

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

---

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Prof. h.c. Dr. h.c. Jakob R. Izbicki, FACS, FRCS Ed.  
Hon.

## **Prognostische Faktoren und Resultate nach der Resektion von pulmonalen Metastasen beim Weichteilsarkom**

Dissertation

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

Vorgelegt von:  
Fabienne Cathérine Jacob, geb. Elson  
aus Hamburg

Hamburg 2012

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 29.01.2013**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. K. Gawad**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. M. Bockhorn**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. A. Block**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	3
<b>1. Einleitung</b>	5
1.1 Fragestellung und Zielsetzung	5
1.2 Epidemiologie und klinische Grundlagen des Weichteilsarkoms	7
1.3 Lungenmetastasen beim Weichteilsarkom – Ätiologie und Häufigkeit	13
1.4 Diagnostik und Therapie bei Lungenmetastasen beim Weichteilsarkom	15
1.4.1 Diagnostik der Lungenmetastasen beim Weichteilsarkom	15
1.4.2 Chirurgische Therapie der Lungenmetastasen beim Weichteilsarkom	16
<b>2. Material und Methoden</b>	19
2.1. Patientenkollektiv	19
2.2. Diagnostik und Therapie im Patientenkollektiv	19
2.3. Erhobene Daten	20
2.4. Erläuterung der Zielgrößen / Prognosefaktoren	22
2.4.1. Das Alter der Patienten	22
2.4.2. Histologie des Primärtumors	22
2.4.3. Art des Zugangsweges	22
2.4.4. Metastasengröße	22
2.4.5. Resektionsausmaß	23
2.4.6. Metastasenanzahl	23
2.4.7. Präoperative Chemotherapie	23
2.4.8. Das Stadium des Primärtumors	23
2.4.9. Die Länge des krankheitsfreien Intervalls	24
2.4.10. Die Länge des rezidivfreien Intervalls	24
2.4.11. Re-Resektionen	24
2.4.12. Das 3-Jahres-Überleben	24
2.5. Statistische Auswertung	25
<b>3. Ergebnisse</b>	26
3.1. Daten des Gesamtkollektivs und Beobachtungszeitraum	26
3.2. Vertretene Histologien	26

3.3. Univariate Analysen in Bezug auf das Überleben	28
3.3.1. Einfluss des Alters der Patienten	32
3.3.2. Abhängigkeit des Überlebens vom Zeitpunkt des Auftretens der Metastasen	33
3.3.3. Abhängigkeit des Überlebens vom Stadium des Primärtumors	34
3.3.4. Abhängigkeit der Überlebenszeitspanne vom krankheitsfreien Intervall	35
3.3.5. Einfluss einer neoadjuvanten Chemotherapie	37
3.3.6. Der Effekt der Differenzierung des Primärtumors auf das Überleben	38
3.3.7. Einfluss wiederholter Resektionen auf das Überleben	39
3.3.8. Relevanz solitärer oder multipler Lungenmetastasen	41
3.3.9. Einfluss uni- bzw. bilateralen Auftretens der Metastasen und das ein- bzw. zweizeitige Operieren der bilateralen Metastasen	42
3.3.10. Abhängigkeit des Überlebens von der Größe der Metastasen	44
3.3.11. Abhängigkeit des Überlebens vom Leiomyosarkomtyp	45
3.4. Prognostische Faktoren	46
<b>4. Diskussion</b>	47
4.1. Prognostische Faktoren	51
<b>5. Zusammenfassung</b>	55
<b>Literaturverzeichnis</b>	58
<b>Danksagung</b>	62
<b>Lebenslauf</b>	63
<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	65

# 1. Einleitung

## 1.1. Fragestellung und Zielsetzung

Das Weichteilsarkom ist eine seltene Erkrankung, welche auch ohne Metastasierung oft einen prognostisch ungünstigen Verlauf nimmt [7, 22, 24, 55]. Das gleichzeitige Auftreten von Lungenmetastasen verschlechtert das Überleben dieser Patienten jedoch zusätzlich erheblich [2, 4, 7, 37, 53, 55]. Zum Beispiel entwickeln Patienten mit Weichteilsarkomen der Extremitäten in bis zu 20 % der Fälle pulmonale Metastasen im Verlauf ihrer Erkrankung, welche dann auch die häufigste Todesursache bei skelettalen und Weichteilsarkomen darstellen [2, 7, 34, 37].

Nachbeobachtungen von Patienten mit Weichteilsarkomen sollten ihren Fokus genauso auf die Lunge legen, wie auch auf den Primärtumor, da sich in 70-80% pulmonale Metastasen entwickeln.

Es existieren zwar Studien, die die chirurgische Exzision der pulmonalen Metastasen auch bei dem Auftreten von Rezidivmetastasen der Lunge als Therapie der Wahl darstellen [10, 25, 32, 41, 46, 48, 53, 55, 57], jedoch gilt es, das Patientenkollektiv aufzuzeigen, dessen Langzeitüberleben positiv durch die chirurgische Intervention beeinflusst wird.

Des Weiteren existieren wenige Studien mit 3- und 5- Jahres Follow-up, um das Überleben über einen längeren Zeitpunkt nach Metastasektomie zu untersuchen [10, 54, 55].

Auch gibt es keine prospektiven randomisierten Studien, welche die Effizienz der Metastasektomie bei Weichteilsarkomen evaluieren können.

Außerdem wurde in einigen Studien gezeigt, dass eine Behandlung mit Chemotherapeutika keinen signifikanten Einfluss auf den Ausgang der Erkrankung hat [39]. So hat zum Beispiel die chemotherapeutische Behandlung des Primärtumors keinen vorbeugenden Einfluss auf die Entstehung von Lungenmetastasen [2, 46]. Ferner zeigt auch die adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie bei der Behandlung von Lungenmetastasen beim Weichteilsarkom bisher keine bedeutsame Auswirkung auf das Überleben dieser Patienten [11, 27, 51, 52, 59].

In den letzten Jahren wurde deutlich, dass bisher nur die operative Therapie der Lungenmetastasen das Überleben der Patienten verlängern kann, und die operative Entfernung von Lungenmetastasen mit einer niedrigen Morbidität und Mortalität verbunden ist [2, 29, 33, 55].

Wenn man sich die teilweise sehr kurzen Überlebenszeiträume bei Patienten mit pulmonal metastasierten Weichteilsarkomen ansieht, hat man den Eindruck, dass immer noch einige Patienten existieren, die nicht von der Metastasektomie profitieren. Dieses liegt sicherlich an der hohen Metastasierungsrate, z.B. im Vergleich mit den Metastasierungsraten bei Karzinompatienten [20]. Um dieses Patientenkollektiv vor einem unnötigen Eingriff zu bewahren, müssen prognostische Faktoren aufgestellt werden, die eine optimale Selektion von Kandidaten für eine Metastasektomie gewährleisten. Dies ist der Gegenstand dieser Studie.

In der Vergangenheit war man der Ansicht, dass eine Metastasektomie nur bei einer sehr kleinen ausgewählten Gruppe von Patienten durchgeführt werden sollte, weil man der Auffassung war, dass nur ein langes krankheitsfreies Intervall und solitäre Lungenmetastasen als einzige positive Prognosefaktoren existieren [2, 35, 46]. Es zeigte sich jedoch, dass diese beiden Punkte auf die wenigsten der Patienten zutrafen.

Die Indikationsstellung zur Metastasektomie ist in den letzten Jahren zunehmend weiter gefasst worden [2, 10, 16, 20, 26, 33, 35, 55]. Bisher wurden mehrere Faktoren untersucht, um Patienten, die von einer Metastasektomie profitieren würden, besser selektieren zu können. Jedoch differieren die evaluierten Prognosefaktoren zwischen den verschiedenen Studien erheblich. So reicht das Spektrum der prognostischen Faktoren, die einen negativen Einfluss auf das Überleben haben, von einer schlechten Tumorbiologie über ein kurzes krankheitsfreies Intervall, bis zu high-grade Tumoren, Alter > 50 Jahren bis zur Lokalisation des Primärtumors an den Extremitäten und vieles mehr [2, 4, 10, 11, 16, 20, 35, 46]. Der einzige Faktor der fast überall als prognostisch günstig identifiziert wurde, war die Resektabilität der Metastasen.

Da die Daten in der Literatur teilweise sehr gegensätzlich sind, fragt man sich heute, ob es nicht eindeutige Prognosefaktoren gibt, die eine Aussage über das Überleben nach Metastasektomie machen können.

Hinsichtlich dieser Problematik wurde in dieser Studie ein definiertes Patientenkollektiv, von denen alle Patienten an der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf behandelt wurden, untersucht.

Denn im Hinblick darauf, dass die Patienten mit Weichteilsarkomen meist an den Lungenmetastasen und deren Auswirkungen versterben und nicht auf Grund des

Primärtumors oder dessen Rezidiv, stellt die Evaluierung der Gesamtprognose nach chirurgischem Eingriff, sowie die Darstellung klinisch relevanter prognostischer Faktoren die elementare Zielsetzung dieser Studie dar.

## 1.2. Epidemiologie und klinische Grundlagen des Weichteilsarkoms

Das Weichteilsarkom ist ein seltener Tumor und macht ca. 1 % der malignen Erkrankungen des Erwachsenenalters und ca. 15% der malignen Erkrankungen des Kindesalters aus. Es hat eine Inzidenz von 2-4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr, was bedeutet, dass es mit etwa 2500 bis 3000 Neuerkrankungen pro Jahr an den Tumorzentren innerhalb der BRD vertreten ist [24].

Das Weichteilsarkom kann in allen Regionen des Körpers entstehen, tritt aber zu 50 % an den Extremitäten auf, zu 40 % am Körperstamm und zu 10 % im Kopf- und Nackenbereich [24].

Für die Mehrzahl der Erkrankungen sind keine speziellen ätiologischen Faktoren bekannt, jedoch sind schon eine Vielzahl prädisponierender Faktoren identifiziert worden [5, 22]. Die Daten, die für eine Assoziation bestimmter Substanzen sprechen, sind jedoch nicht eindeutig [22].

Tabelle 1. stellt die häufigsten Faktoren für die Entstehung eines Weichteilsarkoms dar.

<u>Tabelle 1. Prädisponierende Faktoren in Sarkomen</u>
Prädisponierende Faktoren
Genetische Prädisposition
- Neurofibromatose ( von Recklinghausen )
- Li-Fraumeni-Syndrom
- Retinoblastom
- Gardner Syndrom ( FAP )
Ionisierende Strahlung
Lymphödem
Trauma
Chemische Substanzen

Es finden sich unter den Weichteilsarkomen mehr als 20 histologische Entitäten.

Die häufigsten histologischen Subtypen sind Liposarkome, maligne fibröse Histiocytozytome und Leiomyosarkome [22].

Tabelle 2 zeigt eine Unterteilung der histologischen Subtypen des Weichteilsarkoms nach WHO.

Tab. 2 Typisierung der Weichgewebstumoren (WHO, 1994)

**Ursprungsgewebe Tumor**

Fibröse Tumoren	Fibrosarkom
Fibrohistiozytäre Tumoren	Malignes fibröses Histiocytozytom (MFH)
Lipomatöse Tumoren	Liposarkom
Muskeltumoren	Leiomyosarkom
	Rhabdomyosarkom
Endotheliale Tumoren	Angiosarkom
	Hämangioendotheliom
Perivaskuläre Tumoren	Malignes Hämangioperizytom
	Maligner Glomustumor
Synoviale Tumoren	Maligner tenosynovialer Riesenzelltumor
Mesotheliale Tumoren	Mesotheliom
Neurale Tumoren	Maligner peripherer Nervenscheidentumor
	Primitiver neuroektodermaler Tumor
Paraganglionäre Tumoren	Malignes Paragangliom
Extraskelatale Knorpel-/ Knochentumoren	Chondrosarkom
	Osteosarkom
Pluripotente mesenchymale Tumoren	Malignes Mesenchymom
Verschiedene Tumoren	Alveoläres Weichgewebssarkom
	Epitheloides Sarkom
	Synoviales Sarkom
	Extraskelatales Ewingsarkom

Nachfolgende Abbildung 1. zeigt die Häufigkeitsverteilung der histologischen Subtypen.

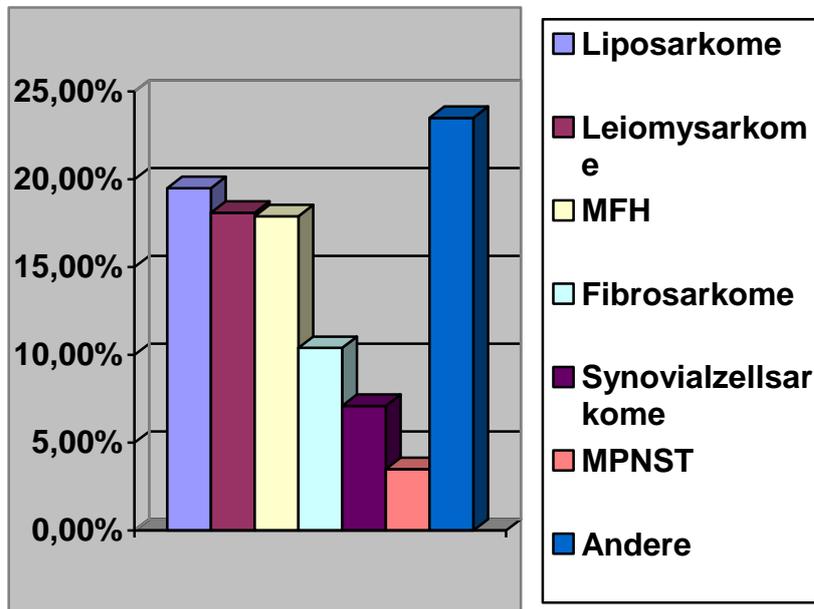


Abb. 1: MFH = malignes fibröses Histiocytozom; MPNST = maligner peripherer Nervenscheidentumor

Ein großes Problem im klinischen Umgang mit dem Weichteilsarkom stellt die oftmals spät gestellte Diagnose einer häufig schmerzlos imponierenden Raumforderung dar. Nicht selten wird ein Hämatom oder eine Muskeltorsion vermutet [22].

Die Methode der Wahl zur Bildgebung stellt die Kernspintomographie dar, vor allem angesichts der verstärkten Kontrastierung zwischen Tumor und umliegendem Gewebe [22, 24].

Sobald die Diagnose und Tumorgade bekannt sind, können die Regionen für eine eventuelle Metastasierung untersucht werden. Lymphknotenmetastasen stellen sich in weniger als 3 % der Fälle dar [7, 14, 22].

Da die Hauptlokalisation für Fernmetastasen die Lunge ist, sollte bei Patienten mit G1-G2-Sarkomen deshalb eine Lungenübersichtsaufnahme und bei Patienten mit G3-G4-Sarkomen eine Computertomographie der Lunge durchgeführt werden [17, 24].

Aktuelle Staging-Systeme basieren auf dem histologischen Grading, der Größe des Tumors und der An- oder Abwesenheit von Metastasen. Das gebräuchliche TNM-System wurde also um das Grading des Tumors erweitert [18, 22, 49]. Nach UICC 2002 (Union internationale contre le cancer) wurde das histopathologische Grading in einem zweistufigen System zusammengefasst. G1 und G2 Tumoren wurden als niedriggradig differenziert beschrieben und G3 und G4 Tumoren als hochgradig.

Die Tabelle 3 zeigt die Stadiengruppierung nach AJCC (American Joint Committee of Cancer) und UICC (GTNM-System).

Tabelle 3.

**Stadiengruppierung  
nach AJCC/UICC**

Stadium IA	T1a	N0	M0	Niedriggradig
	T1b	N0	M0	Niedriggradig
Stadium IB	T2a	N0	M0	Niedriggradig
	T2b	N0	M0	Niedriggradig
Stadium IIA	T1a	N0	M0	Hochgradig
	T1b	N0	M0	Hochgradig
Stadium IIB	T2a	N0	M0	Hochgradig
Stadium III	T2b	N0	M0	Hochgradig
Stadium IV	jedes T	N1	M0	jedes G
	jedes T	jedes N	M1	jedes G

Basierend auf einer großen Erfahrung mit Weichgewebssarkomen am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) wurde hier ein weiteres Staging-System entwickelt, das ein aus klinischer Perspektive sehr praktisches Patientenmanagement erlaubt. Der Parameter „Tumortiefe“ ist unterteilt in superfizielle und tiefe Kategorien und beschreibt die Lage des Tumors zur tiefergelegenen Faszie.

Die Tabellen 4 und 5 zeigen die Berücksichtigung der Lokalisation des Tumors hinsichtlich der Muskelkompartimente, also die oberflächlich liegenden Tumoren versus den tiefer gelegenen.

Tabelle 4.

**MSKCC-Staging-System**

<b>Prognostische Faktoren</b>	<b>Günstige Faktoren</b>	<b>Ungünstige Faktoren</b>
Tumorgröße	< 5 cm	> 5 cm
Tumortiefe	Oberflächlich	Tief
Histologisches Grading	„low“	„high“

Tabelle 5.

**MSKCC-Staging**

<b>Zahl ungünstiger Faktoren</b>	<b>Stage</b>
0	0
1	I
2	II
3	III
Metastasen	IV

Für die therapeutische Planung sind die Kategorien „low-grade“ (G1 und G2) und „high-grade“ (G3 und G4) ausreichend, wobei „low-grade“ Tumoren mit einem geringen Risiko für eine spätere Metastasierung (< 15%) assoziiert sind, während „high-grade“ Tumore ein deutlich höheres Risiko von > 50% aufweisen [22]. Allerdings gewinnt die Tumorgröße für das therapeutische Vorgehen zunehmend an Bedeutung. So haben sehr kleine Tumoren (< 5cm), wenn auch als „high-grade“ klassifiziert, ein limitiertes Risiko für eine spätere Metastasierung [19].

Für die Therapie der Weichteilsarkome existieren mehrere Behandlungsrichtlinien.

Die chirurgische Resektion hat jedoch den größten Stellenwert. Sie sollte so weit wie möglich funktions- und Extremitäten erhaltend durchgeführt werden, vorausgesetzt der gesamte Tumor kann entfernt werden. Das Ziel ist also die R0-Resektion des Tumors unter maximaler Erhaltung der Funktion [7, 24] . Sofern durchführbar sollte der Resektionsrand 2-3 cm im gesunden Gewebe liegen, um lokale Infiltrationen des Tumors mitzuerfassen [7, 24, 40].

Die primäre Strahlentherapie ist sehr selten indiziert und auf Situationen beschränkt, in denen der Patient die Operation nicht tolerieren würde oder der Tumor inoperabel ist. Als Primärbehandlung erfordert der Einsatz der Strahlentherapie sehr hohe Dosen (7000-7500 cGy) und führt in 30-60% der Fälle zur Kontrolle des Tumorwachstums [42].

Die adjuvante Strahlentherapie hingegen führt zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle [7, 8]. Vor allem bei Tumoren > 10cm kann das Rezidivrisiko signifikant gesenkt werden [45]. Die alleinige neoadjuvante Chemotherapie bei Hochrisikoweichteilsarkomen im Vergleich zur sofortigen Operation und Strahlentherapie zeigte bisher keinen eindeutigen Vorteil im Überleben. So zeigten einige Studien, dass die Behandlung mit Chemotherapie im Gegensatz zu Behandlungen ohne Chemotherapie keinen signifikanten Unterschied erbrachte [6, 9, 21, 24, 43].

### 1.3. Lungenmetastasen beim Weichteilsarkom – Ätiologie und Häufigkeit

Obwohl das Weichteilsarkom lokal relativ gut kontrolliert werden kann, versterben viele Patienten auf Grund des Auftretens von Fernmetastasen [2, 37]. Aus diesem Grund stehen vor allem Lungenmetastasen an erster Stelle der Todesursachen bei Patienten mit Osteo- und Weichteilsarkomen [2, 37]. Das Weichteilsarkom metastasiert schon in frühen Stadien hämatogen und das zu 70 % in die Lunge, seltener in die Leber oder in den Knochen und auch eine lymphogene Metastasierung ist ungewöhnlich, sie macht nur etwa 3 % der Tochtergeschwülste aus [11, 26].

Von den Patienten mit Weichteilsarkomen präsentieren sich etwa 18 % mit Lungenmetastasen, die sich synchron zur Erstdiagnose des Primärtumors darstellen.

Bei 23 – 40 % der Patienten entwickeln sich Lungenmetastasen erst im späteren Krankheitsverlauf [4, 11].

Im Hinblick auf die Lokalisation des Primärtumors metastasieren Weichteilsarkome der Extremitäten am häufigsten in die Lunge. Diese Patienten entwickeln mit einer Wahrscheinlichkeit von 20 % irgendwann während ihrer Erkrankung isolierte Lungenmetastasen.

Lungenmetastasen können sich jedoch von jedem anderen primären Ort und bei allen histologischen Subtypen entwickeln [4].

Diese Häufigkeitsverteilung zeigt sich in Tabelle 5.

Tab. 5: Die Frequenz der Histologien von Weichteilsarkomen bei Patienten mit Lungenmetastasen.

- Leiomyosarkom	19 – 21 %
- malignes fibröses Histiozytom	18 – 24 %
- Liposarkom	12 %
- Synovialzellsarkom	14 %
- Fibrosarkom	10 – 12 %
- undifferenziertes Sarkom	9 %

Vergleicht man den klinischen Verlauf des Leio- und des Liposarkoms, welche die häufigsten histologischen Subtypen des Weichteilsarkoms darstellen, miteinander, fällt auf, dass pulmonal metastasierte Leiomyosarkome mit einer besseren Prognose einhergehen als Liposarkome [4, 11].

Hinsichtlich der Abhängigkeit des Auftretens der Lungenmetastasen vom Tumor-Grading weichen die Aussagen in der Literatur teilweise stark von einander ab. So variiert die Inzidenz von Lungenmetastasen bei low-grade Tumoren zwischen 5 – 10 % und bei intermediär und high-grade Tumoren zwischen 40 – 90 % [4, 35, 11].

Grundsätzlich kann man jedoch sagen, dass die Patienten mit low-grade Primärtumoren auffallend weniger oft an Lungenmetastasen erkranken als die Patienten mit intermediär und high-grade Primärtumoren und, dass das Ausbleiben einer Behandlung von Lungenmetastasen bei high-grade Weichteilsarkomen zu einem fatalem Ausgang der Erkrankung führt.

## **1.4. Diagnostik und Therapie der Lungenmetastasen beim Weichteilsarkom**

### **1.4.1. Diagnostik der Lungenmetastasen beim Weichteilsarkom**

Die Diagnostik von Lungenmetastasen stellt sich insofern als schwierig dar, da 80-90% der Patienten mit Lungenmetastasen asymptomatisch sind [17]. Die Patienten die sich mit Symptomen auf Grund ihrer pulmonalen Metastasen präsentieren, leiden meistens an schnell oder langsam progredienter Kurzatmigkeit. Eine langsam fortschreitende Dyspnoe ließe auf den Verlust funktionsfähiger alveolarer Austauschfläche schließen, was auf den Kollaps eines ganzen Lungenlappens durch endobronchiale Metastasen zurückzuführen wäre, sowie auf einen Pleuraerguss oder das ausgedehnte Ersetzen von Lungenparenchym durch multiple metastatische Läsionen [17]. Eine schnell einsetzende Dyspnoe könnte auf die Verschlimmerung eines Pleuraergusses oder einen Pneumothorax hinweisen, wobei dieser wiederum durch die Ruptur einer metastatischen Läsion entstehen könnte, ähnlich wie bei der Ruptur einer emphysematischen Blase [17].

Auf Grund der niedrigen Inzidenz von Symptomen wird die Mehrzahl der pulmonalen Metastasen beim Weichteilsarkom durch bildgebende Verfahren entdeckt.

Bei allen neu diagnostizierten Weichteilsarkomen ist eine Röntgen-Thorax Aufnahme in zwei Ebenen obligat [17, 33, 35]. Im konventionellen Röntgenbild in zwei Ebenen können Rundherde die größer als 1cm sind noch bestimmt werden [33]. Rundherde die kleiner als 1cm sind werden mit Hilfe einer Computertomographie in Spiraltechnik diagnostiziert.

Die Grenzen der Auflösung liegen hier bei etwa 4 mm Durchmesser, wobei als Differentialdiagnose meist ein subpleural gelegener Lymphknoten oder ein Gefäßanschnitt infrage kommen, die hier nicht sicher abgegrenzt werden können [33]. Infolgedessen wird bei einem suspektem Befund im Röntgenthorax und ab Stadium IIc des Primärtumors eine Thorax-CT durchgeführt [35].

Ein weiterer wichtiger diagnostischer Parameter ist die Gewebsbiopsie. Bei einem Patienten mit solitären oder multiplen pulmonalen Läsionen und einem Sarkom als Primärtumor handelt es sich in etwa 70 % um Metastasen [11, 26]. Eine präoperative Biopsie wäre also nicht unbedingt erforderlich, eine Biopsie bei der operativen Exploration der Lungenflügel oder während einer Thorakoskopie mit Biopsie und anschließender Exzision des Herdes wäre vollkommen ausreichend [11, 17]. Wobei eine Thorakoskopie bisher nur zu diagnostischen

Zwecken und nicht zu therapeutischen benutzt wurde, da eine Vielzahl an Metastasen nur durch manuelle Exploration gefunden werden kann [28]. Auf Grund neuerer Untersuchungen gewinnt die chirurgische Resektion in VATS Technik jedoch zunehmend an Bedeutung [53, 60].

Eine Bronchoskopie hat sich in den meisten Fällen als ungünstig erwiesen, da die sarkomatoiden Metastasen vorwiegend in der Lungenperipherie liegen [17].

So wird lediglich bei Patienten, die keinen Parametern für einen operativen Eingriff entsprechen, überwiegend eine transthorakale CT-gesteuerte Feinnadelpunktion vorgenommen. Die Genauigkeit dieses Verfahrens liegt hier bei 70-90% [17, 33].

Ein weiteres diagnostisches Verfahren stellt die Lungenfunktionsprüfung dar. Es bestehen jedoch in der Literatur keine einheitlichen Werte, die eine Indikation zu einem operativen Eingriff darstellen [17]. Außerdem ist die Lungenfunktion bei hämatogen ausgebreiteten Metastasen erst dann beeinträchtigt, wenn eine gewisse Größe oder Anzahl des Herdes erreicht ist [15].

Besondere Hoffnung besteht in der Entwicklung immunologischer Methoden in der Behandlung und Diagnostik maligner Tumoren und Metastasen. Allerdings werden diese Methoden noch nicht standardmäßig bei der Diagnostik des Weichteilsarkoms eingesetzt.

Patienten, die auf Grund von Metastasen bei einem Weichteilsarkom therapiert worden sind, müssen sich weiterhin engmaschigen Kontrollen unterziehen. Das bedeutet eine klinische und bildgebende Untersuchung alle zwei Monate im ersten Jahr, alle drei Monate im zweiten Jahr, alle sechs Monate im dritten bis fünften Jahr und danach eine jährliche Untersuchung [17, 35].

#### 1.4.2. Chirurgische Therapie der Lungenmetastasen beim Weichteilsarkom

Die erste Operation bei einem Patienten mit Lungenmetastasen eines Sarkoms wurde 1882 von Weinlechner durchgeführt. Er entfernte damals zwei pulmonale Metastasen während einer en bloc Resektion der Brustwand, allerdings starb der Patient 24 Stunden später [47].

Bis heute haben sich die Indikationsstellungen zur Operation von Lungenmetastasen immer wieder geändert. So wurden in den Anfängen der Lungenmetastasen Chirurgie vorwiegend Patienten operiert, die nur an einer solitären Metastase litten und ein langes krankheitsfreies Intervall nach der Behandlung des Primärtumors aufwiesen. Heutzutage wird die Indikation

wesentlich großzügiger gestellt. Mehrere Studien konnten beispielsweise zeigen, dass sich die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Resektion einer Solitärmetastase nicht wesentlich unterscheidet von jener nach Resektion multipler Metastasen [4, 20, 31, 38].

Generell ist bei der Indikationsstellung zur Operation von Lungenmetastasen zwischen der diagnostischen Indikationsstellung, dem Eingriff mit potentiell kurativer Zielsetzung (also einer R0-Resektion) und der rein palliativen Operation zu unterscheiden.

Die Voraussetzungen für eine Operationsindikation mit potentiell kurativer Zielsetzung sind international weitgehend einheitlich anerkannt. Sie enthalten nach gängigen onkologischen Richtlinien unter anderem die erfolgte Behandlung des Primärtumors, eine lokale Resektabilität und eine allgemeine Operabilität [38].

Mit Zunahme der Operationsindikation und der Operationsfrequenz haben sich mittlerweile auch die Vorstellungen über den bestmöglichen Zugangsweg gewandelt.

Es besteht zum einen die Möglichkeit der medianen Sternotomie mit dem Vorteil der Möglichkeit der Inspektion beider Lungenflügel, jedoch sind hier die dorsalen Anteile der Lunge nur schwer zu beurteilen und etwaige dorsale Metastasen können übersehen werden [33, 38]. Die Möglichkeit der Clamshellinzision, also der beidseitigen Thorakotomie mit querer Durchtrennung des Sternums war bis in die späten 90er Jahre der Zugang der Wahl bei beidseitiger Metastasenresektion, jedoch ist mittlerweile auf Grund der eingeschränkten dorsalen Beurteilbarkeit die schonendere anterolaterale Thorakotomie bevorzugt.

Vor allem beim unilateralen Befall ist die antero- und posterolaterale Thorakotomie vorzuziehen [11]. Indessen ist auch beim bilateralen Befall eine sequentielle oder zweizeitige laterale Thorakotomie vorzuziehen, da die Wahrscheinlichkeit, vor allem dorsale Metastasen zu übersehen, verringert wird.

Anschließend an die Sterno- oder Thorakotomie wird der genaue Metastasenstatus beider Lungen sowohl im belüfteten als auch im unbelüfteten Zustand erhoben.

Denn in Anbetracht der Tatsache, dass die Anzahl der Metastasen, die in der Bildgebung gefunden werden und der tatsächlichen Anzahl der Metastasen, die während der Operation entdeckt werden, stark variiert, ist es wichtig, auch während der Operation noch einmal die Resektabilität diesbezüglich zu überprüfen [31, 50].

Da die Mehrzahl der Sarkom-Metastasen subpleural und peripher liegt (75 %) wird als Resektionsart zumeist eine atypische Keilresektion (Wedge-Resektion) mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 5 mm durchgeführt.

Eine Lobektomie wird nur bei der Infiltration eines Lappenbronchus oder einer zentral gelegenen Metastase durchgeführt.

Nur sehr selten ist eine Pneumonektomie erforderlich, wenn z.B. eine zentrale Metastase ungünstig gelegen ist oder bei der Infiltration eines Stammbronchus [11, 31, 38].

Das Hauptaugenmerk bei der Resektion von Lungenmetastasen beim Weichteilsarkom sollte jedoch darauf gelegt werden, dass so wenig wie möglich funktionsfähiges Parenchym reseziert wird, auch im Hinblick auf eventuelle noch folgende Resektionen, denn eine Reexploration auf Grund rezidivierender Sarkom-Metastasen kann durchaus mit einem großen Benefit verbunden sein, solange die Rezidivmetastasen vollständig entfernt werden können und die Parenchymreserve groß genug ist [48].

Auch eine hiliäre und mediastinale Lymphknotendisektion sollte wenn möglich durchgeführt werden, einerseits spezifiziert es die Ausdehnung der pulmonalen Metastasierung, andererseits kann das Resultat Einfluss auf eventuelle weitere adjuvante Therapiestrategien haben [30].

Die funktionelle Reserve stellt auch die entscheidende Limitierung der Indikation zur Entfernung multipler Metastasen dar.

Dahingegen ist die Entfernung solitärer Metastasen fast immer empfehlenswert, da man eine Diagnosesicherung und eine potentielle Heilung in einem Eingriff durchführen kann [33].

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Patientenkollektiv**

Eingeschlossen wurden Patienten, die als Primärtumor ein Weichteilsarkom aufwiesen und in der Chirurgischen Klinik des UKE auf Grund von Lungenmetastasen operiert worden sind.

Der zu untersuchende Zeitraum betraf die Jahre 1990 bis 2002, um noch mindestens ein 3-Jahres Follow-up zu gewährleisten. In dieser Zeit wurden insgesamt 475 erwachsene Patienten mit Weichteilsarkomen am UKE, Hamburg erfasst und behandelt.

Innerhalb dieses Intervalls konnten insgesamt 42 Patienten evaluiert werden, welche sich 78 chirurgischen Resektionen auf Grund pulmonaler Metastasen unterzogen.

Diese Gruppe umfasst das Patientenkollektiv für diese Studie.

### **2.2. Diagnostik und Therapie im Patientenkollektiv**

Die histopathologische Untersuchung und Bestätigung der Diagnose wurde durch einen Pathologen des UKE vorgenommen.

Nach der Therapie des Primärtumors unterzogen sich die Patienten regelmäßiger Thorax-CT-Scans in festgelegten Intervallen, nämlich alle drei Monate im ersten Jahr, danach alle sechs Monate für die nächsten drei Jahre und dann jährlich ab dem fünften Jahr. Bei Patienten die an Primärtumoren der Extremitäten litten, beinhaltete das genauso die Untersuchung der Extremitäten ( CT oder MRT ). Gleichmaßen wurde bei Patienten mit viszeralen, bzw. retroperitonealen Primärtumoren verfahren, welche in den meisten Fällen zusätzlich eine Abdomen-CT erhielten.

Bei der Diagnose pulmonaler Metastasen wurden die Patienten beim Ausschluss von Kontraindikationen mit einer chirurgischen Resektion behandelt.

Die Art und Weise des operativen Zugangs beinhaltete die laterale Thorakotomie, die mediane Sternotomie und die Clamshell – Operation.

Es gab durchaus Patienten, die während des Follow-up-Zeitraumes an Rezidivmetastasen der Lunge erkrankten. Diese Patienten wurden mit wiederholten pulmonalen Resektionen behandelt, vorausgesetzt es bestand eine allgemeine Operabilität.

Einige Patienten erhielten eine Chemotherapie. Wir schlossen sowohl die Patienten mit Chemotherapie, als auch die Patienten mit Standardtherapie in die Evaluation unserer Prognoseparameter mit ein.

Es erfolgte eine retrospektive Auswertung der Krankenakten und Histologien dieser Patienten und es wurde ein Fragebogen erstellt, um den weiteren Verlauf der Krankengeschichte der Patienten zu evaluieren. Dieser Fragebogen enthielt Informationen bezüglich weiterer Therapien nach der Entlassung aus der Klinik, dem Wiederauftreten des Primärtumors, bzw. von Metastasen und ob der Patient verstorben ist und wenn ja, ob der Tod tumorbedingt eintrat. Der Fragebogen wurde von den Hausärzten bzw. den Patienten und deren Angehörigen anonymisiert beantwortet und dann von uns ausgewertet.

### **2.3. Erhobene Daten**

Anhand der Literatur wurden mögliche Prognoseparameter ausgewählt.

Als Ausgangspunkt für die Berechnung des krankheitsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens wurde immer die erste Metastasektomie genommen, die bei dem jeweiligen Patienten durchgeführt worden war.

Folgende Daten wurden anhand der Patientenakten und mit Hilfe der dokumentierten Nachuntersuchungen (Follow-up-Bögen) evaluiert und mit Hilfe einer Excel-Tabelle erfasst:

Persönliche Daten :

- Name
- Geburtsdatum
- Alter
- Geschlecht

Daten die den Primärtumor betreffen :

- Histologie des Primärtumors
- Erstdiagnose des Primärtumors
- OP-Datum des Primärtumors
- TNM-Stadium, Grading, Stadiengruppierung

Daten welche die pulmonalen Metastasen betreffen :

- Das krankheitsfreie Intervall bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Metastasen
- Präoperative Chemotherapie
- OP-Datum der Metastasektomie
- Art des Zugangsweges
- Resektionsausmaß
- Anzahl der Metastasen
- Größe der Metastasen
- Histologie
- Das rezidivfreie Intervall bis zum Auftreten der Rezidivmetastasen
- Die Diagnose der Rezidivmetastasen
- Eventuelle Re-Resektionen der Rezidivmetastasen

Follow-up Daten

- Ist der Primärtumor noch mal aufgetreten?
- Sind Rezidivmetastasen aufgetreten?
- Ist der Patient verstorben?
- War der Tod tumorbedingt?
- Der Zeitraum bis zum Versterben des Patienten, bzw. bis zum Follow-up-Zeitpunkt in Monaten
- Das Gesamtüberleben des Patienten seit der Diagnose des Primärtumors in Monaten
- Das 3-Jahres Überleben des Patienten

## **2.4. Erläuterung der Zielgrößen / Prognosefaktoren**

### 2.4.1. Das Alter der Patienten

Das Alter der Patienten wurde anhand der Geburtsdaten und persönlicher Angaben auf dem Follow-up Fragebogen eruiert.

### 2.4.2. Histologie des Primärtumors

Das Staging des Primärtumors wurde in zwei Parametergruppen unterteilt. Die Patienten mit einem Stadium I-IIb und die Gruppe mit dem Stadium IIIa-IV nach AJCC und UICC.

Genauso wurde beim Grading des Primärtumors verfahren. Es gab die Patientengruppe mit dem Grade G1 und G2 und die Gruppe mit dem Grade G3, wobei bei dieser Unterteilung vier Patienten als sog. „drop-outs“ behandelt wurden, da es keine Angaben diesbezüglich gab.

### 2.4.3. Art des Zugangsweges

Bei der Art und Weise des Zugangsweges wurde zwischen der lateralen Thorakotomie, der medianen Sternotomie und der Clamshell-Operation unterschieden.

### 2.4.4. Metastasengröße

Bei der Metastasengröße wurden zwei Gruppen gebildet, welche größer bzw. kleiner als ein definiertes Ausmaß waren.

#### 2.4.5. Resektionsausmaß

In Hinblick auf das Resektionsausmaß wurde lediglich zwischen der atypischen-, bzw. Wedge-Resektion und der Lobektomie unterschieden, da keiner der 42 Patienten operativ mit einer Pneumonektomie versorgt wurde.

#### 2.4.6. Metastasenanzahl

Um das Ausmaß des pulmonalen Befalls durch die Metastasen zu beschreiben, wurde lediglich zwischen einem solitären und einem multiplen Befall der Lunge unterschieden.

#### 2.4.7. Präoperative Chemotherapie

Es wurden zwei Patientengruppen ermittelt. Gruppe 1 mit einer präoperativen Chemotherapie und Gruppe 2 ohne eine chemotherapeutische Behandlung.

#### 2.4.8. Das Stadium des Primärtumors

Die verschiedenen Primärtumoren wurden gemäß der Stadiengruppierung in Tabelle 2 (1.2.) eingeteilt.

Es wurden drei Gruppen gebildet, um die verschiedenen Stadien zu unterscheiden.

Die Gruppe mit Stadium I, die mit Stadium II / III und die Gruppe mit Stadium IV.

#### 2.4.9. Die Länge des krankheitsfreien Intervalls

Als krankheits- oder tumorfreies Intervall wurde der Zeitraum zwischen der Operation des Primärtumors und dem ersten Auftreten von pulmonalen Metastasen ausgewertet.

Der Zeitraum wurde in Monaten angegeben und es wurde noch einmal unterteilt in die Patienten, die 18 Monate und länger metastasenfrei geblieben sind und die Patienten, bei denen die Metastasen vor Ablauf der 18 Monate auftraten.

#### 2.4.10. Die Länge des rezidivfreien Intervalls

Als rezidivfreies Intervall wird der Zeitraum zwischen der ersten Operation auf Grund pulmonaler Metastasen und dem Auftreten rezidivierender Metastasen beschrieben.

Die Rezidivmetastasen können in der Lunge, aber auch an jedem anderem Ort des Körpers aufgetreten sein.

Der Zeitraum wurde in Monaten angegeben und genau wie bei dem krankheitsfreien Intervall nochmals unterteilt in ein Intervall das 18 Monate und länger war und in ein Intervall das kürzer als 18 Monate war.

#### 2.4.11. Re-Resektionen

Untersucht wurde, ob bei den Patienten, die an pulmonalen Rezidivmetastasen erkrankten, eine erneute Resektion der betroffenen Gebiete vorgenommen wurde und wenn dem so war, wie oft es zu einer Re-Resektion kam.

#### 2.4.12. Das 3-Jahres-Überleben

Das 3-Jahres-Überleben bezieht sich auf die drei Jahre nach der Metastasektomie bis zum Versterben des Patienten, bzw. bis zum Follow-up-Zeitpunkt, wenn der Patient noch nicht verstorben war.

## 2.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der verschiedenen Prognoseparameter, die evaluiert werden sollten, wurde mittels SPSS (Statistical Product and Service Solutions) ausgewertet. Hierbei handelt es sich um ein modular aufgebautes Programmpaket zur statistischen Analyse von Daten. Es dient zum grundlegenden Datenmanagement und zur umfangreichen statistischen und graphischen Datenanalyse mit den gängigsten statistischen Verfahren.

Als Endpunkt der Studie wurde das krankheitsspezifische Überleben festgelegt.

In unserem Falle heißt das entweder der Zeitpunkt im Krankheitsverlauf, an dem der Patient verstorben ist, beziehungsweise der Zeitpunkt, an dem während des Follow-up der Patient das letzte Mal kontaktiert wurde.

Um das jeweilige Überleben der Patienten zu errechnen, wurde als Anfangspunkt der Studie das OP-Datum der ersten Metastasektomie festgelegt.

Das 3-Jahres- und 5-Jahres Überleben wurde ab dem Datum der Erstdiagnose des Primärtumors bemessen.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde mittels der Überlebenszeitverteilung nach Kaplan und Meier bearbeitet, da hierbei auch zensierte Daten, die so genannten „drop-outs“, berücksichtigt werden konnten.

Todesfälle, die auf Grund der Erkrankung auftraten, wurden als Endpunkt des krankheitsspezifischen Überlebens behandelt.

Die Analysen der Untergruppen beziehungsweise der möglichen Prognoseparameter wurden für alle Punkte, welche unter 2.3. aufgeführt wurden, durchgeführt.

Die Zusammenhänge beziehungsweise die Abhängigkeiten zwischen diesen Gruppen wurde mit Hilfe des log-rank test und des Cox proportional hazards model für multivariante Analysen in Beziehung zueinander gesetzt.

Da der log-rank test auf einer Chi<sup>2</sup>-Verteilung basiert, konnten hier die Überlebenswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Gruppen miteinander verglichen werden, wobei auch hier wiederum die zensierten Daten berücksichtigt werden konnten.

In allen statistischen Analysen war  $p = 0,05$  als signifikant festgelegt worden.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Daten des Gesamtkollektivs und Beobachtungszeitraum**

In dem von uns untersuchten Zeitraum, nämlich von 1990 bis 2002, wurden an der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf im Ganzen 475 Patienten auf Grund einer Weichteilsarkomerkrankung behandelt. Von diesen Patienten erkrankten 42 Patienten an pulmonalen Metastasen, die sich insgesamt 78 chirurgischen Eingriffen zur Exzision der Metastasen unterzogen.

Von den 42 Patienten imponierten 10 mit pulmonalen Metastasen, die schon bei der Diagnose des Primärtumors bestanden, was 24 % des Gesamtkollektivs ausmacht. Bei den restlichen 32 Patienten, also 76 %, traten die Metastasen erst später, also einige Zeit nach der Diagnose des Primärtumors, auf.

Das Patientenkollektiv bestand aus 17 (40 %) weiblichen und 25 (60 %) männlichen Patienten, deren Alter im Durchschnitt bei 50 Jahren lag, mit einer Verteilung von 17 bis 73 Jahren.

Als Startpunkt des Follow-up wurde die erste Metastasektomie des jeweiligen Patienten bestimmt. Die mediane Follow-up Zeit nach Metastasektomie betrug 27 Monate.

#### **3.2. Vertretene Histologien**

Nahezu alle histologischen Varianten des Weichteilsarkoms traten in der untersuchten Patientengruppe auf. Es zeigte sich jedoch, dass bei den Patienten mit pulmonalen Metastasen das Leiomyosarkom mit 31 % am häufigsten vertreten war. Darauf folgte das maligne fibröse Histiocytom mit 17 % und das extraskelettale Chondrosarkom, sowie das Synovialzell – Sarkom, beide mit jeweils 9 %.

Es gab 27 (64 %) Patienten, deren Sarkom als high grade klassifiziert wurde, 8 (19 %) Patienten mit medium grade und 3 (7 %), die als low grade klassifiziert worden sind.

Bei vier der untersuchten Patienten war das Grading des Primärtumors unbekannt oder unbestimmbar, das macht im Vergleich zum Gesamtkollektiv 10 % aus.

In Tabelle 6 sind die histologischen Subtypen der Primärtumore und das Grading derselben nochmals aufgelistet.

**Tab. 6 :** Histologische Subtypen der Primärtumoren und deren Grading  
 Angegeben in Prozent in Bezug auf das Gesamtkollektiv

<b>Histology</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
alveolar sarcoma	2	5
angiosarcoma	1	2
extraskelettal chondrosarcoma	4	9
fibrosarkoma	2	5
hämangioperizytoma	1	2
leiomyosarcoma	13	31
malignant peripheral nerve tum	3	7
malignant fibrous histiozytoma	7	17
polymorphic sarcoma	1	2
synovial sarcoma	4	9
spindle cell sarcoma	2	5
others	2	5
G1	3	7
G2	8	19
G3	27	64
not specified	4	10

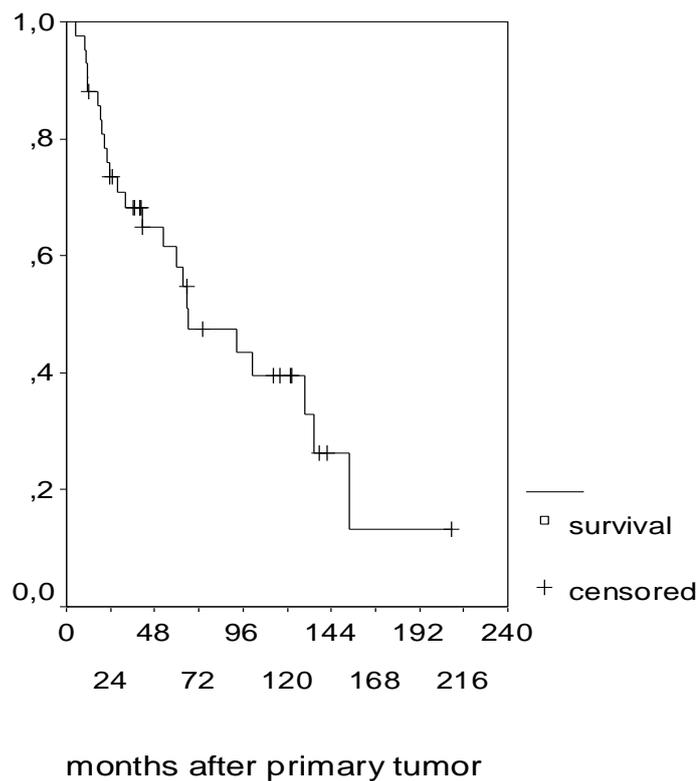
### 3.3. Univariate Analysen in Bezug auf das Überleben

In dieser Studie wurde zwischen zwei Hauptformen des Überlebens bei Patienten mit pulmonalen Metastasen beim Weichteilsarkom unterschieden.

Einmal hatte man den Überlebenszeitraum nach dem Auftreten des Primärtumors. Dieser betrug im Median 66 Monate. Die 3-Jahres Überlebensrate betrug hier 62 %.

Auf Grund der längeren Zeitspanne zwischen dem Auftreten des Primärtumors und dem Ende der Studie war es möglich, hier eine 5-Jahres Überlebensrate zu berechnen. Sie betrug 40,5 %.

Die Abbildung 2 zeigt das krankheitsspezifische Überleben für alle Patienten mit resezierten Lungenmetastasen ab dem Auftreten des Primärtumors.

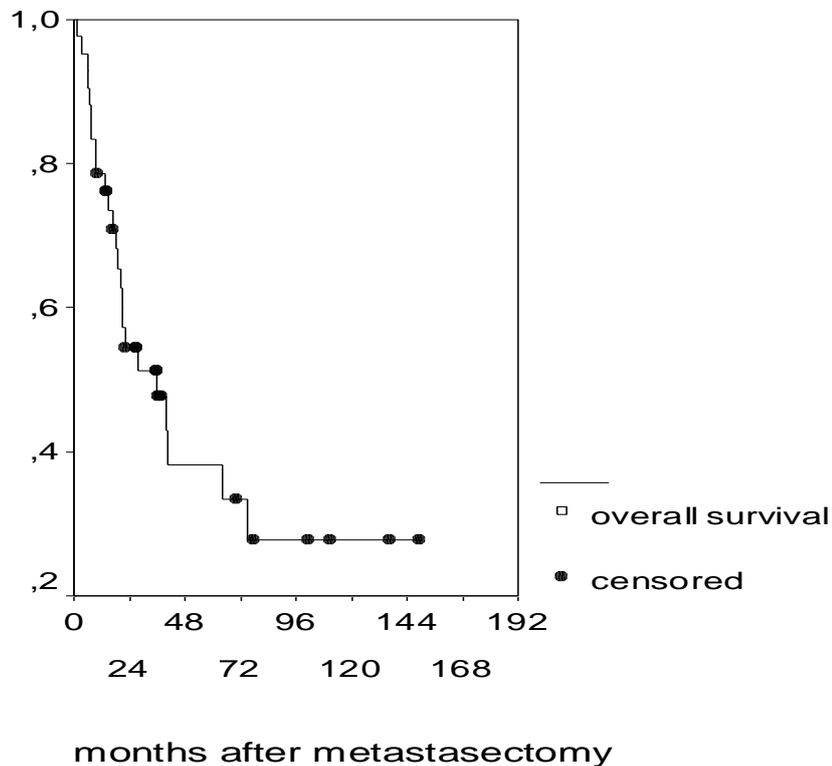


**Abb. 2 :** Überlebenszeitverteilung aller Patienten nach Auftreten des Primärtumors

Der zweite Zeitraum des Überlebens der Patienten errechnete sich ab dem Tag der ersten Metastasektomie bis zum Ende der Studie.

Das Überleben nach der kompletten Resektion betrug hier im Median 36 Monate mit einer 3-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von 31 %. Die Berechnung einer 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit konnte auf Grund der nicht vorhandenen Zeitspanne nicht errechnet werden.

Abbildung 3 stellt die Überlebenszeit der Patienten nach Metastasektomie dar.



**Abb. 3 :** Überlebenszeitverteilung aller Patienten nach Metastasektomie

Nach Abschluss des letzten Follow-up zeigte sich, dass noch 18 von den ursprünglich 42 Patienten am Leben waren. Der Zeitraum zwischen der ersten Resektion von pulmonalen Metastasen und dem Ende der Studie betrug im Median 22 Monate.

Es zeigte sich außerdem, dass insgesamt 13 Patienten drei Jahre oder auch länger nach der Metastasektomie überlebten und von diesen 13 Patienten sind drei ohne ein Anzeichen ihrer Erkrankung am Leben.

Sechs von den Patienten die drei Jahre oder länger überlebten waren nach Abschluss des Follow-up mit neu aufgetretener Erkrankung am Leben.

Des Weiteren gab es insgesamt zehn Patienten in der oben beschriebenen Zeitspanne, die während dieser Zeit ein Rezidiv ihrer pulmonalen Metastasen erlitten und sich einer wiederholten Resektion unterziehen mussten. Die Anzahl der dabei durchgeführten Eingriffe variierte zwischen einer und vier Re-Resektionen von pulmonalen Metastasen.

Es zeichneten sich im Verlauf der Studie einige klinische und tumorabhängige Variablen ab, die das Überleben dieser Patienten beeinflussen könnten. Sowohl Variablen die den Primärtumor, also das jeweilige Weichteilsarkom betrafen, als auch Variablen die die pulmonalen Metastasen betrafen.

Tabelle 7 zeigt die relevantesten potentiellen Determinanten, die sich auf die Überlebensspanne der Patienten auswirken könnten.

variable	n	%	median survival (months)	p Value
overall	37	100	36	
age				
< 50 ys	17	40	75	
>=50 Ys	25	60	21	0,16
time of occurrence				
synchronous	10	24	21	
metachronous	32	76	40	0,55
stage of primary tumor				
I-II b	29	69	40	
III a-IV	13	31	21	0,49
disease free interval				
>18 months	16	38	41	
<=18 months	26	62	21	0,24
chemotherapy				
preoperative treatment	12	29	18	
no treatment	30	71	36	0,98
<b>primary tumor grade</b>				
G1-2	11	26	40	
G3	27	74	19	<b>0,03</b>
<b>number of resections</b>				
single	22	52	19	
multiple	19	84	64	<b>0,007</b>
number of metastases				
solitary	16	38	22	
multiple	26	62	40	0,79
pattern of occurrence				
bilateral	20	48	40	
unilateral	22	52	27	0,86
histology				
non-Leiomyosarkoma	29	69	64	
leiomyosarkoma	13	31	27	0,31
size of metastases				
<=2 cm	22	52	27	
>2 cm	20	48	40	0,94

**Tab. 7** : Univariate Analysen des postmetastatischen Überlebens

### 3.3.1. Einfluss des Alters der Patienten

Die Altersverteilung des untersuchten Patientenkollektivs variierte stark. Der jüngste Patient war bei Diagnosestellung 17 Jahre alt und der älteste Patient 73 Jahre.

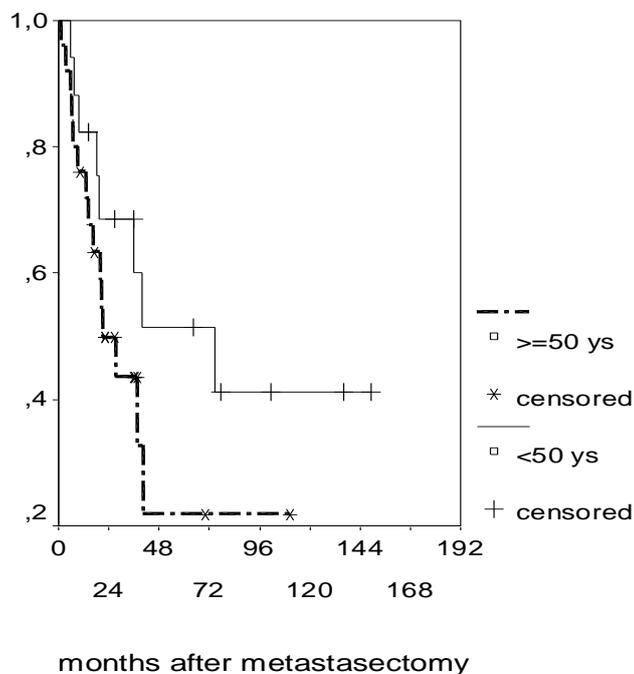
Berechnet wurde der Einfluss des Alters des jeweiligen Patienten auf das Überleben in Monaten nach der ersten Metastasektomie.

Tatsächlich ergab sich nach der Durchführung der univariaten Analysen, dass die Patienten, die älter als 50 Jahre waren, nach ihrer Metastasektomie weniger lange überlebten als die Patienten, die jünger als 50 Jahre waren.

Es gab 17 (40 %) Patienten, die jünger als 50 Jahre waren und durchschnittlich 75 Monate nach Auftreten der Metastasen überlebten. Die Patienten, die 50 Jahre und älter waren, machten 60 % des Gesamtkollektivs aus und überlebten durchschnittlich 21 Monate.

Allerdings ergaben die weiteren statistischen Analysen mit  $p=0,16$  keine signifikante Differenz.

Die Abbildung 4 zeigt die Abhängigkeit des Überlebens der Patienten nach dem Auftreten von pulmonalen Metastasen von deren Alter.



**Abb. 4 :** Überleben in Monaten nach Metastasektomie in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

### 3.3.2. Abhängigkeit des Überlebens vom Zeitpunkt des Auftretens der Metastasen

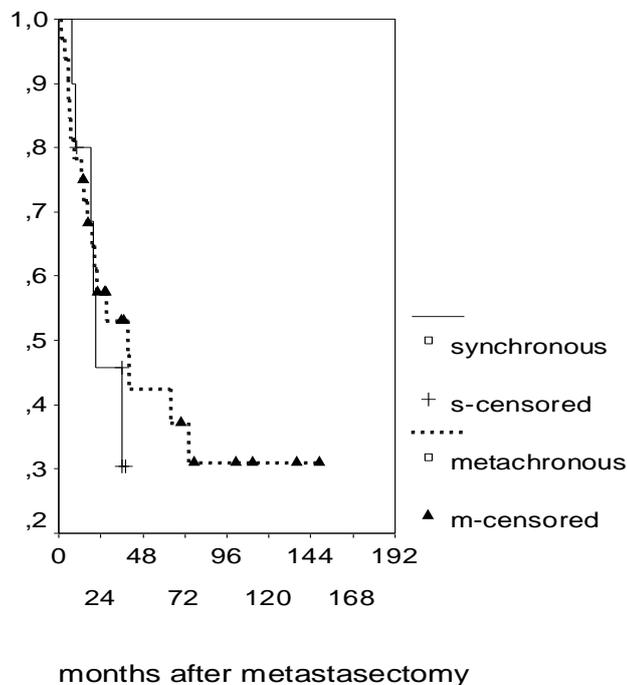
Während der Datenerhebung zeigte sich, dass bei einigen Patienten die pulmonalen Metastasen zeitgleich mit dem Primärtumor diagnostiziert wurden.

Es wurden zwei Patientengruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe bestand aus den 10 Patienten, deren pulmonale Metastasen synchron zum Primärtumor auftraten. Sie machten 24 % des Gesamtkollektivs aus und überlebten im Median 21 Monate.

Die andere Gruppe bestand aus den 32 (76 %) Patienten, bei denen die Metastasen erst einige Monate nach der Diagnosestellung des Primärtumors auftraten. Sie überlebten durchschnittlich 40 Monate.

Der ermittelte p-Wert lag hier nach den Berechnungen bei  $p=0,55$  und zeigte somit auch keinen signifikanten Unterschied.

Die Abbildung 5 zeigt den Bezug der Überlebenszeitspanne der Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens der pulmonalen Metastasen zeitgleich mit dem Primärtumor oder im zeitlichen Abstand. Der zeitliche Rahmen begann mit der ersten Metastasektomie und endete mit dem Ende der Studie.



**Abb. 5 :** Abhängigkeit des Überlebens vom zeitlichen Auftreten der Metastasen in Bezug auf das zeitliche Auftreten des Primärtumors

### **3.3.3. Abhängigkeit des Überlebens vom Stadium des Primärtumors**

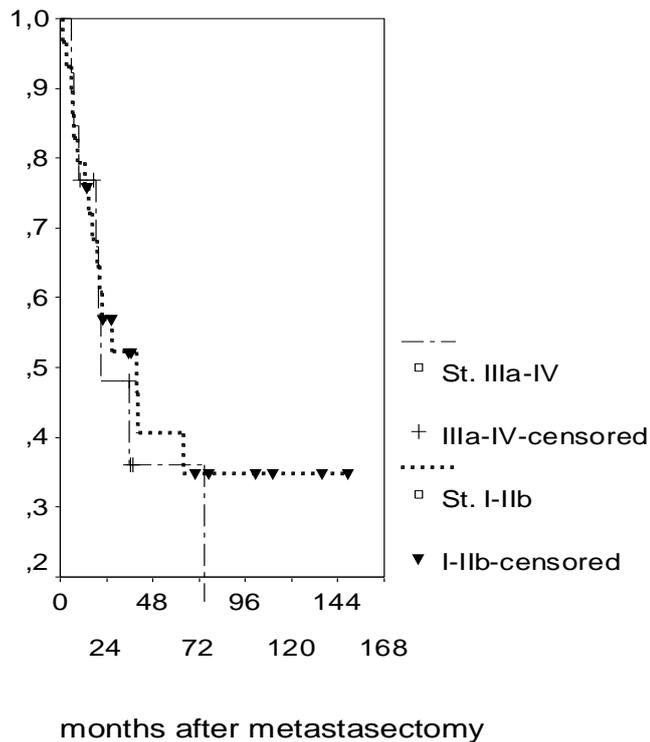
Die Stadieneinteilung des Primärtumors erfolgte anhand der internationalen Einteilung nach AJCC und UICC. Es wurden auch hier zwei Gruppen miteinander korreliert. Die erste Gruppe erfasste alle Patienten im Stadium I – II b, also die Patienten mit einem niedrig differenzierten Primärtumor und keinem Anhalt von Metastasen bei Diagnosestellung. Diese Gruppe bestand aus 29 Patienten und machte 69 % des Gesamtkollektivs aus. Das mittlere Überleben nach Metastasektomie lag bei dieser Gruppe bei 40 Monaten.

Die zweite Gruppe bestand aus den Patienten, deren Primärtumor in den Stadien III a - IV klassifiziert waren. Bei ihnen war der Primärtumor hochgradig differenziert oder es waren bereits bei Diagnosestellung des Primärtumors Metastasen aufgetreten.

Hier bestand die Gruppe aus 13 Patienten, was 31 % ausmachte. Das Überleben dieser Patientengruppe betrug im Median 21 Monate.

Die Berechnungen ( $p = 0,49$ ) zeigten, dass nach dem Auftreten von pulmonalen Metastasen das Staging des Primärtumors keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben nach Metastasektomie hatte. Die Patienten mit niedrig differenzierten Primärtumoren überlebten zwar durchschnittlich länger als die Patienten mit höher differenzierten Primärtumoren, jedoch erlangten diese Daten keinen signifikanten Unterschied (siehe p-Wert).

In Abbildung 6 sieht man die Abhängigkeit des Überlebenszeitraumes ab der ersten Metastasektomie von dem Staging des Primärtumors.



**Abb. 6:** Abhängigkeit des Überlebens vom Staging des Primärtumors

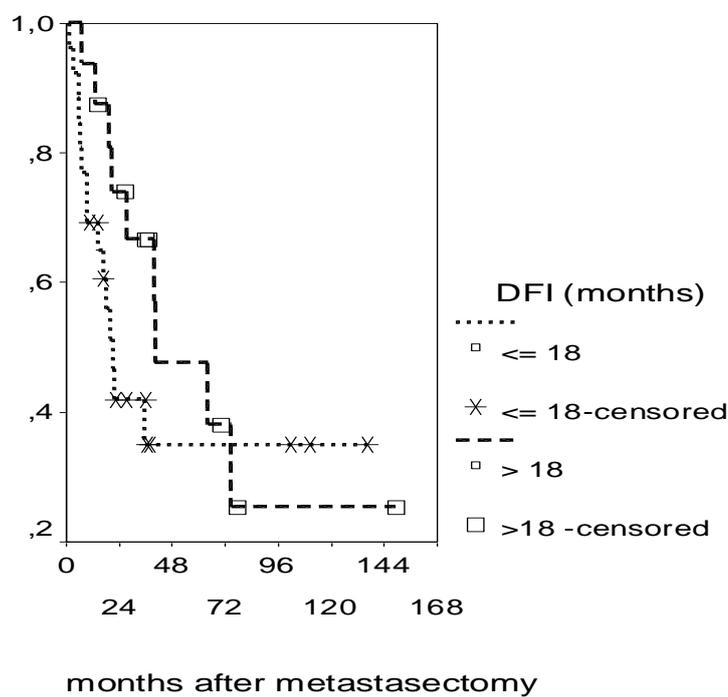
### 3.3.4. Abhängigkeit der Überlebenszeitspanne vom krankheitsfreien Intervall

Als krankheitsfreies Intervall wird der Zeitraum beschrieben, der zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und dem ersten Auftreten von pulmonalen Metastasen liegt. Dieses Intervall betrug bei allen 42 Patienten im Median 12 Monate. Um ein aussagekräftiges Intervall zu haben, das eventuell einen positiven prognostischen Einfluss auf das Überleben unserer Patienten haben könnte, wurden in der gesamten Gruppe zwei Kollektive gebildet.

Das eine Patientenkollektiv bestand aus den Patienten, die ein Intervall zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und dem ersten Auftreten ihrer Metastasen hatten, das länger als 18 Monate war. Die Gruppe bestand aus 16 (38 %) Patienten, die im Median 41 Monate überlebten. Die restlichen 26 Patienten, die 62 % des Gesamtkollektivs ausmachten, bildeten eine Gruppe mit einem krankheitsfreien Intervall von 18 Monaten oder kürzer. Ihr durchschnittliches Intervall betrug 21 Monate.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Patienten mit einem kürzeren krankheitsfreien Intervall ( $\leq 18$  Monate) zwar über einen kürzeren Zeitraum bis zum Auftreten der pulmonalen Metastasen verfügten, jedoch zeigten die univariaten Analysen, dass es sich hierbei um keinen signifikanten Indikator für eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit handelte ( $p = 0,24$ ).

Die Abbildung 7 zeigt nochmals grafisch die Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom krankheitsfreien Intervall.



**Abb. 7:** Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom krankheitsfreien Intervall.

### 3.3.5. Einfluss einer neoadjuvanten Chemotherapie

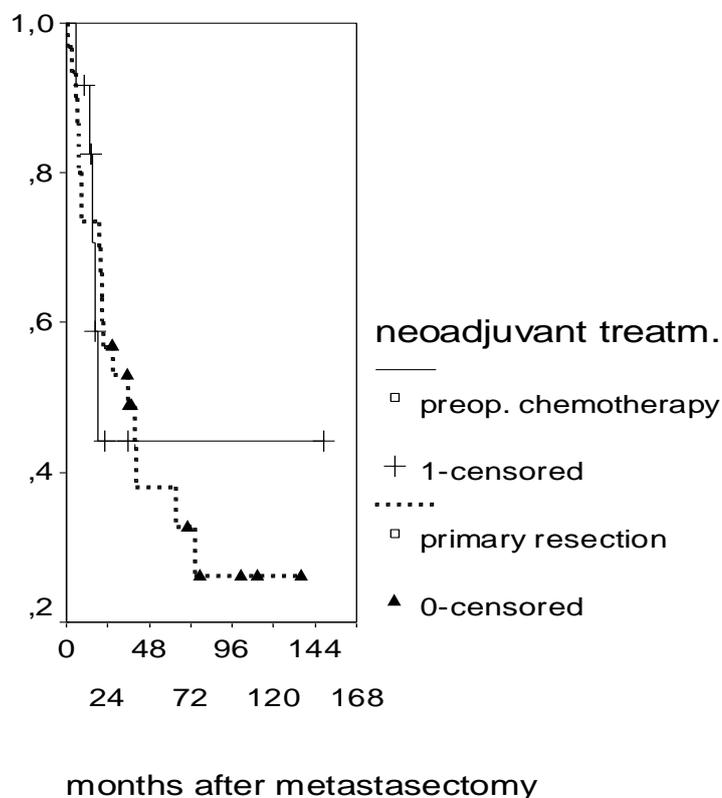
Es gab insgesamt 12 (29 %) Patienten, die sich vor der chirurgischen Therapie ihrer Lungenmetastasen einer präoperativen Chemotherapie unterzogen. Von diesen 12 Patienten litten 8 an einem Primärtumor, der als hoch differenziert eingestuft worden war. 2 Patienten wurden als mittelgradig differenziert klassifiziert und bei zwei weiteren handelte es sich um als unspezifisch eingestufte Primärtumore.

Die Patienten mit Chemotherapie hatten ein medianes Überleben von 18 Monaten.

Die 30 Patienten die keine präoperative Chemotherapie hatten, machten 71 % des Gesamtkollektivs aus. Sie hatten ein medianes Überleben von 36 Monaten.

Hier wurde  $p = 0,98$  errechnet, also besteht auch hier kein signifikanter Unterschied im Einfluss auf das Überleben.

Abbildung 8 zeigt die Korrelation der beiden Faktoren des Überlebens nach der ersten Metastasektomie und dem Einfluss einer präoperativen Chemotherapie.



**Abb. 8:** Einfluss einer neoadjuvanten Chemotherapie auf das Überleben.

### **3.3.6. Der Effekt der Differenzierung des Primärtumors auf das Überleben**

Die Differenzierung, also das Grading des Primärtumors, konnte auf drei verschiedene Gruppen aufgeteilt werden.

Die Gruppe mit G1 differenzierten Primärtumoren bestand aus 3 Patienten und machte 7 % aus.

Die G2 differenzierten Tumoren bildeten eine Gruppe von 8 (19 %) Patienten. Die hoch differenzierten Primärtumoren, also G3, machten eine Gruppe von 27 Patienten aus und bildete 64 % des Gesamtkollektivs.

Die restlichen 4 Patienten mussten aus der Wertung genommen werden, da ihr Primärtumor nicht klassifiziert werden konnte, bzw. eine Evaluierung nicht möglich war.

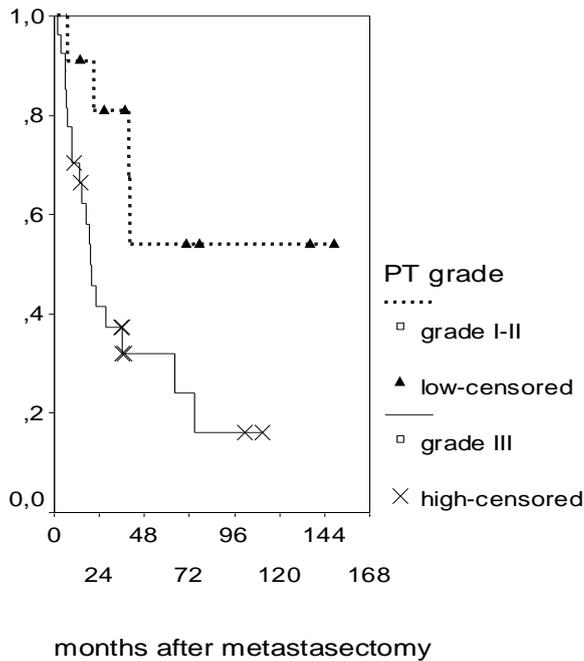
Um eine aussagekräftigere Auswertung zu erzielen, wurden die Patienten mit G1 und G2 differenzierten Tumoren in einer Gruppe zusammengefasst. Das Gesamtkollektiv bestand hier aus insgesamt 38 Personen.

Die G1-2 Gruppe machte 11 Patienten aus (26 %) und ihr medianes Überleben betrug 40 Monate.

Die 27 Patienten aus der Gruppe mit G3 Tumoren machte 74 % aus. Diese Patienten überlebten durchschnittlich 19 Monate.

Das Überleben der G1-2 Gruppe war also mehr als doppelt so lange wie das Überleben der G3 Gruppe und zeigte auch in der Ermittlung des p-Wertes ( $p = 0,03$ ), dass es sich hier um einen signifikanten Prognoseparameter handeln könnte.

Die Abbildung 9 zeigt den signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen und deren Einfluss auf das Überleben der Patienten nach Metastasektomie.



**Abb. 9:** Abhängigkeit des Überlebens nach Metastasektomie von der Differenzierung des Primärtumors in Monaten.

### 3.3.7. Einfluss wiederholter Resektionen auf das Überleben

Während der Datenerhebung zeigte es sich, dass einige Patienten Rezidivmetastasen entwickelten. Bei insgesamt 22 Patienten handelte es sich dabei um pulmonale Metastasen bzw. Filiae. Ein Patient entwickelte Lebermetastasen. Bei 4 Patienten handelte es sich um einen Progress der schon bestehenden Metastasen und 13 Patienten blieben nach der ersten Metastasektomie metastasenfrei. Bei zwei Patienten konnte das Auftreten von Rezidivmetastasen nicht ermittelt werden.

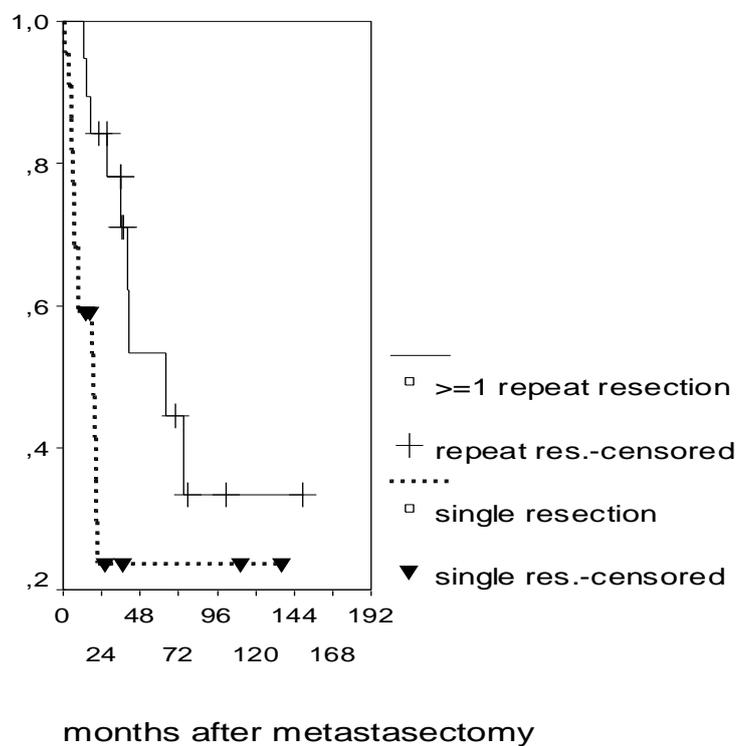
Von den 29 Patienten, die an rezidivierenden Metastasen erkrankten, unterzogen sich 19 Patienten wiederholten Resektionen ihrer pulmonalen Metastasen. Das macht 48 % des Gesamtkollektivs aus. Diese Gruppe von Patienten überlebte durchschnittlich 64 Monate nach ihrer ersten Metastasektomie.

Die Patienten, die sich nur einer chirurgischen Resektion pulmonaler Metastasen unterzogen, machten 52 % des Gesamtkollektivs aus (22 Patienten). Das mediane Überleben in dieser Gruppe betrug 19 Monate.

Die Berechnungen zeigten nun, dass die Patienten mit wiederholten Resektionen ein signifikant längeres Überleben zeigten als die Patienten mit nur einer Metastasektomie.

Diesen aussagekräftigen Unterschied zeigte auch der errechnete p-Wert, der hier bei  $p = 0,0074$  liegt.

Die Abbildung 10 zeigt den Unterschied der o.g. Gruppen im Überleben von der Anzahl der chirurgischen Eingriffe.



**Abb. 10:** Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Resektionen

### 3.3.8. Relevanz solitärer oder multipler Lungenmetastasen

Untersucht wurde der Einfluss des Auftretens solitärer bzw. multipler Lungenmetastasen bei der Erstdiagnose einer pulmonalen Metastasierung auf das Überleben nach der ersten Metastasektomie.

Es gab insgesamt 16 (38 %) Patienten, bei denen eine solitäre Metastase entdeckt wurde und 26 Patienten, die zwei oder mehr Metastasen bei Erstdiagnose aufwiesen. Diese 26 Patienten machten 62 % des Gesamtkollektivs aus.

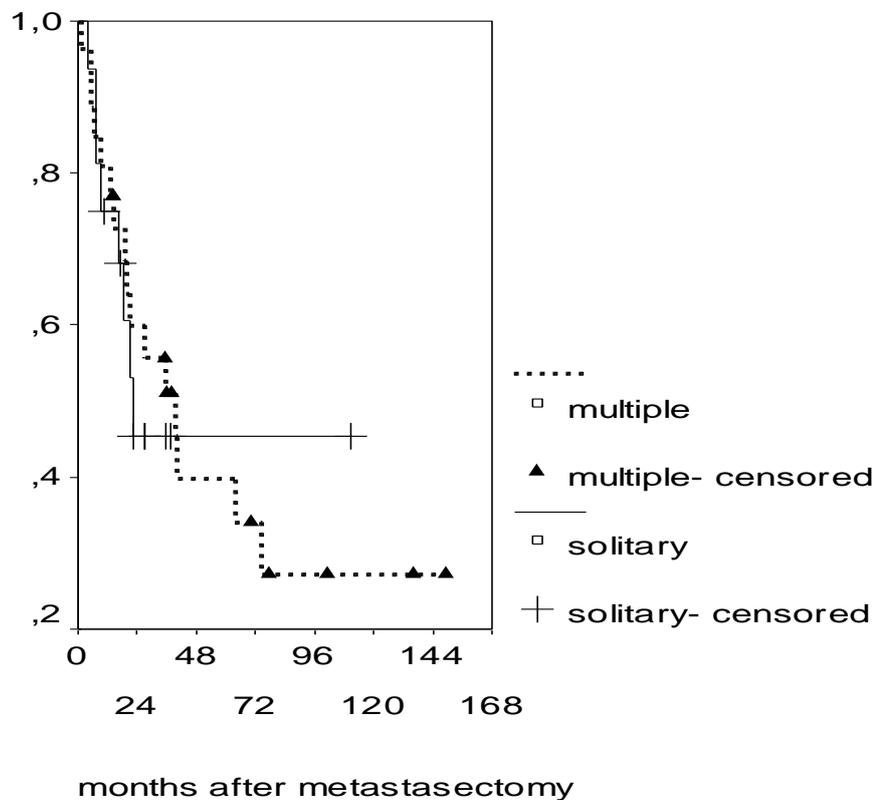
Die Anzahl der multiplen Metastasen fiel sehr unterschiedlich aus. Ein Patient wies eine so metastatische Durchwachsung der Lunge auf, dass keine genaue Angabe über die Anzahl der Metastasen gemacht werden konnte. Die Verteilung der übrigen multiplen Metastasen weist Tabelle 8 auf.

**Tab. 8:** Zahlenmäßige Verteilung der multiplen Metastasen

Metastasen-Anzahl	Patienten
2	9
3	6
5	3
6	1
8	1
9	1
10	1
12	1
29	1
70	1
Multiple Knoten	1
Summe	26

Die Patienten mit solitären Metastasen hatten zwar ein kürzeres medianes Überleben nach Metastasektomie als die Patienten mit multiplen Metastasen (22 Monate bei solitärer Metastase gegen 40 Monaten bei multiplen Metastasen), dieses erbrachte jedoch in der Auswertung keine signifikante Aussage ( $p=0,79$ ).

Die grafische Verteilung der solitären und multiplen Metastasen und deren Einfluss auf das Überleben stellt Abbildung 11 dar.



**Abb. 11:** Das Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasen.

### 3.3.9. Einfluss uni- bzw. bilateralen Auftretens der Metastasen und das ein- bzw. zweizeitige Operieren der bilateralen Metastasen

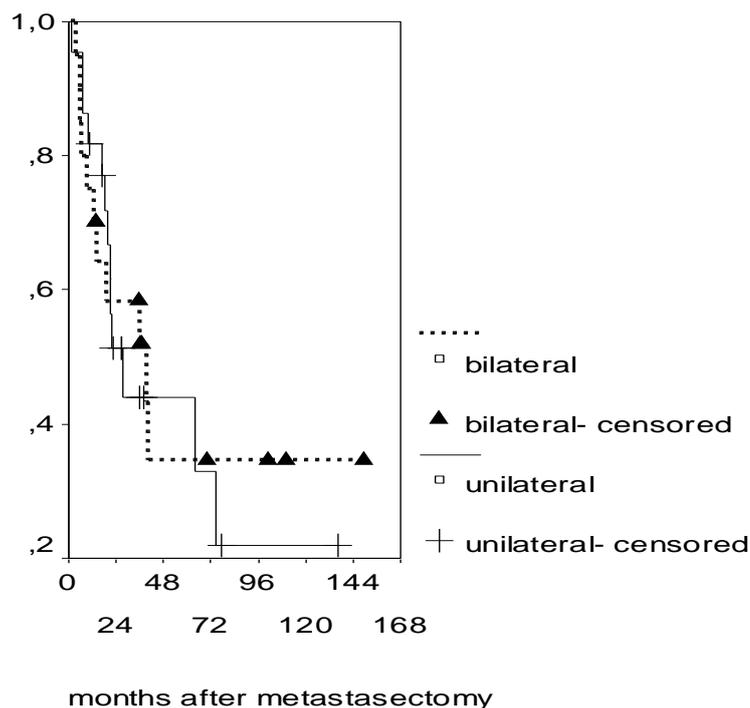
Des Weiteren wurde das uni- bzw. bilaterale Auftreten der pulmonalen Metastasen beim erstmaligen Auftreten untersucht und dessen Einfluss auf das Gesamtüberleben nach Metastasektomie. Insgesamt 22 Patienten wiesen einen unilateralen Befall auf und 20 Patienten einen bilateralen, was ungefähr jeweils die Hälfte des Gesamtkollektivs ausmachte (52 % versus 48 %).

Die Patienten mit einem bilateralen Befall überlebten durchschnittlich länger als die Patienten mit unilateralem Befall, nämlich 40 Monate im Gegensatz zu 27 Monaten, was jedoch bei  $p = 0,86$  keine statistische Relevanz hatte.

In diesem Zusammenhang wurde auch der ein- und zweizeitige chirurgische Eingriff bei den Patienten mit bilateralen Metastasen verglichen und dessen Einfluss auf das postmetastatische Überleben.

Es zeigte sich, dass 5 (25 %) von diesen 20 Patienten zweizeitig operiert wurden und ein medianes Überleben von 25 Monaten hatten. Die 15 (75 %) Patienten mit bilateralem Befall, bei denen beide Seiten in einer Sitzung operiert wurden, überlebten durchschnittlich 40 Monate bis zum Endpunkt der Studie.

Abbildung 12 zeigt die statistische Abhängigkeit des medianen Überlebens vom uni- und bilateralen Befall.



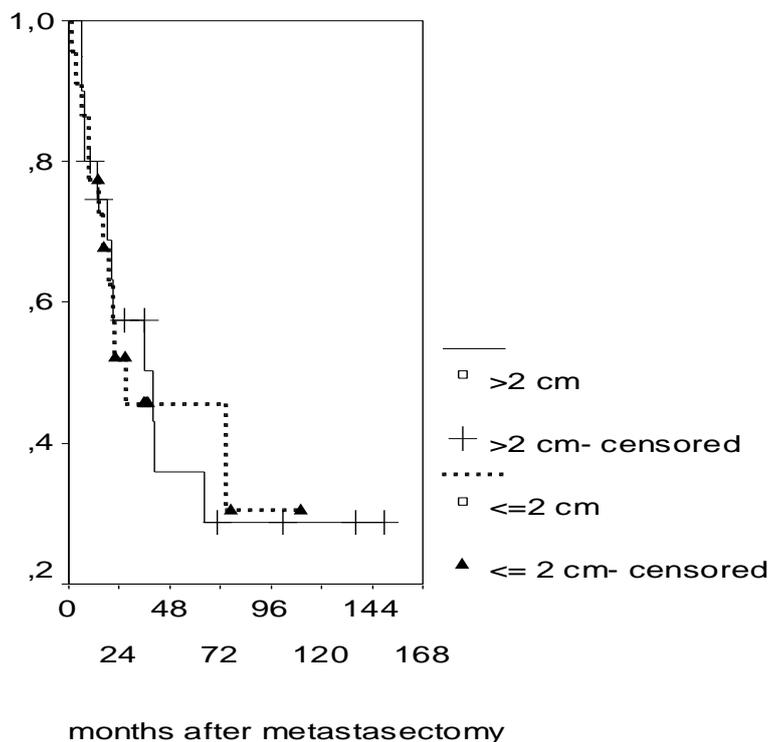
**Abb. 12:** Überleben in Abhängigkeit vom uni- bzw. bilateralen Befall

### 3.3.10. Abhängigkeit des Überlebens von der Größe der Metastasen

Es wurde unterschieden zwischen Metastasen, die kleiner oder gleich 2 cm waren und denen, die größer als 2 cm waren. Es zeigte sich, dass die Patienten mit den kleineren Metastasen statistisch nicht im Vorteil waren, sondern ganz im Gegenteil sogar ein schlechteres Überleben zeigten als die Patienten, mit den größeren Metastasen.

Es gab 22 Patienten mit Metastasen  $\leq 2$  cm, was einem Anteil von 52 % am Gesamtkollektiv entsprach und 20 Patienten mit Metastasen  $> 2$  cm (48 %). Anders als erwartet überlebten die Patienten mit den kleineren Metastasen nur durchschnittlich 27 Monate nach der ersten Metastasektomie, wohingegen die Patienten mit den größeren Metastasen im Median 40 Monate überlebten. Bei einem p-Wert von 0,97 machte das jedoch keinen aussagekräftigen Unterschied aus.

Abbildung 13 zeigt graphisch die Abhängigkeit des Überlebens nach Metastasektomie von der Größe der Metastasen.



**Abb. 13:** Abhängigkeit des medianen Überlebens von der Metastasengröße

### 3.3.11. Abhängigkeit des Überlebens vom Leiomyosarkom-Typ

Es fiel auf, dass die meisten Patienten mit pulmonalen Metastasen beim Weichteilsarkom histologisch an einem Leiomyosarkom als Primärtumor erkrankt waren.

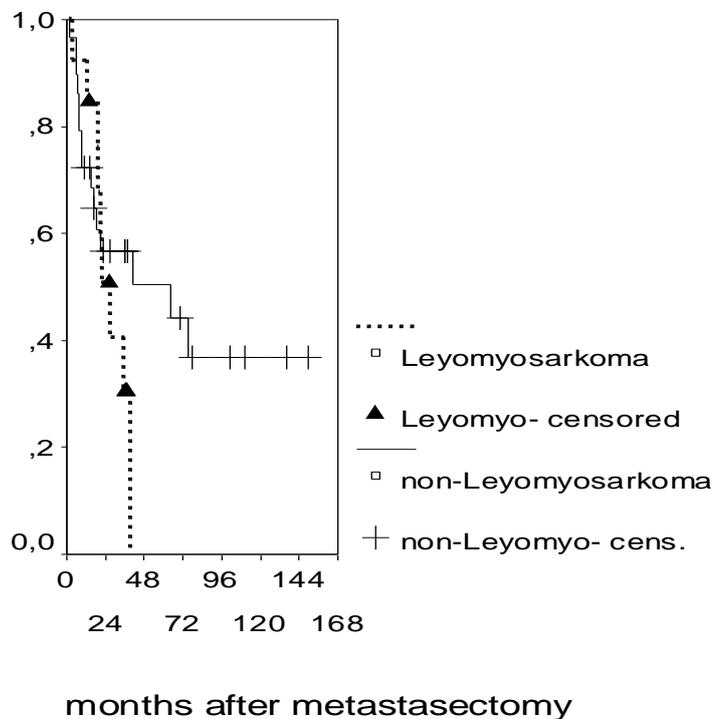
Daraufhin wurde untersucht, ob diese Tatsache einen Einfluss auf das Überleben nach Metastasektomie nahm.

Es gab 13 Patienten mit einem histologischen Leiomyosarkom (31 %), der Rest des Gesamtkollektivs gehörte anderen histologischen Subtypen des Weichteilsarkoms an (siehe Tab. 6). Also 29 Patienten die 69 % ausmachten.

Die Patienten mit Leiomyosarkom zeigten ein weniger als halb so langes Überleben wie die Patienten mit histologisch anderen Primärtumoren, nämlich 27 Monate im Gegensatz zu 64 Monaten nach Metastasektomie.

In der statistischen Auswertung zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,31$ ).

Abbildung 14 zeigt die Abhängigkeit des postmetastatischen Überlebens vom histologischen Typ des Primärtumors.



**Abb. 14:** Einfluss des medianen Überlebens nach Metastasektomie vom histologischen Typ des Primärtumors.

### 3.4. Prognostische Faktoren

Schlussfolgernd kann gesagt werden, dass in der gesamten statistischen Auswertung nur das histologische Grading des Primärtumors und die wiederholten Resektionen einen statistisch relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben nach der Metastasektomie hatten und somit unabhängige prognostische Faktoren darstellen.

Tabelle 9 zeigt nochmal die wichtigsten multivariaten Analysen, die einen Einfluss auf das postmetastatische Überleben hatten.

variable	significance	RR	(95% -CI)	
age	0,436	1,014	0,979	1,051
sex	0,562	1,014	0,234	2,202
primary tumor grade	0,036	1,014	0,979	0,924
primary tumor stage	0,784	1,157	0,408	3,276
Disease free interval	0,852	0,899	0,293	2,758
repeat resection	0,021	0,275	0,092	0,824

**Tab. 9:** Multivariate Analysen des Überlebens nach Metastasektomie.

## 4. Diskussion

Das pulmonal metastasierte Weichteilsarkom hat im Hinblick auf das Gesamtüberleben eine sehr schlechte Prognose. Daher gilt es, auch bei kleinen Gesamtkollektiven Prognosefaktoren zu evaluieren, welche dieses Gesamtüberleben positiv beeinflussen können.

Trotz neuerer Studien, welche den Einfluss einer Chemotherapie auf das Überleben der Patienten mit pulmonal metastasierten Weichteilsarkomen untersuchen, gilt die chirurgische Resektion immer noch als Standardverfahren.

Da in den letzten Jahren die Indikationsstellung zur Metastasektomie zugenommen hat, sollte versucht werden, eindeutige Prognosefaktoren zu finden, um ein optimales Therapieergebnis zu bekommen, vor allem da es sich anhand vorhandener Literatur zeigt, dass die evaluierten Prognosefaktoren teilweise erheblich voneinander abweichen [3, 4, 10, 11, 13].

In dieser Studie wurden die Ergebnisse der Therapie pulmonaler Metastasen bei Weichteilsarkomen einer einzelnen Institution analysiert.

Es stand ein vergleichsweise kleines Kollektiv zur Datenerhebung zur Verfügung. Dieses Kollektiv bestand aus 42 Patienten, welche alle für die Studie ausgewählt wurden, da sie an pulmonalen Metastasen bei einer primären Weichteilsarkomerkrankung litten und operativ mittels einer Metastasektomie therapiert wurden.

Die Diagnostik und Therapie verlief laut Standardverfahren mit einzelnen Abweichungen. Zum Beispiel wurde auf eine Feinnadelbiopsie verzichtet, was prinzipiell eine Möglichkeit zur genauen Bestimmung der Dignität von neu aufgetretenen pulmonalen Prozessen darstellt. Darauf wurde in unseren Fällen verzichtet, da das Neuauftreten von pulmonalen Prozessen im Zuge einer Weichteilsarkomerkrankung in den meisten Fällen mit einem negativen outcome behaftet ist. Es besteht eine zehnmal so hohe Wahrscheinlichkeit dass es sich bei diesen neu aufgetretenen pulmonalen Prozessen um Metastasen und nicht um einen benignen oder neu aufgetretenen Tumor anderer Dignität handelt [11].

Die Belastung, die für einen Patienten mit Weichteilsarkom schon in einem hohen Maße besteht, wurde in unseren Fällen durch einen zusätzlichen Eingriff infolge einer Feinnadelbiopsie vermieden. Dasselbe galt für die zusätzliche Belastung des Organismus durch eine bilaterale intraoperative Exploration. Da im Hinblick auf die Rekonvaleszenz des Organismus ein so atraumatisches wie mögliches Vorgehen angestrebt werden sollte und es sich herausgestellt hat, dass ein frühzeitiges Erkennen und operatives Entfernen der Metastasen

keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben des Patienten hat, konnte auf einen bilateralen Eingriff verzichtet werden. Demgegenüber stehen neuere Studien, welche den Trend zum bilateralen Zugang beim unilateralen Metastasenbefall beschreiben, da viele Patienten mit bilateralem Metastasenbefall existieren, welche trotz hochsensitiver CT-Verfahren nicht erkannt worden sind [54].

Dieses zeigte auch eine Studie von Cerfolio et al. von 2008, welche aufzeigte, dass bei 37% der Patienten, bei denen eine Indikation zur Metastasektomie in VATS Technik bestand, während der intraoperativen Palpation mehr Metastasenknötchen gefunden werden konnten als in der präoperativen CT beschrieben [57].

Dies zeigt uns, dass die Rolle der VATS Technik in weiteren prospektiven Studien untersucht werden muss.

Gerade bei Patienten mit kleinen Tumoren, einer geringen Anzahl und einem Alter unter 50 Jahren wäre eine chirurgische Resektion in VATS Technik von Vorteil, da sie weitaus weniger belastend für den Patienten ist und als einzige Einschränkung die notwendige Resektabilität hätte. Der einzige Nachteil ist die fehlende Möglichkeit der Palpation, welche man jedoch durch einen Kombinationseingriff aus Thorakoskopie und einer Thorakotomie von 6-8 cm beheben könnte [53, 54, 58].

Auch die Metastasektomie mittels Laser wird in Zukunft ein Verfahren darstellen, welches für die Patienten mit Lungenmetastasen bei Weichteilsarkomen eine Alternative darstellen kann. Da unsere Patienten häufig an Rezidivmetastasen sowie einer höheren Anzahl an Metastasen leiden, ist ein gewebsschonendes Verfahren, welches eine komplette Resektion erlaubt, von Bedeutung. Studien haben aufgezeigt, dass bisherige positive Prognosefaktoren, wie das Vorhandensein solitärer Metastasen oder die Anzahl, vernachlässigt werden können, sofern die technische Möglichkeit der kompletten Resektion besteht [58].

Nach Erhebung aller Daten kristallisierten sich bestimmte Prognosefaktoren heraus, welche einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben haben könnten und welche mit denen anderer Studien verglichen werden konnten. Im Folgenden sollen die wichtigsten diskutiert werden.

Das Hauptaugenmerk dieser Studie lag auf dem medianen Gesamtüberleben unserer Patienten sowie der Evaluierung eventueller Prognosefaktoren und dem Einfluss von Reoperationen bei Rezidivmetastasen. Das mediane Gesamtüberleben lag in unserem Fall bei 66 Monaten. Das

mediane Überleben nach kompletter Resektion der pulmonalen Metastasen betrug 36 Monate, welches ein etwas besseres Resultat darstellt, verglichen mit den 33 Monaten in den Daten des „Memorial Sloan-Kettering Cancer Center“ (MSKCC) [4].

Bleibt man bei diesem Vergleich, zeigt es sich, dass die 3-Jahres Überlebensrate bei 62% lag und wir eine 5-Jahres Überlebensrate von 40,5% nachweisen konnten. Dieses erscheint etwas höher als bei den Ergebnissen von Billingsley et al., der über eine 3-Jahres Überlebensrate von 46% nach pulmonaler Resektion berichtete. Ein direkter Vergleich sollte jedoch kritisch bedacht werden, da die Studie von Billingsley et al. ein Patientenkollektiv von 3149 Patienten umfasste, von welchen 719 an pulmonalen Metastasen litten oder welche entwickelten [4].

Auch im Vergleich mit anderen Studien differieren die erhobenen Daten miteinander.

Viele andere Institutionen haben die Überlebensmuster nach der Resektion von Lungenmetastasen beim Weichteilsarkom untersucht. Beispielsweise zeigte die Untersuchung von 68 Patienten, welche am National Cancer Institute behandelt wurden, eine 3-Jahres Überlebensrate von 28% mit einer 35%igen 3-Jahres Überlebensrate nach kompletter operativer Resektion [25]. Auf der Suche nach noch aussagekräftigeren Ergebnissen über das Gesamtüberleben dieser Patienten fanden wir eine multiinstitutionale europäische Studie [29]. Hier wurden die Erfahrungen und Ergebnisse von insgesamt 11 Krankenhäusern gesammelt, in welchen 255 Patienten operativ an Lungenmetastasen bei Weichteilsarkomen behandelt wurden. Es zeigte sich ein Gesamtüberleben von 54% nach drei Jahren und von 38% nach 5 Jahren verglichen mit 62% 3-Jahres Überleben und 40,5% 5-Jahres Überleben in unserer Studie, was in Anbetracht der großen Differenz an Patientenzahl in beiden Studien doch ein ähnliches Ergebnis darstellt und zeigt, dass auch Studien mit einem kleineren Patientenkollektiv statistisch manifeste Aussagen erheben können.

In Hinblick auf das Neuaufreten von pulmonalen Metastasen zeigt sich, dass bei 13 Patienten, welche drei Jahre oder länger nach Metastasektomie überlebten, noch drei ohne Neuerkrankung und sechs mit Neuerkrankungen am Leben waren.

In 10 Fällen der Langzeitüberlebenden kam es zu einem pulmonalen Rezidiv nach Metastasektomie, welches mit einer Re-Resektion der pulmonalen Rezidivmetastasen behandelt wurde. Die Anzahl der Re-Resektionen rangierte hierbei von einer bis vier operativen Eingriffen. Die Tatsache der relativ häufig wiederholten pulmonalen Resektion zeigte die Möglichkeit, dass der Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit Rezidivmetastasen für einen bestimmten Zeitraum mit wiederholten Resektionen kontrolliert werden konnte und zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führte.

Auch andere Studien haben die Sicherheit und Nützlichkeit pulmonaler Resektionen bei Rezidivmetastasen beschrieben und auch gezeigt, dass eine wiederholt ausreichend ausgedehnte operative Therapie bei resektablen Metastasen einer Chemotherapie im Hinblick auf das Gesamtüberleben vorzuziehen ist [46, 1, 36, 53, 54].

Dem hinzuzufügen ist die Tatsache, dass sich gezeigt hat, dass prä-operativ durchgeführte CT-Scans die komplette Ausdehnung der Erkrankung, also auch den eventuellen bilateralen pulmonalen Befall in 25-50% nicht erfassen und somit ein operativer Eingriff nicht nur zu therapeutischen, sondern auch zu diagnostischen Zwecken genutzt werden sollte [11, 54].

Eine weitere Auffälligkeit während unserer Studie zeigte sich hinsichtlich der histologischen Subtypen der Weichteilsarkome. Unsere Studie betrachtete die pulmonalen Metastasen bei den häufigsten histologischen Subtypen des Weichteilsarkoms. Hierbei erscheinen Leiomyosarkome als der häufigste histologische Subtyp, gefolgt von den malignen fibrösen Histiocyten, was mit den Ergebnissen von Billingsley et al. als weitgehend einheitlich erscheint [4].

Bei uns zeigte sich eine relativ hohe Inzidenz von Chondrosarkomen, was recht ungewöhnlich ist, jedoch mit der verhältnismäßig kleinen Gruppe von Patienten zusammenhängen kann.

In unserer Studie konnte kein eindeutig positiver Einfluss auf das Überleben der Patienten mit Weichteilsarkomen nach Metastasektomie eruiert werden, wie es beispielsweise in der Studie von Billingsley et al. am MSKCC 1999 gemacht werden konnte. Hier wurde ein deutlich positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben bei Metastasektomie pulmonaler Metastasen bei Weichteilsarkomen gemacht [4].

Unser Bestreben war es jedoch die Rolle der wiederholten Resektionen pulmonaler Metastasen zu evaluieren und prognostische Faktoren aufzustellen, die sowohl einen positiven als auch keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf bei auftretenden pulmonalen Metastasen bei Patienten mit Weichteilsarkom haben.

Dieses wird im folgenden Abschnitt erörtert.

## 4.1. Prognostische Faktoren

Das Literaturstudium für unsere Studie beschränkte sich weitestgehend auf die letzten 30 Jahre, um eine relative Aktualität der erhobenen Daten zu gewährleisten. In allen Studien wurden die verschiedensten Prognosefaktoren, die einen Einfluss auf das Überleben nach Metastasektomie bei Weichteilsarkomen haben könnten, untersucht.

In den meisten Studien stellte die Möglichkeit der kompletten Metastasenresektion einen signifikanten Prognosefaktor mit einem positiven Einfluss auf das Überleben dar [4, 25, 29, 46, 53, 55].

Auch in unserer Studie wurde dieser Einfluss untersucht. Alle Patienten unserer Studie wurden einer kompletten Resektion unterzogen, jedoch konnte ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben nicht evaluiert werden.

Ein weiterer Prognosefaktor mit einem positiven Einfluss auf das Überleben stellte in einigen Studien eine Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls dar, also des Zeitraumes nach Metastasektomie bis zum erneuten Auftreten pulmonaler Metastasen, bzw. von Rezidiven anderer Lokalisation [4, 13, 53, 55].

In unserer Arbeit wurde der Einfluss eines krankheitsfreien Intervalls von  $\leq 18$  Monaten oder von länger als 18 Monaten untersucht. Auch hier ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied im Überleben der Patienten dieser beiden Gruppen, was hier bedeutet, dass ein längeres krankheitsfreies Intervall keinen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Auch die Studie von Robinson et al. von 1994 lieferte gleichartige Ergebnisse [35].

Wir untersuchten des Weiteren den Einfluss des synchronen und metachronen Auftretens der pulmonalen Metastasen, also ob bei Erstdiagnose des Primärtumors schon pulmonale Metastasen vorlagen, oder ob sie sich erst zu einem späteren Zeitpunkt entwickelten.

Es stellte sich heraus, dass die Patienten mit synchronen Metastasen im Schnitt 21 Monate überlebten im Vergleich zu den Patienten mit metachronen Metastasen, die im Schnitt 40 Monate überlebten. Diese Ergebnisse blieben jedoch ohne Signifikanz. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Studie von Kane et al., die ebenfalls keinen positiven Einfluss der chirurgischen Resektion bei synchron aufgetretenen Metastasen zeigte. Diese Patienten sollten eher unter palliativen Gesichtspunkten behandelt werden, vor allem um eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen. Hier ist jedoch eine kritische Nutzen-Risiko Abwägung vonnöten [53].

In unserer Studie wurden insgesamt 19 Patienten wiederholt einer pulmonalen Metastasektomie unterzogen. Hier konnte ein signifikant besseres längeres medianes Überleben aufgezeigt werden im Vergleich zu den Patienten, welche sich nur einer Metastasektomie unterzogen. Im direkten Vergleich hierzu untersuchte Progrebniak et al. die Daten von 42 Patienten mit insgesamt 89 Re-Resektionen. Es wurde ein medianes Überleben von 25 Monaten bei Patienten mit resektablen Metastasen und von 10 Monaten bei Patienten mit irresektablen Metastasen aufgezeigt [31]. Bei uns betrug das mediane Überleben 22 Monate, was mit den oben genannten Daten durchaus vergleichbar ist.

Ein noch längeres krankheitsspezifisches Überleben konnte von Casson et al. beschrieben werden, welcher von einem Zeitraum von 28 Monaten berichtete [10]. Die umfangreiche Studie des MSKCC von Weiser et al. beschrieb sogar einen Zeitraum von 51 Monaten [48].

Ein weiterer Punkt ist das Gesamtüberleben nach Initialtherapie des Primärtumors. Van Geel et al. berichtete über 5 Patienten die 10 Jahre oder länger nach Therapie des Primärsarkoms überlebten [46].

In unserer Studie konnte das nur bei zwei Patienten beschrieben werden.

Beim Staging des Primärtumors konnte in unserer Studie kein positiver Einfluss festgestellt werden. Es wurde zwar bei Patienten mit einem Staging des Primärtumors I-IIb ein längeres medianes Überleben beobachtet als bei Patienten mit einem höheren Staging des Primärtumors, jedoch konnte keine eindeutige Signifikanz dargestellt werden.

In der Literatur wurde meist der Einfluss des Gradings des Primärtumors als prognostischer Faktor untersucht. In der umfangreichen europäischen Studie von van Geel et al. von 1996 wurde ein signifikant besseres Überleben bei Patienten mit low-grade Primärtumoren beschrieben [46]. Dieses korreliert mit den von uns erhobenen Daten, in welchen das Grading des Primärtumors als unabhängiger Prognosefaktor eruiert wurde.

Nur wenige Studien identifizierten ein Patientenalter von >40 und >50 Jahren als negativen prognostischen Faktor in den multivariaten Analysen [4, 46, 53]. In unserer Studie zeigte sich auch in den multivariaten Analysen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben.

Ein weiterer Punkt, der in unserer Studie behandelt wurde, war der Einfluss auf das Überleben in Hinblick auf die maximale Größe der resezierten Metastasenknotten genauso wie das Vorhandensein von solitären oder multiplen Metastasen. Kleine Metastasen von 2 cm oder

weniger zeigten keine Assoziation mit dem Überleben, jedoch im Kontrast zu ihrer Größe ein insgesamt schlechteres Überleben im Vergleich zu größeren Metastasen. Es konnte jedoch keine Signifikanz dargestellt werden.

Eine prognostische Signifikanz hinsichtlich der Anzahl der resezierten Metastasen zeigte sich in den Studien von Casson et al., der aufzeigte, dass Patienten mit drei oder weniger Knoten auf präoperativen Lungentomogrammen ein signifikant längeres Überleben aufwiesen als die Patienten mit vier oder mehr Knoten. Nebenbei wurde dargestellt, dass die Patienten mit drei oder weniger Knoten ein längeres Überleben nach Thorakotomie hatten als Patienten mit mehr als drei Knoten [10]. Auch die Studie von Franco et al. aus dem Jahre 2009 zeigte einen positiven Einfluss auf das Überleben bei Patienten mit 3 oder weniger Metastasen [55]. In dieser Studie konnten die Ergebnisse hinsichtlich der Größe und der Anzahl der Metastasen keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben darstellen. Auch in Hinblick auf das Auftreten von solitären oder multiplen Metastasen zeigten die Patienten ein Überleben von durchschnittlich 22 Monaten, was ein wenig niedriger war als bei Patienten mit multiplen Metastasen und die eigentlichen Erwartungen nicht bestätigte.

Im Kontrast zu den Ergebnissen von Billingsley et al., der einen positiven Einfluss bei Leiomyosarkomen beschrieb [4], zeigte sich in unseren Untersuchungen bei den Patienten mit Leiomyosarkomen ein kürzeres medianes Überleben als bei den Patienten in der non-Leiomyosarkom-Gruppe, auch wenn der Unterschied keine Signifikanz zeigte.

Überraschenderweise zeigten die Patienten, welche an einem bilateralen Metastasenbefall litten, ein längeres medianes Überleben als die Patienten mit einem unilateralen Befall, was den Daten des MSKCC widerspricht [48].

Bei bilateralem Befall hatten die Patienten, die sich einer sequentiellen Metastasektomie unterzogen, ein kürzeres medianes Überleben im Vergleich zu den Patienten, die mit einer simultanen Metastasektomie durch Sternotomie oder Clamshell Operation behandelt wurden.

Bis jetzt ist die Rolle der adjuvanten und neoadjuvanten systemischen Therapie nicht vollständig geklärt. Der klinische Nutzen von adjuvanter Chemotherapie bei Patienten mit high-risk Weichteilsarkomen der Extremitäten wurde in vielen Studien untersucht, bleibt jedoch nach wie vor unklar [12].

Es gibt weiterhin nur wenige Daten, die den Einfluss einer pseudo-neoadjuvanten Chemotherapie auf das fortgeschrittene Weichteilsarkom untersuchen. Eine Erklärung hierfür

ist wahrscheinlich, dass Patienten mit pulmonalen Metastasen, bzw. Resektionen bei pulmonalen Metastasen, irgendwann in ihrem Krankheitsverlauf eine Chemotherapie erhielten [1, 44, 55, 53]. In einigen Studien sind tatsächlich schlechtere Ergebnisse bei chemotherapeutisch behandelten Patienten evaluiert worden. So haben in der Studie von van Geel et al. von 2002 nur 25% der Patienten 5 Jahre überlebt im Vergleich zu 30% mit einem 5 Jahres-Überleben nach Thorakotomie [54].

Bisher haben sich nur sehr kleine Patientenkollektive mit eng gestellten Prognosefaktoren als Kandidaten für eine second line Chemotherapie herausgestellt [51, 52]. Bisher existieren jedoch nur wenige Studien mit eindeutiger Aussage für eine Chemotherapie mit einem eindeutigen Einfluss auf ein verbessertes Überleben, auch wenn es Studien gibt, welche ein längeres krankheitsfreies Überleben nach Chemotherapie aufweisen. Dieses weiter zu untersuchen, wird in Zukunft die Aufgabe von Multi Center Studien sein [56]. Ein weiteres Problem ist die Unsicherheit in Bezug auf das richtige chemotherapeutische Regime. Daher ist die Indikation bisher stets vorsichtig zu stellen.

Es gab sogar neuere Studien, welche ein signifikant schlechteres Ansprechen von Lungenmetastasen beim Weichteilsarkom auf eine Chemotherapie aufzeigten, im Kontrast dazu jedoch ein signifikant besseres Ansprechen bei der Abwesenheit von Lebermetastasen. Dies zeigt, dass hier noch viel Potenzial für weitere Untersuchungen besteht [56].

Es gab jedoch auch Studien, welche den Nutzen einer palliativen Chemotherapie gerade bei Patienten mit fortgeschrittenen Weichteilsarkomen, also auch denen mit pulmonalen Metastasen untersuchten. Es hat sich gezeigt, dass fast die Hälfte der untersuchten Patienten von einer palliativen Chemotherapie profitieren würde [61].

Somit sollte zur Zeit noch das Hauptaugenmerk auf der chirurgischen Entfernung der Metastasen gelegt werden, genauso wie im Hinblick auf die chirurgische Therapie von Rezidivmetastasen [2, 8, 11, 23].

In unserer Studie überlebten die Patienten mit präoperativer Chemotherapie nur 18 Monate im Vergleich zu 36 Monaten bei den Patienten ohne präoperative Therapie. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass das Grading des Primärtumors ausschlaggebend für das Überleben ist und dass eine Chemotherapie nur bei high-risk Tumoren angewendet wird.

## 5. Zusammenfassung

Das Weichteilsarkom ist zwar eine lokal gut zu beherrschende maligne Erkrankung mit jedoch hohen Sterberaten, die vor allem durch das Vorhandensein von pulmonalen Metastasen zu Stande kommen. Da bei den meisten Patienten schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Weichteilsarkoms pulmonale Metastasen vorhanden sind, gelten diese dann auch in den meisten Fällen als lebenslimitierender Faktor. Trotz operativer und / oder chemotherapeutischer Therapie versterben diese Patienten relativ rasch an ihrer Erkrankung. Es wurden bisher in der Literatur viele Prognosefaktoren untersucht, welche das Überleben der Patienten mit pulmonal metastasiertem Weichteilsarkom positiv oder negativ beeinflussen. Es gab jedoch recht unterschiedliche Ergebnisse. Daher gilt es weitere Untersuchungen hinsichtlich etwaiger Prognosefaktoren anzustreben, was auch Gegenstand dieser Studie war.

Nach Evaluierung der in Frage kommenden Patienten des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf konnte zwar nur ein relativ kleines Patientenkollektiv zu weiteren Untersuchungen bestimmt werden, aber auch die Literatur hat gezeigt, dass durchaus auch bei kleineren Kollektiven signifikante Prognosefaktoren aufgestellt werden konnten. Der Beobachtungszeitraum umfasste 12 Jahre und das Patientenkollektiv 42 Patienten. Es wurde eine Vielzahl von Prognosefaktoren untersucht, von welchen sich jedoch nur zwei als signifikant erwiesen.

Diese Studie und der Vergleich mit der bestehenden Literatur konnten zeigen, dass ein Langzeitüberleben nach der Resektion pulmonaler Metastasen beim Weichteilsarkom prinzipiell möglich ist. Jedoch ist es unglücklicherweise so, dass ein Neuauftreten der Erkrankung in einer erstaunlich hohen Anzahl der Patienten vorkommt. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass auch in diesen Fällen unterschiedliche Therapieansätze bestehen, die zu einer Verlängerung des Langzeitüberlebens führen können. In unserem Fall war es das wiederholte Durchführen von Metastasektomien bei pulmonalen Rezidivmetastasen.

Es wurden viele verschiedene Variablen untersucht, welche einen positiven oder negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben dieser Patienten haben könnten. Es wurden

jedoch in den meisten Fällen keine eindeutigen Resultate in unseren Untersuchungen erzielt.

Unsere Studie konnte lediglich das Grading des Primärtumors, als auch die Anzahl der Re-Resektionen bei pulmonalen Rezidivmetastasen als einen Prognosefaktor eruieren, welcher einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte. In vielen anderen Studien wurden die verschiedensten Prognosefaktoren mit einem positiven Einfluss als signifikant erschlossen, was zeigt, dass es weltweit keinen eindeutig einheitlichen Konsens in Bezug auf die Prognose nach operativer Therapie pulmonaler Metastasen beim Weichteilsarkom gibt.

Es konnte jedoch einheitlich festgestellt werden, dass unter Berücksichtigung der verschiedenen therapeutischen Ansätze und Alternativen in der Therapie der pulmonalen Metastasen man durchaus zu dem Schluss kommen kann, dass die chirurgische Entfernung der Metastasenknotten, auch bei Rezidivkrankungen, die einzige Option ist, die Aussicht auf einen kurativen Ausgang der Erkrankung zu erhöhen, bzw. eine Verlängerung des Langzeitüberlebens zu erreichen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Weichteilsarkome seltene Erkrankungen sind und damit auch das Auftreten pulmonaler Metastasen beim Weichteilsarkom. Dieses Krankheitsbild erfordert ein komplexes Management um ein optimales Behandlungsergebnis für den einzelnen Patienten zu erzielen und es erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Chirurgen, Pathologen und Onkologen.

Wie zuvor schon gesagt bleibt die Therapie der Wahl die chirurgische Resektion, nicht nur der Metastasen sondern auch des Primärtumors und diese, sofern möglich, mit tumorfreien Resektionsrändern. Bei Hochrisikopatienten besteht zusätzlich die Möglichkeit der postoperativen Radiochemotherapie, was zu einer vermehrten Tumorkontrolle führen kann, jedoch keinen bewiesenen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat.

Neueste Forschungen in der Molekularbiologie und Immunologie sind dabei, die genetischen Mechanismen der Aggressivität dieser Tumoren zu klären. Auch werden Tumorantigene identifiziert, die bei der Entwicklung neuer gentherapeutischer Strategien dieser Tumoren helfen können. Sobald diese Strategien klinisch relevant werden, können sie zur Wachstumskontrolle der Tumoren führen und damit auch zur Eliminierung von

disseminierten Tumorzellen, die für die Entstehung pulmonaler Metastasen und deren Rezidive verantwortlich sind.

Auch die Rolle der Chemotherapie und der chirurgischen Resektion in VATS Technik muss weiterhin, am besten anhand prospektiver Studien, untersucht werden.

Vor allem die minimal invasive Chirurgie wird für viele Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität darstellen, da die Risikofaktoren bei VATS deutlich geringer sind und daher auch Patienten unter palliativem Aspekt einer Operation zugeführt werden können. Auch die Verbesserung der Lebensqualität und nicht nur der kurative Aspekt durch chirurgische Intervention für die Patienten, wird in Zukunft ein wichtiger Ansatzpunkt für Studien sein.

Abschließend sollte gesagt werden, dass, auch wenn wir als Mittel der Wahl die operative Entfernung der pulmonalen Metastasen beim Weichteilsarkom ansehen, eine Heilung nicht nur durch Resektion erreicht werden kann. Trotz der generell schlechten Prognose dieser Patienten kann ein sehr kleiner Prozentsatz an Patienten nach sehr aggressivem interdisziplinären Management geheilt werden. Sollte auch nur die minimale Chance auf Heilung bestehen, unabhängig vom Alter der Patienten, des krankheitsfreien Intervalls, der Ausdehnung der Erkrankung oder dem nötigen Ausmaß der Resektionsfläche, sofern technisch und funktionell möglich, sollte die operative Entfernung der pulmonalen Metastasen beim Weichteilsarkom angestrebt werden. Wichtig ist es auch in weiteren Studien das Patientenkollektiv aufzuweisen, welches eindeutig von einer chirurgischen Intervention profitiert, um es dem Chirurgen einfacher zu machen die Patienten mit einer sehr schlechten Prognose zu erkennen und sie vor unnötigen und belastenden Eingriffen zu bewahren, auch wenn sie keine oder nur sehr wenige Symptome aufweisen.

## Literaturverzeichnis

1. **Antunes, M., et al.**, *Excision of pulmonary metastases of osteogenic sarcoma of the limbs*. Eur J Cardiothorac Surg, 1999. 15(5): p. 592-6.
2. **Belal, A., et al.**, *Pulmonary metastatectomy for soft tissue sarcomas: is it valuable?* J Cardiovasc Surg (Torino), 2001. 42(6): p. 835-40.
3. **Billingsley, K.G., J.J. Lewis, and H.Y. Leung**, *Multifactorial analysis of the survival of patients with distant metastasis arising from primary extremity sarcoma*. american cancer society, 1999. 85 (2): p. 389-95.
4. **Billingsley, K.G., et al.**, *Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival*. Ann Surg, 1999. 229(5): p. 602-10; discussion 610-2.
5. **Brady MS, G.J., Brennan MF**, *Radiation-associated sarcoma of bone and soft-tissue*. Arch Surg, 1992. 127: p. 1379.
6. **Bramwell, V.H., D. Anderson, and M.L. Charette**, *Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma*. The cochrane Library, 2001(4).
7. **Brennan, M.F. und J.J. Lewis**, *Soft tissue sarcomas*. Sabiston Textbook of surgery. C.M. Townsend. 2001, Philadelphia, London, New York: W.B. Saunders Company. 511-518.
8. **Brennan MF, C.E., Harrison LB, Shiu MH, et al**, *The role of multimodality therapy in soft tissue sarcoma*. Ann Surg, 1991. 214(328).
9. **Casper, E.S., et al.**, *Preoperative and postoperative adjuvant combination chemotherapy for adults with high grade soft tissue sarcoma*. Cancer, 1994. 73(6): p. 1644-51.
10. **Casson, A.G., et al.**, *Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma*. Cancer, 1992. 69(3): p. 662-8.
11. **Chao, C. und M. Goldberg**, *Surgical treatment of metastatic pulmonary soft-tissue sarcoma*. Oncology (Williston Park), 2000. 14(6): p. 835-41; discussion 842-4, 847.
12. **Cormier, J.N., et al.**, *Cohort analysis of patient with localized, high-risk, extremity soft tissue sarcoma treated at two cancer centers: chemotherapy-associated outcomes*. J Clin Oncol, 2004. 22: p. 4567-4574.
13. **Creagan, E.T., et al.**, *Pulmonary resection for metastatic nonosteogenic sarcoma*. Cancer, 1979. 44: p. 1908-1912.
14. **Fong, Y., et al.**, *Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients*. Ann Surg, 1993. 217(1): p. 72-7.
15. **Fraser, R. und J. Paré**, *Neoplastic disease of the lung*. Synopsis of Disease of the chest. R. Fraser, et al. 1994, Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company. 529-530.
16. **Gadd, M.A., et al.**, *Development and treatment of pulmonary metastases in adult patients with extremity soft tissue sarcoma*. Ann Surg, 1993. 218(6): p. 705-12.
17. **Gardner, T.E. und J.M. Daly**, *Diagnosis and management of distant recurrence in soft-tissue sarcomas*. Semin Oncol, 1993. 20(5): p. 456-61.
18. **Gaynor, J.J., et al.**, *Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: a study of 423 adults*. J Clin Oncol, 1992. 10(8): p. 1317-29.
19. **Geer, R.J., et al.**, *Management of small soft-tissue sarcoma of the extremity in adults*. Arch Surg, 1992. 127(11): p. 1285-9.

20. **Girard, P., et al.**, *Should the number of pulmonary metastases influence the surgical decision?* Eur J Cardiothorac Surg, 1997. 12(3): p. 385-91; discussion 392.
21. **Gortzak, E., et al.**, *A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma.* Eur J Cancer, 2001. 37(9): p. 1096-103.
22. **Hoos, A., J.J. Lewis, und M.F. Brennan**, [*Soft tissue sarcoma: prognostic factors and multimodal treatment*]. Chirurg, 2000. 71(7): p. 787-94.
23. **Horan, T.A., F.F. Santiago, und L.M. Araujo**, *The benefit of pulmonary metastectomy for bone and soft tissue sarcomas.* Int Surg, 2000. 85(3): p. 185-9.
24. **Issels, R., et al.**, *Weichteilsarkome.* Manual by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, 2004: p. 92-107
  
25. **Jablons, D., S. Steinberg, und J. Roth**, *Metastasektomy for Soft tissue sarcoma. Further evidence for efficacy and prognostic indicators.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1989. 97: p. 695-705.
26. **Komdeur, R., et al.**, *Metastasis in soft tissue sarcomas: prognostic criteria and treatment perspectives.* Cancer Metastasis Rev, 2002. 21(2): p. 167-83.
27. **Lanza, L.A., et al.**, *Response to chemotherapy does not predict survival after resection of sarcomatous pulmonary metastases.* Ann Thorac Surg, 1991. 51(2): p. 219-24.
28. **McCormack, P.M., et al.**, *Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial.* Ann Thorac Surg, 1996. 62(1): p. 213-6; discussion 216-7.
29. **Pastorino, U., et al.**, *Lung resection for metastatic sarcomas: total survival from primary treatment.* J Surg Oncol, 1989. 40(4): p. 275-80.
30. **Pfannschmidt, K., Muley, Dienemann, Hoffmann**, *Nodal involvement at the time of pulmonary metastasektomy: Experiences in 245 patients.* Ann Thorac Surg, 2006. 81 (2): p. 448-54.
31. **Pogrebniak, H.W., et al.**, *Reoperative pulmonary resection in patients with metastatic soft tissue sarcoma.* Ann Thorac Surg, 1991. 52(2): p. 197-203.
32. **Putnam, J.B., Jr., et al.**, *Analysis of prognostic factors in patients undergoing resection of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1984. 87(2): p. 260-8.
33. **Rau, B., et al.**, *Chirurgie der Lungenmetastasen extrapulmonaler Primärtumore.* Schweiz Med Forum, 2002. 49: p. 1166-1170.
34. **Regnard, J.F., et al.**, *Prognostic factors and results after surgical treatment of primary sarcomas of the lung.* Ann Thorac Surg, 1999. 68(1): p. 227-31.
35. **Robinson, M.H., et al.**, *Lung metastasektomy in patients with soft tissue sarcoma.* Br J Radiol, 1994. 67(794): p. 129-35.
36. **Roth, J.A., H.I. Pass, und M.N. Wesley**, *Comparison of median sternotomy and thoracotomy for resection of pulmonary metastases in patients with soft tissue sarcomas.* Ann Thorac Surg, 1986. 42: p. 134-138.
37. **Salzman, D., et al.**, *Aggressive metastasektomy for pulmonic sarcomatous metastases : A follow-up study.* Am J Surg, 1993. 166: p. 543-547.
38. **Schirren, J., et al.**, [*Surgery of lung metastasis--indications, results and prognostic factors as an interdisciplinary concept*]. Pneumologie, 1994. 48(7): p. 469-74.
39. **Skinner, K.A., et al.**, *Surgical treatment and chemotherapy for pulmonary metastases from osteosarcoma.* Arch Surg, 1992. 127(9): p. 1065-70; discussion 1070-1.
40. **Sugiura, H., et al.**, *Additional wide resection of malignant soft tissue tumors.* Clin Orthop Relat Res, 2002(394): p. 201-10.
41. **Temple, L. und M.F. Brennan**, *The role of pulmonary metastasektomy in soft tissue sarcoma.* Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2002. 14: p. 45-44.

42. **Tepper JE, S.H.**, *Radiation therapy alone for sarcoma of soft tissue*. *Cancer*, 1985. 56: p. 475.
43. **Tierney, J.F., L.A. Stewart, und M.K.B. Parmer**, *Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma of adults:meta-analysis of individual data*. *Lancet*, 1997. 350: p. 1647-1654.
44. **Toma, S., et al.**, *Concomitant chemo-radiotherapy in the treatment of locally advanced and/or metastatic soft tissue sarcomas: experience of the National Cancer Institute of Genoa*. *Oncol Rep*, 2003. 10(3): p. 641-7.
45. **Townsend, C.M. und J. Woods Harris**, *Textbook of surgery*. 2001. 513-18.
46. **van Geel, A.N., et al.**, *Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients*. *Cancer*, 1996. 77(4): p. 675-82.
47. **Weinlechner**, *Tumoren an der Brustwand und deren Behandlung (Resektion der Rippen, Eröffnung der Brusthöhle, Partielle Entfernung der Lunge)*. *Wien Med Wochenschr*, 1882. 32: p. 589-591 und 624-628.
48. **Weiser, M.R., et al.**, *Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma*. *J Am Coll Surg*, 2000. 191(2): p. 184-90; discussion 190-1.
49. **Wood, W.C.**, *Soft tissue sarcomas*. *Oxford Textbook of surgery*. P.J. Morris und R.A. Malt. 1994, New York, Oxford, Tokyo: Oxford University Press. 1497-1503.
50. **Younes, R.N., J.L. Gross, und D. Deheinzeln**, *Surgical resection of unilateral lung metastases: is bilateral thoracotomy necessary?* *World J Surg*, 2002. 26(9): p. 1112-6.
51. **Canter, R.J., Qin, L., Downey, R.J., Brennan, M.F., Singer, S., Maki, R.G.**, *Perioperative Chemotherapy in patients undergoing pulmonary resection for metastatic soft-tissue-sarcoma of the extremity* *CANCER*, 2007. 110(9)
52. **Minchom, A., Jones, R.L., Fisher, C., Al-Muderis, O., Ashley, S., Scurr, M., Karavasilis, V., Judson, I.R.**, *Clinical benefit of secon-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma* *Sarcoma* 2010;2010:264360. Epub 2010 May 20.
53. **Kane, J.M., Finley, J.W., Driscoll, D., Kraybill, W.G., Gibbs, J.F.**, *The treatment and outcome of patients with soft tissue sarcomas and synchronous metastases* *Sarcoma*. 2002;6(2):69-73.
54. **van Geel, A.N., Rm van Der Sijp, J., Schmitz, P.I.**, *Which soft-tissue sarcoma patients with lung metastases should not undergo pulmonary resection?* *Sarcoma*. 2002;6(2):57-60
55. **García Franco, C.E., Algarra, S.M., Ezcurra, A.T., Guillén-Grima, F., San-Julián, M., Mindán, J.P., Buxalleu, W.T.**, *Long-term results after resection for soft tissue sarcoma pulmonary metastases*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009 Aug;9(2):223-6. Epub 2009 May 18.
56. **Ferguson, P.C., Deheshi, B.M., Chung, P., Catton, C.N., O'Sullivan B., Gupta, A., Griffin, A.M., Wunder, J.S.**, *Soft tissue sarcoma presenting with metastatic disease: outcome with primary surgical resection*, *Cancer*. 2011 Jan 15;117(2):372-9. doi: 10.1002/cncr.25418. Epub 2010 Sep 9.
57. **Sardenberg, R.A., Figueiredo, L.P., Haddad, F.J., Gross, J.L., Younes, R.N.**, *Pulmonary metastasectomy from soft tissue sarcomas*, *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(9):871-6
58. **Rolle, A., Pereszlenyi, A., Koch, R., Richard, M., Baier, B.**, *Is surgery for multiple lung metastases reasonable? A total of 328 consecutive patients with multiple-laser metastasectomies with a new 1318-nm Nd:YAG laser*. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Jun;131(6):1236-42. Epub 2006 May 2.

59. **Bramwell, V.H., Anderson, D., Charette, M.L.,** *Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a meta-analysis and clinical practice guideline.* *Sarcoma.* 2000;4(3):103-12
60. **Carballo, M., Maish, M.S., Jaroszewski, D.E., Holmes, C.E.,** *Video-assisted thoracic surgery (VATS) as a safe alternative for the resection of pulmonary metastases: a retrospective cohort study.* *J Cardiothorac Surg.* 2009 Feb 24;4:13.
61. **Karavasilis, V., Seddon, B.M., Ashley, S., Al-Muderis, O., Fisher, C., Judson, I.,** *Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients,* *Cancer.* 2008 Apr 1;112(7):1585-91.

## **Danksagung**

Ich danke dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie Prof. Dr. med. J. R. Izbicki für die Möglichkeit, diese Arbeit an seiner Klinik durchführen zu können.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Privatdozent Dr. med. Karim A. Gawad, der mich bei Fragen während meiner Arbeit unterstützt hat.

Auch danke ich Frau Dr. med. L. Deutsch, welche mich vor allem in der Anfangsphase und bei der Umsetzung meiner Arbeit unterstützt hat.

Im Besonderen möchte ich auch allen Patienten und deren Angehörigen, sowie den Hausärzten der Patienten danken, die im Rahmen der Erfassung der heutigen Lebenssituation die Fragebögen ausgefüllt und zurückgeschickt haben.

Mein weiterer Dank gilt insbesondere meinem Ehemann Tobias Jacob, der mich in der Fertigstellung meiner Arbeit unterstützt hat und mir stets zur Seite stand.

## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

Der Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich 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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....