

1.7.4 Alternative Therapien

Zurzeit wird die Effektivität regionaler Hyperthermiebehandlungen (RHT) in Anlehnung an Chemo- oder Strahlentherapie geprüft. Ob sie einen Vorteil auf das Langzeitüberleben hat, ist gegenwärtig noch Grundlage von Studien (Schütte et al. 2006). Mittels dieses Verfahrens wird die Tumorregion auf Werte von 40-44 °C erwärmt, wodurch in Abhängigkeit von der Dosis ein direkter zytotoxischer Effekt auf das Tumorgewebe erzielt werden kann. Aus den Tumorzellen freiwerdende Hitze-Schock-Proteine führen nachweislich zu einer erhöhten spezifischen Immunogenität. Des Weiteren ließ sich ein positiver Effekt in Bezug auf die Zytostatikawirkung zeigen (Issels et al. 2004). In einer Phase-II-Studie von Issels et al. (2001) konnte nach Thermochemotherapie bei primär inoperablen Patienten mit Hochrisiko-Weichteilsarkomen bei 70% der Patienten eine Resektionsmöglichkeit erreicht werden. Tumorfreiheit konnte in 62% erzielt werden (Issels et al. 2004).

Die isolierte (hypertherme) Extremitätenperfusion (ILP= „isolated limb perfusion“) bietet die Möglichkeit eine lokale arterielle Chemotherapie in hohen Dosen an der betroffenen Extremität durchzuführen. Als Substanzen finden TNF alpha und Melphalan Anwendung. Der wesentliche Vorteil dieser Methode liegt darin, dass nicht der gesamte Organismus durch das Chemotherapeutikum angegriffen wird, wie dies bei der systemischen Chemotherapie der Fall ist, sondern nur die perfundierte Region. Dadurch fallen die entsprechenden Nebenwirkungen wesentlich geringer aus.

Unter hypertherm versteht man, dass im Rahmen der Chemotherapie die perfundierte Region für die Dauer der Behandlung auf ca. 40°C erwärmt wird. Rossi et al. berichten 1994 über eine intraarterielle Gabe von Adriamycin, mit einstündiger Erwärmung der Extremität auf 40,5 - 42,6 °C, aus der einerseits bei 16 Patienten eine mehr als 50%ige Nekrose des Tumors resultierte, andererseits jedoch bei 20 Patienten eine extremitätenerhaltende Operation ermöglicht wurde (Issels et al. 2004).

Diese beiden Methoden stellen additive Therapieoptionen dar, sind jedoch in ihrer Wirksamkeit noch umstritten (DGOOC 2002).

1.8 Prognose

Die Prognose der Weichteilsarkome hat sich in den letzten Jahren zunehmend verbessert. Dies lässt sich durch die weiterentwickelten, studienkontrollierten Therapiekonzepte erklären, die bereits vor der Resektion einsetzen und postoperativ, spezifisch auf den Tumor zugeschnitten, weitergeführt werden. Dazu trägt auch die Einführung der Magnetresonanztomographie bei (Dürr und Jansson 2006). Trotzdem kann auch heutzutage nur von einem 5-Jahres-Überleben zwischen 20 und 65% ausgegangen werden, je nach Lokalisation des Tumors und Stadium der Erkrankung (Nathan et al. 2009; Svarvar et al. 2007; Erzen et al. 2005; Gustafson et al. 1992; Hashimoto et al. 1992; Hashimoto et al. 1986; Hashimoto et al. 1985; Wile et al. 1981).

| Tumorstadium | Prozentualer Anteil nach Russell et al. 1977 | Prozentualer Anteil nach Lawrence et al. 1987 |
|--------------|--|---|
| I | 75% | 79% |
| II | 55% | 65% |
| III | 29% | 45% |
| IV | 7% | 10% |

Tabelle 6: Stadienabhängige 5-Jahres-Überlebensraten bei alleiniger chirurgischer Therapie von Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter (Russell et al. 1977, Lawrence et al. 1987)

Tabelle 5 zeigt die stadienabhängigen 5-Jahres-Überlebensraten bei alleiniger chirurgischer Therapie von Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter nach Russell et al. 1977 und Lawrence et al. 1987. Hier zeigt sich, dass innerhalb eines Zeitraums von 10 Jahren der prozentuale Anteil der Überlebenden allmählich ansteigt, welcher durch Integration interdisziplinärer Therapiekonzepte noch weiter gesteigert werden kann. In einer 1996 veröffentlichten multizentrischen Studie konnten im Stadium I sogar 5-Jahres-Überlebensraten von 96% und im Stadium IV immerhin noch 45% erreicht werden (Coindre et al. 1996).

Faktoren, die sich nachweislich ungünstig auf die Prognose auswirken, sind große Tumoren (>5 cm), eine erhöhte Mitoserate sowie die Invasion von Nachbarorganen (Franquemont 1995).

1.9 Ziele der Arbeit

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, in der Daten analysiert werden, die im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf erhoben wurden. Da es sich bei Leiomyosarkomen um eine seltene Tumorentität handelt, ist es schwierig eine ausreichend große Gruppe zusammenzustellen. Aufgrund des langen Untersuchungszeitraums (1987-2008) konnte jedoch ein Gesamtkollektiv von 104 Patienten erfasst werden.

Hauptziel dieser Arbeit ist die Überprüfung der Behandlungskonzepte, wobei der chirurgischen Therapie hierbei die größte Bedeutung zukommt. Mit der Auswertung des medianen und prozentualen Gesamt- und rezidivfreien Überlebens im Hinblick auf die Therapie soll untersucht werden, ob und wie das Outcome der Patienten mit Leiomyosarkom verbessert werden kann.

Des Weiteren sollen bereits bekannte Prognosefaktoren untersucht und ggf. neue heraus gestellt werden. Auch hier erfolgt eine Analyse der Überlebens- und Rezidivraten.

Da die gesammelten Daten in Form einer UKE-internen „Datenbank“ zur Verfügung stehen, können sie als Grundlage für weitere Studien herangezogen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Ort und Zeitraum der Datenerhebung

Der Erhebungszeitraum umfasst insgesamt 14 Monate (April 2007-Mai 2008). Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Studie, die ab April 2007 prospektiv weiter geführt wurde. Bei der Datenerhebung wurden im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE) gesammelte Daten von Patienten berücksichtigt, die sich im Zeitraum von 1980-2008 an einem Weichteilsarkom behandeln ließen. Hierbei ist zu beachten, dass sich die Patienten entweder einmalig oder längerfristig im UKE in Behandlung befanden. Diese Tatsache bedeutet gleichzeitig, dass sowohl Operationen als auch Diagnostik und Therapien nicht ausschließlich im UKE, sondern in einigen Fällen auswärts durchgeführt wurden.

Das Patientenkollektiv wurde vor Beginn der Dissertation bereits von Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie im Datenverarbeitungsprogramm Excel zusammengestellt. Für die Recherche der Patientendaten war es nötig, sämtliche Akten in den Archiven des Universitätsklinikums Eppendorf einzusehen.

2.2 Praktisches Vorgehen bei der Datenerhebung

Um die Berechtigung für die Einsichtnahme in die Patientenakten zu erlangen, wurde die Unterschrift einer standardisierten Datenschutzerklärung vorausgesetzt.

Im ersten Schritt ging es an die Bearbeitung des bereits vorhandenen Patientenkollektivs, welches sich auf ca. 8 Excel-Tabellen erstreckte. Diese galt es zu einer endgültigen Tabelle zusammenzuführen. Mehrfach aufgeführte Patienten und die bereits gesammelten Informationen wurden zusammengefasst, sodass in einer neuen überarbeiteten Tabelle alle Patienten aufgelistet waren, die seit 1980 an einem Sarkom oder aber einem benignen Weichteiltumor erkrankt waren.

Im zweiten Schritt erfolgten Überlegungen, die der Vervollständigung der Daten im Datenverarbeitungsprogramm dienten. Es wurden Parameter wie Tumorgröße, Lokalisation, Resektionsgrenze, R-Status, TNM-Stadium etc. untersucht, wodurch eine vollständige Erhebung der für diese Dissertation wichtigsten Patientendaten gewährleistet werden konnte.

Nach Fertigstellung dieser Datensammlung begann die Arbeit im Archiv. Zunächst wurden die uns zur Verfügung gestellten Patienten mittels eines internen Suchprogramms (SAP) an einem Personalcomputer ausfindig gemacht und Ausdrücke erstellt, die Auskunft über die stationären und ambulanten Aufenthalte gaben. Anhand dieser Ausdrücke war es möglich, den Standort der Patientenakten im Zentralarchiv des UKE und der angegliederten Archive in Erfahrung zu bringen. Bei den Patientendaten waren insbesondere die Arztbriefe, Operationsberichte und Histologie-Befunde sowie wichtige Informationen zu Diagnostik und Therapie für die Arbeit von Bedeutung. Um eine UKE-interne „Datenbank“ zu erstellen, wurden Kopien dieser Daten angefertigt. Die daraus gewonnenen Informationen wurden analysiert und in dem bereits erwähnten Datenverarbeitungsprogramm Excel gesammelt. Mithilfe der Akten war es möglich, die für die Dissertation relevanten Erkrankungen (Sarkom) von den irrelevanten (benigne Weichteiltumoren) zu trennen. Somit konnte die Patientenzahl von anfänglich ca. 1300 auf 694 Sarkompatienten jeglicher Entität reduziert werden.

2.3 Follow-up

Nach Abschluss der Aktenauswertung wurden fehlende Informationen in Form einer weiteren Datensammlung über die Hausärzte erhoben. Diese wurden entweder telefonisch oder per Post kontaktiert. In einigen Fällen konnten die Fragen bereits telefonisch geklärt werden. Anderenfalls wurde den Ärzten ein Fragebogen zugesandt (Fragebögen anbei), welcher der Vervollständigung der Datensammlung diente. Des Weiteren war es im Einzelfall nötig, die Patienten telefonisch oder per Post zu kontaktieren. Auch sie wurden mithilfe eines Fragebogens befragt, sodass weitere fehlende Daten für die Auswertung erfasst werden konnten. Bei Patienten, die weder telefonisch noch per Post

erreichbar waren, wurde das Einwohnermeldeamt zu Hilfe gezogen. Mittels eines weiteren Fragebogens konnte in vielen Fällen die Adressfrage bzw. das Überleben geklärt werden. Zur Vervollständigung der noch fehlenden Daten einiger Patienten wurde auch hier wiederum ein Anschreiben verfasst, in dem Informationen zum Verlauf der Erkrankung, dem Todesdatum etc. erfragt wurden.

Aufgrund dieser ausgiebigen Datenerhebung war es möglich, eine genaue Analyse des Krankheitsverlaufs der einzelnen Patienten zu erstellen.

Im Anschluss konnte das für diese Dissertation relevante Patientenkollektiv der Patienten mit Leiomyosarkom aussortiert werden. So entstand für die folgende statistische Auswertung ein Gesamtkollektiv von 104 Patienten.

2.4 Statistische Auswertung

Die Datensammlung konnte am 31.01.2008 fertiggestellt werden. Das Follow-up der Patienten, der Hausärzte sowie des Einwohnermeldeamtes endete am 31.05.2008. Zwei der in dieser Dissertation behandelten Patienten verließen die Studie aufgrund eines Umzuges ins Ausland vorzeitig, ein Patient war aus anderen Gründen lost-to-follow-up und 70 Patienten verstarben vor Beendigung der Datensammlung.

Der bedeutendste Punkt dieser Arbeit besteht in der Auswertung des medianen und prozentualen Gesamt- und rezidivfreien Überlebens im Hinblick auf die Therapie sowie verschiedener prognostischer Faktoren.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Statistik des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf.

Unter Verwendung des Statistikprogramms „Statistical Package for Social Sciences“ (SPSS) für Windows, Version 15,0 wurden verschiedene statistische Tests durchgeführt, die im Folgenden beschrieben werden.

Methode nach Kaplan-Meier: Dieses Verfahren dient der Schätzung von Überlebenswahrscheinlichkeiten bzw. Ereigniszeiten. Als Ereignisse gelten z. B. der Tod oder das Auftreten eines Rezidivs. Die Überlebenszeit beschreibt die

Zeit zwischen zwei definierten Ereignissen, in diesem Fall dem Zeitpunkt der Operation und dem Tod bzw. dem Auftreten eines Rezidivs. Unter die sogenannten „zensierten“ Fälle fallen Personen, die aus der Studie ausgetreten sind, sowie Personen, bei denen der Tod bzw. das Rezidiv nicht im Untersuchungszeitraum eingetreten sind. Zusätzlich konnten die Ergebnisse mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven veranschaulicht dargestellt werden (Kalbfleisch und Prentice 1980).

Log Rank Test: Mit diesem Test ist es möglich signifikante Unterschiede im Überleben zwischen zwei Gruppen zu verifizieren (z. B. Alter, Geschlecht, etc.). Dabei wird die Irrtumswahrscheinlichkeit mit dem Wert p angegeben. Ist der Wert $p < 0.05$ (=5%) spricht dies für einen signifikanten Unterschied der beiden Überlebenskurven, was bedeutet, dass die Nullhypothese (z. B. „Es gibt keinen Unterschied im 5-Jahres-Überleben zwischen Frauen und Männern“) falsch ist. Liegt der Wert $p > 0,05$, bleibt letztere bestehen und das Ergebnis ist nicht signifikant (Cox und Oakes 1984; Bortz und Döring 2002).

Im Anschluss an die statistische Auswertung folgte die schriftliche Ausarbeitung der Dissertation.



Fragebogen zum Krankheitsverlauf

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:
Ihr Geburtsdatum:
Das heutige Datum:

1. Welche Therapien hatten Sie nach Ihrer Entlassung aus unserer Klinik?

- Chemotherapie, im Zeitraum vonbis.....
- Bestrahlung, im Zeitraum vonbis.....
- andere, im Zeitraum vonbis.....
welche sind das?
- keine

2. Ist der Tumor wieder aufgetreten?

ja nein

Wenn ja, wann war das? Datum:

Und an welcher Stelle des Körpers:

3. Sind Metastasen aufgetreten?

ja nein

Wenn ja, wann war das? Datum:

Und an welcher Stelle des Körpers:

4. Gibt es irgendwelche Besonderheiten bei Ihrem Krankheits- oder Therapieverlauf?

.....
.....



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Allgemein-,
Viszeral- und Thoraxchirurgie

Direktor:
Univ. Prof. Dr. med. Jakob R. Izbicki
FACS

Zentrum für Operative Medizin
- Studienzentrale -

C. Brodersen
P. Hell
Martinistraße 52
20246 Hamburg
Telefon: (040) 7410-57061
Telefax: (040) 7410-56400
c.brodersen@uke.uni-hamburg.de

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinistraße 52 20246 Hamburg
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, C. Brodersen
Studienzentrale

Patient:

Geburtsdatum:

Diagnose: Sarkom **heutiges Datum:** _____

1. Lokales Tumorrezidiv? NEIN
 JA , wann erstmals diagnostiziert?
 _____,
 wo aufgetreten _____

2. Fernmetastasen? NEIN
 JA , wann erstmals diagnostiziert?
 _____,
 wo aufgetreten _____

3. Patient verstorben? NEIN
 JA , wann? _____

4. Tod tumorbedingt? JA
 NEIN , sondern durch _____

5. Chemotherapie NEIN
 JA , von _____ bis _____ (etwaiger Zeitraum)

6. Strahlentherapie NEIN
 JA , von _____ bis _____ (etwaiger Zeitraum)

7. andere Therapien:

8. Wann war die letzte Konsultation? _____

Herzlichen Dank für Ihre Mühe.



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Allgemein-,
Viszeral- und Thoraxchirurgie

Zentrum für Operative Medizin
- Studienzentrale -

Direktor:
Univ. Prof. Dr. med. Jakob R. Izbicki
FACS

Martinstraße 52
20246 Hamburg
Telefon: (040) 42803-7061
Telefax: (040) 42803-6400

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinstraße 52 20246 Hamburg
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, C. Brodersen

Studienkoordination: C. Brodersen

Patient/in: **Max Mustermann**
Geboren am: **12.12.1912**
Zuletzt gemeldet in: **Musterstr. 12, 12345 Musterstadt**

Sehr geehrte Damen und Herren,

um die therapeutischen Möglichkeiten für unsere Patienten zu verbessern und zur Erhebung von wissenschaftlichen Daten, sind wir darauf angewiesen, den Kontakt zu unseren Patienten zu halten. Dieser geht gelegentlich jedoch auf Grund von Umzug oder anderen Ursachen verloren. Auch ist es für uns wichtig, ein eventuelles Ableben mit **Datum** zu erfassen. Wir dürfen Sie daher bitten, uns folgende Angaben zu machen:

Benötigte Angaben:

Heutiges Datum:.....

1. Der Patient lebt unter oben angegebener Anschrift: ja

2. Der Patient ist verzogen und hat folgende neue Anschrift:

.....
.....

3. Der Patient ist am verstorben.

Mit freundlichen Grüßen,

3 Ergebnisse

3.1 Patientengut

In einem Zeitraum von April 1987 bis Juni 2008 sind 104 Patienten am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie an einem Leiomyosarkom behandelt worden. Bei einem Patienten konnte lediglich eine explorative Laparoskopie mit Entnahme einer Probebiopsie und anschließender palliativer Chemotherapie durchgeführt werden, da hier eine inoperable Situation vorlag. Die weiteren 103 Patienten wurden operativ versorgt. Die Geschlechterverteilung zeigt sich wie folgt: 57 weibliche Patienten (54,8%) und 47 männliche Patienten (45,2%). Bei einer Altersspanne von 17-89 Jahren, zum Zeitpunkt der ersten Operation im UKE, betrug das mediane Durchschnittsalter 53,5 Jahre, wobei die Frauen im Schnitt 56 Jahre und die Männer 51 Jahre alt waren. Die folgenden Abbildungen stellen die Altersverteilung der Patienten, unter Berücksichtigung des Geschlechts, zum Zeitpunkt der ersten Operation im UKE dar.

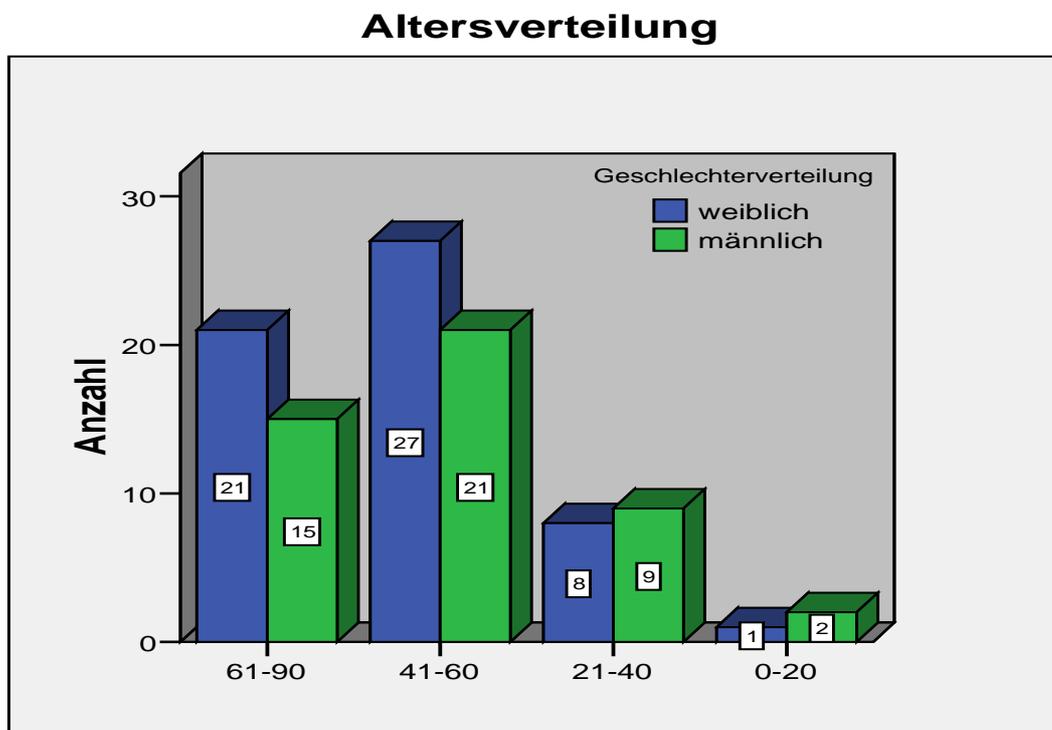


Abbildung 4: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Operation im UKE, sortiert nach Geschlecht.

Aufgrund der histopathologischen Ähnlichkeit der verschiedenen Weichteilsarkome, insbesondere zu malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST), malignen fibrösen Histiocyten (MFH) und Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), konnte bei einigen Patienten keine eindeutige Zuordnung getroffen werden. Dies war bei 9 Patienten der Fall, wobei differentialdiagnostisch stets ein Leiomyosarkom in Betracht kam. Bei 4 Patienten wurde nach der Erstoperation zunächst ein anderer Sarkomtyp beschrieben als bei den folgenden Operationen, bei denen die histologische Zuordnung einem Leiomyosarkom entsprach. Bei weiteren 5 Patienten konnte nach der Erstoperation die Diagnose eines Leiomyosarkoms gestellt werden, welche sich aber in den Präparaten der Folgeoperationen nicht sicher bestätigen ließ bzw. in der Zuordnung zu einem anderen Sarkomtyp resultierte.

3.2 Überlebensanalyse

Insgesamt nahmen 104 Patienten an der Überlebenszeitanalyse teil, davon waren am Ende des Erhebungszeitraums 70 Patienten verstorben (67,3%) und 31 noch am Leben (29,8%). 3 Patienten sind vorzeitig aus der Studie ausgetreten (2 verzogen und einer aus anderen Gründen lost-to-follow-up).

57 der bereits verstorbenen Patienten (82,6%) verstarben an den Folgen der Tumorerkrankung, 1 Patient (1,4%) starb perioperativ (innerhalb von 30 Tagen nach Operation) und 11 Patienten (15,9%) unabhängig vom Tumor.

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|------------------------|------------|---------|---------------------|------------------------|
| Gültig | Am Leben | 31 | 29,8 | 29,8 | 29,8 |
| | Verstorben | 70 | 67,3 | 67,3 | 97,1 |
| | Vorzeitig ausgestiegen | 3 | 2,9 | 2,9 | 100,0 |
| | Gesamt | 104 | 100,0 | 100,0 | |

Tabelle 7: Überblick über die noch lebenden, bereits verstorbenen und vorzeitig ausgeschiedenen Patienten.

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|---------|------------------|------------|---------|---------------------|------------------------|
| Gültig | Tod durch Tumor | 57 | 54,8 | 82,6 | 82,6 |
| | Tod ohne Tumor | 11 | 10,6 | 15,9 | 98,6 |
| | Tod perioperativ | 1 | 1,0 | 1,4 | 100,0 |
| | Gesamt | 69 | 66,3 | 100,0 | |
| Fehlend | System | 35 | 33,7 | | |
| Gesamt | | 104 | 100,0 | | |

Anmerkung: Tod perioperativ = Tod innerhalb von 30 Tagen nach Operation

Tabelle 8: Überblick der häufigsten Todursachen.

3.2.1 Gesamtüberleben

Die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier zeigt das Gesamtüberleben über einen Zeitraum von 20 Jahren und 6 Monaten. Berücksichtigt wurde das Gesamtkollektiv (N=104), was allen Patienten entspricht, die im UKE behandelt wurden. Das 1-Jahres-Überleben beträgt hiernach 86,9%, das 3-Jahres-Überleben 51,5% und das 5-Jahres-Überleben 34,3%.

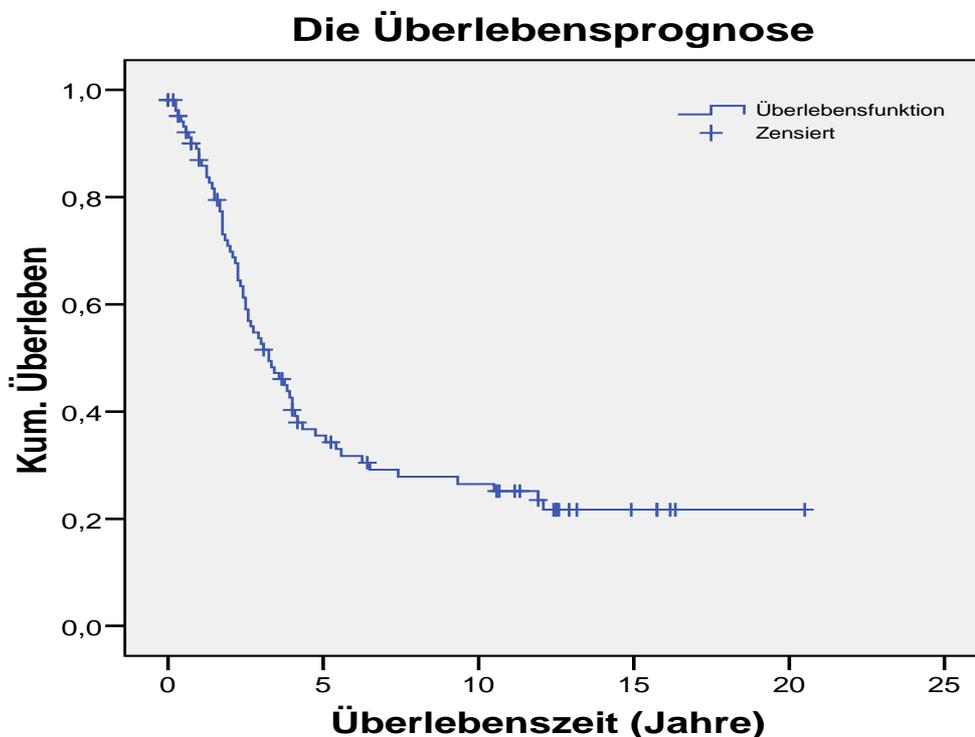


Abbildung 5: Gesamtüberleben in Jahren, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|----------------|------|------------------------|--------------|----------|------|------------------------|--------------|
| Schätzer | SE | 95%-Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%-Konfidenzintervall | |
| | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| 7,007 | ,809 | 5,421 | 8,593 | 3,250 | ,511 | 2,248 | 4,252 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 9: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit des Gesamtkollektivs (N=104).

3.2.2 Einteilung der Überlebensraten in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie

3.2.2.1 Primäre Therapie

Der überwiegende Teil der Patienten, die an einem Leiomyosarkom erkrankten, unterzogen sich früher oder später einer operativen Therapie (99%). Nur 1% wurde aus verschiedenen Gründen nicht therapiert. Als primäre therapeutische Maßnahme wurde in 93,3% der Fälle die Resektion des Tumors gewählt, gefolgt von der neoadjuvanten Chemotherapie, mit anschließender Operation (3,8%). In 1,9% der Fälle war, bei weit fortgeschrittenem Tumorwachstum, als primäre Therapie nur noch die Metastasen Chirurgie möglich (Tabelle 10).

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|---------------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | Keine | 1 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| | OP | 97 | 93,3 | 93,3 | 94,2 |
| | Chemo | 4 | 3,8 | 3,8 | 98,1 |
| | Metastasen-OP | 2 | 1,9 | 1,9 | 100,0 |
| | Gesamt | 104 | 100,0 | 100,0 | |

Tabelle 10: Übersicht und Häufigkeit der primären Therapien.

3.2.2.2 Erstoperation im UKE

48 Patienten (46,6%) wurden primär im UKE reseziert und 44 (42,7%) auswärts bzw. ambulant. Bei 11 Patienten (10,7%) konnte der Ort der Erstoperation nicht

eruiert werden. Ein Patient (1%) wurde aus Gründen der Inoperabilität nur einer explorativen Laparoskopie mit Probeentnahme und anschließender Chemotherapie unterzogen (Tabelle 11).

Beim Vergleich der Überlebensraten der primär im UKE bzw. auswärts operierten Patienten konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben dargestellt werden ($p=0,078$). Das 1-Jahres-Überleben der im UKE resezierten Patienten liegt statistisch bei 84,8%, das 3-Jahres-Überleben bei 55,1% und das 5-Jahres-Überleben bei 39,8%.

Die auswärts resezierten Patienten liegen nur geringfügig unter diesem Schnitt, siehe Tabelle 14.

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|-----------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | Unbekannt | 11 | 10,6 | 10,6 | 10,6 |
| | UKE | 48 | 46,2 | 46,2 | 56,7 |
| | Auswärts | 44 | 42,3 | 42,3 | 99,0 |
| | Keine OP | 1 | 1,0 | 1,0 | 100,0 |
| | Gesamt | 104 | 100,0 | 100,0 | |

Tabelle 11: Übersicht und Häufigkeit des Ortes der ersten Operation.

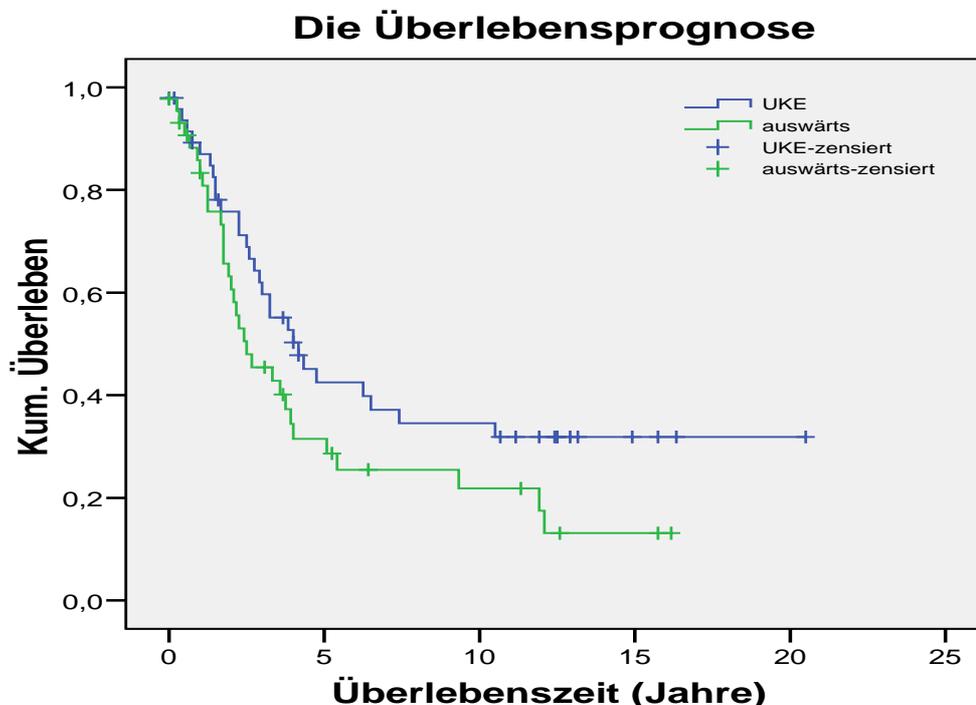


Abbildung 6: Überleben in Abhängigkeit vom Ort der ersten Operation, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Signifikanz (p) |
|-----------------------|-------------|----------------|-----------------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 3,103 | 1 | ,078 |

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen

Anmerkung: $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 12: Log-Rank-Test bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit vom Ort der ersten Operation (Primäroperation im UKE vs. Primäroperation auswärts).

| Ort Erst-OP | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|-------------|----------------|-------|----------------------------|-----------------|----------|------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| | | | Unbekannt | 3,981 | | | ,856 | 2,303 |
| UKE | 8,681 | 1,289 | 6,154 | 11,207 | 4,167 | ,902 | 2,398 | 5,935 |
| Auswärts | 5,150 | ,882 | 3,421 | 6,880 | 2,500 | ,721 | 1,086 | 3,914 |
| Keine OP | 1,833 | ,000 | 1,833 | 1,833 | 1,833 | . | . | . |
| Gesamt | 7,007 | ,809 | 5,421 | 8,593 | 3,250 | ,511 | 2,248 | 4,252 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler, Ort Erst-OP = Ort der primären Tumorresektion

Tabelle 13: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Ort der Primärresektion.

| Ort Erst-OP | Status | | | | Überlebenschance | | |
|-------------|-----------|------------|------------|--------------------|------------------|---------|---------|
| | Patienten | verstorben | lebend | aus- geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| UKE | 48 | 29 (27,9%) | 17 (16,3%) | 2 (1,9%) | 84,8% | 59,7% | 39,8% |
| Auswärts | 44 | 32 (30,8%) | 11 (10,6%) | 1 (1,0%) | 83,3% | 45,5% | 28,6% |
| Unbekannt | 11 | 8 (7,7%) | 3 (2,9%) | 0 | / | / | / |
| Keine OP | 1 | 1 (1,0%) | 0 | 0 | / | / | / |
| Gesamt | 104 | 70 (67,3%) | 31 (32,7%) | 3 (%) | 86,9% | 51,5% | 34,3% |

Anmerkung: Ort Erst-OP = Ort der primären Tumorresektion

Tabelle 14: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Ort der ersten Operation, sowie Gesamtüberleben.

Die folgende Aufstellung veranschaulicht die Häufigkeit der im UKE durchgeführten Operationen.

Bei den nicht primär im UKE resezierten Patienten wurde aufgrund eines verbliebenen Tumorrests, bzw. nicht sicher im Gesunden entfernten Tumors, eine Nachresektion durchgeführt (23,1%). 13,5% wurden wegen Auftretens

eines Rezidivs im UKE operiert sowie 15,4% zur Metastasenchirurgie vorstellig. Nur 1% erhielt keine weitere Operation (s. o.). Bei 1% schlug eine Eruiierung des weiteren Therapieverlaufs fehl (Tabelle 15).

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|----------------------|------------|---------|---------------------|------------------------|
| Gültig | Keine weitere OP | 1 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| | H-OP=Erst-OP | 48 | 46,2 | 46,2 | 47,1 |
| | Nachresektion | 24 | 23,1 | 23,1 | 70,2 |
| | Rezidiv-OP | 14 | 13,5 | 13,5 | 83,7 |
| | Metastasen-OP | 16 | 15,4 | 15,4 | 99,0 |
| | Unbek. ob weitere OP | 1 | 1,0 | 1,0 | 100,0 |
| | Gesamt | 104 | 100,0 | 100,0 | |

Anmerkung: H-OP=Erst-OP = Patienten bei denen die primäre Tumorresektion im UKE erfolgte, unbek. = unbekannt

Tabelle 15: Übersicht und Häufigkeit der primär im UKE durchgeführten Operationen.

3.2.2.3 Erstoperation auswärts mit Nachresektion im UKE

Insgesamt erfolgte bei 32 Patienten (31,1%), aufgrund einer unzureichenden Primärresektion, eine Nachresektion. Von den insgesamt 48 primär im UKE resezierten Patienten mussten sich nur 3 Patienten (46,2%) einer Re-Operation unterziehen. Von den insgesamt 44 Patienten mit Primäroperation auswärts (ambulant oder in einem anderen Spital) wurde bei 24 Patienten (23,1%) eine Nachresektion im UKE durchgeführt. 5 Patienten (4,8%) erhielten eine auswärtige Nachresektion (s. Tabelle 16).

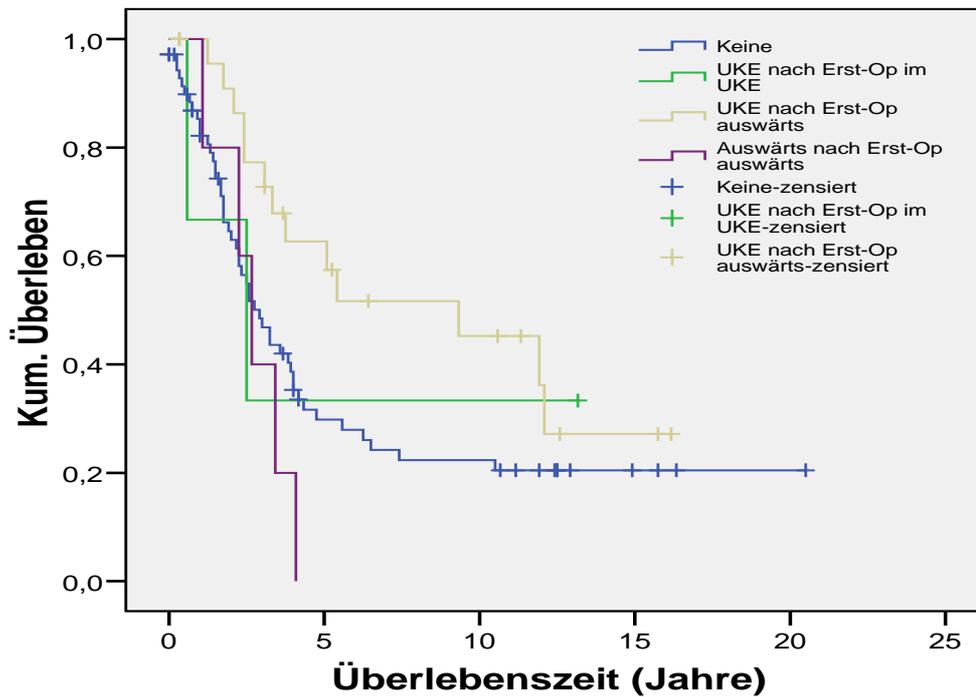
| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|---------|--------------------------------|------------|---------|---------------------|------------------------|
| Gültig | Keine | 71 | 68,3 | 68,9 | 68,9 |
| | UKE (Erst-OP im UKE) | 3 | 2,9 | 2,9 | 71,8 |
| | UKE (Erst-OP auswärts) | 24 | 23,1 | 23,3 | 95,1 |
| | Auswärts (Erst-OP auswärts) | 5 | 4,8 | 4,9 | 100,0 |
| | Gesamt | 103 | 99,0 | 100,0 | |
| Fehlend | Nicht operiert | 1 | 1,0 | | |
| Gesamt | | 104 | 100,0 | | |

Anmerkung: Erst-OP = primäre Tumorresektion

Tabelle 16: Übersicht und Häufigkeit der Nachresektionen, sortiert nach Ort der Primärresektion.

Aus diesen Zahlen wird deutlich, dass bei primär im UKE resezierten Patienten die Quote der Nachresektionen bei weitem niedriger ausfällt als bei primär auswärts resezierten Patienten. Der Vergleich der Überlebenschancen dieser beiden Gruppen zeigt allerdings kein signifikant besseres Ergebnis im Überleben ($p=0,672$). Betrachtet man Patienten, die primär auswärts operiert wurden, weisen solche, die im UKE nachreseziert wurden, ein signifikant besseres Überleben auf als Patienten, die eine auswärtige bzw. keine Nachresektion erhielten (Tabelle 17).

Die Überlebensprognose



Anmerkung: Erst-OP = primäre Tumorresektion

Abbildung 7: Überleben nach Nachresektion in Abhängigkeit vom Ort der Primärresektion, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| Vergleichsgruppen | Log-Rank-Test |
|--|----------------------------|
| Primärres. UKE mit Nachres. im UKE vs. Primärres. ausw. mit Nachres. UKE | Chi-Quadrat=0,179; p=0,672 |
| Primärres. ausw. mit Nachres. im UKE vs. Keine Nachres. | Chi-Quadrat=4,069; p=0,044 |
| Primärres. UKE mit Nachres. im UKE vs. Keine Nachres. | Chi-Quadrat=0,027; p=0,870 |
| Primärres. ausw. mit Nachres. ausw. vs. Keine Nachres. | Chi-Quadrat=0,892; p=0,345 |
| Primärres. UKE mit Nachres. im UKE vs. Primärres. ausw. mit Nachresek. ausw. | Chi-Quadrat=0,146; p=0,702 |
| Primärres. ausw. mit Nachres. im UKE vs. Primärres. ausw. mit Nachres. ausw. | Chi-Quadrat=7,030; p=0,008 |

Anmerkung: Primärres. = primäre Tumorresektion, Nachres. = Nachresektion, ausw. = auswärts operierte Patienten, $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 17: Log-Rank-Tests bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit vom Ort der Primärresektion, sowie dem Ort der Nachresektion.

| Nachresektion | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|----------------------------|----------------|-------|------------------------|--------------|----------|-------|------------------------|--------------|
| | Schätzer | SE | 95%-Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%-Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Keine UKE (Erst-OP im UKE) | 6,355 | ,962 | 4,469 | 8,241 | 2,917 | ,447 | 2,041 | 3,792 |
| UKE (Erst-OP ausw.) | 5,417 | 3,196 | ,000 | 11,681 | 2,500 | 1,565 | ,000 | 5,567 |
| Ausw. (Erst-OP ausw.) | 8,686 | 1,306 | 6,128 | 11,245 | 9,333 | 3,701 | 2,079 | 16,588 |
| Gesamt | 2,700 | ,512 | 1,696 | 3,704 | 2,667 | ,456 | 1,772 | 3,561 |
| | 7,064 | ,816 | 5,465 | 8,663 | 3,250 | ,505 | 2,260 | 4,240 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler, Erst-OP = primäre Tumorsektion, ausw. = auswärts operierte Patienten

Tabelle 18: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Nachresektion, sortiert nach Ort der Primärresektion.

Das beste Überleben weisen die Patienten auf, die nach auswärtiger Primärresektion eine Nachresektion im UKE erhalten haben. Hier beträgt das mittlere Überleben 8,7 Jahre, während es bei primär im UKE operierten Patienten bei 5,4 Jahren liegt (Tabelle 18).

| Nachresektion | Status | | | | Überlebenschance | | |
|-----------------------|--------|------------|------------|----------------|------------------|---------|---------|
| | Pat. | verstorben | lebend | aus-geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Keine | 71 | 49 (69%) | 19 (26,8%) | 3 (4,2%) | 82,2% | 46,8% | 27,9% |
| UKE (Erst-OP im UKE) | 3 | 2 (66,7%) | 1 (33,3%) | / | 33,3% | 33,3% | 33,3% |
| UKE (Erst-OP ausw.) | 24 | 13 (54,2%) | 11 (45,8%) | / | 95,5% | 72,7% | 57,4% |
| Ausw. (Erst-OP ausw.) | 5 | 5 (100%) | / | / | 80% | 20% | / |
| Gesamt | 103 | 69 (67%) | 31 (30,1%) | 3 (2,9%) | | | |

Anmerkung: Pat. = Patienten, Erst-OP = primäre Tumorsektion, ausw. = auswärts operierte Patienten

Tabelle 19: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Ort der ersten Operation, sowie vom Ort der Nachresektion.

3.2.2.4 Erstoperation auswärts mit Rezidivresektion im UKE

Betrachtet man das Gesamtkollektiv, fällt eine Anzahl von 32 Patienten (30,8%) auf, die in unterschiedlichen Zeitabschnitten ein Rezidiv entwickelt haben. Die restlichen 72 Patienten (69,2%) blieben rezidivfrei.

14 dieser 32 Patienten (43,8%) sind aufgrund dieses Rezidivs zur operativen Versorgung im UKE aufgenommen worden. 11 Personen mit Rezidiv (34,4%) waren primär im UKE reseziert worden. 5 dieser Patienten wurden erneut im UKE am Rezidiv operiert, wiederum 5 Patienten erhielten lediglich eine Chemotherapie und 1 Patient eine Radiatio. Die übrigen Patienten wurden in anderen Krankenhäusern therapiert, wovon 9 Patienten eine operative Therapie und 2 eine Chemotherapie erhielten. Ein Patient wurde als inoperabel eingestuft, sodass keine Therapie des Rezidivs erfolgte (s. Tabelle 20).

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|------------------------|------------|---------|---------------------|------------------------|
| Gültig | Kein Rezidiv | 72 | 69,2 | 69,2 | 69,2 |
| | UKE (Erst-OP UKE) | 5 | 4,8 | 4,8 | 74,0 |
| | UKE (Erst-OP auswärts) | 9 | 8,7 | 8,7 | 82,7 |
| | Ausw. (Erst-OP ausw.) | 9 | 8,7 | 8,7 | 91,3 |
| | keine OP, Chemo | 7 | 6,7 | 6,7 | 98,1 |
| | keine OP, Radiatio | 1 | 1,0 | 1,0 | 99,0 |
| | keine Therapie | 1 | 1,0 | 1,0 | 100,0 |
| | Gesamt | 104 | 100,0 | 100,0 | |

Anmerkung: Erst-OP = primäre Tumorsektion, ausw. = auswärts operierte Patienten

Tabelle 20: Übersicht und Häufigkeit der Rezidivtherapie, sowie dem Ort der Resektion.

Das Überleben derjenigen Patienten, die eine Resektion des Rezidivs im UKE erhielten, unterscheidet sich nicht signifikant von denen, die auswärts therapiert wurden ($p=0,885$ bzw. $0,559$). Ein Überlebensvorteil ist nur bei Rezidivfreiheit gegeben (Tab. 21).

Die Überlebensprognose

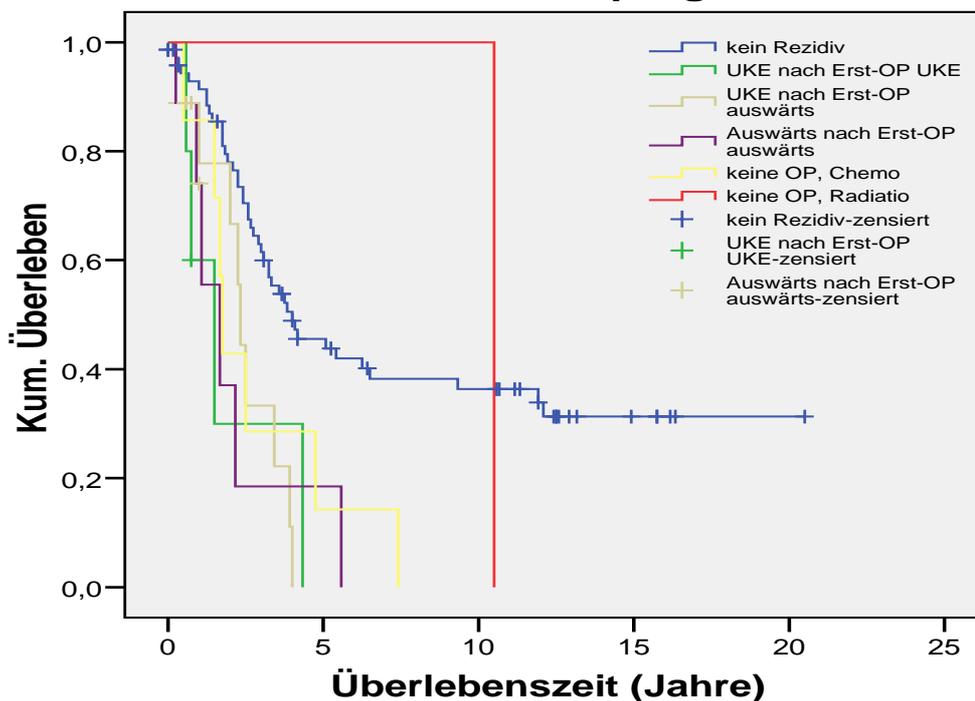


Abbildung 8: Überleben in Abhängigkeit des Vorliegens eines Rezidivs bzw. der Therapie, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| Vergleichsgruppen | Log-Rank-Test |
|--|----------------------------|
| Rezidivres. im UKE n. Primär-OP im UKE vs. Rezidivres. im UKE n. Primär-OP auswärts | Chi-Quadrat=0,021; p=0,885 |
| Rezidivres. im UKE n. Primär-OP im UKE vs. Rezidivres. auswärts n. Primär-OP auswärts | Chi-Quadrat=0,342; p=0,559 |
| Rezidivres. im UKE n. Primär-OP ausw. vs. Rezidivres. auswärts n. Primär-OP auswärts | Chi-Quadrat=0,064; p=0,800 |
| Kein Rezidiv vs. Rezidivres. im UKE n. Primär-OP im UKE | Chi-Quadrat=5,925; p=0,015 |
| Kein Rezidiv vs. Rezidivres. im UKE n. Primär-OP auswärts | Chi-Quadrat=8,252; p=0,004 |
| Kein Rezidiv vs. Rezidivres. auswärts n. Primär-OP auswärts | Chi-Quadrat=8,799; p=0,003 |

Anmerkung: Rezidivres. = Rezidivresektion, n. = nach, Primär-OP = primäre Tumorresektion, p<0,05 = signifikant

Tabelle 21: Log-Rank-Tests bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit vom Ort der Resektion des Rezidivs.

| OrtRezOP | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|--------------------------------|----------------|-------|----------------------------|-----------------|----------|------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Kein Rezidiv | 8,875 | 1,051 | 6,814 | 10,936 | 4,000 | ,934 | 2,169 | 5,831 |
| UKE nach Erst- OP UKE | 2,017 | ,898 | ,257 | 3,777 | 1,500 | ,597 | ,330 | 2,670 |
| UKE nach Erst- OP ausw. | 2,380 | ,438 | 1,521 | 3,238 | 2,333 | ,124 | 2,090 | 2,577 |
| Auswärts nach Erst-OP ausw. | 2,108 | ,791 | ,557 | 3,659 | 1,667 | ,636 | ,420 | 2,913 |
| Keine OP, Chemo | 2,869 | ,907 | 1,092 | 4,646 | 1,750 | ,109 | 1,536 | 1,964 |
| Keine OP, Radiatio | 10,500 | ,000 | 10,500 | 10,500 | 10,500 | . | . | . |
| Gesamt | 7,007 | ,809 | 5,421 | 8,593 | 3,250 | ,511 | 2,248 | 4,252 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler, OrtRezOP = Ort der Rezidiv-Operation, Erst-OP = primäre Tumorresektion, ausw. = auswärts operierte Patienten

Tabelle 22: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit eines Lokalrezidivs, sortiert nach Ort der Resektion.

Das mittlere Überleben nach Schätzer liegt bei Patienten ohne Rezidiv bei 8,9 Jahren. Patienten mit Zustand nach operativer Entfernung eines Rezidivs haben eine Lebenserwartung von etwa 2 Jahren.

Wie in Tabelle 23 ersichtlich, weisen Patienten ohne Rezidiv ein 1-Jahres-Überleben von 89,7%, ein 3-Jahres-Überleben von 60,9% und ein 5-Jahres-Überleben von 44,5% auf, im Gegensatz zu Patienten mit einem oder mehreren Lokalrezidiven.

| Rezidiv | Status | | | | Überlebenschance | | |
|---------|--------|------------|------------|--------------------|------------------|---------|---------|
| | Pat. | verstorben | lebend | aus- geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Nein | 72 | 42 (58,3%) | 27 (37,5%) | 3 (4,7%) | 89,7% | 60,9% | 44,5% |
| Ja | 32 | 28 (87,5%) | 4 (12,5%) | / | 77,2% | 25,7% | 0,7% |
| Gesamt | 104 | 70 (67,3%) | 31 (29,8%) | 3 (2,9%) | | | |

Anmerkung: Pat. = Patienten

Tabelle 23: Überlebensraten der Patienten mit bzw. ohne Vorliegen eines Rezidives.

10 Patienten (9,6%) entwickelten im Verlauf ein zweites, 4 Patienten (3,8%) ein drittes und 1 Patient (1%) ein viertes Rezidiv. Das Überleben in Abhängigkeit von der Häufigkeit der aufgetretenen Rezidive verdeutlicht Tabelle 24. Es konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

| Status | | | | Überlebenschance | | |
|----------|-----------|------------|-----------|------------------|---------|---------|
| Rezidive | Patienten | verstorben | lebend | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| 1 | 32 | 28 (87,5%) | 4 (12,5%) | 77,2% | 25,7% | 0,7% |
| 2 | 10 | 7 (70%) | 3 (30%) | 61,7% | 15,4% | / |
| 3 | 4 | 2 (50%) | 2 (50%) | 50% | 0% | / |
| 4 | 1 | 1 (100%) | / | 0% | / | / |

Tabelle 24: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Häufigkeit der Lokalrezidive.

| Vergleichsgruppen | Log-Rank-Test |
|-------------------|----------------------------|
| Rez. 1 - Rez. 2 | Chi-Quadrat=0,617; p=0,432 |
| Rez. 2 - Rez. 3 | Chi-Quadrat=0,692; p=0,405 |
| Rez. 3 - Rez. 4 | Chi-Quadrat=1,000; p=0,317 |

Anmerkung: Rez. = Rezidiv, $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 25: Log-Rank-Tests bezüglich der Häufigkeit von Rezidiven und ihre Auswirkung auf das Überleben.

3.2.2.5 Erstopoperation auswärts mit Metastasen Chirurgie im UKE

Bei einem beachtlichen Teil der Patienten (66,3%) kam es im Laufe der Erkrankung zu einer Fernmetastasierung. Der Großteil erfolgte mit 44,9% in die Lunge sowie mit 30,4% in die Leber. Multilokuläre Metastasierungen, wie Lunge und zusätzlich Leber, sind in die Berechnung mit einbezogen. Seltener traten intraabdominelle Metastasen auf (13%), wobei Lebermetastasen hier nicht eingeschlossen sind. Von den abdominalen Metastasen waren 5,8% peritoneal und 1,4% im Magen lokalisiert (Tabelle 26).

Die Therapie gestaltete sich wie folgt: 50 Patienten (72,5%) wurden einer operativen Metastasen Chirurgie zugeführt, wobei 4 Patienten (7,8%) zunächst eine neoadjuvante und 7 Patienten (13,7%) eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Hiervon wurden 37 Patienten (53,6%) im UKE und 13 (18,8%) auswärts versorgt. 10 Patienten (14,5%) wurden mittels alleiniger

Chemotherapie behandelt. 4 Patienten (5,8%) erhielten aufgrund des Tumorstadiums bzw. des Allgemeinzustandes des Patienten keine weitere Therapie. Bei 5 Patienten (7,2%) konnte die erfolgte Therapie nicht eruiert werden (Abb. 9).

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|------------------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | Keine Metastasen | 35 | 33,7 | 33,7 | 33,7 |
| | Metastasen | 69 | 66,3 | 66,3 | 100,0 |
| | Gesamt | 104 | 100,0 | 100,0 | |

Tabelle 26: Übersicht und Häufigkeit der Patienten, die im Laufe der Erkrankung Metastasen entwickelt haben.

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|---------|---------------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | Lunge | 29 | 27,9 | 42,0 | 42,0 |
| | Leber | 19 | 18,3 | 27,5 | 69,6 |
| | Abdomen | 4 | 3,8 | 5,8 | 75,4 |
| | Peritoneum | 4 | 3,8 | 5,8 | 81,2 |
| | Magen | 1 | 1,0 | 1,4 | 82,6 |
| | LK | 3 | 2,9 | 4,3 | 87,0 |
| | Andere | 7 | 6,7 | 10,1 | 97,1 |
| | Lunge + Leber | 2 | 1,9 | 2,9 | 100,0 |
| | Gesamt | 69 | 66,3 | 100,0 | |
| Fehlend | System | 35 | 33,7 | | |
| Gesamt | | 104 | 100,0 | | |

Anmerkung: LK = Lymphknoten

Tabelle 27: Übersicht und Häufigkeit der Lokalisationen der Metastasen.

Ort der Metastasen Chirurgie

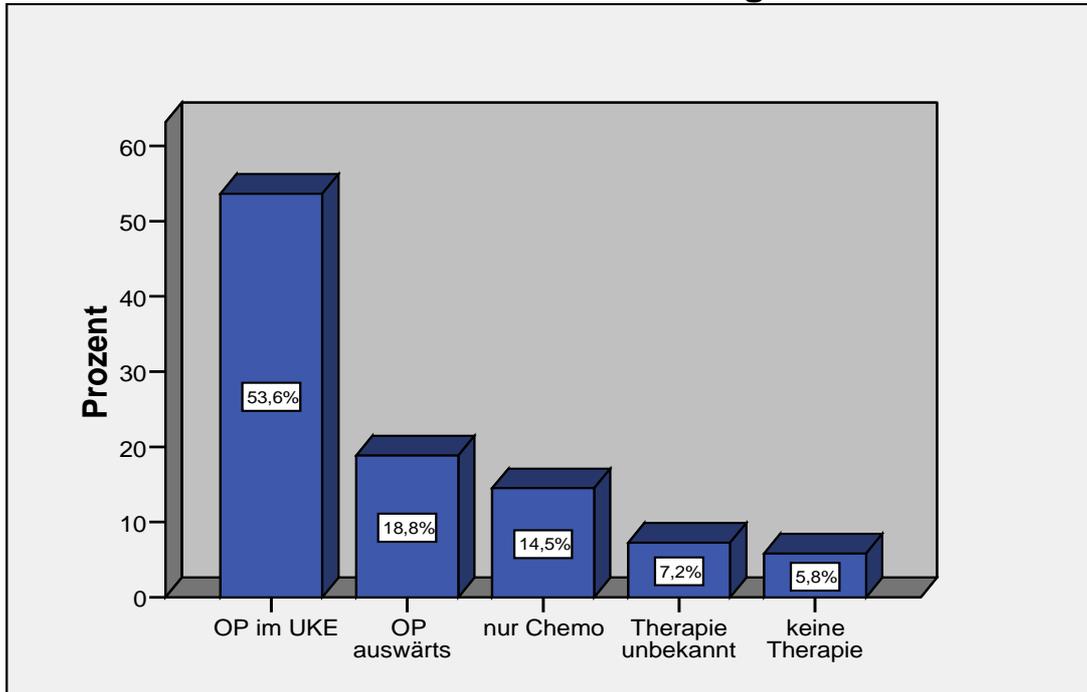


Abbildung 9: Übersicht über die Metastasen Chirurgie, bezüglich des Ortes ihrer Durchführung.

Die folgende Tabelle 30 und die Abbildung 10 machen deutlich, wie stark die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit erfolgter Metastasierung nach etwa einem Jahr sinkt. Während das 1-Jahres-Überleben von Patienten mit Metastasierung noch 84,8% beträgt, im Gegensatz zu Patienten ohne Filiae mit 87,8%, kommt es nach 3 Jahren bereits zu einer großen Diskrepanz im Überleben der beiden Gruppen. Mit einer Signifikanz von $p=0,000$ besteht ein eindeutiger Überlebensvorteil für Patienten ohne Filiae.

Die Überlebensprognose

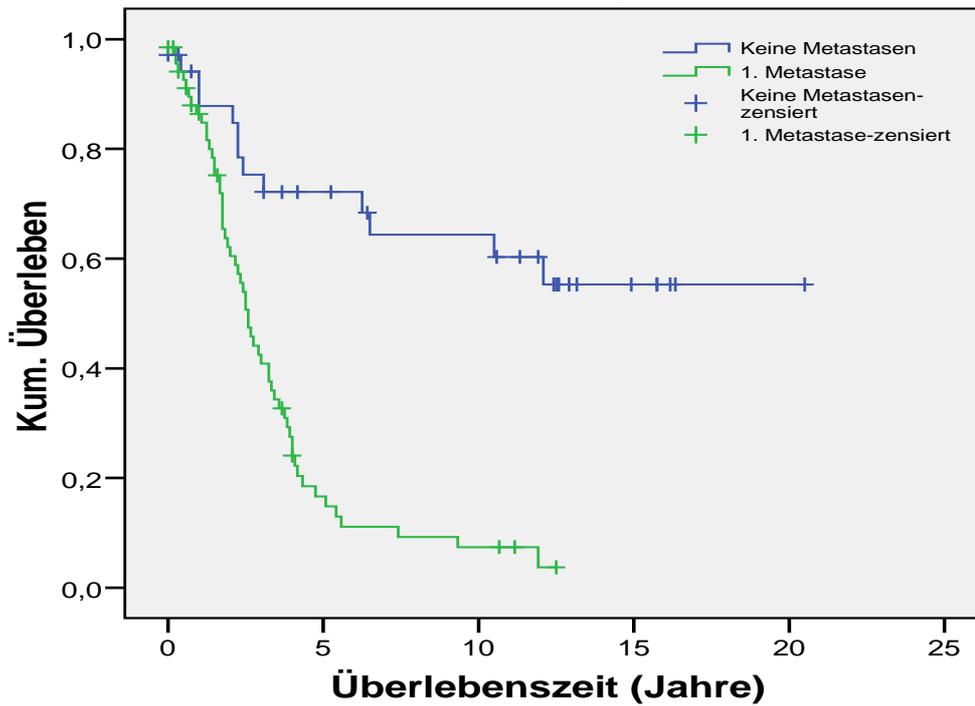


Abbildung 10: Überleben in Abhängigkeit des Vorliegens von Metastasen, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Signifikanz (p) |
|-----------------------|-------------|----------------|-----------------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 26,308 | 1 | ,000 |

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen

Anmerkung: $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 28: Log-Rank-Test bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit von der Metastasierung (keine Metastasierung vs. bestehende Metastasierung).

| Metastasenstatus | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|---------------------|----------------|-------|----------------------------|-----------------|----------|------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Keine Metastasen | 13,316 | 1,545 | 10,288 | 16,344 | . | . | . | . |
| Metastasen | 3,423 | ,394 | 2,651 | 4,196 | 2,583 | ,231 | 2,131 | 3,036 |
| Gesamt | 7,007 | ,809 | 5,421 | 8,593 | 3,250 | ,511 | 2,248 | 4,252 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 29: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit des Metastasenstatus.

| Metastase | Status | | | | Überlebenschance | | |
|-----------|-----------|------------|------------|--------------------|------------------|---------|---------|
| | Patienten | verstorben | lebend | aus- geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Nein | 35 | 13 (37,1%) | 22 (62,9%) | / | 87,8% | 72,1 % | 68,4% |
| Ja | 69 | 57 (82,6%) | 9 (13%) | 3 (4,3%) | 84,8% | 40,9% | 14,8% |
| Gesamt | 104 | 70 (67,3%) | 31 (29,8%) | 3 (2,9%) | | | |

Tabelle 30: Überlebensraten in Anhängigkeit von der Metastasierung.

Das generell schlechtere Überleben der Patienten mit Filialisierung gegenüber Patienten ohne Filialisierung weist jedoch keine signifikante Abhängigkeit von den unterschiedlichen Therapieformen auf bzw. dem Ort an dem die Metastasen Chirurgie erfolgte (Tab. 31).

| Vergleichsgruppen | Log-Rank-Test |
|----------------------------------|----------------------------|
| OP im UKE - OP auswärts | Chi-Quadrat=2,328; p=0,127 |
| Keine Therapie - OP im UKE | Chi-Quadrat=0,764; p=0,382 |
| Keine Therapie - OP auswärts | Chi-Quadrat=0,195; p=0,659 |
| Keine Therapie - alleinige Chemo | Chi-Quadrat=0,044; p=0,833 |
| OP im UKE - alleinige Chemo | Chi-Quadrat=0,286; p=0,593 |
| OP auswärts - alleinige Chemo | Chi-Quadrat=2,761; p=0,097 |

Anmerkung: p<0,05 = signifikant

Tabelle 31: Log-Rank-Tests bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit vom Ort der Metastasen Chirurgie.

3.3 Rezidivrate

Die Rezidivrate des Gesamtkollektivs zeigt einen stetigen Abfall. Während die Anzahl der insgesamt rezidivfreien Patienten nach einem Jahr noch 86,5% beträgt, liegt sie nach 3 Jahren bei 78,8% und nach 5 Jahren bei 76% (Tabelle 33). Wie in der Analyse nach Kaplan-Meier (Abbildung 11) stellt sich ein kongruenter Abfall der Rezidivrate dar. Im Test auf Gleichheit konnte ein signifikanter Unterschied von $p=0,000$ zwischen dem Überleben der Patienten mit und ohne Rezidiv nachgewiesen werden.

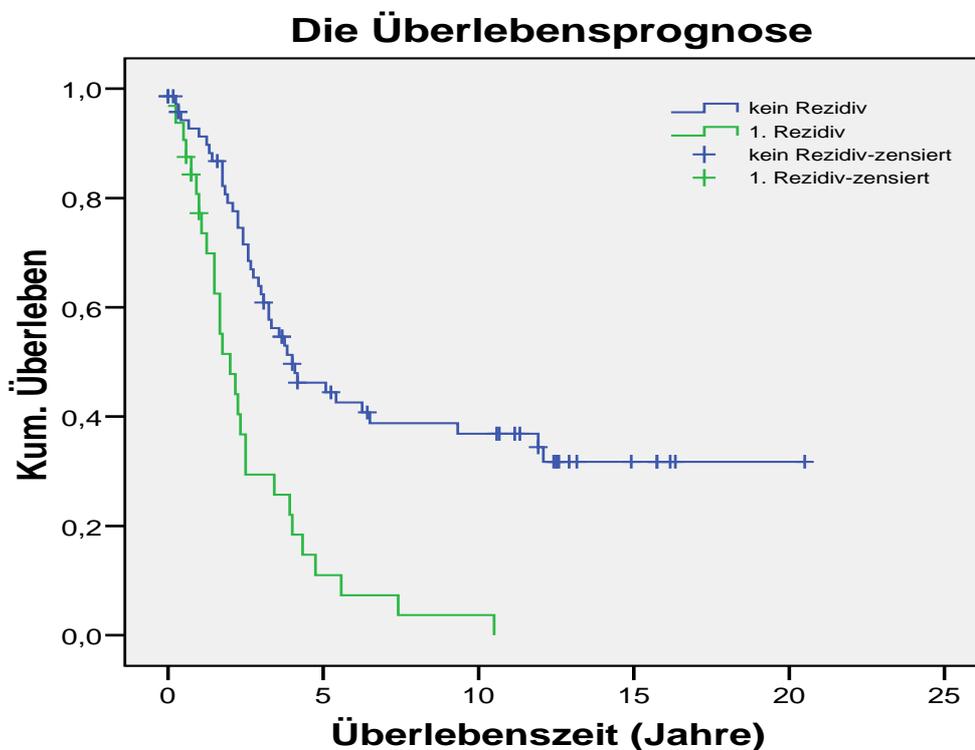


Abbildung 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Auftretens eines Lokalrezidives, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Signifikanz (p) |
|-----------------------|-------------|----------------|-----------------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 20,158 | 1 | ,000 |

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen

Anmerkung: $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 32: Log-Rank-Test bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit vom Auftreten eines Lokalrezidives (kein Rezidiv vs. Rezidiv vorhanden).

| Status | | | Chance auf Rezidivfreiheit | | |
|-----------|------------|--------------|----------------------------|---------|---------|
| Patienten | Rezidiv | Kein Rezidiv | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| 104 | 32 (30,8%) | 72 (69,2%) | 86,5% | 78,8% | 76% |

Tabelle 33: Rezidivstatus hinsichtlich des Gesamtkollektivs in Bezug auf die Zeit.

3.3.1 Rezidivrate in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Die Spannbreite der initialen Tumorgröße reicht von 1 cm bis 36 cm. Um die Auswertung zu vereinfachen wurde eine Einteilung in Gruppen vorgenommen, die in Abbildung 12 ersichtlich ist. Insgesamt nimmt die Anzahl der Patienten mit steigender Größe der Neoplasie ab. Während die erste Gruppe mit einer Tumorgröße von 0-5 cm noch eine Personenanzahl von 41 umfasst (39,4%), liegt die Gruppe 5 (>20 cm) nur noch bei einer Anzahl von 7 Personen (6,7%). Die meisten Tumoren wurden demnach bereits früh entdeckt, sodass die Größe bei 68,3% \leq 10 cm betrug.

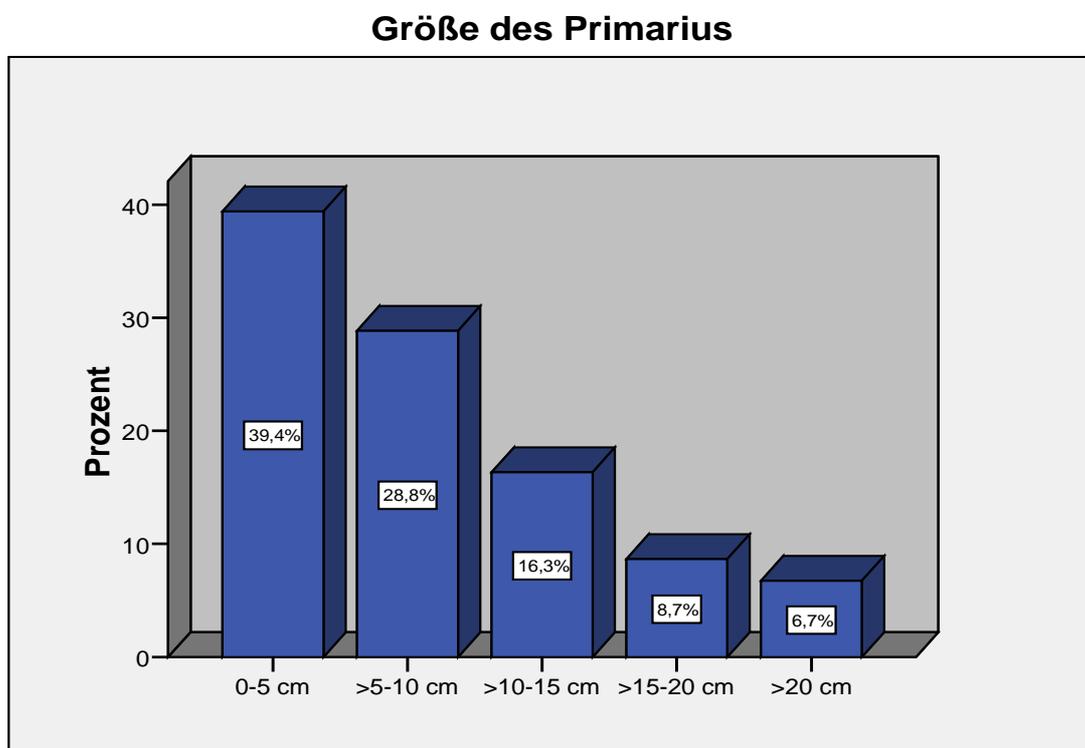


Abbildung 12: Einteilung der Tumorgröße in fünf Gruppen.

Die Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Tumorgröße zeichnet sich durch einen zunehmenden Abfall mit steigender Größenzunahme des Tumors aus.

Patienten der Gruppe 1 (0-5 cm) weisen eine Rezidivfreiheit von 85,4% auf. In der zweiten und dritten Gruppe (>5-10 cm bzw. >10-15 cm) liegt der Prozentsatz mit 63,3% bzw. 64,7% bereits deutlich niedriger. Gruppe 4 hat die mit Abstand höchste Rate an Rezidiven mit einer Rezidivfreiheit von nur 33,3%. In Gruppe 5 (>20 cm) erreicht der Prozentsatz wieder Werte von 57,1% (Tab. 34).

| Tumorgröße | Lokalrezidiv | Gesamtzahl | Anzahl der Ereignisse | Zensiert | |
|------------|--------------|------------|-----------------------|----------|---------|
| | | | | N | Prozent |
| 0-5 cm | Kein Rezidiv | 35 | 17 | 18 | 51,4% |
| | 1. Rezidiv | 6 | 5 | 1 | 16,7% |
| | Gesamt | 41 | 22 | 19 | 46,3% |
| >5-10 cm | Kein Rezidiv | 19 | 13 | 6 | 31,6% |
| | 1. Rezidiv | 11 | 10 | 1 | 9,1% |
| | Gesamt | 30 | 23 | 7 | 23,3% |
| >10-15 cm | Kein Rezidiv | 11 | 6 | 5 | 45,5% |
| | 1. Rezidiv | 6 | 5 | 1 | 16,7% |
| | Gesamt | 17 | 11 | 6 | 35,3% |
| >15-20 cm | Kein Rezidiv | 3 | 2 | 1 | 33,3% |
| | 1. Rezidiv | 6 | 6 | 0 | 0,0% |
| | Gesamt | 9 | 8 | 1 | 11,1% |
| >20 cm | Kein Rezidiv | 4 | 4 | 0 | ,0% |
| | 1. Rezidiv | 3 | 2 | 1 | 33,3% |
| | Gesamt | 7 | 6 | 1 | 14,3% |
| Gesamt | Gesamt | 104 | 70 | 34 | 32,7% |

Anmerkung: N = Anzahl der jeweiligen Patienten

Tabelle 34: Rezidivrate in Abhängigkeit von der Tumorgröße.

Mittels Log-Rank-Test konnte nur in Gruppe 1 (0-5 cm) ein signifikanter Unterschied bezüglich der Rezidivfreiheit gezeigt werden. Diese Patienten weisen ein signifikant besseres Überleben auf als Patienten mit größeren Tumoren. Alle weiteren Tumorgößen unterscheiden sich in dieser Hinsicht nicht. Die Chance auf Rezidivfreiheit beträgt laut Kaplan-Meier in Gruppe 1 (0-5 cm) nach einem Jahr 90,1% sowie nach 3 und 5 Jahren jeweils 85%. Alle weiteren Angaben sind in Tabelle 37 zusammengestellt. Abbildung 13 vergleicht die Rezidivraten der Gruppen 1 und 2 (0-5 cm und 5-10 cm) nach Kaplan-Meier.

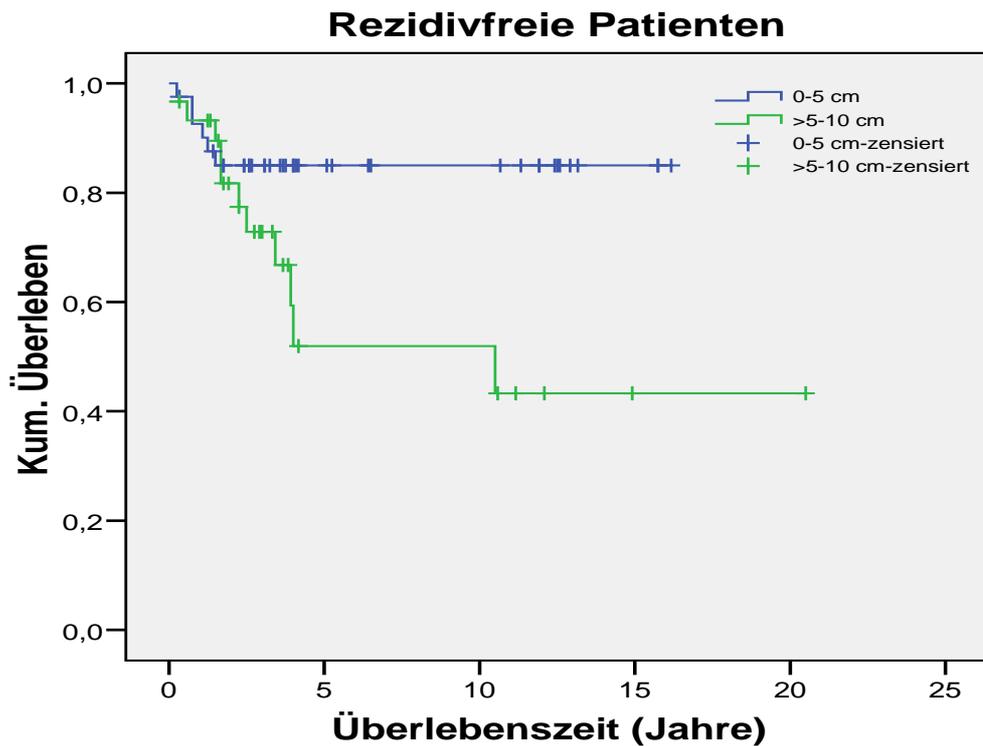


Abbildung 13: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der TumorgroÙe, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| Vergleichsgruppen | Log-Rank-Test |
|-----------------------|-----------------------------|
| 0-5 cm – >5-10 cm | Chi-Quadrat=4,828; p=0,028 |
| 0-5 cm – >10-15 cm | Chi-Quadrat=5,477; p=0,019 |
| 0-5 cm – >15-20 cm | Chi-Quadrat=12,060; p=0,001 |
| 0-5 cm - >20 cm | Chi-Quadrat=6,147; p=0,013 |
| >5-10 cm – >10-15 cm | Chi-Quadrat=0,155; p=0,693 |
| >5-10 cm – >15-20 cm | Chi-Quadrat=2,204; p=0,138 |
| >5-10 cm - >20 cm | Chi-Quadrat=1,846; p=0,174 |
| >10-15 cm – >15-20 cm | Chi-Quadrat=1,213; p=0,271 |
| >10-15 cm - >20 cm | Chi-Quadrat=0,321; p=0,571 |
| >15-20 cm - >20 cm | Chi-Quadrat=0,111; p=0,739 |

Anmerkung: $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 35: Log-Rank-Tests bezüglich des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit von der TumorgroÙe.

| Tumorgröße | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|------------|----------------|-------|----------------------------|-----------------|----------|-------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| 0-5 cm | 13,879 | ,862 | 12,190 | 15,568 | . | . | . | . |
| >5-10 cm | 10,993 | 2,082 | 6,913 | 15,074 | 10,500 | 5,244 | ,222 | 20,778 |
| >10-15 cm | 8,710 | 2,179 | 4,440 | 12,981 | 5,583 | . | . | . |
| >15-20 cm | 3,073 | ,634 | 1,831 | 4,315 | 2,500 | ,418 | 1,680 | 3,320 |
| >20 cm | 3,967 | 2,045 | ,000 | 7,974 | 2,000 | ,742 | ,546 | 3,454 |
| Gesamt | 12,722 | 1,102 | 10,562 | 14,883 | . | . | . | . |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 36: Mittelwerte und Mediane für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von der Tumorgröße.

| Größe des Primarius | Status | | | Chance auf Rezidivfreiheit | | |
|---------------------|-----------|------------|--------------|----------------------------|---------|---------|
| | Patienten | Rezidiv | Kein Rezidiv | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| 0-5 cm | 41 | 6 (14,6%) | 35 (85,4%) | 90,1% | 85% | 85% |
| 5-10 cm | 30 | 11 (36,7%) | 19 (63,3%) | 93,2% | 72,9% | 43,3% |
| 10-15 cm | 17 | 6 (35,3%) | 11 (64,7%) | 67,1% | 57,5% | 46% |
| 15-20 cm | 9 | 6 (66,7%) | 3 (33,3%) | 75% | 30% | 15% |
| >20 cm | 7 | 3 (42,9%) | 4 (57,1%) | 80% | / | / |
| Gesamt | 104 | 32 (30,8%) | 72 (69,2%) | | | |

Tabelle 37: Rezidivstatus in Abhängigkeit von der Tumorgröße in Bezug auf die Zeit.

3.3.2 Rezidivrate in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius

Betrachtet man die Lokalisation des Primarius fällt auf, dass er mit 26,9% am häufigsten abdominell auftritt. Mit einigem Abstand folgen untere Extremität (19,2%), Beckenorgane und –weichteile (15,4%), Retroperitoneum (12,5%) und obere Extremität (11,5%) (Tabelle 38). Die statistische Auswertung ergibt, dass die meisten Rezidive im Bereich des Retroperitoneums und des Abdomens auftraten, mit einer Rezidivfreiheit von lediglich 53,8% bzw. 57,1%. Neoplasien im Bereich des Rumpfes bzw. der Extremitäten weisen eine deutlich geringere Rezidivrate mit einer Rezidivfreiheit bis zu 85,7% auf.

| Lokalisation des Primarius | Lokalrezidiv | Gesamtzahl | Anzahl der Ereignisse | Zensiert | |
|----------------------------|--------------|------------|-----------------------|----------|---------|
| | | | | N | Prozent |
| Arme | kein Rezidiv | 10 | 6 | 4 | 40,0% |
| | 1. Rezidiv | 2 | 2 | 0 | ,0% |
| | Gesamt | 12 | 8 | 4 | 33,3% |
| Beine | kein Rezidiv | 16 | 8 | 8 | 50,0% |
| | 1. Rezidiv | 4 | 4 | 0 | ,0% |
| | Gesamt | 20 | 12 | 8 | 40,0% |
| Abdomen | kein Rezidiv | 16 | 10 | 6 | 37,5% |
| | 1. Rezidiv | 12 | 10 | 2 | 16,7% |
| | Gesamt | 28 | 20 | 8 | 28,6% |
| Retroperitoneum | kein Rezidiv | 7 | 4 | 3 | 42,9% |
| | 1. Rezidiv | 6 | 6 | 0 | ,0% |
| | Gesamt | 13 | 10 | 3 | 23,1% |
| Rumpf | kein Rezidiv | 6 | 3 | 3 | 50,0% |
| | 1. Rezidiv | 1 | 0 | 1 | 100,0% |
| | Gesamt | 7 | 3 | 4 | 57,1% |
| Beckenorgane/Weichteile | kein Rezidiv | 10 | 8 | 2 | 20,0% |
| | 1. Rezidiv | 6 | 5 | 1 | 16,7% |
| | Gesamt | 16 | 13 | 3 | 18,8% |
| Andere | kein Rezidiv | 7 | 3 | 4 | 57,1% |
| | 1. Rezidiv | 1 | 1 | 0 | ,0% |
| | Gesamt | 8 | 4 | 4 | 50,0% |
| Gesamt | Gesamt | 104 | 70 | 34 | 32,7% |

Anmerkung: N = Anzahl der jeweiligen Patienten

Tabelle 38: Rezidivrate in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius.

Das mediane rezidivfreie Überleben nach Schätzer liegt zwischen 4 und 7,4 Jahren, mit einem Standardfehler zwischen 1,3 und 3,3 (Tabelle 40).

In der folgenden Analyse wurden die Extremitäten als eine Gruppe gewertet. Die Kategorie „Andere“ wurde nicht berücksichtigt.

Im Log-Rank-Test zeigt sich lediglich zwischen Patienten mit Extremitäten- und abdominell lokalisierten Tumoren ein signifikanter Unterschied. Die bessere Prognose auf einen rezidivfreien Verlauf verzeichnen hierbei Patienten mit Extremitätentumoren ($p=0,010$). Die 1-, 3- und 5-Jahres-Rezidivfreiheit beträgt für sie 96,4%, 81,7% und 81,7% (Tabelle 41).

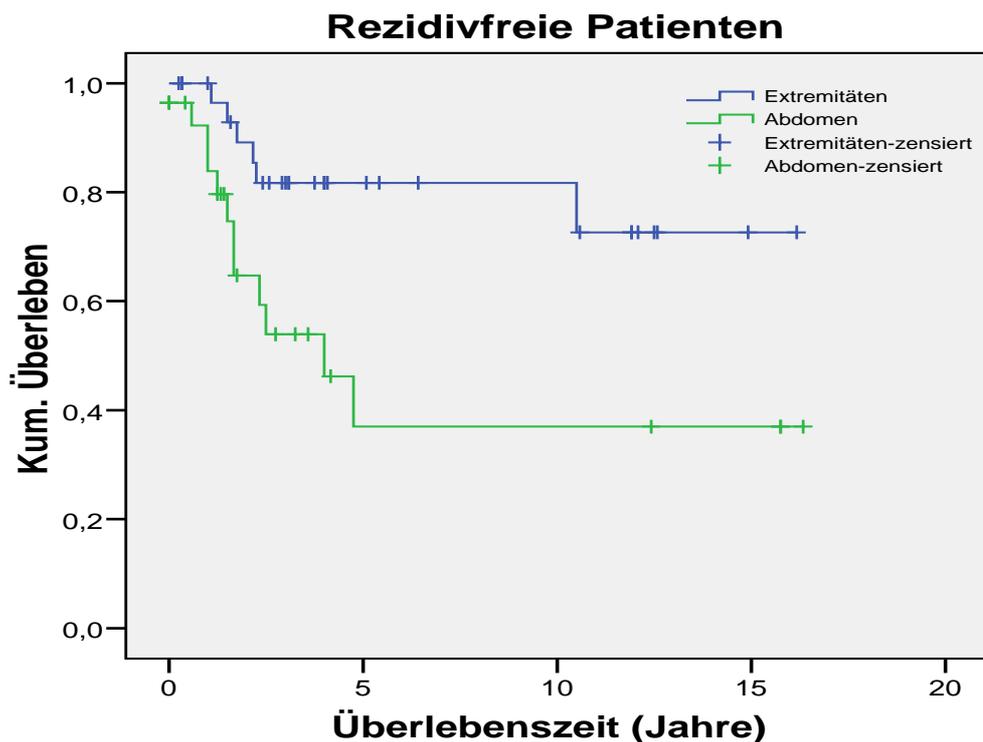


Abbildung 14: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| Vergleichsgruppen | Log-Rank-Test |
|---|----------------------------|
| Extremitäten - Abdomen | Chi-Quadrat=6,674; p=0,010 |
| Extremitäten - Retroperitoneum | Chi-Quadrat=2,078; p=0,149 |
| Extremitäten – Rumpf | Chi-Quadrat=0,039; p=0,843 |
| Extremitäten – Beckenorgane/Weichteile | Chi-Quadrat=3,689; p=0,055 |
| Abdomen – Retroperitoneum | Chi-Quadrat=0,697; p=0,404 |
| Abdomen – Rumpf | Chi-Quadrat=1,761; p=0,185 |
| Abdomen – Beckenorgane/Weichteile | Chi-Quadrat=0,064; p=0,801 |
| Retroperitoneum – Rumpf | Chi-Quadrat=0,468; p=0,494 |
| Retroperitoneum – Beckenorgane/Weichteile | Chi-Quadrat=0,338; p=0,561 |
| Rumpf – Beckenorgane/Weichteile | Chi-Quadrat=1,419; p=0,234 |

Anmerkung: $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 39: Log-Rank-Tests bezüglich des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius.

| Lokalisation | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|-----------------------------|----------------|-------|----------------------------|-----------------|----------|-------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Arme | 10,713 | 1,204 | 8,352 | 13,073 | . | . | . | . |
| Beine | 12,681 | 1,498 | 9,745 | 15,616 | . | . | . | . |
| Abdomen | 7,450 | 1,707 | 4,105 | 10,796 | 4,000 | 1,278 | 1,494 | 6,506 |
| Retroperit. | 7,604 | 1,428 | 4,804 | 10,403 | 7,417 | . | . | . |
| Rumpf | 11,179 | 1,609 | 8,025 | 14,333 | . | . | . | . |
| Beckenorgane/ Weichteile | 10,021 | 3,225 | 3,699 | 16,342 | 5,583 | 3,337 | ,000 | 12,124 |
| Andere | 9,750 | 1,416 | 6,974 | 12,526 | . | . | . | . |
| Gesamt | 12,722 | 1,102 | 10,562 | 14,883 | . | . | . | . |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler, Retroperit. = Retroperitoneum

Tabelle 40: Mittelwerte und Mediane für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius.

| Lokalisation des Primarius | Status | | | Chance auf Rezidivfreiheit | | |
|-------------------------------|--------|------------|--------------|----------------------------|---------|---------|
| | Pat. | Rezidiv | Kein Rezidiv | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Extremitäten | 32 | 6 (18,8%) | 26 (81,3%) | 96,4% | 81,7% | 81,7% |
| Abdomen | 28 | 12 (42,9%) | 16 (57,1%) | 79,7% | 53,9% | 37% |
| Retroperitoneum | 13 | 6 (46,2%) | 7 (53,8%) | 84,6% | 65,8% | 56,4% |
| Rumpf | 7 | 1 (14,3%) | 6 (85,7%) | 85,7% | 85,7% | 85,7% |
| Beckenorgane/ Weichteile | 16 | 6 (37,5%) | 10 (62,5%) | 72,5% | 62,2% | 41,5% |
| Andere | 8 | 1 (12,5%) | 7 (87,5%) | 100% | 80% | 80% |
| Gesamt | 104 | 32 (30,8%) | 72 (69,2%) | | | |

Anmerkung: Pat. = Patienten

Tabelle 41: Rezidivstatus in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius in Bezug auf die Zeit.

3.3.3 Rezidivrate in Abhängigkeit von der Resektionsgrenze

Bei 52,4%, dem größten Teil der im UKE operierten Patienten, konnte eine radikale Resektion durchgeführt werden. Aus Abbildung 15 geht der zahlenmäßige Anteil der weiten, marginalen sowie intraläsionalen Resektionen hervor.

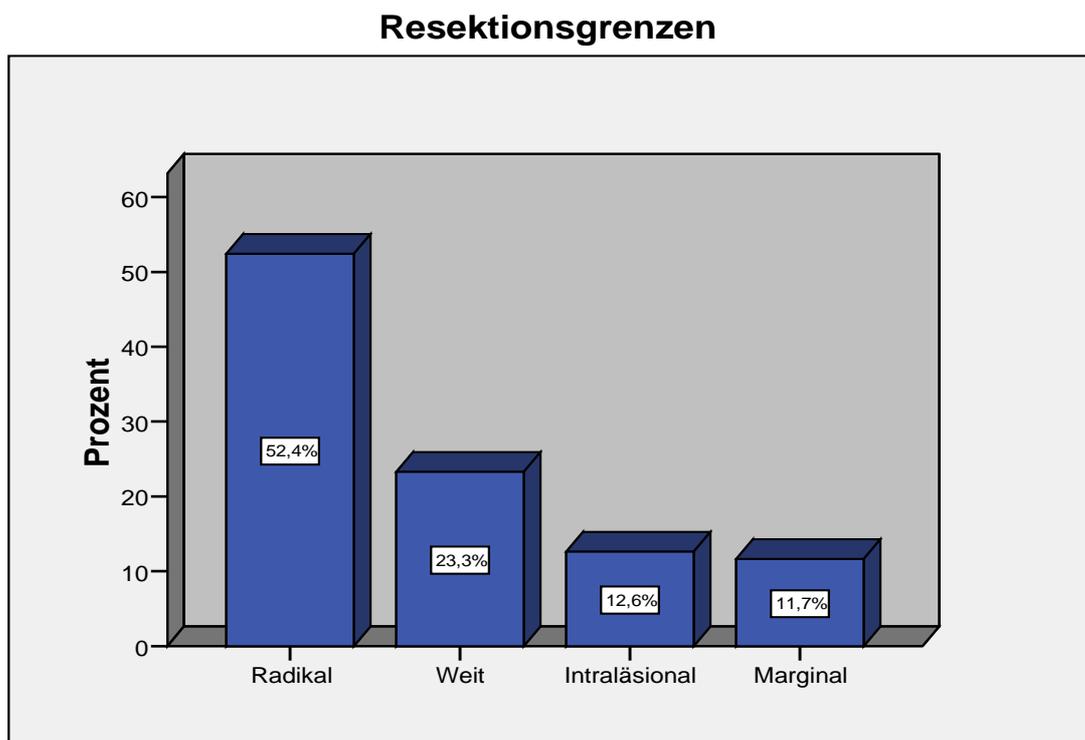


Abbildung 15: Übersicht und Häufigkeit der erreichten Resektionsgrenzen.

Untersucht man, unter Berücksichtigung dieser Einteilung, die Häufigkeit der aufgetretenen Rezidive, fällt auf, dass die Gruppe der radikal resezierten Patienten mit 22,2% die geringste Rezidivrate aufweist. Im Verhältnis hierzu zeigen Patienten mit einer weiten sowie marginalen Resektionsgrenze eine Rate von 33,3% bzw. 38,5%. Das schlechteste Ergebnis mit 58,3% wurde nach intraläsionalen Resektionen erzielt (Tabelle 44).

Signifikante Testergebnisse resultieren aus dem Vergleich der intraläsionalen mit den weiten Resektionen sowie der marginalen mit den weiten bzw. radikalen Resektionen (p-Werte in Tabelle 42). Aus diesem Grund haben Letztere eine günstigere Rezidivrate, die sich mittels Kaplan-Meier-Methode darstellen lässt (Abb. 16).

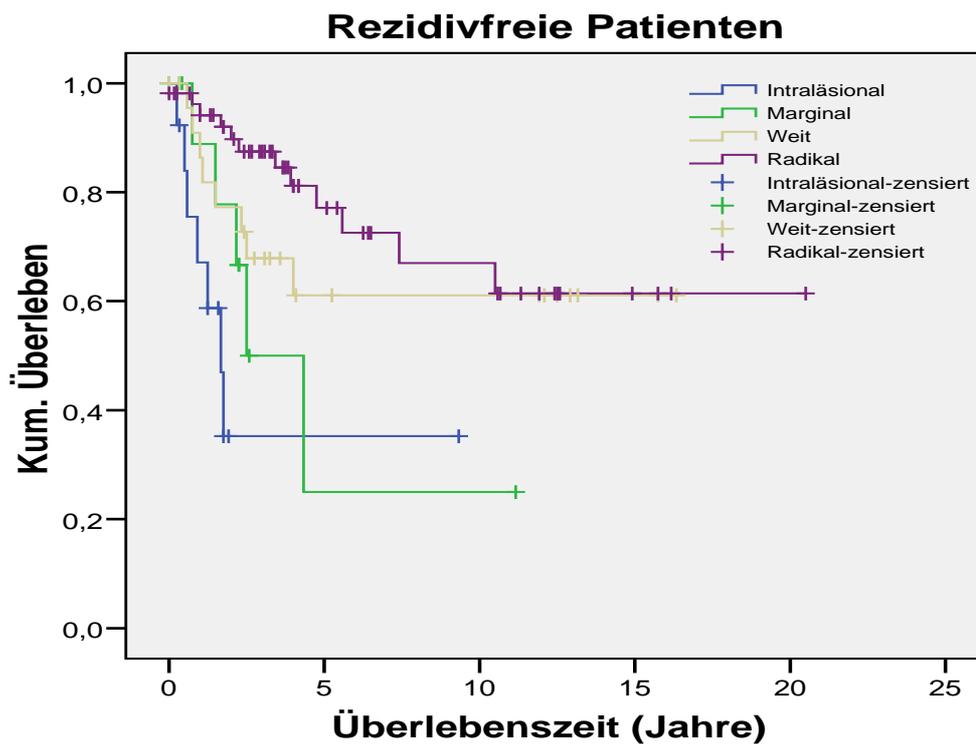


Abbildung 16: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Resektionsgrenze, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| Vergleichsgruppen | Log-Rank-Test |
|--------------------------|-----------------------------|
| Intraläsional – Marginal | Chi-Quadrat=1,457; p=0,227 |
| Intraläsional – Weit | Chi-Quadrat=4,151; p=0,042 |
| Intraläsional – Radikal | Chi-Quadrat=15,523; p=0,000 |
| Marginal – Weit | Chi-Quadrat=1,121; p=0,290 |
| Marginal – Radikal | Chi-Quadrat=5,597; p=0,018 |
| Weit – Radikal | Chi-Quadrat=0,956; p=0,328 |

Anmerkung: $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 42: Log-Rank-Tests bezüglich des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit von der Resektionsgrenze.

| Resektionsgrenze | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|------------------|----------------|-------|------------------------|--------------|----------|------|------------------------|--------------|
| | Schätzer | SE | 95%-Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%-Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Intraläsional | 3,983 | 1,261 | 1,510 | 6,455 | 1,667 | ,329 | 1,021 | 2,312 |
| Marginal | 4,782 | 1,629 | 1,589 | 7,976 | 2,500 | ,969 | ,601 | 4,399 |
| Weit | 10,700 | 1,587 | 7,590 | 13,811 | . | . | . | . |
| Radikal | 14,433 | 1,478 | 11,536 | 17,330 | . | . | . | . |
| Gesamt | 12,691 | 1,103 | 10,529 | 14,854 | . | . | . | . |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 43: Mittelwerte und Mediane für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von der Resektionsgrenze.

| Resektionsgrenze | Status | | | Chance auf Rezidivfreiheit | | |
|------------------|--------|------------|--------------|----------------------------|---------|---------|
| | Pat. | Rezidiv | Kein Rezidiv | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Radikal | 54 | 12 (22,2%) | 42 (77,8%) | 94,1% | 87,5% | 77,1% |
| Weit | 24 | 8 (33,3%) | 16 (66,7%) | 81,8% | 67,9% | 61,1% |
| Marginal | 13 | 5 (38,5%) | 8 (61,5%) | 77,8% | 25% | 25% |
| Intraläsional | 12 | 7 (58,3%) | 5 (41,7%) | 58,7% | 35,2% | 35,2% |
| Gesamt | 103 | 32 (31,1%) | 71 (68,9%) | | | |

Anmerkung: Pat. = Patienten

Tabelle 44: Rezidivstatus in Abhängigkeit von der Resektionsgrenze in Bezug auf die Zeit.

3.3.4 Rezidivrate nach R0- bzw. R1/2-Resektion

Die in Tabelle 45 dargestellte Häufigkeitsverteilung der Resektionen (R0-R2) zeigt, dass ein Großteil der Patienten (74%) R0 reseziert werden konnten. Alle anderen sind somit definitionsgemäß nicht tumorfrei. Daher wurden in die folgende Berechnung nur Patienten mit dem Status R0 einbezogen. Von den 74% R0 resezierten Patienten entwickelten 26% ein Rezidiv. 74% waren rezidivfrei. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Rezidivfreiheit beträgt 90,3%, 81,2% und 72%. Die meisten Rezidive traten innerhalb der ersten beiden Jahre nach Operation auf. In dieser Zeit entwickelten 12 Patienten (50%) ein Rezidiv,

während 50% rezidivfrei blieben. In den folgenden Jahren nimmt die Rate der Rezidivpatienten im Verhältnis zu Patienten ohne Rezidiv zunehmend ab.

Die abgebildete Überlebenskurve von Patienten mit Resektionsstatus 0 unterscheidet sich deutlich von denen mit R1/R2. Allerdings tritt eine Signifikanz nur zwischen Patienten mit Status R0 und R2 auf, wie die durchgeführten Log-Rank-Tests belegen (Tabelle 46).

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|----------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | R0 | 77 | 74,0 | 74,0 | 74,0 |
| | R1 | 13 | 12,5 | 12,5 | 86,5 |
| | R2 | 13 | 12,5 | 12,5 | 99,0 |
| | Keine OP | 1 | 1,0 | 1,0 | 100,0 |
| | Gesamt | 104 | 100,0 | 100,0 | |

Tabelle 45: Übersicht und Häufigkeit der Resektionen nach R-Klassifikation.

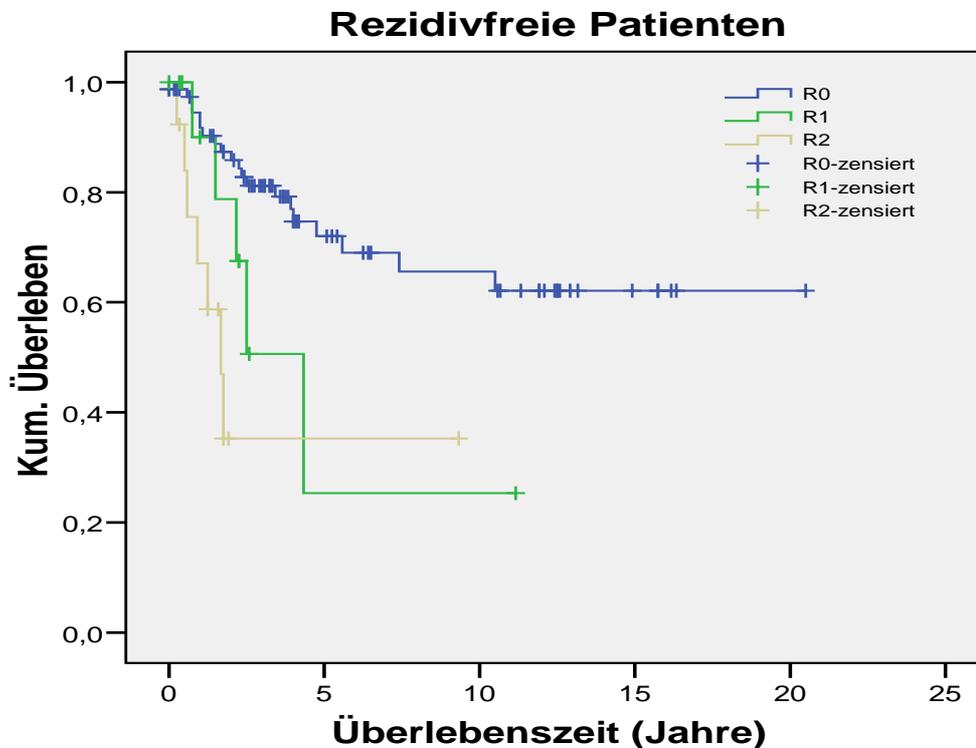


Abbildung 17: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| Vergleichsgruppen | Log-Rank-Test |
|-------------------|-----------------------------|
| R0 – R1 | Chi-Quadrat=3,789; p=0,052 |
| R0 – R2 | Chi-Quadrat=13,587; p=0,000 |
| R1 – R2 | Chi-Quadrat=1,652; p=0,199 |

Anmerkung: $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 46: Log-Rank-Tests bezüglich des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Resektionsstatus.

| Resektionsstatus | Status | | | Chance auf Rezidivfreiheit | | |
|------------------|-----------|------------|--------------|----------------------------|---------|---------|
| | Patienten | Rezidiv | Kein Rezidiv | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| R0 | 77 | 20 (26%) | 57 (74%) | 90,3% | 81,2% | 72% |
| R1 | 13 | 5 (38,5%) | 8 (61,5%) | 90% | 25,3% | 25,3% |
| R2 | 13 | 7 (53,8%) | 6 (46,2%) | 58,7% | 35,2% | 35,2% |
| Gesamt | 103 | 32 (31,1%) | 71 (68,9%) | | | |

Tabelle 47: Rezidivstatus in Abhängigkeit vom Resektionsstatus (R-Klassifikation) in Bezug auf die Zeit.

3.3.5 Rezidivrate in Abhängigkeit des Gradings

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und dem Tumorgrading lässt sich feststellen, dass mit dem Anstieg des Gradings (G) die Anzahl der Rezidive stetig zunimmt. Während als G1 klassifizierte Tumoren eine Rezidivfreiheit von 81% aufweisen, sinkt diese bei G2 bzw. G3 klassifizierten Tumoren bereits auf Werte von 67,5% bzw. 65,1%.

Mittels Log-Rank-Tests konnte jedoch kein signifikanter Unterschied bestimmt werden, sodass die drei Stufen des Gradings prognostisch keine Relevanz auf das rezidivfreie Überleben zeigen. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Rezidivfreiheit sowie das mittlere Überleben gehen aus den Tabellen 50 und 51 hervor.

| Grading | Lokalrezidiv | Gesamtzahl | Anzahl der Ereignisse | Zensiert | |
|---------|--------------|------------|-----------------------|----------|---------|
| | | | | N | Prozent |
| G1 | Kein Rezidiv | 17 | 8 | 9 | 52,9% |
| | 1. Rezidiv | 4 | 4 | 0 | ,0% |
| | Gesamt | 21 | 12 | 9 | 42,9% |
| G2 | Kein Rezidiv | 27 | 17 | 10 | 37,0% |
| | 1. Rezidiv | 13 | 10 | 3 | 23,1% |
| | Gesamt | 40 | 27 | 13 | 32,5% |
| G3 | Kein Rezidiv | 28 | 17 | 11 | 39,3% |
| | 1. Rezidiv | 15 | 14 | 1 | 6,7% |
| | Gesamt | 43 | 31 | 12 | 27,9% |
| Gesamt | Gesamt | 104 | 70 | 34 | 32,7% |

Anmerkung: N = Anzahl der jeweiligen Patienten

Tabelle 48: Rezidivrate in Abhängigkeit des Gradings.

| Vergleichsgruppen | Log-Rank-Test |
|-------------------|----------------------------|
| G1 – G2 | Chi-Quadrat=1,745; p=0,186 |
| G1 – G3 | Chi-Quadrat=2,081; p=0,149 |
| G2 – G3 | Chi-Quadrat=0,034; p=0,853 |

Anmerkung: p<0,05 = signifikant

Tabelle 49: Log-RankTests bezüglich des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit des Gradings.

| Grading | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|---------|----------------|-------|------------------------|--------------|----------|----|------------------------|--------------|
| | Schätzer | SE | 95%-Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%-Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| G1 | 12,785 | 1,569 | 9,710 | 15,860 | . | . | . | . |
| G2 | 11,825 | 1,818 | 8,261 | 15,389 | 10,500 | . | . | . |
| G3 | 9,841 | 1,270 | 7,351 | 12,331 | . | . | . | . |
| Gesamt | 12,722 | 1,102 | 10,562 | 14,883 | . | . | . | . |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 50: Mittelwerte und Mediane für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit vom Grading.

| Status | | | | Chance auf Rezidivfreiheit | | |
|---------|-----------|---------|--------------|----------------------------|---------|---------|
| Grading | Patienten | Rezidiv | Kein Rezidiv | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| G1 | 21 | 4 (%) | 17 (%) | 94,7% | 83,5% | 83,5% |
| G2 | 40 | 13 (%) | 27 (%) | 83,4% | 73% | 61,8% |
| G3 | 43 | 15 (%) | 28 (%) | 87,6% | 68,2% | 55% |
| Gesamt | 104 | 32 (%) | 72 (%) | | | |

Tabelle 51: Rezidivstatus in Abhängigkeit vom Grading in Bezug auf die Zeit.

3.3.6 Rezidivrate in Abhängigkeit des Tumorstadiums (UICC)

In Stadium 1 beträgt die Rezidivfreiheit 80%. In den Stadien 2 und 3 sinkt diese auf 64,3% bzw. 44,4% ab. In Stadium 4 zeigt sich nun wiederum ein leichter Anstieg der Rezidivfreiheit auf einen Wert von 52,6%. Bei Analyse dieser Fragestellung ist größtenteils kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und dem jeweiligen Tumorstadium zu erkennen. Eine Ausnahme bilden Patienten mit einem Leiomyosarkom im Stadium 1 bzw. Stadium 2. Sie zeigen beide einen signifikanten Unterschied zu Stadium 3. Die deutlich niedrigeren Rezidivraten sind veranschaulichend in Abbildung 18 dargestellt. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Rezidivfreiheit in Abhängigkeit der einzelnen Stadien ist Tabelle 55 zu entnehmen.

| Stadieneinteilung | Lokalrezidiv | Gesamtzahl | Anzahl der Ereignisse | Zensiert | |
|-------------------|--------------|------------|-----------------------|----------|---------|
| | | | | N | Prozent |
| Stadium 1 | Kein Rezidiv | 20 | 10 | 10 | 50,0% |
| | 1. Rezidiv | 4 | 3 | 1 | 25,0% |
| | Gesamt | 24 | 13 | 11 | 45,8% |
| Stadium 2 | Kein Rezidiv | 28 | 13 | 15 | 53,6% |
| | 1. Rezidiv | 10 | 9 | 1 | 10,0% |
| | Gesamt | 38 | 22 | 16 | 42,1% |
| Stadium 3 | Kein Rezidiv | 5 | 5 | 0 | ,0% |
| | 1. Rezidiv | 9 | 8 | 1 | 11,1% |
| | Gesamt | 14 | 13 | 1 | 7,1% |
| Stadium 4 | Kein Rezidiv | 19 | 14 | 5 | 26,3% |
| | 1. Rezidiv | 9 | 8 | 1 | 11,1% |
| | Gesamt | 28 | 22 | 6 | 21,4% |
| Gesamt | Gesamt | 104 | 70 | 34 | 32,7% |

Anmerkung: N = Anzahl der jeweiligen Patienten

Tabelle 52: Rezidivrate in Abhängigkeit des Tumorstadiums nach UICC.

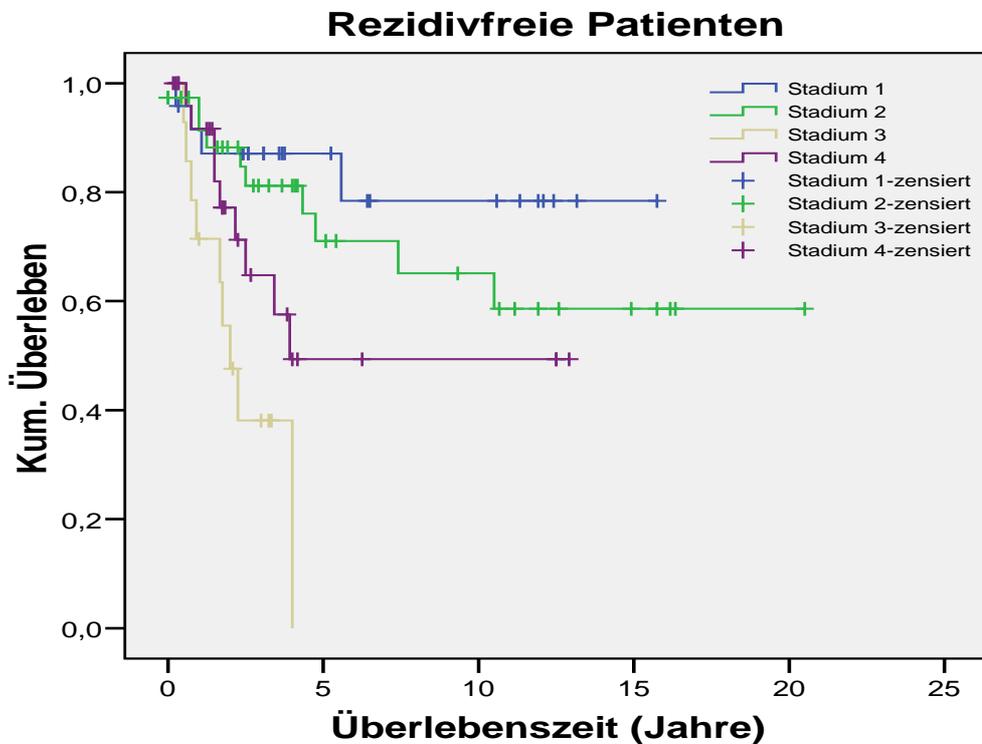


Abbildung 18: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Stadieneinteilung nach UICC, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| Vergleichsgruppen | Log-Rank-Test |
|-----------------------|-----------------------------|
| Stadium 1 – Stadium 2 | Chi-Quadrat=0,909; p=0,340 |
| Stadium 1 – Stadium 3 | Chi-Quadrat=11,930; p=0,001 |
| Stadium 1 – Stadium 4 | Chi-Quadrat=3,158; p=0,076 |
| Stadium 2 – Stadium 3 | Chi-Quadrat=13,325; p=0,000 |
| Stadium 2 – Stadium 4 | Chi-Quadrat=1,710; p=0,191 |
| Stadium 3 – Stadium 4 | Chi-Quadrat=3,808; p=0,051 |

Anmerkung: p<0,05 = signifikant

Tabelle 53: Log-Rank-Tests bezüglich des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Tumorstadium (UICC).

| Stadien- einteilung | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|------------------------|----------------|-------|----------------------------|-----------------|----------|------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Stadium 1 | 12,926 | 1,287 | 10,404 | 15,448 | . | . | . | . |
| Stadium 2 | 13,867 | 1,693 | 10,548 | 17,185 | . | . | . | . |
| Stadium 3 | 2,364 | ,406 | 1,569 | 3,160 | 2,000 | ,396 | 1,225 | 2,775 |
| Stadium 4 | 7,514 | 1,332 | 4,904 | 10,124 | 3,917 | . | . | . |
| Gesamt | 12,722 | 1,102 | 10,562 | 14,883 | . | . | . | . |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 54: Mittelwerte und Mediane für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach UICC.

| Stadium (UICC) | Status | | | Chance auf Rezidivfreiheit | | |
|-------------------|-----------|------------|--------------|----------------------------|---------|---------|
| | Patienten | Rezidiv | Kein Rezidiv | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| 1 | 24 | 4 (16,7%) | 20 (83,3%) | 87,1% | 87,1% | 87,1% |
| 2 | 38 | 10 (26,3%) | 28 (73,7%) | 88,2% | 81,2% | 71% |
| 3 | 14 | 9 (64,3%) | 5 (35,7%) | 71,4% | 38,1% | / |
| 4 | 28 | 9 (32,1%) | 19 (67,9%) | 91,7% | 57,6% | 49,4% |
| Gesamt | 104 | 32 (30,8%) | 72 (69,2%) | | | |

Tabelle 55: Rezidivstatus in Abhängigkeit vom Tumorstadium (UICC) in Bezug auf die Zeit.

3.3.7 Rezidivrate in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Nekrose

Im nächsten Schritt wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Nekrose und dem Auftreten eines Rezidivs besteht. Es stellt sich heraus, dass Patienten ohne nekrotisierendem Tumor mit einer Rezidivfreiheit von 74,6% etwas häufiger von Rezidiven verschont bleiben als solche mit nekrotisierendem Tumor (62,2%). Insgesamt lässt sich jedoch keine Signifikanz im rezidivfreien Überleben zwischen beiden Patientengruppen nachweisen ($p=0,105$).

| Nekrosestatus | Lokalrezidiv | Gesamtzahl | Anzahl der Ereignisse | Zensiert | |
|---------------|--------------|------------|-----------------------|----------|---------|
| | | | | N | Prozent |
| | | N | Prozent | N | Prozent |
| Keine Nekrose | Kein Rezidiv | 44 | 22 | 22 | 50,0% |
| | 1. Rezidiv | 15 | 13 | 2 | 13,3% |
| | Gesamt | 59 | 35 | 24 | 40,7% |
| Nekrose | Kein Rezidiv | 28 | 20 | 8 | 28,6% |
| | 1. Rezidiv | 17 | 15 | 2 | 11,8% |
| | Gesamt | 45 | 35 | 10 | 22,2% |
| Gesamt | Gesamt | 104 | 70 | 34 | 32,7% |

Anmerkung: N = Anzahl der jeweiligen Patienten

Tabelle 56: Rezidivrate in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Nekrose.

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Signifikanz (p) |
|-----------------------|-------------|----------------|-----------------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 2,625 | 1 | ,105 |

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen.

Anmerkung : $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 57: Log-Rank-Test bezüglich des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit des Nekrosestatus (keine Nekroseareale vs. Nekroseareale).

| Nekrose- status | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|--------------------|----------------|-------|----------------------------|-----------------|----------|-------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Keine Nekrose | 14,332 | 1,358 | 11,672 | 16,993 | . | . | . | . |
| Nekrose | 8,503 | 1,255 | 6,043 | 10,962 | 4,750 | 2,027 | ,777 | 8,723 |
| Gesamt | 12,722 | 1,102 | 10,562 | 14,883 | . | . | . | . |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 58: Mittelwerte und Mediane für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit vom Nekrosestatus.

| Status | | | | Chance auf Rezidivfreiheit | | |
|---------|-----------|------------|--------------|----------------------------|---------|---------|
| Nekrose | Patienten | Rezidiv | Kein Rezidiv | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Nein | 59 | 15 (25,4%) | 44 (74,6%) | 85,6% | 79,2% | 73,1% |
| Ja | 45 | 17 (37,8%) | 28 (62,2%) | 89,9% | 64,2% | 49,9% |
| Gesamt | 104 | 32 (30,8%) | 72 (69,2%) | | | |

Tabelle 59: Rezidivstatus in Abhängigkeit von der Nekrotisierung des Tumors in Bezug auf die Zeit.

3.3.8 Rezidivrate und Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie

60 der insgesamt 104 Patienten (57,7%) sind im Laufe der Therapie mittels unterschiedlicher Chemotherapeutika behandelt worden (Tabelle 60). Die meisten Chemotherapien erfolgten adjuvant (45%) oder palliativ (41,7%). Nur 13,3% erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. Abbildung 19 veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung der jeweiligen Art der Therapie. Insgesamt entwickelten 40% ein Rezidiv.

Die Art der verwendeten Zytostatika sowie die Zeitdauer und der Zeitpunkt der Therapie variieren sehr stark, sodass anhand der vorliegenden Daten keine aussagekräftige Gruppe zusammengestellt werden kann, die alle Parameter gleichzeitig berücksichtigt. Daher erfolgt nur eine Aufstellung ausgewählter Parameter mit Analyse der Überlebensraten und der Rezidivfreiheit.

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|-------------|------------|---------|------------------|------------------------|
| Gültig | Keine Chemo | 44 | 42,3 | 42,3 | 42,3 |
| | Chemo | 60 | 57,7 | 57,7 | 100,0 |
| | Gesamt | 104 | 100,0 | 100,0 | |

Tabelle 60: Übersicht und Häufigkeit der Chemotherapie.

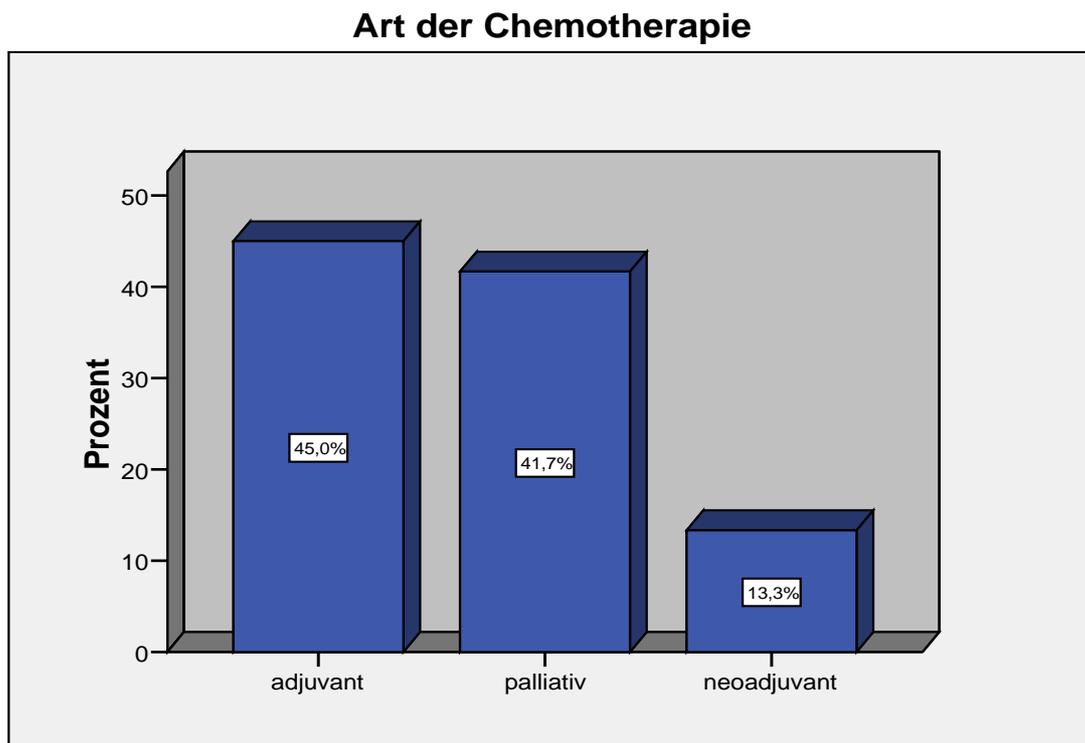


Abbildung 19: Übersicht und Häufigkeit der Art der durchgeführten Chemotherapie.

Die Überlebensprognose zwischen den beiden Gruppen - Chemotherapie vs. keine Chemotherapie - ergibt einen deutlichen Überlebensvorteil zugunsten der Patienten ohne Chemotherapie. Die Signifikanz beträgt $p=0,000$. Im ersten Jahr liegen die Überlebenskurven noch sehr eng beieinander, während sie sich im Verlauf immer weiter voneinander entfernen. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben von Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, entspricht 85,6%, 70,5% und 59,8%. Für Patienten mit Chemotherapie liegen die Prozentzahlen bei 86,1%, 35,7% und 14,5% (Tabelle 63).

Die Überlebensprognose

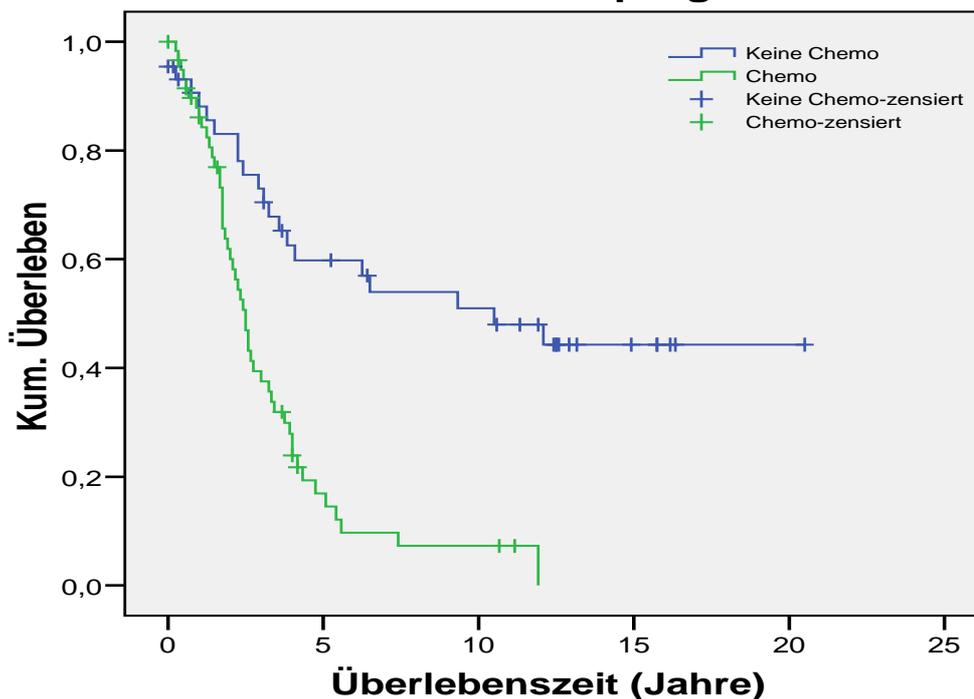


Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Signifikanz (p) |
|-----------------------|-------------|----------------|-----------------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 20,897 | 1 | ,000 |

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen

Anmerkung: $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 61: Log-Rank-Test bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie (keine Chemotherapie vs. Chemotherapie).

| Status Chemotherapie | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|-------------------------|----------------|-------|----------------------------|-----------------|----------|-------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| | | | | | | | | |
| Keine Chemo | 11,330 | 1,397 | 8,592 | 14,068 | 10,500 | 3,781 | 3,090 | 17,910 |
| Chemo | 3,306 | ,410 | 2,502 | 4,109 | 2,500 | ,215 | 2,078 | 2,922 |
| Gesamt | 7,007 | ,809 | 5,421 | 8,593 | 3,250 | ,511 | 2,248 | 4,252 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 62: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie.

| Status | | | | | Überlebenschance | | |
|----------------|------|------------|------------|----------------|------------------|---------|---------|
| Chemo-therapie | Pat. | verstorben | lebend | aus-geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Ja | 60 | 49 (81,7%) | 9 (15%) | 2 (3,3%) | 86,1% | 35,7% | 14,5% |
| Nein | 44 | 21 (47,7%) | 22 (50%) | 1 (2,3%) | 85,6% | 70,5% | 59,8% |
| Gesamt | 104 | 70 (67,3%) | 31 (29,8%) | 3 (2,9%) | | | |

Anmerkung: Pat. = Patienten

Tabelle 63: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie.

Bei Betrachtung der Rezidivfreiheit zeigt sich ein sehr ähnliches Ergebnis. Patienten ohne Chemotherapie zeigen eine bedeutend bessere Prognose, die sich auch in den Kaplan-Meier-Kurven widerspiegelt (Abb. 21).

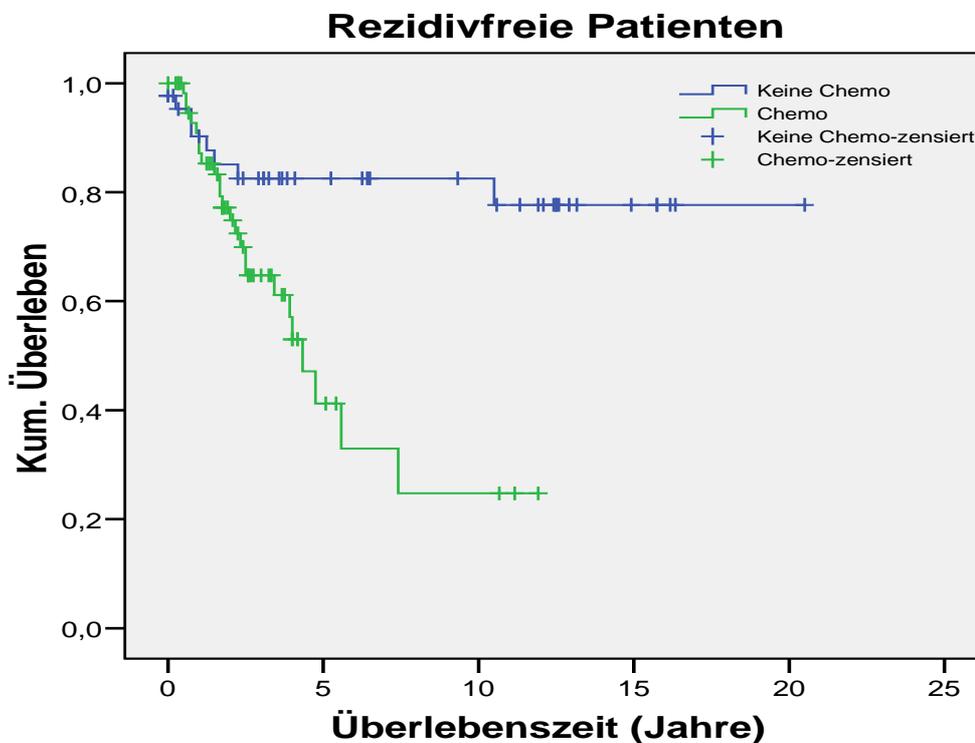


Abbildung 21: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Signifikanz (p) |
|-----------------------|-------------|----------------|-----------------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 9,871 | 1 | ,002 |

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen

Anmerkung: $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 64: Log-Rank-Test bezüglich des rezidivfreien Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie (keine Chemotherapie vs. Chemotherapie).

| Chemotherapie | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|---------------|----------------|-------|----------------------------|-----------------|----------|------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Keine Chemo | 16,606 | 1,231 | 14,193 | 19,019 | . | . | . | . |
| Chemo | 5,539 | ,820 | 3,932 | 7,146 | 4,333 | ,491 | 3,371 | 5,295 |
| Gesamt | 12,722 | 1,102 | 10,562 | 14,883 | . | . | . | . |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 65: Mittelwerte und Mediane für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie.

| Chemotherapie | Status | | | Chance auf Rezidivfreiheit | | |
|---------------|--------|------------|--------------|----------------------------|---------|---------|
| | Pat. | Rezidiv | Kein Rezidiv | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Ja | 60 | 24 (40%) | 36 (60%) | 85,3% | 64,8% | 41,2% |
| Nein | 44 | 8 (18,2%) | 36 (81,8%) | 90,3% | 82,5% | 82,5% |
| Gesamt | 104 | 32 (30,8%) | 72 (69,2%) | | | |

Anmerkung: Pat. = Patienten

Tabelle 66: Rezidivstatus in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie in Bezug auf die Zeit.

Im nächsten Schritt wurde ein Vergleich der Überlebens-/Rezidivraten in Abhängigkeit von der Art der Chemotherapie vorgenommen. Die drei Gruppen zeigen im Log-Rank-Test keinen signifikanten Unterschied im Überleben ($p > 0,05$). Die Überlebenschancen sind in Tabelle 69 zusammengefasst.

Die Überlebensprognose

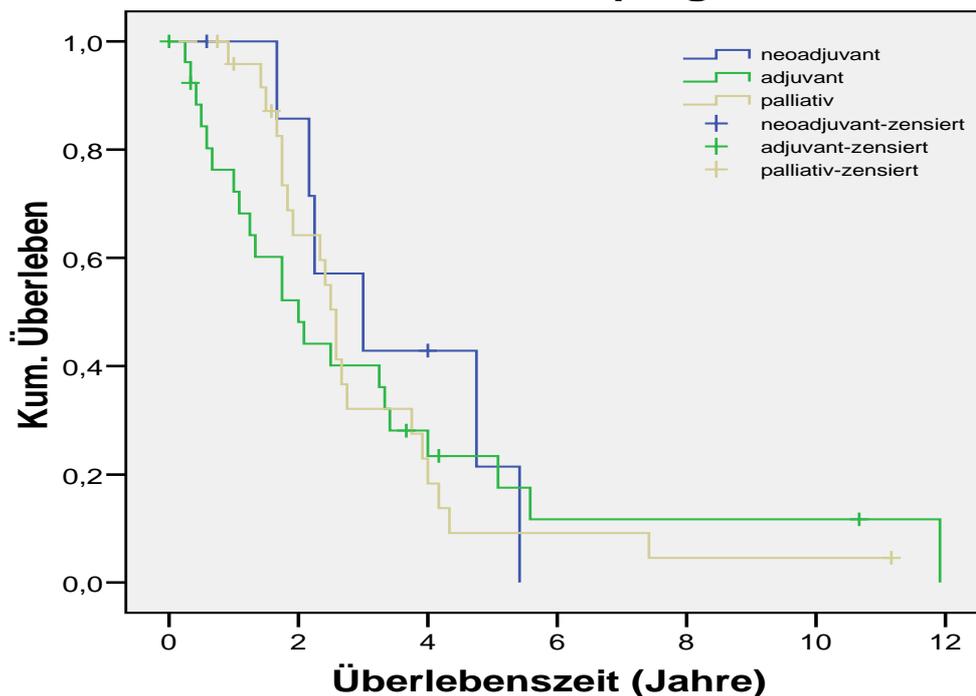


Abbildung 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Art der Chemotherapie, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| Vergleichsgruppen | Log-Rank-Test |
|-------------------------|----------------------------|
| Neoadjuvant - Adjuvant | Chi-Quadrat=0,330; p=0,566 |
| Neoadjuvant – Palliativ | Chi-Quadrat=0,548; p=0,459 |
| Adjuvant – Palliativ | Chi-Quadrat=0,023; p=0,879 |

Anmerkung: $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 67: Log-Rank-Tests bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit der verschiedenen Arten von Chemotherapie.

| Chemo-Art | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|-------------|----------------|------|----------------------------|-----------------|----------|------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Neoadjuvant | 3,476 | ,605 | 2,290 | 4,663 | 3,000 | ,982 | 1,075 | 4,925 |
| Adjuvant | 3,309 | ,753 | 1,834 | 4,785 | 2,000 | ,467 | 1,085 | 2,915 |
| Palliativ | 3,169 | ,476 | 2,236 | 4,102 | 2,583 | ,127 | 2,334 | 2,833 |
| Gesamt | 3,306 | ,410 | 2,502 | 4,109 | 2,500 | ,215 | 2,078 | 2,922 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler, Chemo-Art = Art der zeitlichen Durchführung der Chemotherapie

Tabelle 68: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Art der Chemotherapie.

| Art der Chemo | Status | | | | Überlebenschance | | |
|---------------|--------|------------|-----------|--------------------|------------------|---------|---------|
| | Pat. | verstorben | lebend | aus- geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Neoadjuv. | 8 | 6 (75%) | 1 (16,7%) | 1 (16,7%) | 85,7% | 42,9% | / |
| Adjuv. | 27 | 22 (81,5%) | 4 (14,8%) | 1 (3,7%) | 68,2% | 36,1% | 17,1% |
| Palliativ | 25 | 21 (84%) | 4 (16%) | / | 95,8% | 27,5% | 4,6% |
| Gesamt | 60 | 49 (81,7%) | 9 (15%) | 2 (3,3%) | | | |

Anmerkung: Pat. = Patienten, Neoadjuv. = präoperative Chemotherapie, Adjuv. = postoperative Chemotherapie

Tabelle 69: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Art der Chemotherapie.

Die Prognose für ein rezidivfreies Überleben ist nicht abhängig von der Art der Chemotherapie. Da auch hier alle p-Werte >0,05 betragen, bleibt die Nullhypothese bestehen (Tabelle 70).

| Vergleichsgruppen | Log-Rank-Test |
|-------------------------|----------------------------|
| Neoadjuvant - Adjuvant | Chi-Quadrat=0,078; p=0,780 |
| Neoadjuvant – Palliativ | Chi-Quadrat=0,000; p=0,983 |
| Adjuvant – Palliativ | Chi-Quadrat=0,072; p=0,789 |

Anmerkung: p<0,05 = signifikant

Tabelle 70: Log-Rank-Tests bezüglich des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit von den verschiedenen Arten der Chemotherapie.

| Chemo-Art | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|-------------|----------------|-------|----------------------------|-----------------|----------|-------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Neoadjuvant | 3,729 | ,651 | 2,453 | 5,006 | 4,750 | 1,959 | ,911 | 8,589 |
| Adjuvant | 6,015 | 1,321 | 3,426 | 8,603 | 4,000 | 1,130 | 1,784 | 6,216 |
| Palliativ | 5,070 | 1,087 | 2,940 | 7,200 | 4,333 | 1,092 | 2,193 | 6,474 |
| Gesamt | 5,539 | ,820 | 3,932 | 7,146 | 4,333 | ,491 | 3,371 | 5,295 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler, Chemo-Art = Art der zeitlichen Durchführung der Chemotherapie

Tabelle 71: Mittelwerte und Mediane für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von der Art der Chemotherapie.

| Chemo-Art | Status | | | Chance auf Rezidivfreiheit | | |
|-------------|--------|-----------|--------------|----------------------------|---------|---------|
| | Pat. | Rezidiv | Kein Rezidiv | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Neoadjuvant | 8 | 4 (50%) | 4 (50%) | 75% | 62,5% | 31,3% |
| Adjuvant | 27 | 9 (33,3%) | 18 (66,7%) | 81,3% | 68,3% | 49,8% |
| Palliativ | 25 | 11 (44%) | 14 (56%) | 88% | 63,8% | 17,7% |
| Gesamt | 60 | 24 (40%) | 36 (60%) | | | |

Anmerkung: Pat. = Patienten, Chemo-Art = Art der zeitlichen Durchführung der Chemotherapie

Tabelle 72: Rezidivstatus in Abhängigkeit von der Art der Chemotherapie in Bezug auf die Zeit.

In der folgenden Tabelle werden die unterschiedlichen Chemotherapeutika aufgeführt, die zur Anwendung kamen. Mit 58,3% wurde die Kombination der Medikamente Ifosfamid und Doxorubicin am weitesten häufigsten verwendet. Teilweise wurden sie aber auch einzeln oder in anderen Kombinationen benutzt. Bei 14 Patienten (23,3%) konnte das verwendete Zytostatikum nicht eruiert werden.

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|---------|--|------------|---------|---------------------|------------------------|
| Gültig | Unbekannt | 14 | 13,5 | 23,3 | 23,3 |
| | Ifosfa+Doxo | 35 | 33,7 | 58,3 | 81,7 |
| | Doxo | 2 | 1,9 | 3,3 | 85,0 |
| | ICE (Ifosfa+Carbo+Eto) | 1 | 1,0 | 1,7 | 86,7 |
| | Doxo+Dacarba | 3 | 2,9 | 5,0 | 91,7 |
| | MAID (Ifosfa+Doxo+Dacarba) | 3 | 2,9 | 5,0 | 96,7 |
| | Doxo+Cyclo | 1 | 1,0 | 1,7 | 98,3 |
| | Multiple (Doxo+Cispla+Melpha+ Trofo+Gel+Mito+5-Fluo) | 1 | 1,0 | 1,7 | 100,0 |
| | Gesamt | 60 | 57,7 | 100,0 | |
| Fehlend | System | 44 | 42,3 | | |
| Gesamt | | 104 | 100,0 | | |

Anmerkung: Ifosfa = Ifosfamid, Doxo = Doxorubicin, Carbo = Carboplatin, Eto = Etoposid, Dacarba = Dacarbacin, Cyclo = Cyclophosphamid, Cispla = Cisplatin, Melpha = Melphalan, Trofo = Trofosfamid, Gel = Gelfoam, Mito = Mitomycin, 5-Fluo = 5-Fluorouracil, ICE = Kombinations-Chemotherapie mit den oben genannten Medikamenten, MAID = Kombinations-Chemotherapie mit den oben genannten Medikamenten

Tabelle 73: Übersicht und Häufigkeit der verwendeten Zytostatika.

Da es sich bei den restlichen Kombinationen um Raritäten und somit nicht aussagekräftige Gruppen handelt, wurden sie nicht in die Statistik einbezogen. Auch die Patienten mit unbekannter Medikation entfallen. Die Überlebensprognose bezieht sich daher nur auf die Patientengruppe, die mit der Kombination aus Ifosfamid und Doxorubicin therapiert wurde. Die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier zeigen eine 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 88,4%, 32,4% und 16,2% (Tabelle 75).

Die Überlebensprognose

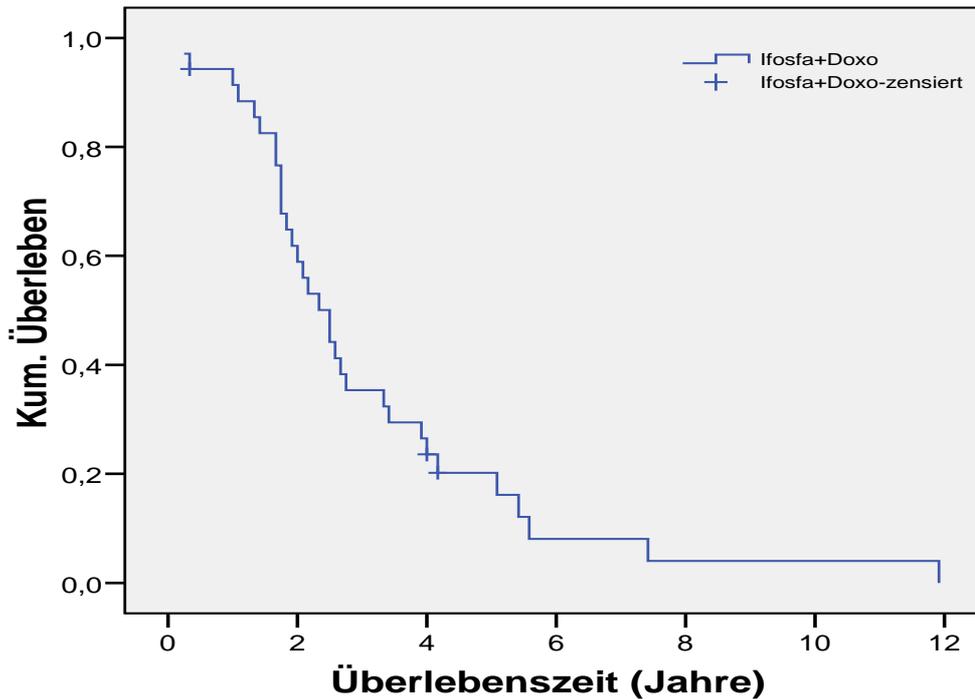


Abbildung 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Chemotherapeutikum (Kombination aus Ifosfamid und Doxorubicin), Schätzer nach Kaplan-Meier.

| Medikament | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|------------|----------------|------|----------------------------|-----------------|----------|------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| | | | Ifosfa+Doxo | 3,162 | | | ,445 | 2,290 |
| Gesamt | 3,162 | ,445 | 2,290 | 4,034 | 2,500 | ,301 | 1,910 | 3,090 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler, Ifosfa = Ifosfamid, Doxo = Doxorubicin

Tabelle 74: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Chemotherapeutikum (Ifosfamid und Doxorubicin).

| Status | | | | | Überlebenschance | | |
|-----------------|-----------|------------|--------|--------------------|------------------|---------|---------|
| Medik. | Patienten | verstorben | lebend | aus- geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Ifosfa+ Doxo | 35 | 32 (%) | 3 (%) | / | 88,4% | 32,4% | 16,2% |
| Gesamt | 35 | 32 (%) | 3 (%) | / | 88,4% | 32,4% | 16,2% |

Anmerkung: Medik. = Medikamente, Ifosfa = Ifosfamid, Doxo = Doxorubicin

Tabelle 75: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Chemotherapeutikum.

Die folgende Aufstellung zeigt die Häufigkeitsverteilung der Chemotherapiezyklen. Aufgrund der Gruppengrößen erfolgte keine statistische Auswertung der Überlebens- bzw. Rezidivraten.

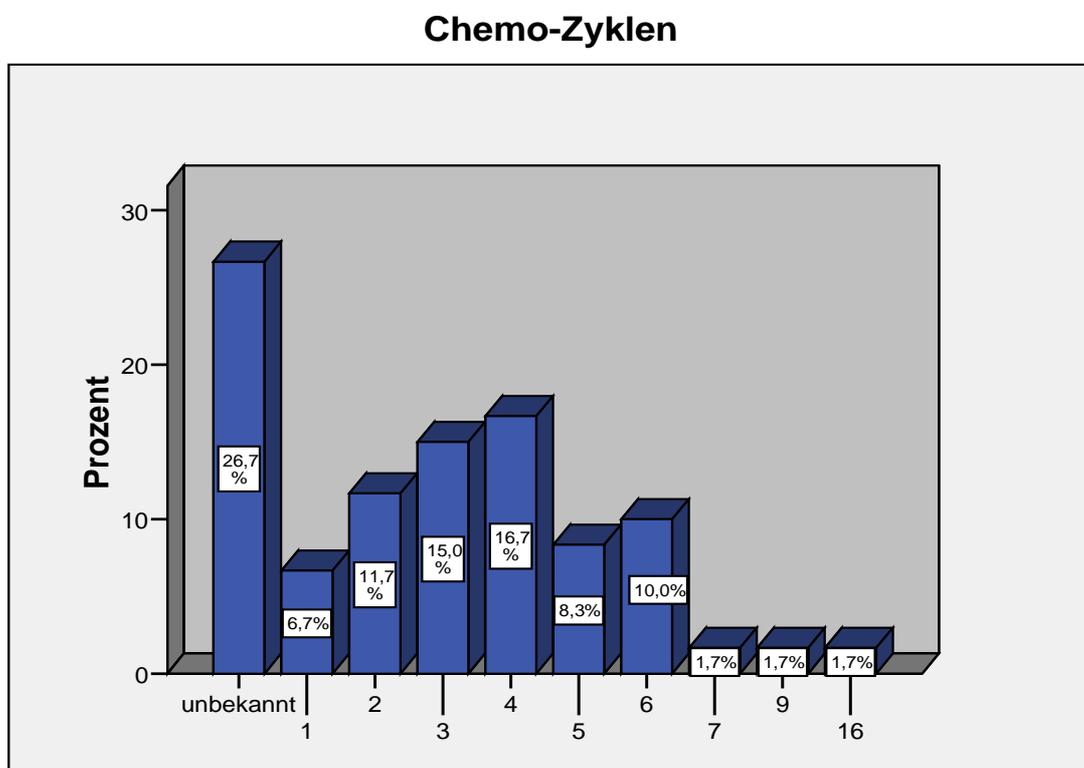


Abbildung 24: Übersicht und Häufigkeit der Chemotherapiezyklen.

Einige der insgesamt 60 Patienten ließen sich erneut mittels Chemotherapie behandeln. 27 Patienten (45%) erhielten eine zweite Chemotherapie, 18 Patienten (66,7%) eine dritte und 6 (33,3%) eine vierte.

3.3.9 Rezidivrate und Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer Strahlentherapie

Ähnlich wie mit der Chemotherapie verhält es sich mit Patienten, die einer Strahlentherapie zugeführt wurden. Auch hier lässt sich aufgrund der individuell gewählten Art, Zeitdauer sowie des Zeitpunktes der Strahlentherapie keine aussagekräftige Gruppe erstellen. Daher werden auch hier nur ausgewählte Parameter in die Analyse der Überlebensraten und Rezidivfreiheit einbezogen. 22,1% des Gesamtkollektivs sind im Laufe der Erkrankung mittels

Radiotherapie behandelt worden. Davon erhielten 82,6% eine präoperative, 13% eine palliative und 4,3% eine konsolidierende Strahlentherapie. Insgesamt entwickelten 39,1% ein Rezidiv.

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|----------------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | Keine Radiatio | 81 | 77,9 | 77,9 | 77,9 |
| | Radiatio | 23 | 22,1 | 22,1 | 100,0 |
| | Gesamt | 104 | 100,0 | 100,0 | |

Tabelle 76: Übersicht und Häufigkeit über die Durchführung einer Strahlentherapie.

Art der Strahlentherapie



Abbildung 25: Übersicht und Häufigkeit der Art der durchgeführten Strahlentherapie.

Vergleicht man die Überlebensraten der Patienten mit Radiatio vs. Patienten ohne, stellt man fest, dass es sich hierbei um nicht signifikant unterscheidbare Überlebenskurven handelt. Der Log-Rank-Test ergibt einen Wahrscheinlichkeitswert p von 0,307.

Die Überlebensprognose

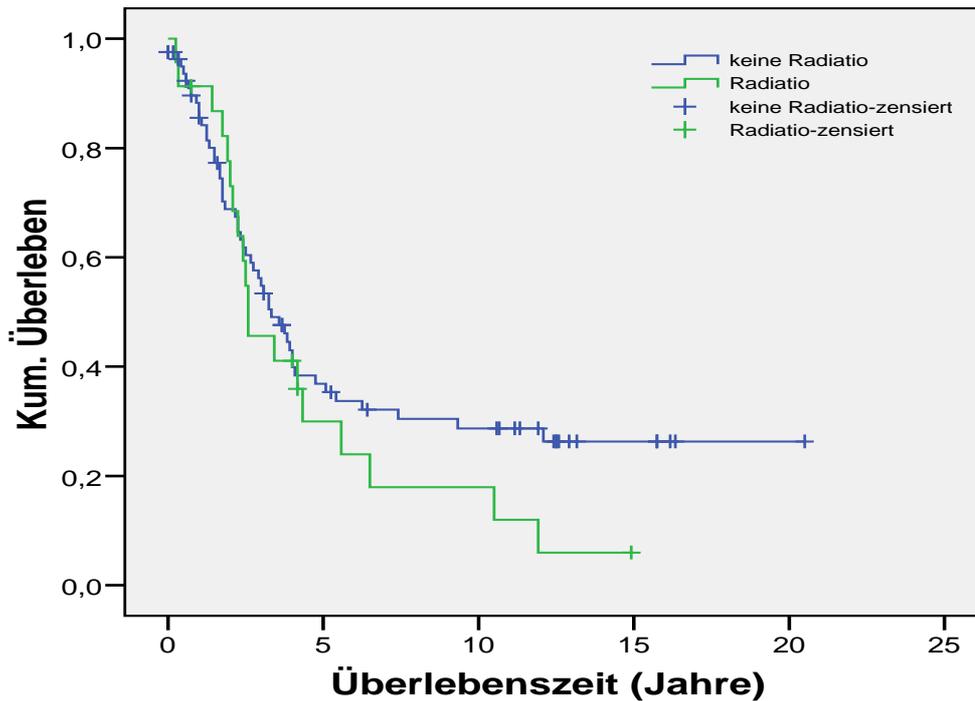


Abbildung 26: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Signifikanz (p) |
|-----------------------|-------------|----------------|-----------------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 1,042 | 1 | ,307 |

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen

Anmerkung: $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 77: Log-Rank-Tests bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit von der Durchführung einer Strahlentherapie (keine Strahlentherapie vs. Strahlentherapie).

| Strahlen- therapie | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|-----------------------|----------------|------|----------------------------|-----------------|----------|------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| | | | Keine Radiatio | 7,601 | | | ,976 | 5,688 |
| Radiatio | 4,597 | ,909 | 2,817 | 6,378 | 2,583 | ,582 | 1,443 | 3,723 |
| Gesamt | 7,007 | ,809 | 5,421 | 8,593 | 3,250 | ,511 | 2,248 | 4,252 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 78: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Durchführung einer Strahlentherapie.

| Strahlentherapie | Status | | | | Überlebenschance | | |
|------------------|--------|------------|------------|----------------|------------------|---------|---------|
| | Pat. | verstorben | lebend | aus-geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Ja | 23 | 19 (82,6%) | 4 (17,4%) | / | 86,7% | 41,1% | 24% |
| Nein | 81 | 51 (63%) | 27 (33,3%) | 3 (3,7%) | 85,5% | 53,4% | 35,3% |
| Gesamt | 104 | 70 (67,3%) | 34 (32,7%) | 3 (2,9%) | | | |

Anmerkung: Pat. = Patienten

Tabelle 79: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Durchführung einer Strahlentherapie.

Bezüglich der Rezidivfreiheit kann ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen gezeigt werden. Die mittlere Rezidivfreiheit beträgt je nachdem ob eine Radiatio erfolgt ist oder nicht 7,7 bzw. 13,5 Jahre. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Rezidivfreiheit ist in Tabelle 82 aufgeführt.

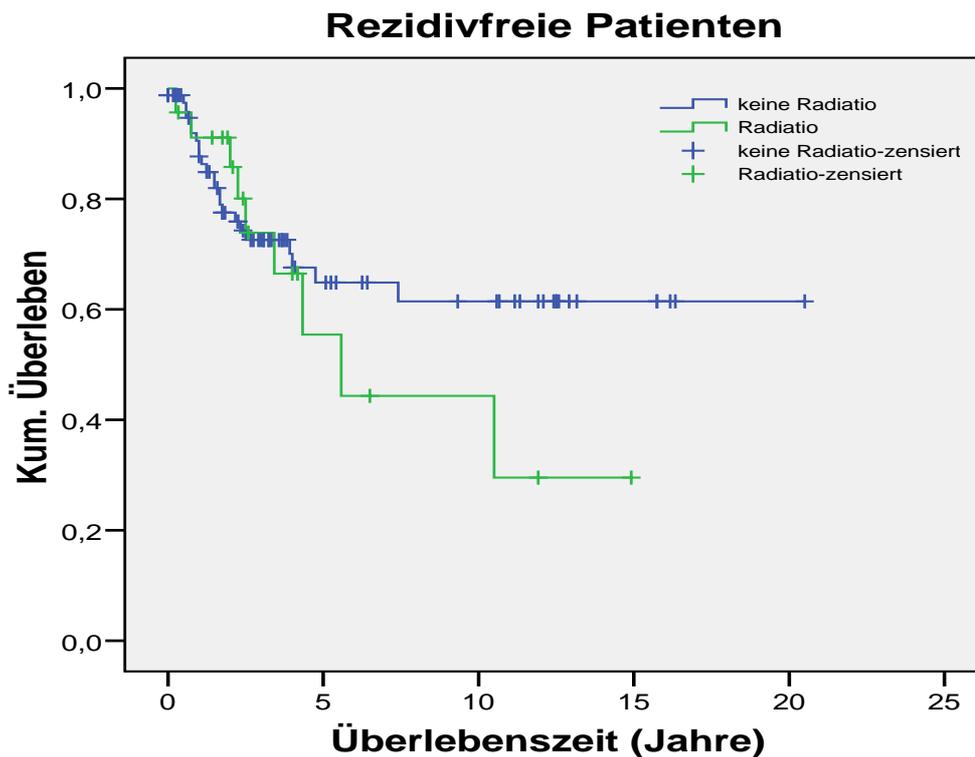


Abbildung 27: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Signifikanz (p) |
|-----------------------|-------------|----------------|-----------------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | ,536 | 1 | ,464 |

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen

Anmerkung: $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 80: Log-Rank-Tests bezüglich des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit von der Durchführung einer Strahlentherapie (keine Strahlentherapie vs. Strahlentherapie).

| Strahlen- therapie | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|-----------------------|----------------|-------|----------------------------|-----------------|----------|-------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Keine Radiatio | 13,525 | 1,204 | 11,165 | 15,884 | . | . | . | . |
| Radiatio | 7,744 | 1,558 | 4,692 | 10,797 | 5,583 | 1,686 | 2,280 | 8,887 |
| Gesamt | 12,722 | 1,102 | 10,562 | 14,883 | . | . | . | . |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 81: Mittelwerte und Mediane für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer Strahlentherapie.

| Strahlen- therapie | Status | | | Chance auf Rezidivfreiheit | | |
|-----------------------|--------|------------|--------------|----------------------------|---------|---------|
| | Pat. | Rezidiv | Kein Rezidiv | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Ja | 23 | 9 (39,1%) | 14 (60,9%) | 91,1% | 66,5% | 44,3% |
| Nein | 81 | 23 (28,4%) | 58 (71,6%) | 87,7% | 72,5% | 64,8% |
| Gesamt | 104 | 32 (30,8%) | 72 (69,2%) | | | |

Anmerkung: Pat. = Patienten

Tabelle 82: Rezidivstatus in Abhängigkeit von der Durchführung einer Strahlentherapie in Bezug auf die Zeit.

Wie an der obigen Abbildung 25 erkennbar ist, machen die Patienten mit palliativer und konsolidierender Strahlentherapie nur einen geringen Prozentsatz des Gesamtkollektivs aus. Die folgende Analyse bezieht sich aus diesem Grund nur auf adjuvant bestrahlte Patienten. Hierbei zeigen sich ein 1-Jahres-Überleben von 83,9%, ein 3-Jahres-Überleben von 44,7% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 29,8%. Das mittlere Überleben nach Schätzer beträgt 5 Jahre, mit einem Standardfehler von 1,1 (Tabellen 83 und 84).

Die Auswertung bezüglich der Chance auf Rezidivfreiheit ist den unten angeführten Tabellen 85 und 86 zu entnehmen. Die Kaplan-Meier-Kurve verzeichnet einen regelmäßigen Abfall des rezidivfreien Überlebens (Abb. 29).

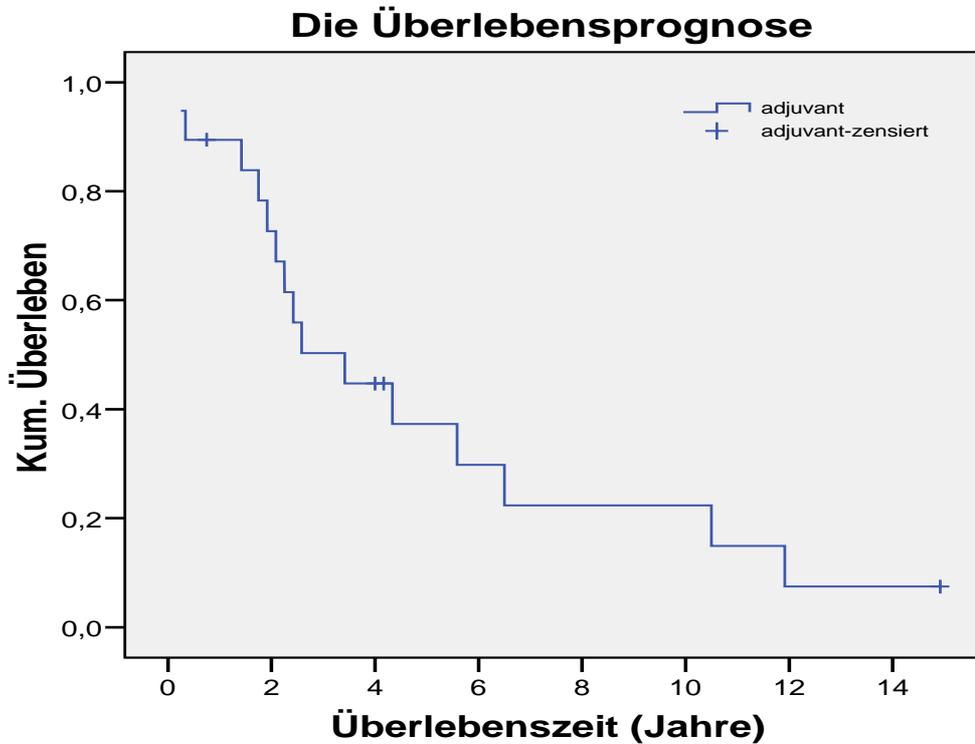


Abbildung 28: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer adjuvanten Strahlentherapie, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| Art der Strahlentherapie | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|--------------------------|----------------|-------|------------------------|--------------|----------|-------|------------------------|--------------|
| | Schätzer | SE | 95%-Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%-Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| | | | | | | | | |
| Adjuvant | 5,036 | 1,090 | 2,898 | 7,173 | 3,417 | 1,048 | 1,362 | 5,471 |
| Gesamt | 5,036 | 1,090 | 2,898 | 7,173 | 3,417 | 1,048 | 1,362 | 5,471 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 83: Mittelwerte und Mediane für das Überleben in Abhängigkeit von einer adjuvanten Strahlentherapie.

| Status | | | | | Überlebenschance | | |
|------------------|------|------------|-----------|----------------|------------------|---------|---------|
| Strahlentherapie | Pat. | verstorben | lebend | aus-geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Adjuvant | 19 | 15 (78,9%) | 4 (21,1%) | / | 83,9% | 44,7% | 29,8% |
| Gesamt | 19 | 15 (78,9%) | 4 (21,1%) | / | 83,9% | 44,7% | 29,8% |

Anmerkung: Pat. = Patienten

Tabelle 84: Überlebensraten in Abhängigkeit von einer adjuvanten Strahlentherapie in Bezug auf die Zeit.

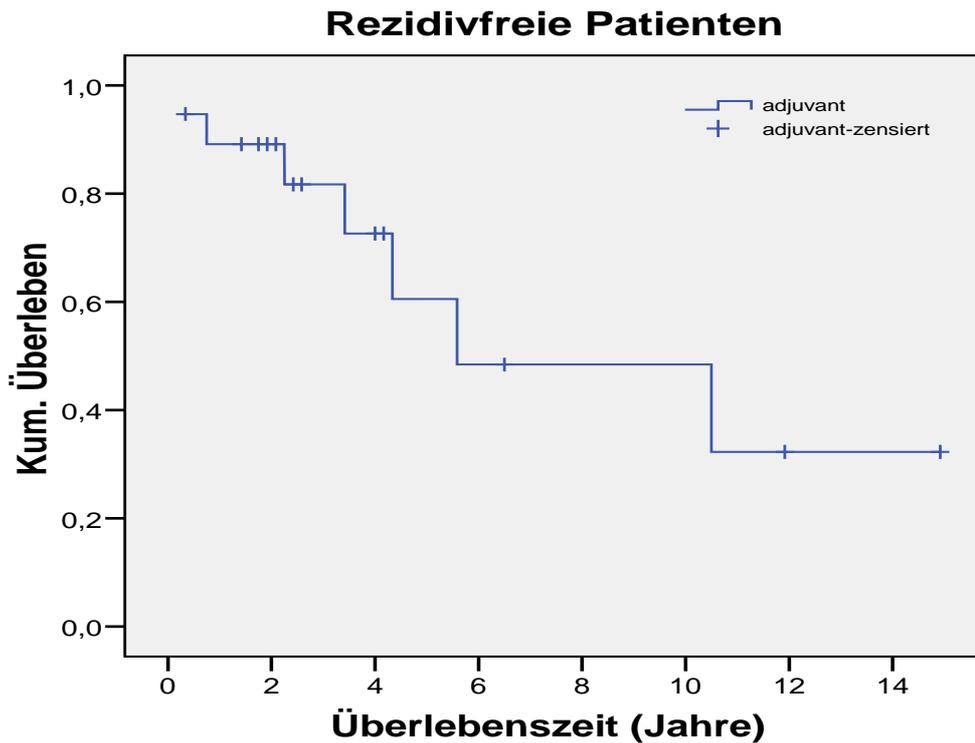


Abbildung 29: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von einer adjuvanten Strahlentherapie, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| Art der Strahlentherapie | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|--------------------------|----------------|-------|------------------------|--------------|----------|-------|------------------------|--------------|
| | Schätzer | SE | 95%-Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%-Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| | | | | | | | | |
| Adjuvant | 8,245 | 1,680 | 4,952 | 11,538 | 5,583 | 3,528 | ,000 | 12,499 |
| Gesamt | 8,245 | 1,680 | 4,952 | 11,538 | 5,583 | 3,528 | ,000 | 12,499 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 85: Mittelwerte und Mediane für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von einer adjuvanten Strahlentherapie.

| Status | | | | Chance auf Rezidivfreiheit | | |
|------------------|------|-----------|--------------|----------------------------|---------|---------|
| Strahlentherapie | Pat. | Rezidiv | Kein Rezidiv | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Adjuvant | 19 | 7 (36,8%) | 12 (63,2%) | 89,2% | 72,7% | 48,4% |
| Gesamt | 19 | 7 (36,8%) | 12 (63,2%) | 89,2% | 72,7% | 48,4% |

Anmerkung: Pat. = Patienten

Tabelle 86: Rezidivstatus in Abhängigkeit von einer adjuvanten Strahlentherapie in Bezug auf die Zeit.

3.4 Überleben in Abhängigkeit von der Resektionsgrenze

Die Resektionsweite, die sich, wie bereits beschrieben, in intraläsional, marginal, weit und radikal unterteilen lässt, wurde in folgender Häufigkeit im UKE durchgeführt. Der überwiegende Teil der Tumorentfernung erfolgte mittels radikaler Resektion (52,4%), resultierend in der statistisch besten Prognose für den Patienten. An zweiter Stelle mit 23,3% wurden weite Resektionen durchgeführt. Marginale und intraläsionale Resektionen treten mit 11,7% und 12,6% somit in den Hintergrund (Tabelle 87).

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|---------|---------------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | Intraläsional | 13 | 12,5 | 12,6 | 12,6 |
| | Marginal | 12 | 11,5 | 11,7 | 24,3 |
| | Weit | 24 | 23,1 | 23,3 | 47,6 |
| | Radikal | 54 | 51,9 | 52,4 | 100,0 |
| | Gesamt | 103 | 99,0 | 100,0 | |
| Fehlend | System | 1 | 1,0 | | |
| Gesamt | | 104 | 100,0 | | |

Tabelle 87: Übersicht und Häufigkeit der intraoperativ eingehaltenen Resektionsgrenzen bei im UKE durchgeführten Operationen.

Aus der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier resultiert ein deutlicher Unterschied der verschiedenen Gruppen. Das beste Überleben zeigen wie erwartet Patienten, bei denen eine radikale Resektion durchgeführt wurde, dicht gefolgt von der Gruppe der weiten Resektionen. Das 1-, 3- und 5-Jahres-

Überleben ist in Tabelle 90 dargestellt. Diese beiden Gruppen weisen im Log-Rank-Test keinen signifikanten Unterschied im Überleben auf ($p=0,673$). Die Überlebenskurven verlaufen nahezu parallel. Auch intraläsionale vs. marginale Resektionsgrenzen zeigen keine Signifikanz ($p=0,069$). Auch hier verlaufen die Kaplan-Meier-Kurven dicht beieinander. Patienten mit radikaler sowie weiter Resektionsgrenze zeichnen sich durch signifikant bessere Überlebenschancen aus als Patienten mit marginaler oder intraläsionaler Grenze ($p<0,05$, Tabelle 88).

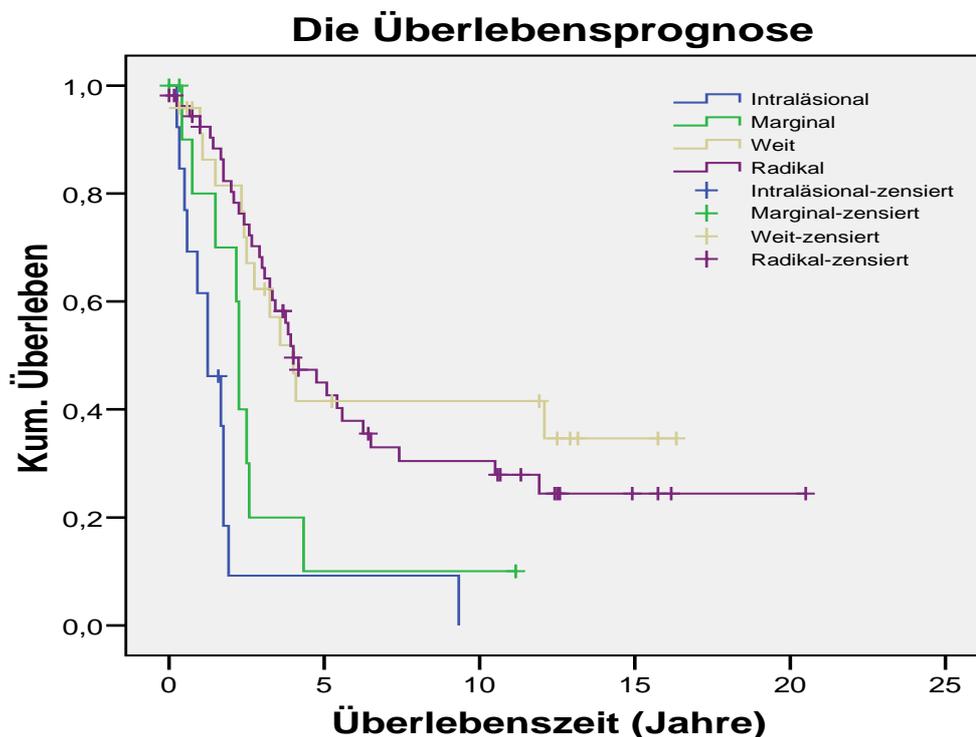


Abbildung 30: Überleben in Abhängigkeit von der Resektionsgrenze, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| Vergleichsgruppen | Log-Rank-Test |
|--------------------------|-------------------------------|
| Intraläsional – Marginal | Chi-Quadrat=3,298; $p=0,069$ |
| Intraläsional – Weit | Chi-Quadrat=14,172; $p=0,000$ |
| Intraläsional – Radikal | Chi-Quadrat=21,219; $p=0,000$ |
| Marginal – Weit | Chi-Quadrat=4,602; $p=0,032$ |
| Marginal – Radikal | Chi-Quadrat=5,561; $p=0,018$ |
| Weit – Radikal | Chi-Quadrat=0,178; $p=0,673$ |

Anmerkung: $p<0,05$ = signifikant

Tabelle 88: Log-Rank-Tests bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit der Resektionsgrenze.

| Resektionsgrenze | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|------------------|----------------|-------|------------------------|--------------|----------|------|------------------------|--------------|
| | Schätzer | SE | 95%-Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%-Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Intraläsional | 1,906 | ,754 | ,428 | 3,384 | 1,250 | ,421 | ,424 | 2,076 |
| Marginal | 2,992 | ,920 | 1,188 | 4,796 | 2,250 | ,065 | 2,123 | 2,377 |
| Weit | 7,914 | 1,482 | 5,008 | 10,820 | 4,000 | ,594 | 2,835 | 5,165 |
| Radikal | 7,966 | 1,125 | 5,760 | 10,172 | 4,000 | ,645 | 2,737 | 5,263 |
| Gesamt | 7,064 | ,816 | 5,465 | 8,663 | 3,250 | ,505 | 2,260 | 4,240 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 89: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Resektionsgrenze.

| Resektionsgrenze | Status | | | | Überlebenschance | | |
|------------------|--------|------------|------------|----------------|------------------|---------|---------|
| | Pat. | verstorben | lebend | aus-geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Intraläsional | 13 | 12 (92,3%) | 1 (7,7%) | / | 61,5% | / | / |
| Marginal | 12 | 9 (75%) | 2 (16,7%) | 1 (8,3%) | 70% | 10% | / |
| Weit | 24 | 13 (54,2%) | 11 (45,8%) | / | 86,3% | 62,3% | 41,5% |
| Radikal | 54 | 35 (64,8%) | 17 (31,5%) | 2 (3,7%) | 92,3% | 64,2% | 42,6% |
| Gesamt | 103 | 69 (67%) | 31 (30,1%) | 3 (2,9%) | | | |

Anmerkung: Pat. = Patienten

Tabelle 90: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Resektionsgrenze.

3.5 Prognostische Relevanz des Residualtumors R0 vs. R1/R2 auf das Überleben

Das Kollektiv zur Untersuchung der prognostischen Relevanz des Residualtumors setzt sich aus im Folgenden genannten Patienten zusammen. Insgesamt wurde bei 103 Patienten eine Resektion des Tumors durchgeführt. Ein Patient erhielt aufgrund einer inoperablen Situation keine Resektion, sodass er nicht in die Berechnung einbezogen wurde.

Von den 103 Patienten konnte bei 74% eine R0-Resektion, also eine Entfernung des Tumors im Gesunden erfolgen. 13 Patienten (12,5%) zeigten eine mikroskopische Ausbreitung des Tumors ins umliegende Gewebe, was

einer R1-Resektion entspricht, und weitere 13 Patienten (12,5%) eine makroskopische Ausbreitung (R2-Situation).

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|----------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | R0 | 77 | 74,0 | 74,0 | 74,0 |
| | R1 | 13 | 12,5 | 12,5 | 86,5 |
| | R2 | 13 | 12,5 | 12,5 | 99,0 |
| | Keine OP | 1 | 1,0 | 1,0 | 100,0 |
| | Gesamt | 104 | 100,0 | 100,0 | |

Tabelle 91: Übersicht R0 vs. R1/R2 resezierte Patienten.

Abbildung 31 veranschaulicht, welche Bedeutung der R0-Resektion im Hinblick auf das Überleben zukommt. Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied der Überlebenskurven, welcher sich statistisch mittels Log-Rank-Test belegen lässt. Die Gruppe R0 unterscheidet sich mit einem $p=0,003$ bzw. $p=0,000$ hochsignifikant von den Gruppen R1 und R2, sodass die Nullhypothese („kein Unterschied“) verworfen werden kann. Die beiden Gruppen R1 und R2 zeigen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,103$). Ob der Tumor mikroskopisch oder makroskopisch sichtbar ist, spielt demnach keine Rolle für das Überleben.

Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben von R₀-resezierten Patienten liegt bei 93,3%, 64,6% und 43%.

Die Überlebensprognose

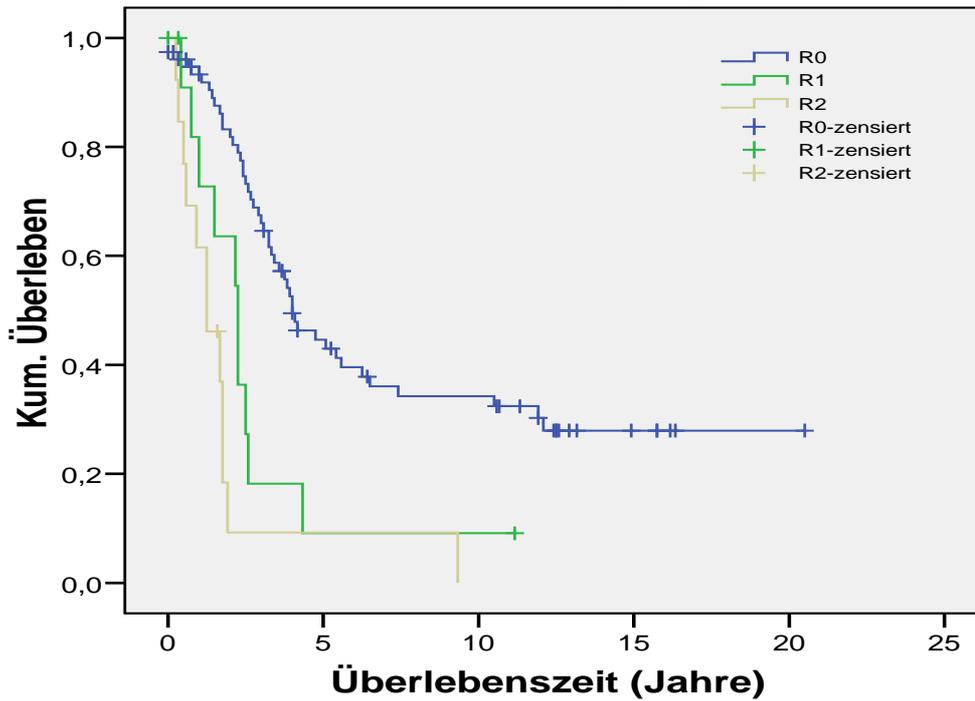


Abbildung 31: Überleben in Abhängigkeit des Residualtumors R0 vs. R1/R2, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| Vergleichsgruppen | Log-Rank-Test |
|-------------------|-----------------------------|
| R0 - R1 | Chi-Quadrat=8,772; p=0,003 |
| R0 - R2 | Chi-Quadrat=26,045; p=0,000 |
| R1 - R2 | Chi-Quadrat=2,655; p=0,103 |

Anmerkung: $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 92: Log-Rank-Tests bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit vom Residualtumor (R-Klassifikation).

| Resektions- status | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|-----------------------|----------------|------|----------------------------|-----------------|----------|------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| R0 | 8,499 | ,987 | 6,564 | 10,433 | 4,000 | ,548 | 2,925 | 5,075 |
| R1 | 2,811 | ,854 | 1,136 | 4,485 | 2,250 | ,399 | 1,468 | 3,032 |
| R2 | 1,906 | ,754 | ,428 | 3,384 | 1,250 | ,421 | ,424 | 2,076 |
| Gesamt | 7,064 | ,816 | 5,465 | 8,663 | 3,250 | ,505 | 2,260 | 4,240 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 93: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit eines Lokalrezidives, sortiert nach Ort der Resektion.

| Resektions- status | Status | | | | Überlebenschance | | |
|-----------------------|--------|------------|------------|--------------------|------------------|---------|---------|
| | Pat. | verstorben | lebend | aus- geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| R0 | 77 | 47 (61%) | 28 (36,4%) | 2 (2,6%) | 93,3% | 64,6% | 43% |
| R1 | 13 | 10 (76,9%) | 2 (15,4%) | 1 (7,7%) | 63,6% | 9,1% | 9,1% |
| R2 | 13 | 12 (92,3%) | 1 (7,7%) | / | 61,5% | / | / |
| Gesamt | 103 | 69 (67%) | 31 (30,1%) | 3 (2,9%) | | | |

Anmerkung: Pat. = Patienten

Tabelle 94: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Residualtumor (R-Klassifikation).

3.6 Operationsletalität

Die Operationsletalität ist definiert als die Letalität innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ. Sie beträgt für das Gesamtkollektiv (N=104) 1,4%, was einem einzigen Patienten entspricht. Bei diesem Patienten wurde als primäre Therapie eine R0–Resektion im Sinne einer weiten Resektion durchgeführt. Es handelte sich um ein Stadium IIa (T2b, N0, M0, G2).

3.7 Weitere prognostische Faktoren in Bezug auf das Überleben

3.7.1 Alter

Die Altersverteilung der Patienten wurde bereits unter Punkt 3.1 erläutert, wo eine Einteilung in vier Altersklassen erfolgte. Mittels Log-Rank-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt werden, da sämtliche p-Werte $>0,05$ ausfielen (Tabelle 95). Somit konnte statistisch nachgewiesen werden, dass das Alter keinen Einfluss auf das Überleben hat. Abbildung 32 zeigt den relativ eng beieinander liegenden Verlauf aller vier Kurven. Die Überlebenschancen, bezogen auf die verschiedenen Altersgruppen, sind in Tabelle 97 dargestellt.

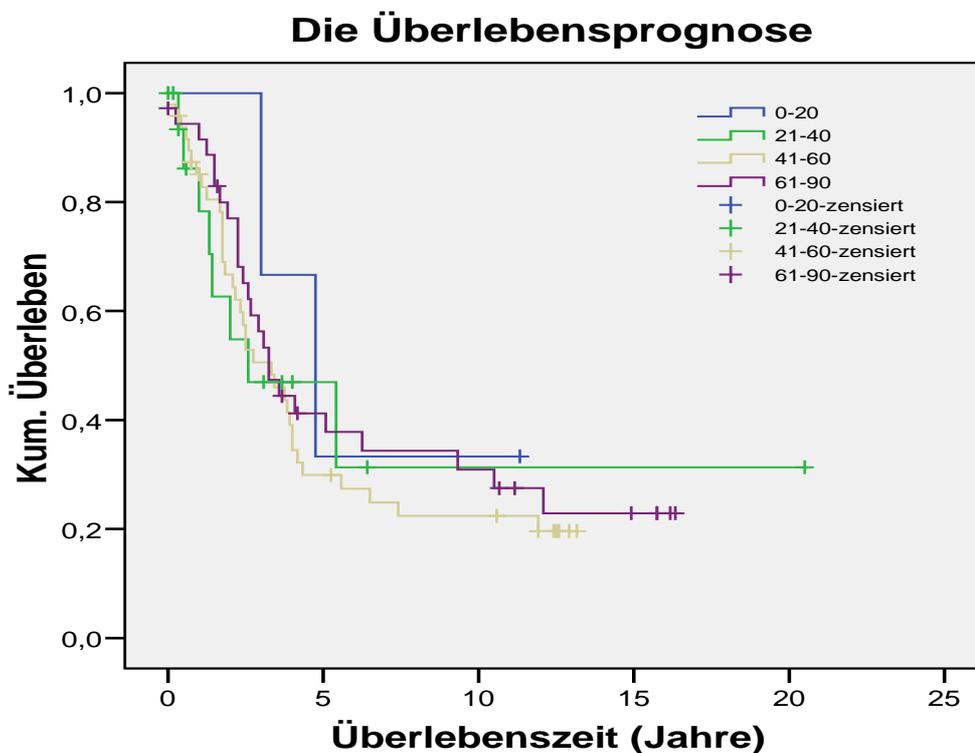


Abbildung 32: Überleben in Abhängigkeit von der Altersverteilung, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| Vergleichsgruppen | Log-Rank-Test |
|---------------------|----------------------------|
| 0-20 J. - 21-40 J. | Chi-Quadrat=0,195; p=0,659 |
| 0-20 J. - 41-60 J. | Chi-Quadrat=0,526; p=0,468 |
| 0-20 J. - 61-90 J. | Chi-Quadrat=0,187; p=0,665 |
| 21-40 J. - 41-60 J. | Chi-Quadrat=0,030; p=0,863 |
| 21-40 J. - 61-90 J. | Chi-Quadrat=;0,083 p=0,773 |
| 41-60 J. - 61-90 J. | Chi-Quadrat=0,463; p=0,496 |

Anmerkung: J. = Jahre, $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 95: Log-Rank-Tests bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit des Alters.

| Alters- verteilung | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|-----------------------|----------------|-------|----------------------------|-----------------|----------|-------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| | | | 0-20 | 6,361 | | | 2,071 | 2,301 |
| 21-40 | 7,982 | 2,749 | 2,593 | 13,370 | 2,583 | 1,769 | ,000 | 6,051 |
| 41-60 | 4,959 | ,697 | 3,593 | 6,325 | 3,333 | ,728 | 1,906 | 4,760 |
| 61-90 | 6,665 | 1,050 | 4,607 | 8,722 | 3,250 | ,482 | 2,306 | 4,194 |
| Gesamt | 7,007 | ,809 | 5,421 | 8,593 | 3,250 | ,511 | 2,248 | 4,252 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 96: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation im UKE.

| Alter | Status | | | | Überlebenschance | | |
|----------|-----------|------------|------------|--------------------|------------------|---------|---------|
| | Patienten | verstorben | lebend | aus- geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| 0-20 J. | 3 | 2 (66,7%) | 1 (33,3%) | / | 100% | 66% | 33,3% |
| 21-40 J. | 17 | 8 (47,1%) | 7 (41,2%) | 2 (11,8%) | 70,5% | 47% | 31,3% |
| 41-60 J. | 48 | 35 (72,9%) | 13 (27,1%) | / | 85,1% | 48,3% | 29,9% |
| 61-90 J. | 36 | 25 (69,4%) | 10 (27,8%) | 1 (2,8%) | 88,6% | 53,3% | 37,8% |
| Gesamt | 104 | 70 (66,3%) | 31 (29,8%) | 3 (2,9%) | | | |

Anmerkung: J. = Jahre

Tabelle 97: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation im UKE.

3.7.2 Geschlecht

In Abbildung 33 erfolgt eine geschlechtsspezifische Aufteilung der Überlebensverteilungen. Der Log-Rank-Test zeigt an, dass es keinen signifikanten Unterschied der Überlebenszeit zwischen Frauen und Männern gibt ($p=0,709$). Das geschlechtsspezifische Langzeitüberleben nach 1, 3 und 5 Jahren zeigt Tabelle 100.

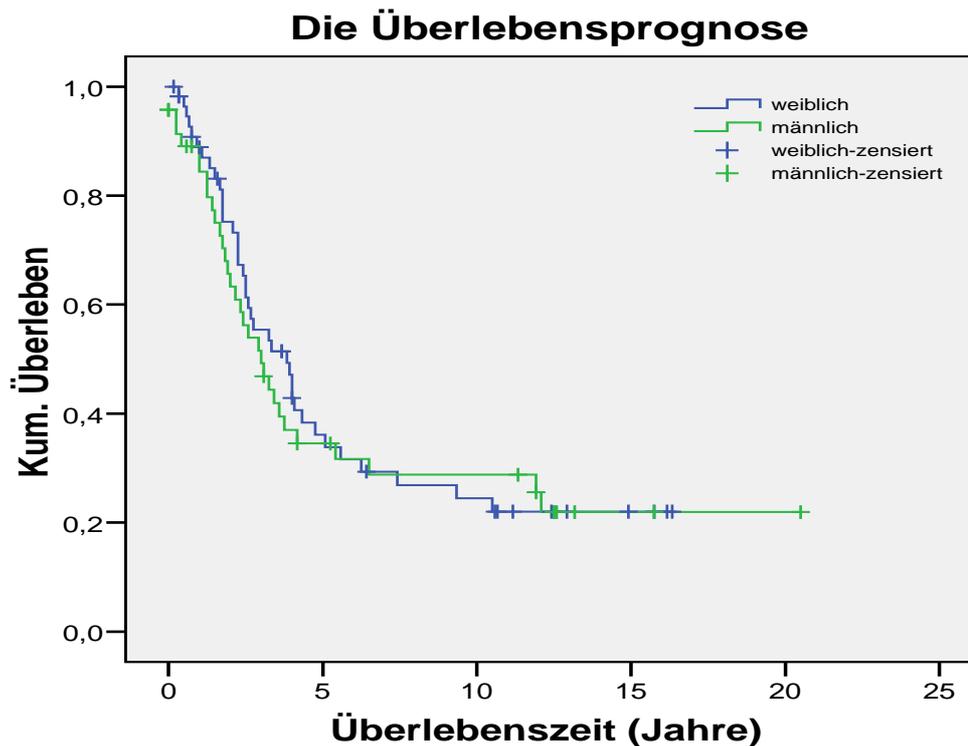


Abbildung 33: Überlebensverläufe unterteilt nach Geschlecht, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Signifikanz (p) |
|-----------------------|-------------|----------------|-----------------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | ,139 | 1 | ,709 |

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen

Anmerkung: $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 98: Log-Rank-Tests bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit des Geschlechts (weiblich vs. männlich).

| Geschlecht | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|------------|----------------|-------|----------------------------|-----------------|----------|------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Weiblich | 6,169 | ,839 | 4,525 | 7,812 | 3,833 | ,700 | 2,460 | 5,206 |
| Männlich | 6,952 | 1,216 | 4,568 | 9,336 | 3,000 | ,536 | 1,948 | 4,052 |
| Gesamt | 7,007 | ,809 | 5,421 | 8,593 | 3,250 | ,511 | 2,248 | 4,252 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 99: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Geschlechterverteilung.

| Geschlecht | Status | | | | Überlebenschance | | |
|------------|--------|------------|------------|--------------------|------------------|---------|---------|
| | Pat. | verstorben | lebend | aus- geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Männlich | 47 | 32 (68,1%) | 14 (29,9%) | 1 (2,1%) | 84,4% | 46,9% | 34,5% |
| Weiblich | 57 | 38 (66,7%) | 17 (29,8%) | 2 (3,5%) | 87% | 53,4% | 33,8% |
| Gesamt | 104 | 70 (69,2%) | 31 (29,8%) | 3 (2,9%) | | | |

Anmerkung: Pat. = Patienten

Tabelle 100: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Geschlecht.

3.7.3 TNM-Stadium

T = Größe und Invasionstiefe des Primarius

Die Einteilung und Häufigkeit der Tumorgrößen ist in Abbildung 12 unter Punkt 3.3.1 ersichtlich. Bei 41 Patienten (39,4%) war die Größe von 5 cm noch nicht überschritten, sodass sie in der TNM-Klassifikation der UICC dem Stadium T1a oder 2a (je nach Tiefe des Tumors) zugeordnet werden konnten.

Unter Verwendung der oben genannten Größeneinteilung zeigt sich beim Test auf Gleichheit bei Tumoren bis 5 cm ein signifikanter Unterschied zu Tumoren größeren Durchmessers. Lediglich die Tumoren der Größe >10-15 cm stellen eine Ausnahme dar. Hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Tumoren dieser Größe und Tumoren der Größe 0-5 cm bewiesen werden ($p=0,068\%$). Die weiteren p-Werte sind Tabelle 101 zu entnehmen. Alle weiteren Größenunterschiede haben statistisch gesehen keinen relevanten Einfluss auf das Überleben.

Die Überlebensprognose

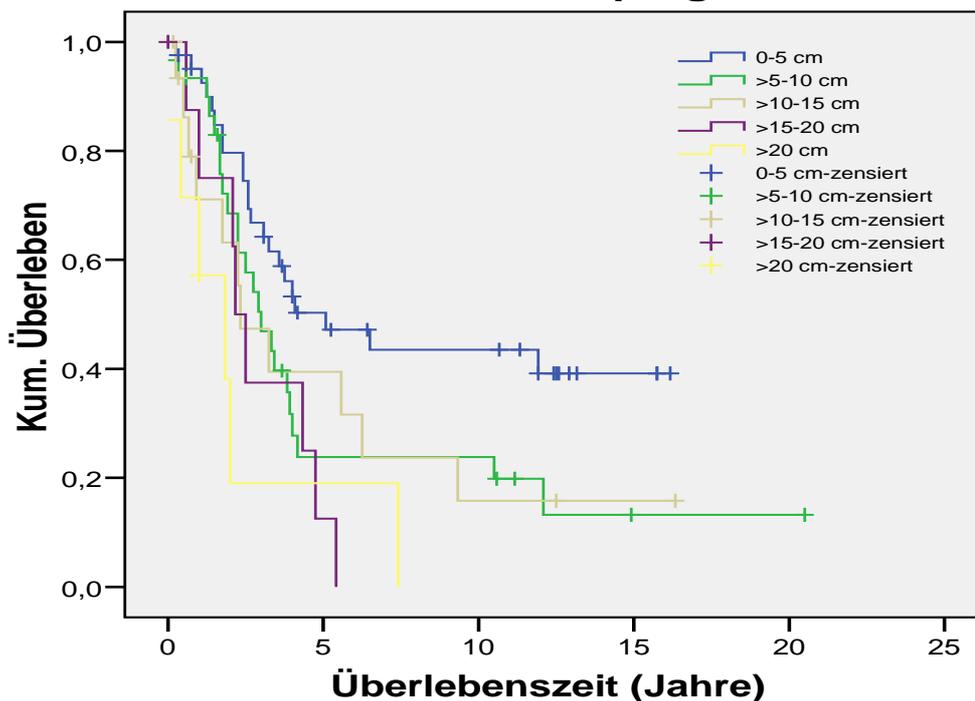


Abbildung 34: Überleben in Abhängigkeit der initialen Tumorgöße, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| Vergleichsgruppen | Log-Rank-Test |
|---------------------|----------------------------|
| 0-5 - >5-10 m | Chi-Quadrat=4,436; p=0,035 |
| 0-5 - >10-15 cm | Chi-Quadrat=3,324; p=0,068 |
| 0-5 - >15-20 cm | Chi-Quadrat=6,287; p=0,012 |
| 0-5 - >20 cm | Chi-Quadrat=9,695; p=0,002 |
| >5-10 - >10-15 cm | Chi-Quadrat=0,16; p=0,899 |
| >5-10 - >15-20 cm | Chi-Quadrat=0,719; p=0,396 |
| >5-10 - >20 cm | Chi-Quadrat=3,713; p=0,054 |
| >10-15 - > 15-20 cm | Chi-Quadrat=1,309; p=0,253 |
| >10-15 - >20 cm | Chi-Quadrat=1,586; p=0,208 |
| >15-20 - >20 cm | Chi-Quadrat=0,206; p=0,650 |

Anmerkung: $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 101: Log-Rank-Tests bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit des Prognosefaktors initiale Tumorgöße.

Da nach der T-Klassifikation die Einteilung der Tumoren in größer als 5 cm und kleiner als 5 cm sowie nach der Invasionstiefe erfolgt, wurde in einem weiteren Schritt der Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und dem Überleben

verifiziert. Tabelle 103 enthält Angaben über das in die Berechnung eingeschlossene Patientenkollektiv. Statistisch gesehen ist ein signifikant besseres Überleben der Patienten im Stadium T1 zu erwarten, was sich in der vorliegenden Arbeit bestätigen lässt ($p=0,005$). Dieses Ergebnis spiegelt sich in Abbildung 35 wider. Die Überlebenskurven weichen deutlich voneinander ab. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben der Patienten im Stadium T1 beträgt 88,9%, 65,9% und 49,9%. Innerhalb der Untergruppen der T-Stadien (T1a/b und T2a/b) konnte kein statistisch wirksamer Unterschied nachgewiesen werden. Sämtliche Tests auf Gleichheit erwiesen sich als nicht signifikant ($p>0,05$) (Tabelle 104).

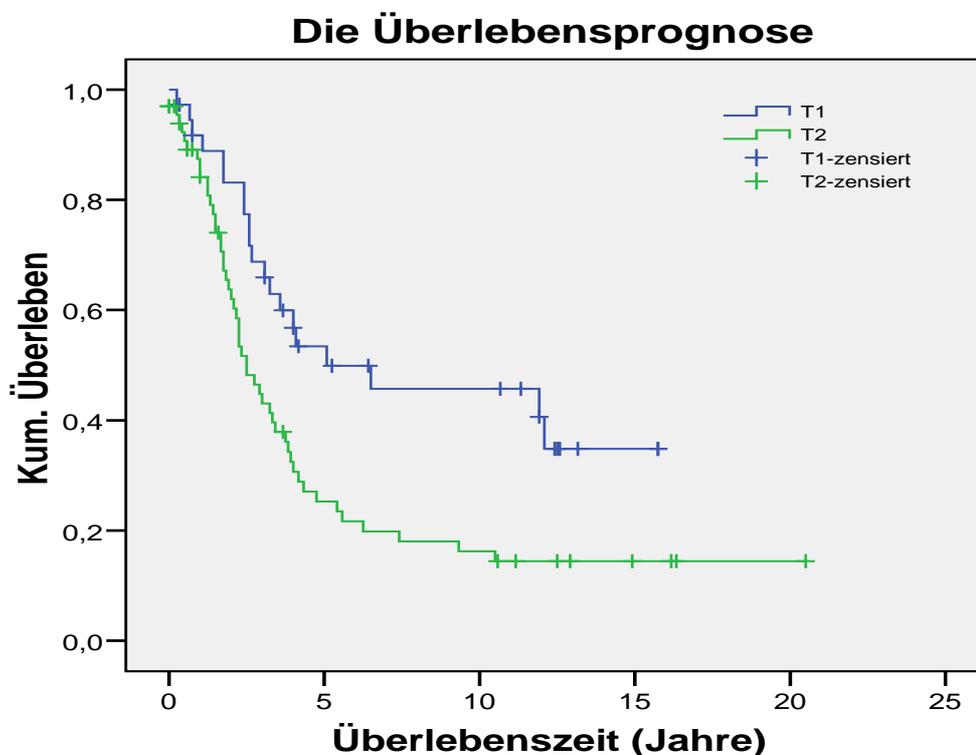


Abbildung 35: Überleben in Abhängigkeit des T-Stadiums, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| T-Stadium | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|-----------|----------------|-------|----------------------------|-----------------|----------|-------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| T1 | 8,342 | 1,098 | 6,191 | 10,494 | 5,083 | 4,281 | ,000 | 13,474 |
| T2 | 5,355 | ,865 | 3,660 | 7,050 | 2,500 | ,354 | 1,806 | 3,194 |
| Gesamt | 7,007 | ,809 | 5,421 | 8,593 | 3,250 | ,511 | 2,248 | 4,252 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 102: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom T-Stadium.

| T-Stadium | Status | | | | Überlebenschance | | |
|-----------|--------|------------|------------|--------------------|------------------|---------|---------|
| | Pat. | verstorben | lebend | aus- geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| T1 | 37 | 20 (54,1%) | 16 (43,2%) | 1 (2,7%) | 88,9% | 65,9% | 49,9% |
| T2 | 67 | 50 (74,6%) | 15 (22,4%) | 2 (3%) | 84,2% | 41,3% | 23,5% |
| Gesamt | 104 | 70 (67,3%) | 31 (29,8%) | 3 (2,9%) | | | |

Anmerkung: Pat. = Patienten

Tabelle 103: Überlebensraten in Abhängigkeit des T-Stadiums.

| Vergleichsgruppen | Log-Rank-Test |
|-------------------|-----------------------------|
| T1 – T2 | Chi-Quadrat=7,917,; p=0,005 |
| T1a – T1b | Chi-Quadrat=0,001; p=0,975 |
| T2a – T2b | Chi-Quadrat=2,037; p=0,153 |

Anmerkung: p<0,05 = signifikant

Tabelle 104: Log-Rank-Tests bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit des T-Stadiums.

| T-Stadium | Status | | | | Überlebenschance | | |
|-----------|-----------|------------|------------|--------------------|------------------|---------|---------|
| | Patienten | verstorben | lebend | aus- geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| T1a | 14 | 7 (50%) | 7 (50%) | / | 92,3% | 61,5% | 51,3% |
| T1b | 23 | 13 (56,5%) | 9 (39,1%) | 1 (4,3%) | 77,8% | 64,1% | 49,4% |
| T2a | 8 | 5 (62,5%) | 3 (37,5%) | / | 75% | 62,5% | 31,3% |
| T2b | 59 | 45 (76,3%) | 12 (20,3%) | 2 (3,4%) | 83,6% | 36% | 20% |
| Gesamt | 104 | 70 (67,3%) | 34 (32,7%) | 3 (2,9%) | | | |

Tabelle 105: Überlebensraten in Abhängigkeit des T-Stadiums, eingeteilt in Untergruppen.

N = Lymphknotenstatus des Primarius

Als weiterer prognostischer Faktor zählt der Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose. In diese Studie wurden lediglich Patienten mit eindeutigem N-Status einbezogen. Das entspricht einer Anzahl von 93 Patienten (89,4%). 11 Patienten (10,6%) wurden als Nx (Lymphknotenstatus nicht sicher beurteilbar) eingestuft. Mittels Log-Rank-Test konnte kein Unterschied zwischen Patienten mit N0- bzw. N1-Situation festgestellt werden ($p=0,068$). Das Bestehen von Lymphknotenmetastasen hat hiernach keine Relevanz in Bezug auf das Langzeitüberleben (Abbildung 36, Tabelle 109).

| pN | Gesamtzahl | | Zensiert | |
|--------|------------|---------|----------|---------|
| | N | Prozent | N | Prozent |
| N0 | 79 | 50 | 29 | 36,7% |
| N1 | 14 | 11 | 3 | 21,4% |
| Nx | 11 | 9 | 2 | 18,2% |
| Gesamt | 104 | 70 | 34 | 32,7% |

Anmerkung: pN = pathologisch gesicherter Lymphknotenstatus, N = Anzahl der jeweiligen Patienten

Tabelle 106: Übersicht Lymphknotenstatus des Gesamtkollektivs, eingeteilt in Stadien.

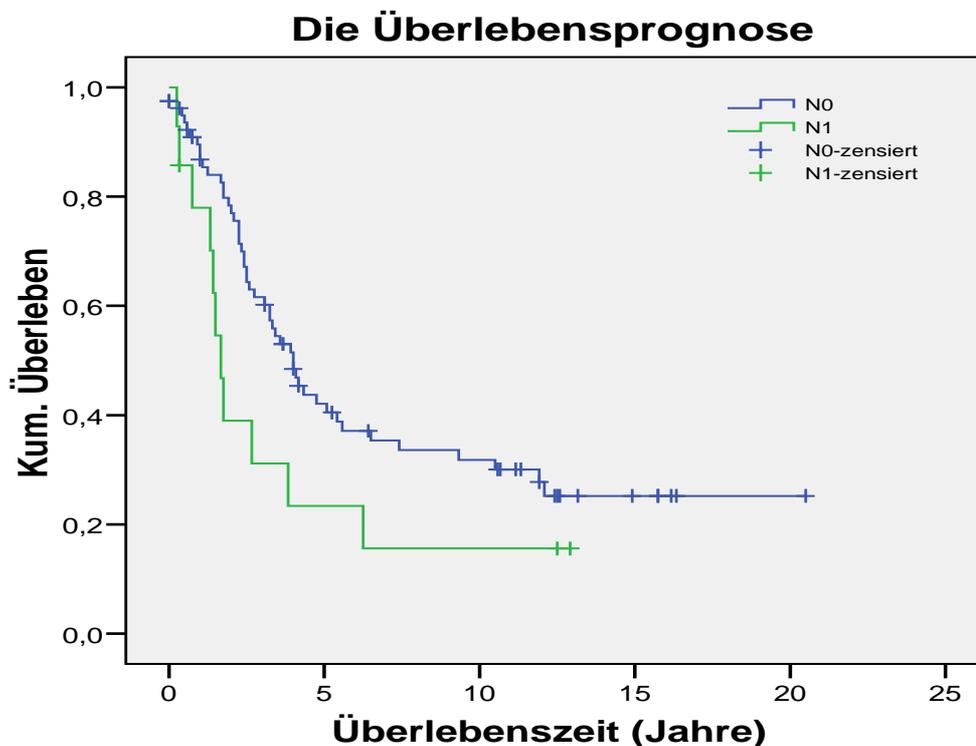


Abbildung 36: Überleben in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Signifikanz (p) |
|-----------------------|-------------|----------------|-----------------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 3,333 | 1 | ,068 |

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen

Anmerkung: $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 107: Log-Rank-Test bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (N0 vs. N1).

| N-Status | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|----------|----------------|-------|----------------------------|-----------------|----------|------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| | | | N0 | 7,952 | | | ,965 | 6,061 |
| N1 | 3,704 | 1,179 | 1,393 | 6,015 | 1,667 | ,197 | 1,280 | 2,054 |
| Gesamt | 7,502 | ,877 | 5,783 | 9,221 | 3,583 | ,447 | 2,708 | 4,459 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler, N-Status = Lymphknotenstatus

Tabelle 108: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus.

| N-Status | Status | | | | Überlebenschance | | |
|----------|--------|------------|------------|--------------------|------------------|---------|---------|
| | Pat. | verstorben | lebend | aus- geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| N0 | 79 | 50 (63,3%) | 27 (34,2%) | 2 (2,5%) | 86,7% | 60,2% | 40,5% |
| N1 | 14 | 11 (78,6%) | 3 (21,4%) | / | 84,2% | 41,3% | 23,5% |
| Gesamt | 93 | 61 (65,6%) | 32 (34,4%) | 2 (2,2%) | | | |

Anmerkung: N-Status = Lymphknotenstatus, Pat. = Patienten

Tabelle 109: Überlebensraten in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus, gruppiert nach N-Stadium des Primarius (eingeschlossen sind nur die Patienten, die im UKE reseziert wurden, ausgenommen Nx).

M = Fernmetastasenstatus des Primarius

Dem dritten Punkt der TNM-Klassifikation, dem Metastasierungsstatus, kommt die wohl größte Bedeutung im Hinblick auf das Langzeitüberleben zu. Eingeschlossen in die Analyse sind insgesamt 100 Patienten, was 96,2% des Gesamtkollektivs (N=104) entspricht. Hiervon waren 75 Patienten (75%) frei von Fernmetastasen (M0), bei 25 Patienten (25%) konnte bei Erstdiagnose

bereits eine Metastasierung festgestellt werden (M1). 4 Patienten (3,8% des Gesamtkollektivs, siehe Tabelle 110) konnten hinsichtlich ihres Metastasierungsstatus nicht beurteilt werden.

Anhand der Überlebensanalyse und des Log-Rank-Tests ($p=0,000$) konnte ein eindeutiger Unterschied im Überleben der beiden Patientengruppen dargestellt werden (Abbildung 37). Die Überlebensraten sind in Tabelle 113 ersichtlich. Während die Überlebenskurven nach einem Jahr noch relativ dicht beieinander liegen, nimmt die Anzahl der Überlebenden der Gruppe M1 nach 3 Jahren so drastisch ab, dass nach 5 Jahren kein Patient mehr am Leben ist.

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|--------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | M0 | 75 | 72,1 | 72,1 | 72,1 |
| | M1 | 25 | 24,0 | 24,0 | 96,2 |
| | Mx | 4 | 3,8 | 3,8 | 100,0 |
| | Gesamt | 104 | 100,0 | 100,0 | |

Tabelle 110: Übersicht Fernmetastasierung des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, eingeteilt in Stadien.

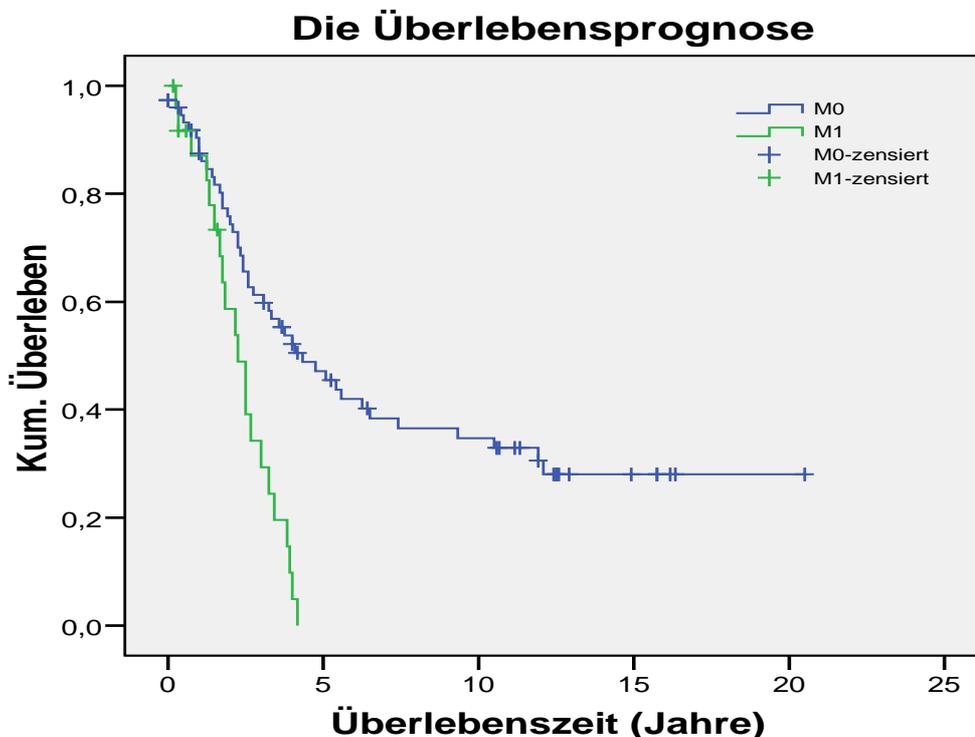


Abbildung 37: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Auftretens von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Signifikanz (p) |
|-----------------------|-------------|----------------|-----------------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 15,901 | 1 | ,000 |

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen

Anmerkung: $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 111: Log-Rank-Test bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit vom Metastasierungsstatus zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (M0 vs. M1).

| pM | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|--------|----------------|-------|----------------------------|-----------------|----------|------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| M0 | 8,464 | 1,011 | 6,482 | 10,446 | 4,333 | ,966 | 2,440 | 6,226 |
| M1 | 2,344 | ,251 | 1,853 | 2,835 | 2,250 | ,371 | 1,522 | 2,978 |
| Gesamt | 7,010 | ,824 | 5,395 | 8,625 | 3,333 | ,535 | 2,285 | 4,382 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler, pM = pathologisch gesicherter Metastasenstatus

Tabelle 112: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom M-Status zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

| M- Status | Status | | | | Überlebenschance | | |
|--------------|-----------|------------|----------|--------------------|------------------|---------|---------|
| | Patienten | verstorben | lebend | aus- geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| M0 | 75 | 46 (61,3%) | 27 (36%) | 2 (2,7%) | 87,5% | 59,8% | 45,5% |
| M1 | 25 | 21 (84%) | 3 (12%) | 1 (4%) | 82,5% | 24,4% | / |
| Gesamt | 100 | 67 (67%) | 30 (30%) | 3 (3%) | | | |

Anmerkung: M-Status = Metastasenstatus

Tabelle 113: Überlebensraten in Abhängigkeit des Fernmetastasenstatus zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, gruppiert nach M-Stadium des Primarius (eingeschlossen sind nur die Patienten, die im UKE reseziert wurden, ausgenommen Stadium Mx).

Von den oben genannten 75 Patienten (72,1% des Gesamtkollektivs, N=104), die bei Diagnosestellung sicher noch keine Metastasierung aufwiesen (M0), kam es bei 92% im weiteren Verlauf der Erkrankung zu Fernmetastasen. Bezieht man die 4 Patienten, die als Mx eingestuft wurden, in die Berechnung mit ein, sind es 87,3%. Letztendlich waren 69 Patienten (66,3%) von einer Metastasierung betroffen.

Wie bereits unter Punkt 3.2 beschrieben, war der Großteil der Metastasen mit 42% in der Lunge lokalisiert (29 Patienten). Bei einer weiteren großen

Patientengruppe erfolgte die Metastasierung in die Leber (19 Patienten, 27,5%). 2 Patienten wiesen sowohl Lungen- als auch Leberfiliae auf (2,9%). Tabelle 116 vergleicht die Überlebenschancen für Patienten mit Lungenmetastasen vs. Patienten mit Lebermetastasen. Aus der Berechnung ausgenommen sind die beiden Patienten mit multilokulärem Befall von Leber und Lunge. Nach Log-Rank-Analyse zeigt sich keine Signifikanz zwischen diesen beiden Hauptlokalisationen der Metastasierung ($p=0,885$). Die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier (Abb. 38) zeigt einen stetigen, dicht beieinander liegenden Abfall der beiden Kurven.

| Lokalisation der Metastasen | Gesamtzahl | Anzahl der Ereignisse | Zensiert | |
|-----------------------------|------------|-----------------------|----------|---------|
| | N | Prozent | N | Prozent |
| Lunge | 29 | 22 | 7 | 24,1% |
| Leber | 19 | 15 | 4 | 21,1% |
| Gesamt | 48 | 37 | 11 | 22,9% |

Anmerkung: N = Anzahl der jeweiligen Patienten

Tabelle 114: Übersicht über die häufigsten Lokalisationen der Metastasen.

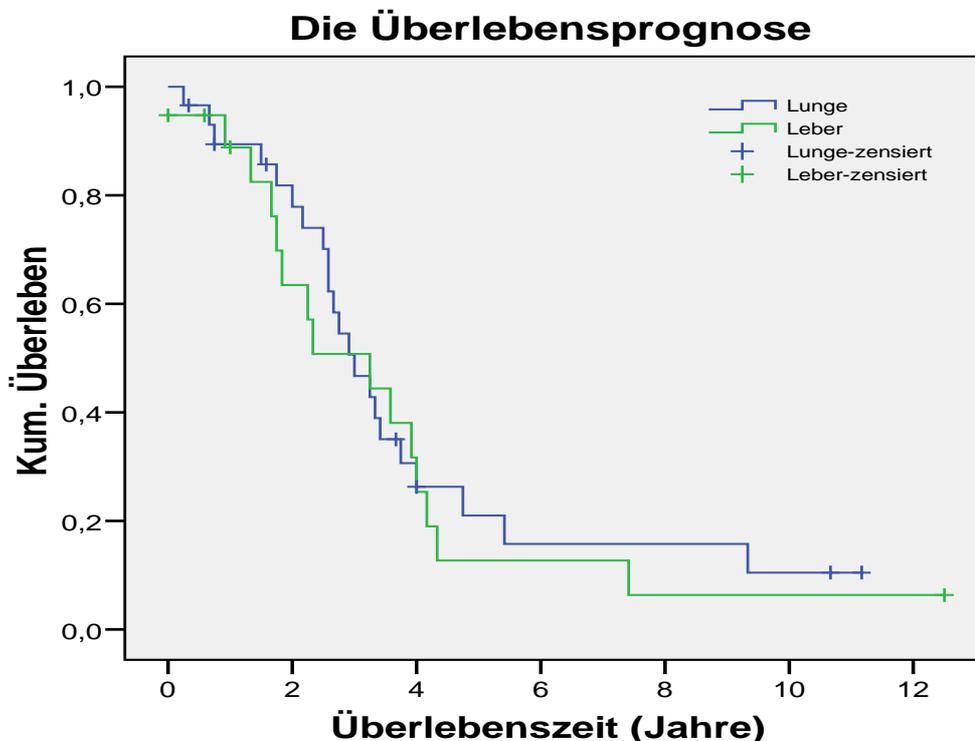


Abbildung 38: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der häufigsten Lokalisation der Fernmetastasen, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| Metastasen- lokalisation | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|-----------------------------|----------------|------|----------------------------|-----------------|----------|------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Lunge | 4,014 | ,632 | 2,776 | 5,252 | 3,000 | ,367 | 2,281 | 3,719 |
| Leber | 3,501 | ,720 | 2,090 | 4,913 | 3,250 | ,981 | 1,328 | 5,172 |
| Gesamt | 3,864 | ,509 | 2,866 | 4,863 | 3,000 | ,373 | 2,268 | 3,732 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 115: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der häufigsten Lokalisation der Metastasen.

| Filiae | Status | | | | Überlebenschance | | |
|--------|-----------|------------|-----------|--------------------|------------------|---------|---------|
| | Patienten | verstorben | lebend | aus- geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Lunge | 29 | 22 (75,9%) | 6 (20,7%) | 1 (3,4%) | 85,7% | 42,8% | 15,8% |
| Leber | 19 | 15 (78,9%) | 3 (15,8%) | 1 (5,3%) | 88,8% | 44,4% | 6,3% |
| Gesamt | 46 | 35 (76,1%) | 9 (19,7%) | 2 (4,3%) | | | |

Tabelle 116: Überlebensraten in Abhängigkeit von der häufigsten Lokalisation der Filialisierung.

3.7.4 Stadieneinteilung des Primarius nach der UICC-Klassifikation

Tabelle 117 gibt einen genauen Überblick über die prozentuale Zusammensetzung der vier Stadien nach UICC, welche in Abbildung 39 in vereinfachter Form veranschaulicht werden. Bei der Analyse der Überlebenschancen in Abhängigkeit vom Tumorstadium zeigt sich, dass Patienten im Stadium 1 keinen Überlebensvorteil gegenüber Patienten im Stadium 2 besitzen. Ein ähnliches Ergebnis bringt der Log-Rank-Test zwischen den Stadien 3 und 4. Auch hier kann kein signifikanter Unterschied herausgestellt werden. Alle restlichen Gruppen zeigen signifikante Unterschiede mit konstanten p-Werten $<0,05$, was für einen Überlebensvorteil zwischen den Stadien 1 und 3, 1 und 4, 2 und 3, sowie 2 und 4 spricht (Tabelle 118). Die beste Prognose besitzen Patienten im Stadium 1 mit einem 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben von 91,3%, 68,5% und 58,3% (Tabelle 120).

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|----------|------------|---------|------------------|------------------------|
| Gültig | UICC III | 14 | 13,5 | 13,5 | 13,5 |
| | UICC IV | 28 | 26,9 | 26,9 | 40,4 |
| | UICC Ia | 18 | 17,3 | 17,3 | 57,7 |
| | UICC Ib | 6 | 5,8 | 5,8 | 63,5 |
| | UICC IIa | 24 | 23,1 | 23,1 | 86,5 |
| | UICC IIb | 12 | 11,5 | 11,5 | 98,1 |
| | UICC IIc | 2 | 1,9 | 1,9 | 100,0 |
| | Gesamt | 104 | 100,0 | 100,0 | |

Tabelle 117: Übersicht Stadieneinteilung der Weichteilsarkome nach der UICC-Klassifikation, eingeteilt in Untergruppen.

Stadieneinteilung (UICC)

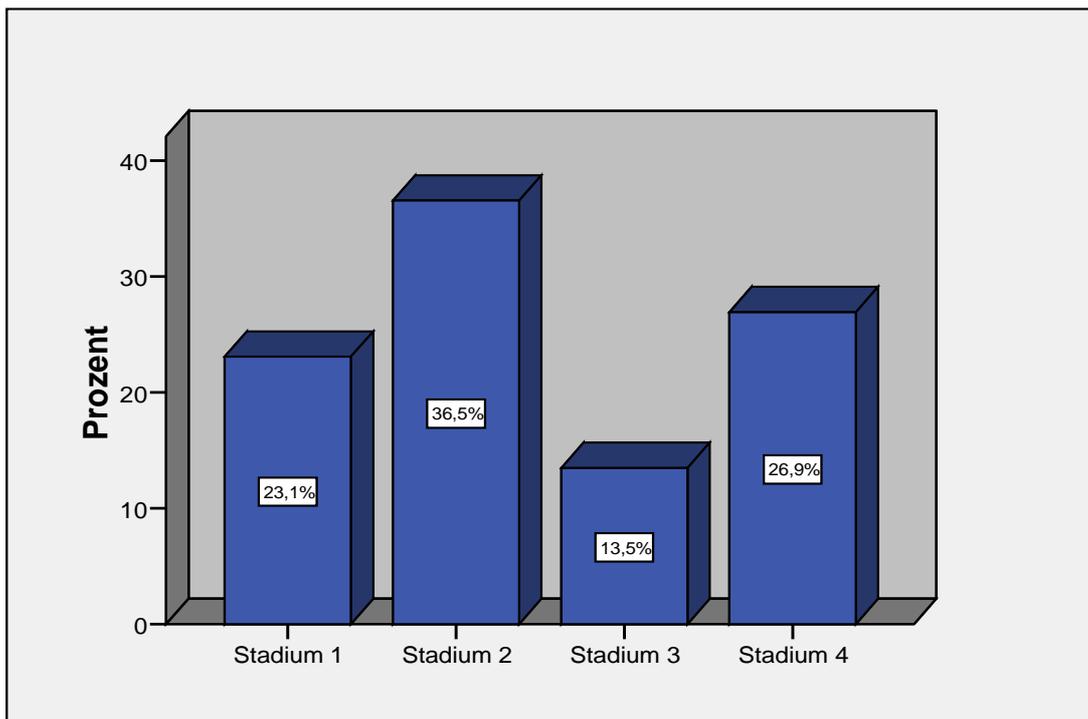


Abbildung 39: Stadieneinteilung der Weichteilsarkome nach der UICC-Klassifikation, Stadien 1-4 ohne Untergruppen.

Die Überlebensprognose

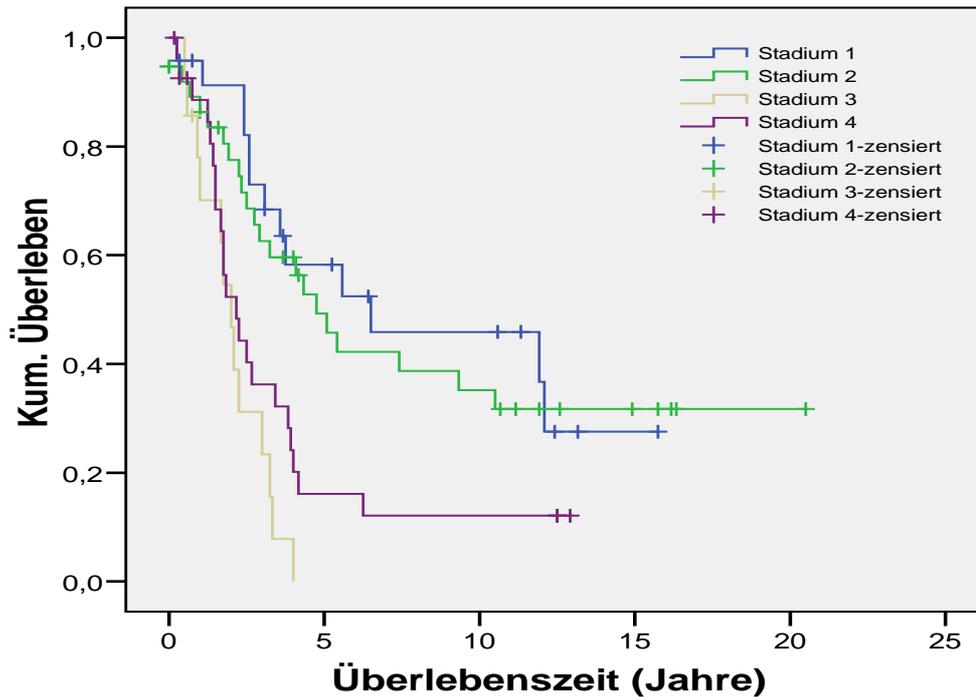


Abbildung 40: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Stadieneinteilung nach UICC, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| Vergleichsgruppen | Log-Rank-Test |
|-----------------------|-----------------------------|
| Stadium 1 – Stadium 2 | Chi-Quadrat=0,271; p=0,603 |
| Stadium 1 – Stadium 3 | Chi-Quadrat=17,877; p=0,000 |
| Stadium 1 – Stadium 4 | Chi-Quadrat=6,834; p=0,009 |
| Stadium 2 – Stadium 3 | Chi-Quadrat=13,931; p=0,000 |
| Stadium 2 – Stadium 4 | Chi-Quadrat=6,230; p=0,013 |
| Stadium 3 – Stadium 4 | Chi-Quadrat=2,016; p=0,156 |

Anmerkung: $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 118: Log-Rank-Tests bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit von der Stadieneinteilung (UICC).

| Stadien- einteilung | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|------------------------|----------------|-------|----------------------------|-----------------|----------|-------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Stadium 1 | 8,321 | 1,310 | 5,754 | 10,887 | 6,500 | 4,359 | ,000 | 15,044 |
| Stadium 2 | 8,960 | 1,461 | 6,096 | 11,824 | 4,750 | ,834 | 3,115 | 6,385 |
| Stadium 3 | 2,045 | ,306 | 1,445 | 2,645 | 2,000 | ,247 | 1,516 | 2,484 |
| Stadium 4 | 3,591 | ,741 | 2,139 | 5,043 | 2,167 | ,414 | 1,356 | 2,978 |
| Gesamt | 7,007 | ,809 | 5,421 | 8,593 | 3,250 | ,511 | 2,248 | 4,252 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 119: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Stadieneinteilung nach UICC.

| Stadium | Status | | | | Überlebenschance | | |
|-----------|-----------|------------|------------|--------------------|------------------|---------|---------|
| | Patienten | verstorben | lebend | aus- geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Stadium 1 | 24 | 13 (54,2%) | 11 (45,8%) | / | 91,3% | 68,5% | 58,3% |
| Stadium 2 | 38 | 22 (57,9%) | 14 (36,8%) | 2 (5,3%) | 86,4% | 59,6% | 45,8% |
| Stadium 3 | 14 | 13 (92,9%) | 1 (7,1%) | / | 62,3% | 15,6% | / |
| Stadium 4 | 28 | 22 (78,6%) | 6 (21,4%) | 1 (3,6%) | 84,5% | 32,2% | 12,1% |
| Gesamt | 104 | 77 (67,3%) | 34 (32,7%) | 3 (2,9%) | | | |

Tabelle 120: Überlebensraten in Abhängigkeit der Stadieneinteilung nach UICC.

3.7.5 Lokalisation

Wie die Übersicht in Tabelle 121 zeigt, treten Leiomyosarkome an den unterschiedlichsten Lokalisationen auf. Die Mehrzahl der Tumoren ist allerdings mit insgesamt 26,9% im Bereich des Abdomens zu finden. Extremitätentumoren stellen mit insgesamt 30,8% die zweite große Gruppe dar, wobei die untere Extremität zu 19,2% und die obere Extremität zu 11,5% betroffen sind. Tumoren der Beckenorgane und –weichteile sowie retroperitoneal gelegene Tumoren sind mit 15,4% und 12,5% ebenfalls nicht außer Acht zu lassen. Bei den Beckentumoren bilden die Leiomyosarkome des Uterus den weitaus größten Anteil. Die Regionen Rumpf, Brust und Rücken sind deutlich weniger häufig betroffen.

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|-------------------------|------------|---------|---------------------|------------------------|
| Gültig | Arme | 12 | 11,5 | 11,5 | 11,5 |
| | Beine | 20 | 19,2 | 19,2 | 30,8 |
| | Abdomen | 28 | 26,9 | 26,9 | 57,7 |
| | Retroperitoneum | 13 | 12,5 | 12,5 | 70,2 |
| | Rumpf | 7 | 6,7 | 6,7 | 76,9 |
| | Beckenorgane/Weichteile | 16 | 15,4 | 15,4 | 92,3 |
| | Andere | 8 | 7,7 | 7,7 | 100,0 |
| | Gesamt | 104 | 100,0 | 100,0 | |

Tabelle 121: Lokalisationshäufigkeit des Primarius.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden für die Überlebensanalyse nur die häufigsten Lokalisationen (Abdomen, Extremitäten, Beckenorgane und Retroperitoneum) verwendet. Lediglich zwischen Patienten mit Primarius im Bereich der Extremitäten bzw. der Beckenorgane und –weichteile lässt sich ein signifikanter Unterschied im Überleben zugunsten der Extremitätentumoren sichern. Alle anderen Tumorlokalisationen zeigen keine Signifikanzen (Tabelle 122). Die einzelnen Überlebenschancen sind in Tabelle 124 dargestellt.

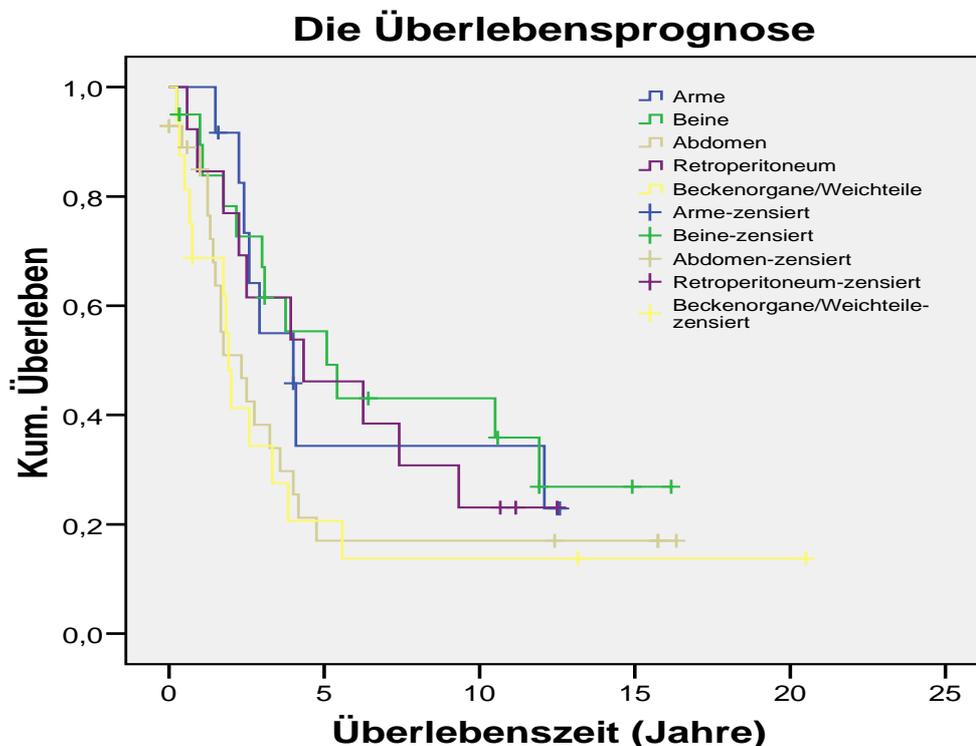


Abbildung 41: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Lokalisation, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| Vergleichsgruppen | Log-Rank-Test |
|--------------------------------|----------------------------|
| Extremitäten - Abdomen | Chi-Quadrat=3,415; p=0,065 |
| Extremitäten - Retroperitoneum | Chi-Quadrat=0,165; p=0,685 |
| Extremitäten - Beckenorgane | Chi-Quadrat=4,079; p=0,043 |
| Abdomen – Retroperitoneum | Chi-Quadrat=1,474; p=0,225 |
| Abdomen -Beckenorgane | Chi-Quadrat=0,082; p=0,775 |
| Retroperitoneum - Beckenorgane | Chi-Quadrat=2,201; p=0,138 |

Anmerkung: p<0,05 = signifikant

Tabelle 122: Log-Rank-Tests bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit der häufigsten Lokalisationen des Primarius.

| Lokalisation Primarius | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|------------------------|----------------|-------|------------------------|--------------|----------|-------|------------------------|--------------|
| | Schätzer | SE | 95%-Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%-Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Extremitäten | 7,408 | 1,140 | 5,173 | 9,643 | 4,083 | 1,081 | 1,965 | 6,202 |
| Abdomen | 4,495 | 1,124 | 2,291 | 6,698 | 2,333 | ,667 | 1,026 | 3,640 |
| Retroperit. | 5,904 | 1,208 | 3,537 | 8,271 | 4,333 | 2,247 | ,000 | 8,737 |
| Beckenorgane | 4,545 | 1,697 | 1,219 | 7,871 | 1,917 | ,156 | 1,611 | 2,222 |
| Gesamt | 6,647 | ,841 | 4,999 | 8,295 | 3,000 | ,531 | 1,960 | 4,040 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler, Retroperit. = Retroperitoneum

Tabelle 123: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit der häufigsten Lokalisationen des Primarius.

| Lok. | Pat. | Status | | | Überlebenschance | | |
|--------------|------|------------|------------|----------------|------------------|---------|---------|
| | | verstorben | lebend | aus-geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Extremitäten | 32 | 20 (62,5%) | 12 (37,5%) | / | 90,2% | 59,1% | 43,7% |
| Abdomen | 28 | 20 (71,4%) | 7 (25%) | 1 (3,6%) | 84,9% | 34% | 17% |
| Retroper. | 13 | 10 (76,9%) | 2 (15,4%) | 1 (7,7%) | 76,9% | 53,8% | 38,5% |
| Beckenorg. | 16 | 13 (81,2%) | 3 (18,8%) | / | 61,9% | 27,5% | 13,8% |
| Gesamt | 89 | 63 (70,8%) | 24 (27%) | 2 (2,2%) | | | |

Anmerkung: Lok. = Lokalisation des Primarius, Pat. Patienten, Retroper. = Retroperitoneum, Beckenorg. = Beckenorgane

Tabelle 124: Überlebensraten in Abhängigkeit von den häufigsten Lokalisationen des Primarius.

3.7.6 Grading

Tabelle 125 zeigt eine deutliche Verteilung des histopathologischen Gradings, gemäß UICC/AJCC 2002, hin zu den mäßig bis schlecht differenzierten Tumoren. Nach dieser aktuellen Klassifikation zählen nur 20,2% zu den „low-grade“ Tumoren (G1), aber 79,8% zu den high-grade“ Tumoren (G2/3) (Abbildung 42).

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|--------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | G1 | 21 | 20,2 | 20,2 | 20,2 |
| | G2 | 40 | 38,5 | 38,5 | 58,7 |
| | G3 | 43 | 41,3 | 41,3 | 100,0 |
| | Gesamt | 104 | 100,0 | 100,0 | |

Tabelle 125: Histopathologisches Grading (UICC/AJCC 2002).

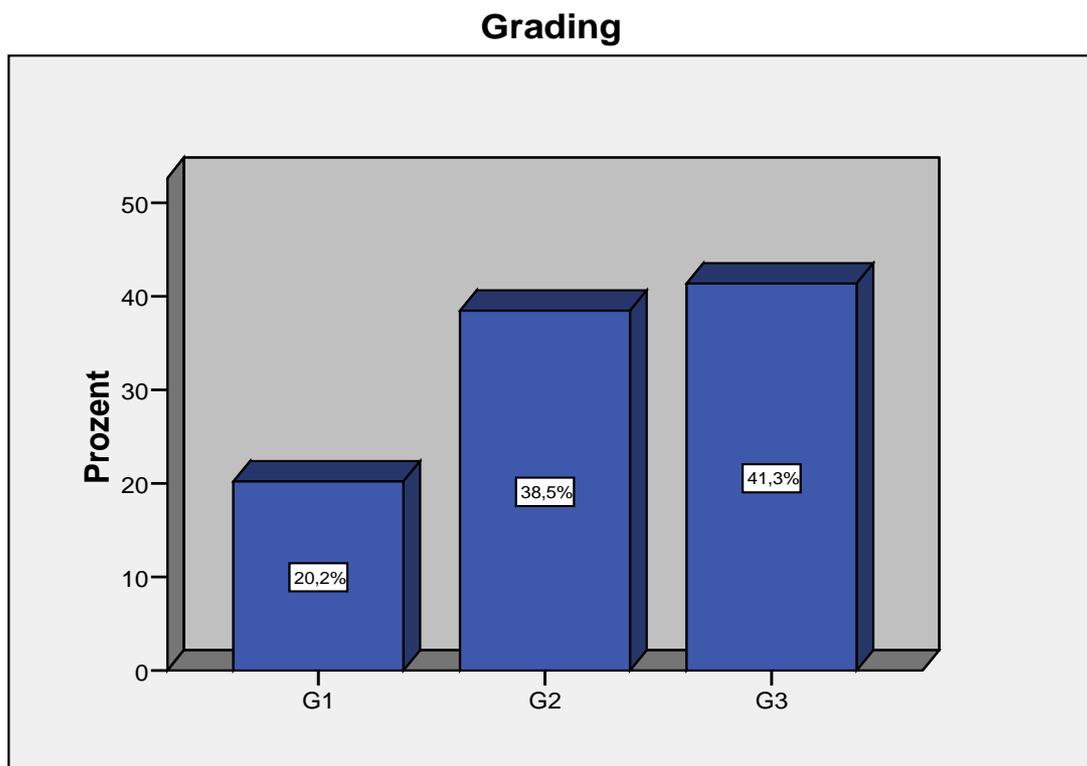


Abbildung 42: Histopathologisches Grading (UICC/AJCC 2002).

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier (Abb. 43) zeigt einen gleichmäßigen Abfall der Überlebenskurven, unabhängig vom histopathologischen Grading. Mittels Log-Rank-Tests kann ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen G1-3 ausgeschlossen werden ($p > 0,05$, Tabelle 126). Das 1-, 3- und 5-

Jahres-Überleben beträgt bei Patienten mit einem „low-grade“ Tumor 89,5%, 57,9% und 46,3%. Die Überlebenschancen bezogen auf Patienten mit „high-grade“ Tumor sind Tabelle 128 zu entnehmen.

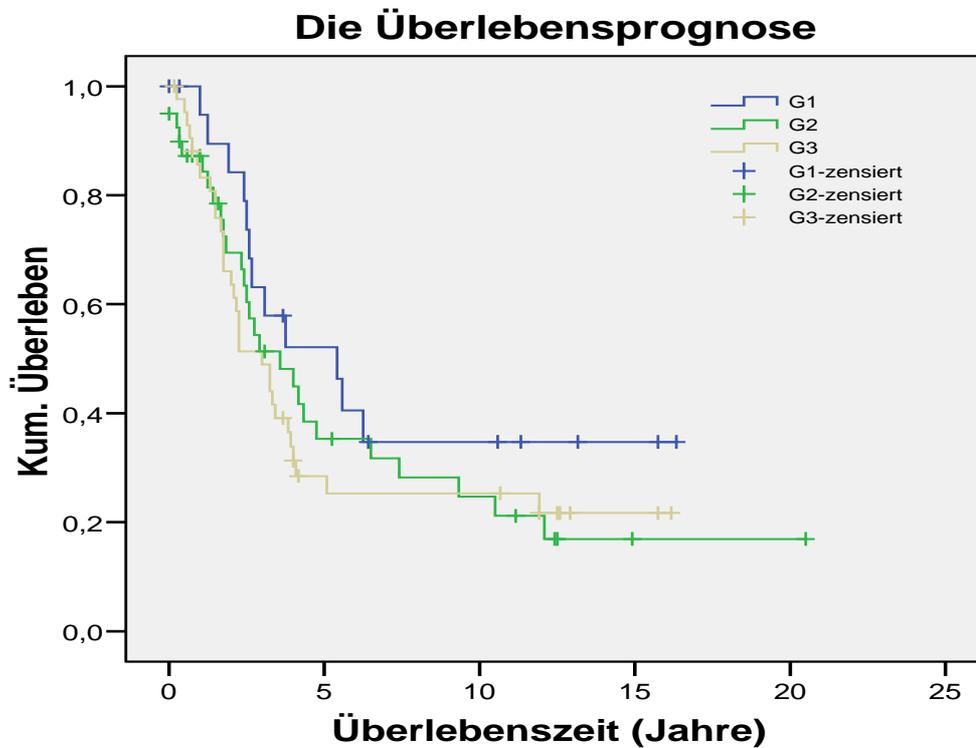


Abbildung 43: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Gradings, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| Vergleichsgruppen | Log-Rank-Test |
|-------------------|----------------------------|
| G 1 – G 2 | Chi-Quadrat=1,266; p=0,261 |
| G 1 – G 3 | Chi-Quadrat=1,925; p=0,165 |
| G 2 – G 3 | Chi-Quadrat=0,076; p=0,783 |

Anmerkung: $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 126: Log-Rank-Tests bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit des histopathologischen Gradings.

| Grading | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|---------|----------------|-------|----------------------------|-----------------|----------|-------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| G1 | 7,806 | 1,491 | 4,884 | 10,728 | 5,417 | 1,677 | 2,130 | 8,704 |
| G2 | 6,605 | 1,239 | 4,176 | 9,033 | 3,583 | ,979 | 1,665 | 5,502 |
| G3 | 5,626 | ,953 | 3,758 | 7,493 | 3,000 | ,576 | 1,871 | 4,129 |
| Gesamt | 7,007 | ,809 | 5,421 | 8,593 | 3,250 | ,511 | 2,248 | 4,252 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 127: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit des histopathologischen Gradings.

| Grading | Status | | | | Überlebenschance | | |
|---------|--------|------------|------------|--------------------|------------------|---------|---------|
| | Pat. | verstorben | lebend | aus- geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| G1 | 21 | 12 (57,1%) | 9 (42,9%) | / | 89,5% | 57,9% | 46,3% |
| G2 | 40 | 27 (67,5%) | 12 (30%) | 1 (2,5%) | 84,3% | 51,3% | 35,3% |
| G3 | 43 | 31 (72,1%) | 10 (23,3%) | 2 (4,7%) | 80,8% | 48,9% | 25,3% |
| Gesamt | 104 | 70 (67,3%) | 31 (29,8%) | 3 (2,9%) | | | |

Anmerkung: Pat. = Patienten

Tabelle 128: Überlebensraten in Abhängigkeit des Gradings.

3.7.7 Nekrose

Als weiterer prognostischer Wert, im Hinblick auf das Überleben, wurde der Nekrosefaktor untersucht. Wie in Tabelle 129 aufgeführt, wiesen 59 Patienten (56,7%) nekrosefreies Gewebe auf. Bei 45 Patienten (43,3%) dagegen konnten histopathologisch nekrotisierende Areale gefunden werden. Im Test auf Gleichheit zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit und ohne nekrotisierendem Tumor ($p=0,040$). Patienten ohne nekrotisches Gewebe schneiden dabei besser ab. Nach einem Jahr liegt ihre Überlebenswahrscheinlichkeit bei 91%, nach 3 Jahren bei 58,8% und nach 5 Jahren bei 42,2% (Tabelle 132).

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|---------------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | Keine Nekrose | 59 | 56,7 | 56,7 | 56,7 |
| | Nekrose | 45 | 43,3 | 43,3 | 100,0 |
| | Gesamt | 104 | 100,0 | 100,0 | |

Tabelle 129: Übersicht der Patienten mit Tumornekrose vs. keine Nekrose.

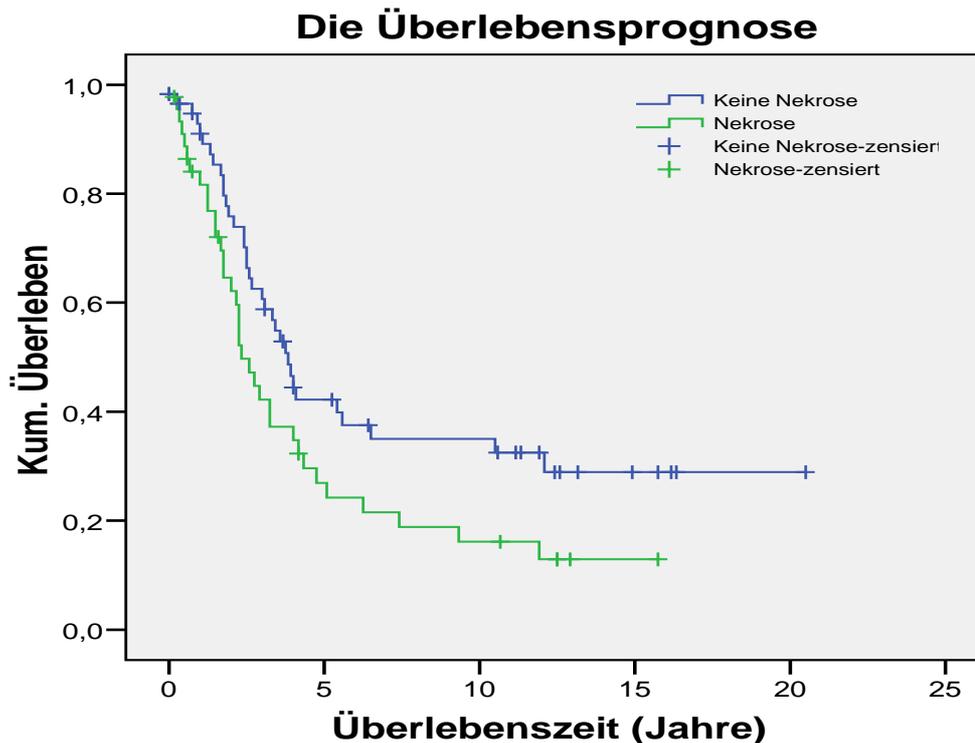


Abbildung 44: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Nekrotisierung des Tumors, Schätzer nach Kaplan-Meier.

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Signifikanz (p) |
|-----------------------|-------------|----------------|-----------------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 4,209 | 1 | ,040 |

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen

Anmerkung: $p < 0,05$ = signifikant

Tabelle 130: Log-Rank-Test bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit vom Nekrosefaktor (keine Nekroseareale vs. Nekroseareale vorhanden).

| Nekrosestatus | Mittelwert (a) | | | | Median | | | |
|---------------|----------------|-------|----------------------------|-----------------|----------|------|----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | | Schätzer | SE | 95%- Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Keine Nekrose | 8,403 | 1,172 | 6,107 | 10,700 | 3,833 | ,374 | 3,100 | 4,567 |
| Nekrose | 4,667 | ,788 | 3,123 | 6,210 | 2,333 | ,305 | 1,736 | 2,931 |
| Gesamt | 7,007 | ,809 | 5,421 | 8,593 | 3,250 | ,511 | 2,248 | 4,252 |

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anmerkung: SE = Standardfehler

Tabelle 131: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Nekrosefaktor.

| Nekrose | Status | | | | Überlebenschance | | |
|---------|-----------|------------|------------|--------------------|------------------|---------|---------|
| | Patienten | verstorben | lebend | aus- geschieden | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Nein | 45 | 35 (77,8%) | 8 (17,8%) | 2 (4,4%) | 91% | 58,8% | 42,2% |
| Ja | 59 | 35 (59,3%) | 23 (39%) | 1 (1,7%) | 81,7% | 37,3% | 24,2% |
| Gesamt | 104 | 70 (67,3%) | 31 (29,8%) | 3 (2,9%) | | | |

Tabelle 132: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Nekrotisierung des Tumors.

4 Diskussion

In einem Zeitraum von 1987 bis 2007 sind in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf 104 Patienten mit einem Leiomyosarkom behandelt worden. Darunter waren 57 weibliche (54,8%) und 47 männliche Patienten (45,2%) mit einem medianen Durchschnittsalter von 53,5 Jahren. Laut derzeitigen Literaturangaben erkranken Frauen häufiger als Männer, wobei das mediane Durchschnittsalter zwischen 58 und 70 Jahren liegt (Svavar et al. 2006; Miyajima et al. 2002; Hashimoto et al. 1986; Hashimoto et al. 1985). Die Altersverteilung der in dieser Untersuchung berücksichtigten Patienten beträgt bei Männern 51 Jahre und bei Frauen 56 Jahre. Damit liegt der Altersdurchschnitt geringfügig unter den Angaben in der Literatur.

Das Gesamtüberleben der Patienten mit Leiomyosarkom beträgt nach ein, drei und fünf Jahren 86,9%, 51,5% und 34,3% (Abb. 5). Da in den meisten Studien über Leiomyosarkome lediglich eine Untersuchung der Patientengruppen hinsichtlich bestimmter anatomischer Regionen, wie z.B. retroperitoneale, nicht-viszerale oder kutane Leiomyosarkome erfolgt, kommt es zu einer großen Spannweite an Überlebens- und Rezidivraten. Für das Gesamtüberleben liegt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen 64% und 21%. Dabei schneiden nicht-viszeral lokalisierte Tumoren mit 64% deutlich besser ab als viszerale und retroperitoneale mit 21% (Nathan et al. 2009; Svarvar et al. 2007; Erzen et al. 2005; Gustafson et al. 1992; Hashimoto et al. 1992; Hashimoto et al. 1986; Hashimoto et al. 1985; Wile et al. 1981). Da in dieser Arbeit eine von der Lokalisation unabhängige Betrachtung durchgeführt wurde, anteilig jedoch häufiger die viszerale Organe bzw. das Retroperitoneum (insgesamt 39%) betroffen waren, liegen die Überlebensraten im unteren Bereich.

Das rezidivfreie Überleben beträgt in früheren Studien nach fünf Jahren zwischen 86% und 37% (Svarvar et al. 2007; Erzen et al. 2005). Auch hier bestanden die Gruppen aus Personen mit speziell retroperitonealen bzw. nicht-viszerale Tumoren, was die unterschiedlichen Prozentzahlen erklärt. Das Rezidivverhalten des Gesamtkollektivs (Tab. 33) zeichnet sich in dieser Studie durch eine 1-Jahres-Rezidivfreiheit von 86,5%, eine 3-Jahres-Rezidivfreiheit

von 78,8% und eine 5-Jahres-Rezidivfreiheit von 76% aus. Verglichen mit der Literatur stellt dies ein gutes Ergebnis dar.

Im nächsten Auswertungsschritt wurde die prognostische Relevanz des Residualtumors statistisch analysiert. Innerhalb des untersuchten Kollektivs konnte er als einer der aussagekräftigsten prognostischen Faktoren herausgestellt werden. Einer R0-Resektion, also einer Exzision des Tumors im Gesunden, kommt somit die größte Bedeutung in der chirurgischen Therapie zu. Von den beobachteten Patienten konnten 77 (74%) R0-reseziert werden. Die Überlebensraten dieser Gruppe liegen bei 93,3% nach einem Jahr, 64,6% nach drei Jahren und 43% nach fünf Jahren (Abb. 31). 13 Patienten (12,5%) zeigten eine R1-Situation mit mikroskopisch sichtbarer Ausbreitung des Tumors. 13 Patienten (12,5%) erhielten eine R2-Resektion (makroskopisch sichtbarer Tumorrest).

Die prognostische Relevanz des Residualtumors bezüglich des Überlebens wird deutlich, wenn man sich die Auswertung der Log-Rank-Tests ansieht, welche einen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen R0- und R1/R2-Situation belegen. Diese Ergebnisse decken sich mit denen älterer Studien (Erzen et al. 2005; Mandard et al. 1989). Die beiden Gruppen R1 und R2 unterscheiden sich nicht signifikant (Tab. 92).

Hinsichtlich der Rezidivfreiheit ist nur die Gruppe der R0-resezierten Patienten relevant, da nur hier eine Exzision des Tumors im Gesunden erfolgte. Alle anderen gelten definitionsgemäß als nicht tumorfrei, sodass ein Lokalrezidiv vorprogrammiert ist. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Rezidivfreiheit beträgt 90,3%, 81,2% und 72%. In der 1989 von Mandard et al. durchgeführten univariaten Analyse wurde die Prognose des Residualtumors (Tumorränder frei oder tumorinfiltriert) auch hinsichtlich des Rezidivverhaltens untersucht. Die Auswertung ergab, wie zu erwarten, ein signifikant geringeres Auftreten von Rezidiven in der Gruppe der R0-resezierten Patienten.

Diese Ergebnisse demonstrieren die immense Bedeutung des Residualtumors. Eine komplette Resektion ohne mikroskopisch nachweisbaren Tumorrest und ohne Kontamination des Tumors bieten die besten Chancen für das Langzeitüberleben, was zu der Empfehlung aggressiver chirurgischer Therapien führt (Erzen et al. 2005).

Die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Resektionsgrenze zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil der Patienten, bei denen eine radikale oder aber weite Resektion durchgeführt wurde. Diese beiden Gruppen untereinander weisen im Test auf Gleichheit jedoch keinen relevanten Unterschied auf (Tabelle 88). Nach radikalen Resektionen konnten 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 92,3%, 64,2% und 42,6% erreicht werden (Tabelle 90). Die Einteilung der Resektionsgrenzen erfolgte wie von Enneking et al. 1980 beschrieben. Die Literaturrecherche ergab, dass frühere Arbeiten keine eindeutigen Ergebnisse hinsichtlich der oben genannten Analyse erbringen konnten. Es wurden sowohl signifikante als auch nicht signifikante Daten erhoben (Svarvar et al. 2007; Gustafson et al. 1992).

Bezogen auf die Rezidivfreiheit zeigt sich ein ähnliches Bild. Auch hier haben Patienten mit radikaler bzw. weiter Resektion signifikant bessere Chancen rezidivfrei zu bleiben, als solche mit marginalen oder intraläsionalen Resektionen (Tab. 42). Verschiedene Studien bestätigen den Zusammenhang zwischen Resektionsgrenze und dem Auftreten von Lokalrezidiven (Massi et al. 2004, Trovik et al. 2000; Gustafson et al. 1992). Diese Tatsache stimmt mit der Aussage überein, dass nach Resektion von Weichteilsarkomen im Allgemeinen der Status der Resektionsgrenze das Risiko der Entwicklung von Lokalrezidiven vorhersagt (Pisters et al. 1996; Enneking et al. 1980). Somit ist die Resektionsgrenze ein wichtiger und entscheidender Faktor im Hinblick auf das Rezidivverhalten (Gerrand et al. 2001; Trovik et al. 2000; Pisters et al. 1996; Gustafson 1994; Enneking et al. 1980)

Die 1-, 3- und 5-Jahres-Rezidivfreiheit von 94,1%, 87,5% und 77,1% von radikal resezierten Patienten in dieser Arbeit spricht ebenso wie oben genannte Studien für die bevorzugte Durchführung radikaler Operationsmethoden.

Als weitere Prognosefaktoren hinsichtlich des Langzeitüberlebens und des Rezidivverhaltens wurden das Alter, das Geschlecht, die Stadieneinteilung nach UICC, einschließlich der Relevanz der TNM-Klassifikation, das Grading, der Nekrosestatus und die Lokalisation des Tumors untersucht.

Die Faktoren Alter und Geschlecht wurden lediglich auf ihre prognostische Relevanz bezüglich des Langzeitüberlebens getestet. Es konnten keine

signifikanten Unterschiede erfasst werden (Tab. 95 und 98). Die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier verlaufen gleichmäßig und nahezu parallel (Abb. 32 und 33). Zu diesem Schluss kommen auch Mandard et al. in einer Analyse der Prognosefaktoren für Weichteilsarkome im Allgemeinen (Mandard et al. 1989).

Die Analyse der einzelnen Punkte der TNM-Klassifikation zeigt folgendes Ergebnis: Die Tumorgöße T spielt sowohl in Bezug auf das Gesamt- als auch auf das rezidivfreie Überleben eine entscheidende Rolle. Patienten mit einem Primarius bis 5 cm leben signifikant länger bzw. entwickeln wesentlich weniger Rezidive als Patienten mit Tumoren >5 cm (Tab. 35 und 101). Lediglich im Hinblick auf das Gesamtüberleben stellt die Gruppe der Patienten mit einer Tumorgöße von >10-15 cm eine Ausnahme dar. Mit einem p-Wert von >0,05 unterscheidet sie sich nicht signifikant von der Gruppe 0-5 cm (Tab. 101). Die Relevanz der zunehmenden Tumorgöße als ungünstiger Prognosefaktor auf Gesamt- und rezidivfreies Überleben stimmt mit früheren Studien überein (Svarvar et al. 2007; Massi et al. 2004; Koea et al. 2003; Zagars et al. 2003; Hashimoto et al. 1986).

Betrachtet man die Tumorgöße rein nach der Stadieneinteilung (T1 \leq 5 cm; T2 >5 cm) ist statistisch gesehen ein signifikant besseres Überleben der Patienten im Stadium T1 zu erwarten. Dies belegen Studien von Miyajima et al. (2002), Jensen et al. (1996) und Wile et al. (1981). Auch die vorliegende Arbeit bestätigt die Ergebnisse ($p=0,005$), die sich in Abb. 33 widerspiegeln. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben der Patienten im Stadium T1 beträgt 88,9%, 65,9% und 49,9%.

Die statistische Auswertung der Untergruppen der T-Stadien (T1a/b und T2a/b) zeigt keinen relevanten Unterschied. Sämtliche Tests auf Gleichheit erweisen sich als nicht signifikant ($p>0,05$) (Tabelle 104).

Die beiden Punkte N (Lymphknotenstatus) und M (Metastasierungsstatus) wurden ebenso wie Alter und Geschlecht nur hinsichtlich des Gesamtüberlebens untersucht. In der Literatur wird Patienten mit Leiomyosarkomen generell ein eher geringes Risiko der Entwicklung von

Lymphknotenmetastasen zugeschrieben (Behranwala et al. 2004; Fong et al. 1993; Ariel 1988; Gaakeer et al. 1988; Mazon und Suit 1987). Eine Studie von Kapp et al. macht deutlich, dass Patienten ohne Befall der Lymphknotenstationen (N0) eine signifikant bessere Überlebenschance besitzen als Patienten mit positivem Lymphknotenstatus (N1) (Kapp et al. 2008). In dieser Arbeit hat der N-Status keine prognostische Bedeutung. Mittels Log-Rank-Test kann kein Unterschied zwischen Patienten mit N0- bzw. N1-Situation festgestellt werden ($p=0,068$) (Abb. 36, Tab. 109).

Im Gegensatz zum N-Status zeichnet sich der Metastasierungsstatus in dieser Arbeit sehr wohl durch seine prognostische Relevanz aus. Anhand der Überlebensanalyse und des Log-Rank-Tests ($p=0,000$) kann ein eindeutiger Unterschied im Überleben der beiden Patientengruppen mit und ohne Fernmetastasen dargestellt werden (Abb. 37, Tab. 113). Diese Tatsache wird durch eine 2007 von Svarvar et al. durchgeführte Studie gestützt. Hier erweist sich der Befund von Metastasen als stärkster prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben. In einer Studie von Zagars et al. konnte unter Beobachtung verschiedener histologischer Subtypen, insbesondere bei Leiomyosarkomen, eine verstärkte Metastasierungstendenz beobachtet werden (Zagars et al. 2003). Das erklärt die hohe Metastasierungsrate von insgesamt 66,3% in dieser Arbeit. Auch andere Studien berichten über Leiomyosarkome als besonders metastasierende Tumoren (Pisters et al. 1996).

Nach anatomischen Gesichtspunkten ist eine überwiegende Metastasierung in Lunge und Leber zu erwarten. Dies lässt sich nicht nur beim hier untersuchten Patientenkollektiv, sondern auch in einer Studie von Wile et al. beobachten (Wile et al. 1981).

Betrachtet man die Stadien 1-4 nach der UICC-Klassifikation fällt auf, dass zwischen Patienten der Stadien 1 und 2 sowie 3 und 4 kein Vorteil im Überleben besteht ($p>0,05$). Alle weiteren Gruppen weisen jedoch im Log-Rank-Test signifikante Unterschiede auf (Tab. 118). Die beste Prognose besitzen Patienten im Stadium 1 mit einem 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben von 91,3%, 68,5% und 58,3% (Tabelle 12). Vergleicht man diese Daten mit einer rein auf uterinen Leiomyosarkomen basierenden Studie, so findet man mit

68,1% ein etwas höheres Überleben nach fünf Jahren (Kapp et al. 2008). Russell et al. konnten bereits 1977 eine ausgeprägte Korrelation zwischen Tumorstadium und Überleben erkennen. Hier konnte nach fünf Jahren sogar eine Überlebensrate von 75% beobachtet werden (Russell et al. 1977). Dabei ist allerdings zu beachten, dass hier Sarkome sämtlicher Entitäten untersucht wurden. Da das Leiomyosarkom, im Gegensatz zu anderen Sarkomtypen, mit einer eher schlechten Prognose einhergeht, ist alleine aus diesem Grund mit einem schlechteren Outcome des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs zu rechnen. Außerdem erfolgte 1993 eine Modifizierung der Stadieneinteilung nach Spiessl et al., sodass eventuell Abweichungen zu den in dieser Arbeit verwendeten Daten bestehen.

Nicht nur in oben genannten, sondern auch in anderen multivariaten Studien, konnten signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeiten zugunsten der Patienten mit niedrigeren Tumorstadien erhoben werden (Hsieh et al. 2003; Miyajima et al. 2002). Moran et al. sehen die Stadieneinteilung sogar als einen der besten Prognoseparameter an (Moran et al. 1994).

Hinsichtlich des Rezidivstatus kann der Stadieneinteilung nur bedingt eine prognostische Relevanz zugeschrieben werden. Es konnte nur zwischen den Stadien 1 und 3, sowie 2 und 3 ein signifikanter Vorteil im rezidivfreien Überleben belegt werden (Tab. 53).

Das Grading zählt ebenfalls zu den in der Literatur beschriebenen bedeutendsten Prognosefaktoren (Moran et al. 1994; Nordal et al. 1993). In dieser Dissertation konnte jedoch kein ausgeprägter Überlebensvorteil der Patienten mit G1-Tumoren gegenüber Patienten mit G2- oder G3-Tumoren herausgestellt werden (Tabelle 126). Auch bezüglich der Rezidivfreiheit lässt sich kein relevanter Unterschied belegen (Tabelle 49). Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben beträgt für Patienten, die sich histopathologisch im Stadium G1 befanden, 89,5%, 57,9% und 46,3% (Tabelle 128). Während bei Gustafson et al. das Grading ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Überleben zeigte (Gustafson et al. 1994), verweisen andere Studien auf den deutlichen Überlebensvorteil von Patienten mit niedrigem Tumorgrad (Kapp et al. 2008, Svarvar et al. 2007; Hsieh et al. 2003; Jensen et al. 1996; Hashimoto et al. 1992). Bei der Zuordnung der verschiedenen Grade fällt auf, dass nicht nur in

dieser Arbeit, sondern auch in den meisten oben genannten Studien G3-Tumoren am weitaus häufigsten auftreten.

Bezüglich des rezidivfreien Überlebens finden sich in der Literatur ebenfalls Angaben über signifikant bessere Ergebnisse für Patienten mit G1- bzw. G1/G2-Tumoren gegenüber einem Stadium G3 (Svarvar et al. 2007; Coindre et al. 1996).

Ebenso wie das Grading spielt die Nekrotisierung des Tumors in der Literatur eine große Rolle. Ein positiver histologischer Befund korreliert demnach mit signifikant schlechteren Überlebensraten (Hsieh et al. 2003; Miyajima et al. 2002; Gustafson et al. 1992; Hashimoto et al. 1992). Diese Arbeit ist konform mit den Angaben in der Literatur. Die Untersuchung des Nekrosefaktors ergab einen signifikanten Überlebensvorteil der Patienten mit nekrosefreiem Tumor ($p=0,040$) (Tab. 130). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten dieser Patienten liegen nach einem, drei und fünf Jahren bei 91%, 58,8% und 42,2% (Tab. 132). Bei der Überprüfung der prognostischen Relevanz des Nekrosefaktors hinsichtlich des Rezidivverhaltens stellt sich heraus, dass kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit nekrotisierendem Tumor und solchen ohne besteht (Tab. 57). Dem Gegenüber steht eine multivariate Analyse von Mandard et al., die sowohl hinsichtlich des Gesamt- als auch des rezidivfreien Überlebens einen signifikanten Vorteil zugunsten der Patienten ohne Nekroseanteile belegt. Unabhängig davon ob eine adäquate oder inadäquate Resektion erfolgt war, konnte in beiden Gruppen ein deutlich höheres Risiko der Entstehung von Rezidiven bei Patienten mit Nekrose nachgewiesen werden (Mandard et al. 1989).

Als weiterer Punkt wurde die Lokalisation des Primarius untersucht. Hier konnte lediglich zwischen den Patienten mit Neoplasien der Extremitäten und der Beckenorgane ein signifikanter Überlebensvorteil Ersterer beobachtet werden (Tab. 122). Das 5-Jahres-Überleben der Patienten mit Extremitätentumoren liegt bei 43,7%, im Gegensatz zu Patienten mit Beckentumoren mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von nur 13,8% (Tab. 124, Abb. 41). Trotz eines 5-Jahres-Überlebens der Patienten mit abdominal lokalisierten Leiomyosarkomen von ebenfalls nur 17%, kann mit einem p-Wert von 0,065

kein signifikanter Unterschied zu Extremitätentumoren nachgewiesen werden. Ältere Studien unterscheiden sich in ihren Ergebnissen. Gustafson et al. berichtete 1992, dass unter den leiomyomatösen Neoplasien am häufigsten uterine, gastrointestinale und retroperitoneale Tumoren auftreten, welche mit der schlechtesten Prognose einhergehen. Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens ließen sich aber nicht darstellen. Andererseits konnte in einer Studie über Sarkome im Allgemeinen den Extremitätentumoren ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Tumoren des Kopfes und Nackens bzw. Rumpfes zugesprochen werden (Le Vay et al. 1993).

Das Rezidivverhalten des hier erhobenen Patientenkollektivs zeigt ebenfalls nur in einer Gruppe signifikante Unterschiede. Patienten mit Extremitätentumoren haben auch bei dieser Analyse einen ausgeprägten Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit abdominellen Leiomyosarkomen (Tab. 39). Die deutlich auseinander laufenden Überlebenskurven nach Kaplan-Meier sind in Abb. 14 ersichtlich. Zagars et al. beschreiben die Tumorlokalisierung als signifikanten Faktor für das Auftreten von Lokalrezidiven. Hiernach führen Tumoren des Kopfes, Nackens und tiefen Rumpfes zu signifikant schlechteren Überlebensraten als Tumoren der Extremitäten und des oberflächlichen Rumpfes (Zagars et al. 2003). Weitere Studien konnten dies bestätigen (Coindre et al. 1996; Le Vay et al. 1993). Die Tatsache, dass gerade tiefer liegende Tumoren, mit beispielsweise abdominaler oder retroperitonealer Lokalisation, keiner adäquaten chirurgischen Resektion zugänglich sind, erklärt oben genannte Ergebnisse. Aufgrund der Schichttiefe liegt oftmals eine enge Verbindung zu nervalen und vaskulären Strukturen bzw. eine Beteiligung benachbarter Organe vor. Außerdem besteht ein Zusammenhang zwischen der Tumorgöße und der Lokalisation. In der Regel sind retroperitoneale oder abdominale Tumoren deutlich größer als Tumoren anderer Lokalisationen (Wile et al. 1981). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Tumorgöße ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf Überleben und Rezidivrate hat, ist das schlechtere Outcome dieser Patienten plausibel.

Insgesamt erhielten 60 Patienten (57,7%) eine Chemotherapie, davon 45% adjuvant, 41,7% palliativ und 13,3% neoadjuvant. In den meisten Fällen erfolgte sie aufgrund eines Lokalrezidivs oder einer palliativen Situation infolge

Metastasierung. Patienten mit einer erfolgreichen chirurgischen Therapie und progressionsfreiem Krankheitsverlauf benötigten diese Art der Behandlung nicht. Auch für Patienten mit kleinen und niedriggradigen Tumoren kam eine Chemotherapie meist nicht in Betracht. Daraus erklärt sich das signifikant bessere Gesamt- und rezidivfreie Überleben der Patienten, die keiner Chemotherapie zugeführt wurden (Tab. 61 und 64, Abb. 20 und 21).

Die Frage nach dem Nutzen der Chemotherapie wird noch immer diskutiert. Trotz weit verbreiteter Anwendung konnte in der Studie von Nordal et al. keine prognostische Verbesserung erzielt werden (Nordal et al. 1993). Im Gegensatz dazu steht eine 1997 durchgeführte Metaanalyse, bei der eine signifikante Risikoreduktion bezüglich des Rezidiv- und Metastasenstatus verzeichnet werden konnte. Obwohl durchaus eine Verbesserung der Prognose möglich ist, bleibt das Gesamtüberleben leider oftmals unverändert (SMAC, 1997).

Die Art der Chemotherapie (neoadjuvant, adjuvant oder palliativ) hatte weder auf das Gesamtüberleben noch auf das Rezidivverhalten einen Einfluss ($p > 0,05$). Die in der Literatur veröffentlichten Ergebnisse demonstrieren sich sehr unterschiedlich. In einer Studie von Demers et al. wurde der Einfluss einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit Leiomyosarkom der Vena cava untersucht. Es konnten weder das Überleben noch die operative Situation signifikant verbessert werden (Demers et al. 1992). Bei Betrachtung aller Sarkomentitäten, in Abhängigkeit der Gradeinteilung, konnte ein signifikant besseres Gesamt- und metastasenfreies Überleben nach adjuvanter Chemotherapie beobachtet werden (Coindre et al. 1996).

Zu den bewährtesten Chemotherapeutika bei der Therapie von Weichteilsarkomen gelten Ifosfamid, Doxorubicin und Dacarbacin. Es werden Remissionsraten (CR+PR) von 15-30% erreicht (Schütte et al. 2006). Zu diesem Ergebnis kommen auch andere Autoren, wobei hier die Remissionsraten von Doxorubicin und Ifosfamid bei 20-40% und die von Dacarbacin bei ca. 16% liegen (Antman und Elias 1988; Economou und Eilber 1991).

Ifosfamid und Doxorubicin waren auch in dieser Arbeit die meist genutzten Zytostatika, mit denen Überlebenschancen von 88,4%, 32,4% und 16,2% nach ein, drei und fünf Jahren erzielt werden konnten (Tab. 75). Laut Sleijfer et al. profitieren Patienten mit Weichteilsarkomen weniger von auf

Ifosfamid basierenden Chemotherapien als von einer Monotherapie mit Doxorubicin, bezogen auf das Gesamtüberleben (Sleijfer et al. 2010). Auch Zagars et al. beschreiben einen vermehrten Nutzen von auf Doxorubicin basierenden Chemotherapien nach 1980. Die signifikante zunehmende Bedeutung von Doxorubicin im Laufe der Jahre wird im Folgenden deutlich. Während die Anwendung 1970 nur 20% betrug, konnte die Zahl bis 1990 auf 41% verdoppelt werden (Zagars et al. 2003).

Eine Strahlentherapie wurde bei 23 Patienten durchgeführt (22,1%), wobei die adjuvante Form mit 82,6% deutlich überwiegt. Beim Vergleich der Überlebensraten der Patienten mit Radiatio vs. Patienten ohne, kann weder hinsichtlich des Gesamtüberlebens noch der Rezidivfreiheit ein signifikanter Unterschied beobachtet werden ($p=0,307$), was sich in den Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 26 und 27 widerspiegelt. Diese Datenlage kann durch literarische Beispiele gestützt werden, bei denen ebenfalls keine Signifikanz im Überleben vorlag (Kapp et al. 2008; Wile et al. 1981).

Die Überlebensanalyse der adjuvanten Bestrahlung zeigt Überlebensraten nach ein, drei und fünf Jahren von 83,9%, 44,7% und 29,8% mit einem medianen Überleben von 3,4 Jahren (Tab. 83 und 84). Die Überlebensraten rezidivfreier Patienten liegen mit 89,2%, 72,7% und 48,4% nach ein, drei und fünf Jahren deutlich darüber (Tab. 86).

Trotzdem die Strahlentherapie, wie oben beschrieben, keinen relevanten Einfluss auf das Überleben hat, stellt sie eine wichtige Zusatzoption zur Chirurgie dar. Sie erlaubt ein weniger radikales operatives Vorgehen, sodass anstelle der Amputation die Exzision des Tumors mit zusätzlicher Bestrahlung in den Vordergrund tritt (Wile et al. 1981). Van Doorn et al. sind der Meinung, dass postoperative „high-dose-Bestrahlungen“ Teil der primären Therapie sein sollten, da die Rezidivrate signifikant gesenkt werden kann. Durch die modernen CT-gestützten Planungssysteme, sowie die Kombination aus intra- und postoperativer Radiatio können optimale Dosen bis 60 Gy auch in Risikogebieten, wie dem Retroperitoneum, erreicht werden. Das Risiko von Strahlenschäden angrenzender Organe, wie z. B. dem Magen-Darm-Trakt, kann hierdurch verringert werden (Van Doorn et al. 1994).

Nachteil dieser Arbeit ist sicherlich die lange Zeitspanne der Datenerhebung, da in dem vorliegenden Zeitraum von 20 Jahren einige Veränderungen eingetreten sind. Die Modifizierung sowohl des Stagingystems als auch des histopathologischen Gradings stellen nur ein Beispiel dar.

5 Zusammenfassung

Trotzdem das Leiomyosarkom nur mit einer Häufigkeit von <1:100.000/Jahr auftritt, hat es in den letzten Jahren an Bedeutung zugenommen. Obwohl die Therapie einem stetigen Wandel unterliegt kommt der chirurgischen Versorgung noch immer der größte Stellenwert zu.

Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung der Behandlungskonzepte mit Analyse des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens unter Berücksichtigung verschiedener Prognosefaktoren.

Insgesamt konnten die Daten von 104 Patienten gesammelt werden, die sich in einem Zeitraum von 1987-2008 in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf an einem Leiomyosarkom behandeln ließen. Nach Analyse dieser Daten stellt sich heraus, dass sich die Überlebens- und Rezidivraten der letzten Jahre weder verbessert noch verschlechtert haben. Während das Gesamtüberleben nach einem Jahr noch 86,9% beträgt, sind es nach fünf Jahren lediglich 34,3%. Als aussagekräftigster Prognosefaktor hat sich der Residualtumor erwiesen. Innerhalb des untersuchten Kollektivs liegt das 5-Jahres-Überleben nach R0-Resektion bei 43%, während die Rezidivfreiheit nach fünf Jahren 72% beträgt. Einer R0-Resektion kommt somit die größte Bedeutung in der chirurgischen Therapie zu.

Des Weiteren besitzt die Resektionsgrenze große prognostische Relevanz, deren Analyse ähnliche Ergebnisse, sowohl bezüglich des Gesamt- als auch des rezidivfreien Überlebens, ergeben.

Während Tumorgröße, Stadieneinteilung, Metastasierungsstatus und Tumornekrose weitere signifikante Prognosefaktoren darstellen, zeigen Alter, Geschlecht, Lymphknotenstatus, Grading und Lokalisation des Tumors in der vorliegenden Arbeit keine Relevanz. Auch durch den Einsatz von Chemo- bzw. Strahlentherapie konnte keine Verbesserung im Überleben und Rezidivverhalten erzielt werden.

Aufgrund des weiterhin schlechten Langzeitüberlebens sollten neben radikalchirurgischen Maßnahmen, multimodale Behandlungskonzepte zum Einsatz kommen. Von absoluter Wichtigkeit ist eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung, welche zu einer erheblichen Verbesserung des

Krankheitsverlaufs führt. Hierbei sei erneut auf die Bedeutung der Magnetresonanztomographie hingewiesen, die das bildgebende Verfahren der Wahl darstellt. Zusätzlich hat der Einsatz molekulargenetischer sowie immunhistochemischer Untersuchungen in den vergangenen Jahren immens an Bedeutung gewonnen.

6 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| Abb. | Abbildung |
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| AP | Alkalische Phosphatase |
| BSG | Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit |
| bzw. | beziehungsweise |
| CK | Creatinkinase |
| CR | complete response |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CT | Computer Tomographie |
| DSA | Digitale Subtraktionsangiographie |
| etc. | Et cetera |
| FNCLCC | Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer |
| G-CSF | Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor |
| ggf. | Gegebenenfalls |
| INR | International Normalized Ratio |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| MR/MRT | Magnet-Resonanz-Tomographie |
| OP | Operation |
| PE | Probeentnahme |
| PET | Positronenemissions Tomographie |
| PR | partial response |
| PTT | partielle Thromboplastinzeit |
| Quick | Thromboplastinzeit (TPZ) |
| SE | Standardfehler |
| s. o. | siehe oben |
| Tab. | Tabelle |
| UICC | Union International Contre Cancer |
| UKE | Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf |
| vs. | versus |
| z. B. | zum Beispiel |

7 Literaturverzeichnis

Antman KH, Elias AD: Chemotherapy of advanced soft-tissue sarcomas. *Semin Surg Oncol.* 1988; 4: 53-58

Arbogast S: Mikroskopische Befundung von Weichgewebstumoren. In: Issels R Prof. Dr. med. (Hrsg.) *Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome*, Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München, München, Wien, New York, Aufl.4, 2004

Ariel IM: Incidence of metastases to lymph nodes from soft-tissue sarcomas. *Semin Surg Oncol.* 1988; 4: 27-29

Baur A, Wörtler K, Helmberger T, Dresel S, Reiser M: Bildgebende Verfahren in der Diagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren. In: Issels R Prof. Dr. med. (Hrsg.) *Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome*, Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München, München, Wien, New York, Aufl.4, 2004

Becker HD, Hohenberger W, Junginger T, Schlag PM (Hrsg.) (2002) *Chirurgische Onkologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 522-524, 526

Behranwala KA, A`Hern R, Omar AM, Thomas JM: Prognosis of lymph node metastasis in soft tissue sarcom. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11: 714-719

Blake PR (1995) Tumours of the uterine cervix and corpus uteri. In: Horwich A (ed) *Oncology – A multidisciplinary textbook*, Chapman & Hall Medical, London, Glasgow, Weinheim, New York, Tokyo, Melbourne, Madras, 324

Carvalho JC, Thomas DG, Lucas DR: Cluster analysis of immunohistochemical markers in leiomyosarcoma delineates specific anatomic and gender subgroups. *Cancer.* 2009; 115 (18): 4186-4195

Coindre LM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, Mandard AM, Vilain MO, Jacquemier J, Duplay H, Sastre X, Barlier C, Henry-Amar M, Mace-Lesech J, Contesso G: Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Center Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 869-877

Coindre JM, Trojani M, Contesso G, David M, Rouesse J, Bui NB, Bodaert A, De Mascarel I, De Mascarel A, Goussot JF: Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer.* 1986; 58: 306-309

Demers ML, Curley SA, Romsdahl MM, Karakousis CP: Inferior vena cava leiomyosarcoma. *J Surg Oncol.* 1992; 51: 89-93

Deutsches Gesetz für Orthopädie und orthopädische Chirurgie (DGOOC) + BV der Ärzte für Orthopädie (Hrsg.) Leitlinien der Orthopädie, Dt. Ärzte-Verlag, 2. Auflage, Köln 2002

Dürr HR, Jansson V: Resektionsverfahren und operationstechnische Gesichtspunkte. In: Issels R Prof. Dr. med. (Hrsg.) *Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome*, Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München, München, Wien, New York, Aufl.4, 2004

Economou JS, Eilber F: The soft tissue sarcomas. In: Moossa AR, Schimpff SC, Robson MC (eds) (1991): *Comprehensive textbook of oncology*, sec. ed., Williams and Wilkins, Baltimore, Hong Kong, London, Munich, Philadelphia, San Francisco, Sydney, Tokyo, 1183-1187

Enneking WF: *Musculoskeletal Tumor Surgery*. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, 1983

Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA: A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 1980; 153: 106-120

Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM: The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer*. 1981; 47: 1005-1022

Enzinger FM, Weiss SW: *Soft tissue Tumors*. Mosby. 1995.

Erzen D, Sencar M, Novak J: Retroperitoneal sarcoma: 25 years of experience with aggressive surgical treatment at the Institute of Oncology, Ljubljana. *J Surg Oncol*. 2005; 91: 1-9

Fein DA, Corn BW, Lanciano RM et al. Management of retroperitoneal sarcomas: does dose escalation impact on locoregional control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 31: 129-134

Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF: Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg*. 1993; 217: 72-77

Gaakeer HA, Albus-Lutter CE, Gortzak E, Zoetmulder FA: Regional lymph node metastases in patients with soft tissue sarcomas of the extremities, what are the therapeutic consequences? *Eur J Surg Oncol*. 1988; 14: 151-156

Gerrand CH, Wunder JS, Kandel RA, O'Sullivan B, Catton CN, Bell RS, Griffin AM, Davis AM: Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence. *J Bone Joint Surg Br*. 2001; 83-B: 1149-1155

Gustafson P: Soft tissue sarcoma epidemiology and prognosis in 508 patients. *Acta Orthop Scand*. 1994; 65 (Suppl 259): 1-31

Gustafson P, Willén H, Baldetorp B, Fernö M, Åkerman M, Rydholm A: Soft Tissue Leiomyosarcoma. A population-based epidemiologic and prognostic study of 48 patients, including cellular DNA content. *Cancer*. 1992; 70: 114-119

Hashimoto H, Daimaru Y, Takeshita S, Tsuneyoshi M, Enjoji M: Prognostic significance of histologic parameters of soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1992; 70: 2816-2822

Hashimoto H, Daimaru Y, Tsuneyoshi M, Enjoji M: Leiomyosarcoma of the external soft tissues. A clinicopathologic, immunohistochemical and electron microscopic study. *Cancer*. 1986; 57: 2077-2088

Hashimoto H, Tsuneyoshi M, Enjoji M: Malignant smooth muscle tumors of the retroperitoneum and mesentery: A clinicopathologic analysis of 44 cases. *J Surg Oncol*. 1985; 28: 177-186

Hsieh CH, Lin H, Huang EY, Chang SY, ChangChien CC: Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic study of 21 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003; 82: 74-81

Issels R, Lindner LH, Licht T, Röper B, Nathrath M, Sauer H: Weichteilsarkome. In: Issels R Prof. Dr. med. (Hrsg.) *Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome*, Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München, München, Wien, New York, Aufl.4, 2004

Issels R, Lindner LH, Lutz L, Salat C, Sauer H: Chemotherapie. In: Issels R Prof. Dr. med. (Hrsg.) *Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome*, Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München, München, Wien, New York, Aufl.4, 2004

Issels RD, Abdel-Rhman S, Wendtner C, et al. Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study. *Eur J Cancer*. 2001; 37: 1599-1608

Jauch KW, Graeb C: Besonderheiten der Therapie von Tumoren am Stamm, des Abdomens und im Retroperitoneum. In: Issels R Prof. Dr. med. (Hrsg.)

Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome, Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München, München, Wien, New York, Aufl.4, 2004

Jensen MI, Jensen OM, Michalski W, Nielsen OS, Keller J: Intra-dermal and subcutaneous leiomyosarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 41 cases. *J Cutan Pathol.*1996; 23: 458-463

Kamendulis LM, Corthals SM, Klaunig JE: Kupffer cells participate in 2-butoxyethanol-induced liver hemangiosarcomas. *Toxicology.* 2010; 270 (2-3): 131-136

Kapp DS, Shin JY, Chan JK: Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas. Emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer.* 2008; 112: 820-830

Koea JB, Leung D, Lewis JJ, Brennan MF: Histopathologic type: an independent prognostic factor in primary soft tissue sarcoma of the extremity? *Ann Surg Oncol.* 2003; 10: 432-440

Lawrence W Jr, Neifeld JP, Terz JJ: Manual of soft tissue tumor surgery. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1983

Le Vay J, O`Sullivan B, Catton C, Bell R, Fornasier V, Cummings B, Hao Y, Warr D, Quirt I: Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27:1091-1099

Mandard AM, Petiot JF, Marnay J, Mandard JC, Chasle J, De Ranieri E, Dupin P, Herlin P, De Ranieri J, Tanguy A, Boulier N, Abbatucci JS: Prognostic factors in soft tissue sarcomas. A multivariate analysis of 109 cases. *Cancer.* 1989; 63: 1437-1451

Mankin HJ, Hornicek FJ: Diagnosis, classification and management of soft tissue sarcomas. *Cancer.* 2005; 12: 5-21

Massi D, Beltrami G, Mela MM, Pertici M, Capanna R, Franchi A: Prognostic factors in soft tissue leiomyosarcoma of the extremities: a retrospective analysis of 42 cases. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30: 565-572

Mazeron JJ, Suit HD: Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue. *Cancer.* 1987; 60: 1800-1808

Meister M, Hölzel D: Knochentumoren – Weichteilsarkome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum München, 1999

Miller RW, Boice JD Jr.: Radiogenic cancer after prenatal or childhood exposure. In: Upton AC, Albert RE, Burns FJ, Shore RE (eds): *Radiation Carcinogenesis.* New York, Elsevier, 1986, 379-386

Miyajima K, Oda Y, Oshiro Y, Tamiya S, Kinukawa N, Masuda K, Tsuneyoshi M: Clinicopathological prognostic factors in soft tissue leiomyosarcoma: a multivariate analysis. *Histopathology.* 2002; 40: 353-359

Moran CA, Suster S, Perino G, Kaneko M, Koss MN: Malignant smooth muscle tumors presenting as mediastinal soft tissue masses. A clinicopathologic study of 10 cases. *Cancer.* 1994; 74: 2251-2260

Mutschler W, Euler E: Resektionsverfahren bei Rezidivtumoren. In: Issels R Prof. Dr. med. (Hrsg.) *Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome,* Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München, München, Wien, New York, Aufl.4, 2004

Nathan H, Raut CP, Thornton K, Herman JM, Ahuja N, Schulick RD, Choti MA, Pawlik TM: Predictors of survival after resection of retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis and critical appraisal of the AJCC staging system. *Ann Surg.* 2009; 250 (6): 970-976

Nordal RN, Kjørstad KE, Stenwig AE, Tropé CG: Leiomyosarcoma (LMS) and endometrial stromal sarcoma (ESS) of the uterus. A survey of patients treated

in the Norwegian Radium Hospital 1976-1985. *Int J Gynecol Cancer*. 1993; 3: 110-115

O`Sullivan B, Bell RS, Bramwell VHC: Sarcomas of the soft tissues. In: Souhami RL, Tannock J, Hohenberger P, Horiot J-C (ed) (2002) *Oxford Textbook of Oncology*, sec. ed., Oxford University Press Inc., New York, 2495

O`Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, Wunder J, Kandel R, Goddard K, Sadura A, Pater J, Zee B: Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*. 2002; 359: 2235-2241

Peiper M, Rogiers X, Zornig C: Primäre Sarkome der Leber bei Erwachsenen. *Langenbecks Arch Chir*. 1994; 379, 368-371

Pisters PWT, Leung DHY, Woodruff J, Shi W, Brennan MF: Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol*. 1996; 14: 1679-1689

Ranchod M, Kempson RL: Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneum. A pathologic analysis of 100 cases. *Cancer*. 1977; 39: 255-262

Rechl H, Issels R: Probeexzision von Knochen- und Weichteiltumor. In: Issels R Prof. Dr. med. (Hrsg.) *Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome*, Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München, München, Wien, New York, Aufl.4, 2004

Röper B, Wilkowski R, Zimmermann FB: Strahlentherapie. In: Issels R Prof. Dr. med. (Hrsg.) *Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome*, Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München, München, Wien, New York, Aufl.4, 2004

Rossi CR, Vecchiato A, Foletto M, et al. Phase II study on neoadjuvant hyperthermic-antiblastic perfusion with doxorubicin in patients with intermediate or high grade limb sarcomas. *Cancer*. 1994; 73: 2140-2146

Ruka W, Taghian A, Gioioso D, et al. Comparison between the in vitro intrinsic radiation sensitivity of human soft tissue sarcoma and breast cancer cell lines. *J Surg Oncol*. 1996; 61: 290-294

Russell WO, Cohen J, Enzinger F, Hajdu SI, Heise H, Martin RG, Meissner W, Miller WT, Schmitz RL, Suit HD: A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1977; 40: 1562-1570

Sarcoma Meta-Analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localized respectable soft tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet*. 1997; 350: 1647-1654

Schlemmer M, Nathrath M, Burdach S: Ewing-Tumor. In: Issels R Prof. Dr. med. (Hrsg.) *Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome*, Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München, München, Wien, New York, Aufl. 4, 2004

Schütte (Korr) J, Budach V, Hartmann JT, Issels RD, Reichardt P, Schlag PM: *Weichteilsarkome des Erwachsenen*, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (Hrsg.) 2006

Sleijfer S, Ouali M, van Glabbeke M, Krarup-Hansen A, Rodenhuis S, Le Cesne A, Hogendoorn PC, Verweij J, Blay JY: Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). *Eur J Cancer*. 2010; 46 (1): 72-83

Smith AH, Pearce NE, Fisher DO: Soft tissue sarcoma and exposure to phenoxyherbicides and chlorophenols in New Zealand. *J Nat Cancer Inst.* 1984; 73: 1111

Spiessl B, Beahrs OH, Hermanek P, Hutter RVP, Scheibe O, Sobin LH, Wagner G (Hrsg.): UICC, International Union against Cancer, TNM Atlas. Illustrated Guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumors. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1993

Stout AP, Hill WT: Leiomyosarcoma of the superficial soft tissues. *Cancer.* 1958; 11: 844-854

Svarvar C, Böhling T, Berlin Ö, Gustafson P, Follerås G, Bjerkehagen B, Domanski HA, Sunby Hall K, Tukiainen E, Blomqvist C, Scandinavian Sarcoma Group Leiomyosarcoma Working Group: Clinical Course of Nonvisceral Soft Tissue Leiomyosarcoma in 225 Patients from the Scandinavian Sarcoma Group. *Cancer.* 2007; 109: 282-291

Tröbs RB (2007) Tumoren des muskuloskelettalen Systems. In: Matzen P (Hrsg.) *Kinderorthopädie*, 1.Auflage, Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München, 463

Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, De Mascarel A, Goussot JF, David M, Bonichon F, Lagarde C: Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer.* 1984; 33: 37-42

Trovik CS, Bauer HCF, Alvegard TA, Anderson H, Blomqvist C, Berlin O, Gustafson P, Saeter G, Walloe A: Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Eur J Cancer.* 2000; 36: 710-716

Van Doorn RC, Gallee MPW, Hart AAM, Gortzak E, Rutgers EJT, van Coevorden F, Keus RB, Zoetmulder FAN: Resectable retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1994; 73: 637-642

Wile AG, Evans HL, Romsdahl MM: Leiomyosarcoma of soft tissue: a clinicopathologic study. *Cancer*. 1981; 48: 1022-1032

Wittekind C, Wagner G: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1997

Wurster K: Definition und Häufigkeit. In: Issels R Prof. Dr. med. (Hrsg.) *Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome*, Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München, München, Wien, New York, Aufl.4, 2004

Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS: Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: a retrospective comparative evaluation of disease outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 56: 482-488

Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, Evans HL: Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy. An analysis of 1225 patients. *Cancer*. 2003; 97: 2530-2543

8 Danksagung

Danken möchte ich in erster Linie meinem Doktorvater Herrn Dr. med. M. Bockkorn, ohne den das Unternehmen Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Des Weiteren meiner Betreuerin Frau Dr. med. Lena Deutsch, die mich gerade in der Anfangsphase sehr unterstützt hat, was die Aktenauswertung und das Follow up angeht. Besonderen Dank möchte ich Herrn J. Kersten aus dem Institut für Statistik aussprechen, der sich immer bereit erklärt hat mir in statistischen Fragen zur Seite zu stehen. Ohne diese Möglichkeit würde es den Ergebnisteil wahrscheinlich nicht geben. Zu guter letzt möchte ich natürlich meiner Familie danken, insbesondere meiner Mutter Agnes Backhaus, die immer ein offenes Ohr für meine Probleme hatte und mir Mut gemacht hat, wenn etwas nicht rund gelaufen ist.

9 Lebenslauf

Mareike Backhaus

(Die Adresse sowie der Abschnitt Persönliche Daten wurden aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt)

Schulischer Werdegang:

| | |
|-----------------|---|
| 1987 – 1991: | St. Andreas Grundschule, Cloppenburg |
| 1991 – 1993: | Don Bosco Orientierungsstufe, Cloppenburg |
| 1993 – 2000: | Clemens-August-Gymnasium, Cloppenburg |
| Schulabschluss: | Abitur |

Freiwilliges Soziales Jahr:

| | |
|--------------------|---|
| 09/2000 – 08/2001: | St. Josefs-Hospital Cloppenburg (Chirurgische Station, Chirurgischer OP) |
|--------------------|---|

Studium:

| | |
|--------------------|---|
| 10/2002 – 03/2003: | Studium der Mineralogie an der Universität Köln (zwecks Quereinstieg in die Humanmedizin) |
|--------------------|---|

04/2003 – 09/2003: Studium der Zahnmedizin an der Universität
Göttingen (zwecks Quereinstieg)
10/2003 – 12/2009: Studium der Humanmedizin an der Universität
Hamburg
08/2005: 1. Staatsexamen
10/2009: 2. Staatsexamen

Famulaturen:

01/2006: Allgemeinmedizin Praxis Dr. Raczek, Dr.
Wenck, Cloppenburg
07/2006: Innere Medizin, St. Josefs-Hospital
Cloppenburg
08/2006: Pädiatrie, Praxis Dr. Poggemann,
Cloppenburg
07/2007: Chirurgie, Kantonsspital Luzern, Schweiz

Praktisches Jahr:

08/2008: Innere Medizin, Asklepios Klinik Wandsbek
12/2009: Pädiatrie, Altonaer Kinderkrankenhaus
04/2009: Chirurgie, Kantonsspital Luzern, Schweiz

Dissertation:

04/2007 – vorauss. 12/2010: Thema: Gesamtüberleben, rezidivfreies
Überleben und Prognosefaktoren bei der
Behandlung von Patienten mit Leiomyosarkom
Doktorvater Dr. Bockhorn, UKE

Berufspraktische Tätigkeiten:

11/2001 – 01/2002

u. 05 – 06/2002: Hilfskraft im HNO-OP und in der Zentralsterilisation im St. Josefs-Hospital Cloppenburg

03 – 04/2002: Ausbildung zur Rettungssanitäterin, Goslar

07 – 09/2003

u. 02 – 04/2004: Hilfskraft in der ambulanten Pflege

02 – 03/2005

u. 02 – 03/2006: Hilfskraft im Chirurgischen OP, St. Josefs-Hospital Cloppenburg

01/2007 – 08/2008: Aushilfe in der Pflege, Diakonieklinikum Bethanien Hamburg

Seit 05/2010: Assistenzärztin Allgemein Chirurgie, Hans-Susemihl-Krankenhaus Emden

Sonstiges:

Sprachkenntnisse: Englisch, sicher in Schrift und Sprache

Hobbys: Sport, Literatur, Reisen

Emden, 04.11.2010

10 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Mareike Backhaus