

Aus der Orthopädischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Allgemeine Orthopädie mit Poliklinik

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. N. Wülker

**Chondrosarkom, Liposarkom, Synovialsarkom
Therapie, Überleben und Funktionalität
im Verlauf von 10 Jahren**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Sarah Olivia Schottelius

aus

Ravensburg

-2010-

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. N. Wülker

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Gregor

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Chondrosarkom	6
1.2 Liposarkom	8
1.3 Synovialsarkom	9
1.4 Fragestellung der Arbeit	11
2. Patienten, Material und Methoden	12
2.1 Datenbank	12
2.1.1 Gliederung der Datenbank.....	12
2.2 Datenquellen	14
2.3 Patienten	14
2.4 Methoden der Datenerhebung	14
2.4.1 Operation.....	14
2.4.2 Resektionsgrenzen nach Enneking.....	15
2.4.3 TNM- Einteilung.....	16
2.4.4 Überlebenszeit.....	18
2.4.5 Quality of life- Fragebogen EORTC QLQ- C30.....	18
2.4.6 Nachsorgezeitraum.....	18
2.4.7 Funktions- Score.....	19
2.5 Auswertung	19
3. Ergebnisse	20
3.1 Tumore der Datenbank	20
3.2 Chondrosarkom	21
3.2.1 Epidemiologie.....	21
3.2.1.1 Häufigkeit der Tumore.....	21
3.2.1.2 Altersverteilung.....	22

3.2.1.3 Geschlechtsverteilung	22
3.2.1.4 Lokalisation	23
3.2.1.5 TumorgroÙe bei Diagnose	24
3.2.2 Beschwerden bei Diagnose	25
3.2.3 Grading	26
3.2.4 Therapie	27
3.2.4.1 Chirurgie	27
3.2.4.2 Radiotherapie	28
3.2.4.3 Chemotherapie	28
3.2.4.4 Therapie- Kombinationen	29
3.2.4.5 OP- Verfahren und Lokalisation	30
3.2.4.6 Therapie und Komplikationen	31
3.2.5 Resektionsgrenzen	32
3.2.6 Rezidive und Metastasen	33
3.2.6.1 Fernmetastasen bei Erstdiagnose	33
3.2.6.2 Anzahl der Rezidive und Metastasen	33
3.2.6.3 Lokalisation und Therapie der Rezidive	34
3.2.6.4 Lokalisation und Therapie der Metastasen	34
3.2.6.5 Zeitintervall: Diagnose- Auftreten der Rezidive	34
3.2.6.6 Zeitintervall: Diagnose- Auftreten der Metastasen	35
3.2.6.7 Rezidivhäufigkeit und TumorgroÙe	35
3.2.6.8 Metastasenhäufigkeit und TumorgroÙe	36
3.2.6.9 Therapie und Rezidive	37
3.2.6.10 Therapie und Metastasen	38
3.2.6.11 Resektionsgrenzen und Rezidive	39
3.2.6.12 Resektionsgrenzen und Metastasen	39
3.2.6.13 Grading- Anzahl der Rezidive	39
3.2.6.14 Grading- Anzahl der Metastasen	39
3.2.7 Überleben	40
3.2.7.1 Überlebenszeit	40
3.2.7.2 Therapiekombination und Überleben	41
3.2.7.3 Überlebenskurven	42

3.2.8 Funktions- Score	43
3.2.8.1 Verlauf des Funktions- Score bei allen Patienten	43
3.2.8.2 Verlauf des Funktions- Score bei rezidivfreien Pt.	44
3.3 Liposarkom	45
3.3.1 Epidemiologie	45
3.3.1.1 Häufigkeit der Tumore	45
3.3.1.2 Altersverteilung	46
3.3.1.3 Geschlechtsverteilung	46
3.3.1.4 Lokalisation	47
3.3.1.5 Tumorgroße bei Diagnose	48
3.3.2 Beschwerden bei Diagnose	49
3.3.3 Grading	50
3.3.4 Therapie	51
3.3.4.1 Chirurgie	51
3.3.4.2 Radiotherapie	52
3.3.4.3 Chemotherapie	52
3.3.4.4 Therapie- Kombinationen	54
3.3.4.5 OP- Verfahren und Lokalisation	55
3.3.4.6 Therapie und Komplikationen	56
3.3.5 Resektionsgrenzen	56
3.3.6 Rezidive und Metastasen	57
3.3.6.1 Fernmetastasen bei Erstdiagnose	57
3.3.6.2 Anzahl der Rezidive und Metastasen	57
3.3.6.3 Lokalisation und Therapie der Rezidive	58
3.3.6.4 Lokalisation und Therapie der Metastasen	58
3.3.6.5 Zeitintervall: Diagnose- Auftreten der Rezidive	59
3.3.6.6 Zeitintervall: Diagnose- Auftreten der Metastasen	59
3.3.6.7 Rezidivhäufigkeit und Tumorgroße	59
3.3.6.8 Metastasenhäufigkeit und Tumorgroße	60
3.3.6.9 Therapie und Rezidive	60
3.3.6.10 Therapie und Metastasen	61
3.3.6.11 Resektionsgrenzen und Rezidive	62

3.3.6.12	<i>Resektionsgrenzen und Metastasen</i>	62
3.3.6.13	<i>Grading- Anzahl der Rezidive</i>	62
3.3.6.14	<i>Grading- Anzahl der Metastasen</i>	62
3.3.7	Überleben	63
3.3.7.1	<i>Überlebenszeit</i>	63
3.3.7.2	<i>Therapiekombination und Überleben</i>	64
3.3.7.3	<i>Überlebenskurven</i>	65
3.3.8	Funktions- Score	66
3.3.8.1	<i>Verlauf des Funktions- Score bei allen Patienten</i>	66
3.3.8.2	<i>Verlauf des Funktions- Score bei rezidivfreien Pt.</i>	67
3.4	Synovialsarkom	68
3.4.1	Epidemiologie	68
3.4.1.1	<i>Häufigkeit der Tumore</i>	68
3.4.1.2	<i>Altersverteilung</i>	69
3.4.1.3	<i>Geschlechtsverteilung</i>	69
3.4.1.4	<i>Lokalisation</i>	70
3.4.1.5	<i>Tumorgroße bei Diagnose</i>	71
3.4.2	Beschwerden bei Diagnose	72
3.4.3	Grading	73
3.4.4	Therapie	74
3.4.4.1	<i>Chirurgie</i>	74
3.4.4.2	<i>Radiotherapie</i>	75
3.4.4.3	<i>Chemotherapie</i>	75
3.4.4.4	<i>Therapie- Kombinationen</i>	76
3.4.4.5	<i>OP- Verfahren und Lokalisation</i>	77
3.4.4.6	<i>Therapie und Komplikationen</i>	77
3.4.5	Resektionsgrenzen	78
3.4.6	Rezidive und Metastasen	79
3.4.6.1	<i>Fernmetastasen bei Erstdiagnose</i>	79
3.4.6.2	<i>Anzahl der Rezidive und Metastasen</i>	79
3.4.6.3	<i>Lokalisation und Therapie der Metastasen</i>	79
3.4.6.4	<i>Zeitintervall: Diagnose- Auftreten der Metastasen</i>	79

3.4.6.5 Metastasenhäufigkeit und Tumorgroße	80
3.4.6.6 Therapie und Metastasen	80
3.4.6.7 Resektionsgrenzen und Metastasen	80
3.4.6.8 Grading- Anzahl der Metastasen	80
3.4.7 Überleben	81
3.4.7.1 Überlebenszeit	81
3.4.7.2 Therapiekombination und Überleben	82
3.4.7.3 Überlebenskurven	83
3.4.8 Funktions- Score	84
3.4.8.1 Verlauf des Funktions- Score bei allen Patienten	84
3.4.8.2 Verlauf des Funktions- Score bei rezidivfreien Pt.	85
4. Diskussion	86
4.1 Chondrosarkom	86
4.1.1 Epidemiologie	86
4.1.2 Beschwerden bei Diagnose	87
4.1.3 Grading	87
4.1.4 Therapie	88
4.1.5 Resektionsgrenzen	91
4.1.6 Metastasen	92
4.1.7 Rezidive	95
4.1.8 Überleben	97
4.1.8.1 Überlebenszeit	97
4.1.8.2 Therapiekombination und Überleben	98
4.1.9 Funktions- Score	99
4.2 Liposarkom	100
4.2.1 Epidemiologie	100
4.2.2 Beschwerden bei Diagnose	101
4.2.3 Grading	101
4.2.4 Therapie	102
4.2.5 Resektionsgrenzen	104
4.2.6 Metastasen	105
4.2.7 Rezidive	108

4.2.8 Überleben	110
4.2.8.1 Überlebenszeit	110
4.2.8.2 Therapiekombination und Überleben	111
4.2.9 Funktions- Score	111
4.3 Synovialsarkom	112
4.3.1 Epidemiologie	112
4.3.2 Beschwerden bei Diagnose	113
4.3.3 Grading	113
4.3.4 Therapie	113
4.3.5 Resektionsgrenzen	116
4.3.6 Metastasen	117
4.3.7 Rezidive	119
4.3.8 Überleben	121
4.3.8.1 Überlebenszeit	121
4.3.8.2 Therapiekombination und Überleben	123
4.3.9 Funktions- Score	124
5. Zusammenfassung	125
6. Abbildungen und Tabellen	127
7. Abkürzungsverzeichnis	129
8. Literaturverzeichnis	130
9. Danksagung	136

1. Einleitung

Grundlegende Prinzipien und Eckpfeiler der heute allgemeingültigen Klassifikation maligner Erkrankungen sind der primäre Manifestationsort des Tumors und seine histologisch- histogenetische Typisierung. Zu den Klassifikationsmerkmalen, die sich nach den malignitätsspezifischen Eigenschaften eines Tumors richten, gehören das Grading, d.h. die Bestimmung des Malignitätsgrades, und die Stadieneinteilung. Die Kriterien für beide Klassifikationsmerkmale sind tumorspezifisch definiert und setzen damit zunächst eine Definition des Tumortyps voraus [28].

Die Stadieneinteilung eines malignen Tumors beschreibt seine anatomische Ausdehnung, welche von der Lokalisation des Primärtumors abhängig und für jedes Organ unterschiedlich definiert ist. Unter den verschiedenen Stadieneinteilungen maligner Erkrankungen hat sich bei Karzinomen, aber auch Sarkomen und malignen Melanomen das TNM- System weltweit durchgesetzt. Es basiert auf der Feststellung von drei Komponenten, namentlich der Ausdehnung des Primärtumors (T), dem Fehlen oder Vorhandensein und der Ausdehnung von regionären Lymphknotenmetastasen (N), sowie dem Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (M). Durch Hinzufügen von Ziffern an diese drei Komponenten wird das Ausmaß der anatomischen Ausdehnung der malignen Erkrankung angezeigt. Metastasen in Lymphknoten außerhalb der für jedes Organ festgelegten regionären Lymphknotenstationen werden immer den Fernmetastasen zugeordnet. Grundsätzlich sind für jede Tumorlokalisation zwei TNM- Klassifikationen, die klinische (cTNM) und die pathologisch- anatomische TNM- Klassifikation (pTNM), möglich. Während die pathologisch- anatomische TNM- Klassifikation auf der feingeweblichen Untersuchung des Operationspräparates beruht, basiert die klinische Klassifikation auf den vor der Behandlung erhobenen klinischen Befunden [64].

Das Grading eines Tumors sagt etwas über die Länge der von Tumorzellen zurückgelegten Differenzierungsstrecke aus. Endpunkte der Differenzierungsstrecke sind die funktionell ausdifferenzierten, in der Regel stark spezialisierten und gering proliferationsaktiven Zellen. Je höher der Differenzierungsgrad eines Tumors ist, desto mehr von den Differenzierungsmerkmalen des nicht neoplastischen Gewebes sind auch im Tumorgewebe erkennbar. Mit der Abnahme des Differenzierungsgrads kommt es bei malignen Tumoren zu einer Steigerung der Entdifferenzierung, also einem zunehmenden Verlust der genannten Eigenschaften. Bei einigen Tumoren, e. g. Liposarkom und Chondrosarkom, geht dieser Verlust an differenzierten Eigenschaften des adulten Gewebes parallel mit einem Wiedererlangen eines embryonalen Phänotyps einher. In Anlehnung an den primär zellbiologisch geprägten Begriff der Dedifferenzierung können diese Tumore auch als dedifferenziertes Liposarkom bzw. Chondrosarkom bezeichnet werden [47].

Maligne Knochen- und Weichgewebstumoren stellen eine Sammlung histologisch unterschiedlicher Neoplasien dar, die nach der Art der Differenzierung des ursprünglichen mesenchymalen Gewebes unterteilt werden [18]. Sie können sich sowohl in den Weichgeweben, im Skelettsystem, als auch in parenchymatösen Organen manifestieren, wo sie sich aus der nicht epithelialen Gewebekomponente des Organs ableiten. Alle nicht von Epithelien abgeleiteten malignen Tumore werden unter dem Begriff des „Sarkoms“ erfasst. Anders als bei den Karzinomen zeigen diese Tumore eine gewebstypische, jedoch nur in wenigen Ausnahmen eine organspezifische Differenzierung. Je nach ihrer gewebstypischen Differenzierungsrichtung werden sie in verschiedene Entitäten unterteilt. So werden Sarkome mit lipomatöser Differenzierung als Liposarkome, solche mit chondromatöser Differenzierung als Chondrosarkome bezeichnet. Maligne mesenchymale Tumore, die sich primär in einer Gelenkkapsel oder den paraartikulären Weichgeweben entwickeln, werden als synoviale Sarkome bezeichnet [1]. Als histomorphologische Kriterien der Sarkome für ihre histologisch-

histogenetische Typisierung dienen, ebenso wie bei den Karzinomen, ihre Wuchsform, die charakteristische Zellmorphologie, die spezialisierte Matrix und nicht zuletzt die Expression gewebespezifischer Marker.

Mit einer Inzidenz von zwei bis vier Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner weisen Sarkome nur einen Anteil von ca. 1% aller malignen Neoplasien in Deutschland auf [26]. Im Vergleich dazu liegt die Inzidenz für benigne Weichteiltumoren bei ca. 300/100.000 Einwohner. Aus diesem Grunde ist die Durchführung statistisch aussagekräftiger Studien wesentlich erschwert.

Jede Tumorart hat im Verlauf der mehrstufigen Karzinogenese begründete vielfältige Ursachen, deren Erkennung nach epidemiologischer und statistischer Wahrscheinlichkeit in einem Tumorkollektiv erfolgt. Umgekehrt begünstigt derselbe ätiopathologische Faktor in der Regel auch die Entwicklung unterschiedlicher Tumortypen. In der medizinischen Fachliteratur ist anerkannt, dass der Zigarettenkonsum den bei weitem wichtigsten Einzelrisikofaktor für die Entstehung verschiedener Krebskrankheiten, mit einem Anteil von durchschnittlich 30% an der gesamten Krebssterblichkeit, darstellt. Für den Bereich Ernährung wird ein entsprechender Prozentsatz angenommen. 2-5% der Tumore sind auf die Faktoren Vererbung, berufliche Exposition und Umwelt zurückzuführen [6]. Speziell der Faktor Vererbung kann bei den Weichgewebesarkomen in einigen Fällen nachgewiesen werden. So umfassen familiäre Syndrome, die mit Weichgewebesarkomen assoziiert sind, das Li-Fraumeni- Syndrom, das Gardner- und das Werner- Syndrom. Des Weiteren gilt die Bestrahlung als gesicherter exogener Einfluss für die Entstehung eines sekundären Weichgewebesarkoms. Es besteht dabei nach einer Strahlenbehandlung ein 8 bis 50- fach erhöhtes Risiko, die Zeitspanne des Auftretens kann bis zu 40 Jahre betragen [15, 55].

Neben der Frage der Ätiopathologie wird nun nachfolgend auf die diagnostischen Möglichkeiten eingegangen. Zur Basisdiagnostik eines Sarkoms gehört die klinische Untersuchung (Tumorgröße, Konsistenz, Verschieblichkeit), Laboruntersuchungen (kleines Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, alkalische Phosphatase), Röntgen Thorax in 2 Ebenen sowie die Sonographie der Tumorregion, des Abdomens und der regionären Lymphknoten. Die weiterführende Diagnostik beinhaltet eine Kernspintomographie der Tumorregion, gegebenenfalls mit Gefäßdarstellung sowie eine Computertomographie der Lunge (2-5 mm Schichten). Die Diagnosesicherung liefert eine histopathologische Untersuchung.

Entscheidungen über das nun folgende onkologische Therapieverfahren müssen präoperativ interdisziplinär im Tumorboard anhand konkreter Befunde eines Patienten festgelegt werden. Insbesondere sind die Fachbereiche Radiologie, medizinische Onkologie, onkologische Chirurgie, Endoskopie, Psychoonkologie, Nuklearmedizin und Pathologie von entscheidender Relevanz. Derartige Therapieentscheidungen sind umso bedeutender, je weniger die alleinige operative Therapie im Vordergrund steht bzw. neoadjuvante Therapien wie die Radio- und Chemotherapie das operative Vorgehen erfolgreicher machen können. Ziel eines operativen Eingriffes ist die Entfernung des Tumors im Gesunden in allen Ebenen. Erst nach dem chirurgischen Eingriff und einer histopathologischen Aufarbeitung ist eine Festlegung der Residualtumorkategorie (R- Kategorie) möglich. Nur eine R0-Resektion, das heißt die Abwesenheit von mikroskopischen oder makroskopischen Tumorresten, kann als kurative Resektion bezeichnet werden. Bei mikroskopischen (R1- Resektion) oder makroskopischen Tumorresten (R2- Resektion) ist im Regelfall von einer palliativen Resektion auszugehen [26].

Ein spezieller Aspekt besteht in der präoperativen Aufklärung. Hierbei muss bezüglich der geplanten Tumorentfernung der Funktionsverlust angesprochen und möglichst genau vorhergesagt, sowie über Möglichkeiten der prothetischen

Versorgung aufgeklärt werden. Auch kosmetische Konsequenzen einer Tumoroperation sind mit dem Patienten zu besprechen.

Der Haupteinsatzbereich von Chemotherapeutika ist die Behandlung einer lokal fortgeschrittenen Tumorerkrankung mit dem Ziel der Heilung, der vorübergehenden Tumorrückbildung und Lebensverlängerung oder der Bekämpfung tumorassoziierter Symptome. Sie können zur Bekämpfung einer frühen systemischen Mikrometastasierung adjuvant verabreicht werden, um dadurch die Heilungsrate zu erhöhen. Werden sie neoadjuvant angewandt, können sie das Ausmaß eines operativen Eingriffs begrenzen oder diesen erst ermöglichen.

Die Radiotherapie kann als alleinige Maßnahme oder in Kombination mit operativen und/ oder medikamentösen Verfahren durchgeführt werden. Die Strahlendosis bei soliden Tumoren beträgt 50-70 Gy in konventioneller Fraktionierung [34,38].

Schließlich hat die Nachsorge die frühzeitige Erkennung der lokalen Rezidive und Fernmetastasen zum Ziel. Postoperative Untersuchungsintervalle werden im ersten Jahr alle 3 Monate, im 2.-5. Jahr alle 6 Monate und ab dem 5. Jahr einmal jährlich durchgeführt. Dabei ist die klinische Befunderhebung des Ganzkörperstatus unter besonderer Berücksichtigung des Lokalbefundes durchzuführen. Insbesondere Resistenzen in der Narbe sind zu beachten. Des Weiteren sollten im Rahmen der Anamneseerhebung Änderungen im subjektiven Empfinden und das Auftreten neuer Beschwerden erfragt werden. Blutsenkung (BKS), kleines Blutbild, alkalische Phosphatase, gamma-GT, Kreatinin, Kalzium und LDH sind Laboruntersuchungen, die routinemäßig immer durchgeführt werden sollten. Bei der bildgebenden Diagnostik liegt der Schwerpunkt auf der Untersuchung der primären Tumorlokalisierung durch ein lokales MRT sowie des Thorax-CT zum Ausschluß pulmonaler Filiae [38].

Bei der Nachsorge eines Chondrosarkom- Patienten ist ergänzend zu obigen Untersuchungen im oben genannten Intervall die lokale Röntgenkontrolle durchzuführen.

1.1 Chondrosarkom

Chondrosarkome stellen eine heterogene Gruppe von malignen Tumoren der Knorpelsubstanz, ohne Ausbildung knöcherner Strukturen, dar. Sie sind nach dem Osteosarkom die zweithäufigsten primären Knochentumore mit einem Anteil von 20% [53]. Erstgenannte treten in wesentlich höherem Alter (40- 80 Jahre) als Osteosarkome auf und kommen ebenso wie diese häufiger beim männlichen Geschlecht vor. Chondrosarkome sind bevorzugt im Bereich des Stammskeletts und der proximalen Extremitätenabschnitte lokalisiert. Etwa 2/3 aller Chondrosarkome entstehen direkt aus dem ortständigen Knorpelgewebe (primäres Chondrosarkom), das weitere Drittel auf dem Boden prädisponierender Grunderkrankungen, wie dem Maffucci- und Ollier- Syndrom, solitären benignen Enchondromen, Osteochondromen oder Exostosen (sekundäres Chondrosarkom). 2% aller Chondrosarkome treten in vormals bestrahlten Gebieten auf [15]. Beim Chondrosarkom sind, abhängig vom Entstehungsort, zwei Typen beschrieben, nämlich das zentrale (medulläre) sowie das periphere (periosteale) Chondrosarkom [26]. Das periphere Chondrosarkom ist mit 2% aller Chondrosarkome ein äußerst seltener Tumor. Die Langzeitüberlebensrate ist höher als die der zentralen Chondrosarkome [39, 49]. Darüber hinaus werden histologisch eher seltene Chondrosarkome unterschieden, wie das dedifferenzierte- (10%), das mesenchymale- (3-10%), und das Klarzellchondrosarkom (1-2%). Das dedifferenzierte Chondrosarkom hat unter diesen die schlechteste Prognose [9], wohingegen das primäre Chondrosarkom gegenüber seinen Subtypen die deutlich bessere Prognose hat [67].

Chondrosarkome sind grundsätzlich langsam wachsende Tumore, welche aufgrund ihrer versteckten Lokalisation im Bereich des Beckens bei Diagnosestellung eine erhebliche Größe aufweisen können. Die Diagnose und histopathologische Einstufung des Chondrosarkoms sollte aus der Kombination klinischer, radiologischer und histologischer Befunde hervorgehen, weil vorwiegend die Zuordnung des korrekten Differenzierungsgrades Probleme bereitet. So wird anhand des Biopsiematerials in 96% der Fälle die richtige

Diagnose gestellt, jedoch nur zu 46% der korrekte Differenzierungsgrad [23]. Daher ist es nicht ausreichend, die Behandlung des Patienten nur auf das histologische Ergebnis allein zu stützen. Ein Tumor gilt nämlich als maligne, wenn die röntgenologische Diagnostik darauf hinweist, auch wenn der histologische Befund dies nicht bestätigt [23].

Die Therapie von Chondrosarkomen ist primär chirurgisch- orthopädisch, wobei die 4 Hauptlokalisationen Becken, proximales Femur, Schultergürtel und Diaphyse der langen Röhrenknochen in der Regel ein extremitätenerhaltendes Vorgehen erlauben. Das operative Vorgehen entspricht dem bei hochmalignen Osteosarkomen mit Beachtung der Enneking- Kriterien mit dem Ziel einer weiten bzw. radikalen Tumorentfernung einschließlich PE- Narbe und Drainagekanal [19]. Eine adjuvante Chemotherapie ist hauptsächlich bei hochmalignen Chondrosarkomen, wie dem dedifferenzierten und mesenchymalen Chondrosarkom, indiziert [2]. Bei inoperablen Lokalisationen und in palliativer Situation ist eine Radiotherapie mit 50-60 Gy angezeigt. Diese Dosen führen in der Regel zu einer deutlichen Schmerzminderung. Chondrosarkome zeigen dabei eine deutliche Dosis- Wirkungs- Beziehung. So ist ein deutlich besseres Ansprechen bei Dosierungen >60 Gy zu verzeichnen, wobei gute palliative- und zu einem geringen Prozentsatz auch kurative- Erfolge erzielt werden können. Diese hohe Dosierung ist allerdings in der konventionellen Strahlentherapie mit Photonen aufgrund der Morbidität an strahlensensiblen Strukturen häufig nicht möglich. Relevante Verbesserungen könnten in Zukunft möglicherweise durch Fortschritte in der Technik zu erwarten sein. Durch die 3- D- konformale Strahlentherapie und die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) kann eine sehr präzise Dosisverteilung erreicht werden, wodurch die für Knochentumore notwendigen hohen Strahlendosen mit vertretbarem Risiko appliziert werden können [39].

Das Chondrosarkom metastasiert überwiegend hämatogen. Häufige Lokalisation dabei ist die Lunge (ca. 80%) seltener die Lymphknoten, die Leber und das Skelettsystem [8, 54].

1.2 Liposarkom

Liposarkome stellen, innerhalb der heterogenen Gruppe von malignen Weichgewebstumoren im Erwachsenenalter, mit einer prozentualen Häufigkeit von 20% einen häufigen Typus dar [37]. Sie treten am häufigsten an den Extremitäten auf [18]. Die WHO- Klassifikation der Weichgewebstumoren zählt fünf Subtypen der Liposarkome, wobei diese im Wesentlichen drei eigentlichen Gruppen, dem hoch- und dedifferenziertem, dem myxoid-rundzelligem sowie dem pleomorphen Typ, angehören.

Nur selten werden kombinierte bzw. Mischformen beobachtet [40]. In der Studie von Moore Dalal et al. [45] mit 801 untersuchten Patienten tritt das gut differenzierte Liposarkom mit 46% in Erscheinung, gefolgt vom dedifferenzierten und dem myxoiden Typ mit je 18%, sowie dem rundzelligen (10%) und dem pleomorphen Typ (8%). Die myxoide Form ist vorwiegend bei jungen Erwachsenen anzutreffen, wohingegen die pleomorphe hochmaligne Form vornehmlich in der siebten Lebensdekade auftritt [29]. Das myxoid-rundzellige und das pleomorphe Liposarkom haben ihren Prädilektionsort an den Extremitäten, der gut- differenzierte/ dedifferenzierte Subtyp findet sich hingegen vorherrschend im Retroperitoneum [21, 56]. Im Gegensatz zum Lipom, überwiegend im subkutanen Fettgewebe lokalisiert, ist das Liposarkom am häufigsten in tieferen Strukturen zu finden [46], in denen die Zellen ihr Potential zur fettgewebigen Differenzierung behalten haben [21].

Als Standard zur Sicherung der Diagnose gilt die Inzisionsbiopsie [42].

Liposarkome metastasieren überwiegend hämatogen, vor allem in die Lunge [50]. Daher wird im Rahmen des präoperativen Stagings neben einer konventionellen Röntgenaufnahme der Lunge in zwei Ebenen eine Thorax- CT zum Ausschluss von Lungenmetastasen durchgeführt. Die Metastasierung über Lymphbahnen stellt bei Liposarkomen eine Rarität dar [42].

1.3 Synovialsarkom

Das Synovialsarkom ist eine maligne mesenchymale Geschwulst, die in der Nachbarschaft von Gelenken der Extremitäten, von Sehnenscheiden oder von einer Bursa entsteht. Es repräsentiert 8-10% aller Weichgewebssarkome im Jugendlichen und Erwachsenenalter und gilt damit als seltene Tumorentität. Auch wenn Synovialsarkome in allen anatomischen Lokalisationen auftreten können, sind sie überwiegend an den Extremitäten angesiedelt. Hierbei gilt die untere Extremität mit den Lokalisationen Knie, Fuß, Knöchel und Hüft- Leisten-Region als hauptsächlich betroffene Region. Synovialsarkome der oberen Extremität, die ca. 15% aller Synovialsarkome ausmachen, sind annähernd gleich verteilt auf Unterarm- Handgelenk, Schulter, Ellenbogen- Oberarm und Hand. Häufig sind diese gelenksnah oder distal der Gelenke lokalisiert [65], und manifestieren sich klinisch als größer werdende, schmerzhafte, juxtaartikuläre Geschwulst. Als prädisponierende Faktoren für das Auftreten eines Synovialsarkoms gelten vorangegangene Traumata und Bestrahlungen.

Aus histopathologischer Sicht nimmt das Synovialsarkom aufgrund der Expression epithelialer Marker eine Sonderstellung unter den Weichteilsarkomen ein [65]. Es handelt sich um ein sehr zellreiches Tumorgewebe, das aus zwei verschiedenen Strukturelementen besteht (biphasischer Typ), nämlich epithelähnlichen Zellen und spindelzelligen Arealen in höchst variablen Anteilen. Abhängig vom relativen Verhältnis beider Komponenten unterscheidet man biphasische, monophasisch- fibröse, monophasisch epitheliale und schlecht differenzierte (rundzellige) Synovialsarkome. Biphasische Synovialsarkome haben ausgeprägte epitheliale und spindelzellige Anteile. Diese wechseln sich mit weniger zellreichen Bereichen ab, die Hyalinisierungen, myxoide Veränderungen oder Kalzifikationen zeigen. Als weiteres typisches Merkmal sind Mastzellinfiltrate zu nennen. Monophasisch fibrösen Synovialsarkomen fehlt hingegen die epitheliale Komponente. Sie sind relativ häufig und eng verwandt mit dem biphasischen Typ. Dabei zeigen sie dieselben histologischen Merkmale wie der fibröse Anteil biphasischer Synovialsarkome. Rein monophasisch epitheliale

Synovialsarkome sind seltener und ohne zytogenetische Untersuchung nicht sicher diagnostizierbar. Schlecht differenzierte Synovialsarkome können als progressive Form aller Typen verstanden werden. Sie zeigen ein aggressiveres klinisches Verhalten und haben eine schlechtere Prognose.

Das überwiegend extrakompartimentale Wachstum stellt aus chirurgischer und onkologischer Sicht eine besondere Problematik dar, weil dadurch eine extremitätenerhaltende R0- Resektion erschwert wird [65]. Synovialsarkome werden als aggressive Tumore mit hohem Metastasierungs- Risiko angesehen [13]. Die hämatogene Metastasierung in die Lungen steht, wie für Weichgewebssarkome typisch, im Vordergrund [63]. Darüber hinaus ist beim Synovialsarkom in bis zu 12% der Fälle auch primär mit einer lymphogenen Metastasierung zu rechnen [65]. Metastasen entstehen in 50% der Fälle und können sich dabei erst sehr spät im klinischen Verlauf manifestieren.

1.4 Fragestellung und Ziele der Arbeit

In dieser retrospektiven Analyse werden die Daten von Chondro-, Lipo- und Synovialsarkompatienten der orthopädischen Universitätsklinik Tübingen in den Jahren 1995- 2004 dokumentiert. Die Erfassung dieser Datenmenge konnte mithilfe einer Datenbank bewerkstelligt werden. Dabei stellt die detaillierte Aufnahme sämtlicher Patienten- Daten, namentlich die genaue Beschreibung des Tumors, die Therapie, Nachsorge, Rezidivierung, Überlebenszeit sowie die postoperative Funktionalität des betroffenen Körperteils, ein grundlegendes Ziel dieser Arbeit dar.

Bei der Auswertung oben genannter Daten lag die Gewichtung besonders bei der Darstellung der Häufigkeitsverteilung. Damit sollten die Ergebnisse anschaulich und vergleichbar gemacht werden.

In Zukunft kann oben erwähnte Datenbank dem behandelnden Mediziner Therapien, sowie deren Folgen bezüglich der Lebensqualität und Funktionalität, aufzeigen und dadurch möglicherweise einen Beitrag zur Optimierung der individuellen operativen Versorgung eines Patienten leisten.

2. Patienten, Material und Methoden

2.1 Datenbank

Für diese Arbeit wurde eine Tumordatenbank mit Microsoft® Access® erstellt. Darin wurden Weichgewebs- und Knochensarkome erfasst, wobei das Osteosarkom und das Ewingsarkom sowie die gutartigen Knochen- und Weichgewebstumore von zwei weiteren Untersuchern separat analysiert wurden.

2.1.1 Gliederung der Datenbank:

1. Angaben zum Patienten:

- Stammdatenerhebungsbogen

Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Beginn und Ende der primären Therapie, OP-Art, RTh, CTh, behandelnde Kliniken, Adresse des Patienten sowie des Hausarztes.

- Prätherapeutischer Status

Datum der Messung, Körpergröße- und gewicht, Beruf, Vorerkrankungen, Familienanamnese

2. Angaben zum Primärtumor:

- Onkologische Daten

Klinische Symptome bei Aufnahme, Maßnahmen zur Festlegung der Diagnose, Histologische Diagnose, prächemotherapeutische TNM - Klassifikation, histopathologisches Grading

- Lokalisation und Metastasen

Primäre Lokalisation und Größe des Tumors, Lokalisation und Behandlung initialer Metastasen.

3. Angaben zur Therapie:

- Präoperative Therapie
RTh, CTh, Sonstige
- Operation(en)
OP- Datum, Operierender Arzt, OP- Indikation, Art der OP, Resektionsränder
- OP Follow- Up
Wundheilungsstörungen, Infektionen, Sonstige Komplikationen
- Postoperative Therapie
RTh, CTh, Hyperthermie

4. Angaben zum Verlauf:

- Enneking- Score
Schmerzen, subjektive Zufriedenheit, Beschäftigungsfähigkeit, Obere Extremität (Handpositionierung und –funktion, Hebemöglichkeiten)
Untere Extremität (Unterstützung, Gehstrecke, Gangbild), Rumpf (Unterstützung, Querschnittssymptomatik, Belastbarkeit)
- Onkologisches Follow-Up
Untersuchungsdatum, Rezidiv, Art, Lokalisation, Therapie des Rezidivs, Zweittumor, Todesdatum, Todesursache
- Wachstums-, Entwicklungs-, und beruflicher Status
Körpergröße und Körpergewicht, Familienstand, Beruf
- Quality of Life
Fragebogen (EORTC QLQ-C30)

5. statistische Abfragen:

- Komplette Patientenliste

Die Datenerhebung erfolgte mit einem sogenannten „Datenerfassungsschlüssel“. Dies bedeutet, dass aus vorgegebenen Auswahllisten- dem Patienten entsprechend- ausgewählt wurde. Damit wurden alle Patienten einheitlich PC- gestützt dokumentiert und zur individuelleren Erfassung in sogenannten „Klartext- Feldern“ notiert.

2.2 Datenquellen

Untersuchungsgegenstand waren alle Eingriffe in der Zeit von Januar 1995 bis Dezember 2004, welche anhand des Operationsbuches herausgesucht wurden. Anschließend erfolgte die Sichtung der entsprechenden Krankenakten und Pathologiebefunde. Um möglichst alle für die Arbeit relevanten Tumorentitäten zu erfassen, wurden sämtliche Operationsindikationen eines Weichteiltumors aufgenommen. Die Angaben zum Grading sowie zur genauen Tumorentität wurden den in den Akten befindlichen Pathologiebefunden entnommen.

2.3 Patienten

Für diese Arbeit wurden retrospektiv die Daten der Patienten mit Chondrosarkom, Liposarkom oder Synovialsarkom ausgewertet, die in der Abteilung für Orthopädie des Universitätsklinikums Tübingen in der Zeit von Januar 1995 bis Dezember 2004 behandelt worden sind. Es wurde festgelegt, dass alle Patienten im Hause operativ versorgt worden sein mussten.

2.4 Methoden der Datenerhebung

2.4.1 Operation

Bei der Erhebung der Daten der chirurgischen Therapie wurde ausschließlich diejenige Operation berücksichtigt, die als Haupt- Operation die Tumorentfernung zum Ziel hatte. Nicht erwähnt werden insofern spätere Nachresektionen oder vorangegangene Eingriffe wie zum Beispiel Probeexcisionen.

2.4.2 Resektionsgrenzen nach Enneking [16]

Es gibt vier verschiedene Arten der Tumorresektion:

- **Intraläsional:** Dabei bleibt entweder makro-, oder zumindest mikroskopisch Tumorgewebe zurück, z. B. bei der Resektion und Biopsie durch Kürettage, und stellt deshalb nur eine palliative Tumorverkleinerung dar.
- **Marginal:** Die Resektion entlang der Pseudokapsel des Tumors, welche Satellitenläsionen enthalten kann, hinterlässt wahrscheinlich mikroskopisch Tumorgewebe.
- **Weit:** Hierbei verläuft die Resektionsgrenze durch gesundes Gewebe, d.h. der lokale Tumor wird „en bloc“ mit tumorfreien Abtragungsrändern einschließlich der Satellitenzellen entfernt.
- **Radikal:** Hier wird das gesamte Kompartiment einschließlich skip lesions entfernt. Bei einem Tumor, der in einem Knochen lokalisiert ist, bedeutet dies die Entfernung des gesamten Knochens. Ist er im Weichgewebe angesiedelt, so muss jeder Muskel von seinem Ansatz zum Ursprung entfernt werden.

Aus dem Resektionsausmaß ergibt sich die **R- Klassifikation:**

Ist mikroskopisch kein Residualtumor mehr nachweisbar, ist dies eine R0-Resektion.

Bleibt mikroskopisch Tumorgewebe zurück, handelt es sich um eine R1-Resektion.

Kann man makroskopisch Tumorgewebe sehen, so ist dies eine R2- Resektion.

2.4.3. TNM- Einteilung

Um die Ausdehnung eines Tumors genau zu beschreiben, werden die TumorgroÙe in cm, der Befall der nächsten Lymphknotenstationen und das Vorhandensein von Tochtergeschwlsten fern des ursprünglichen Tumorsitzes als Parameter genutzt. Diese flieÙen in die TNM- Einteilung von Weichgewebe- und Knochentumoren ein.

Für Knochensarkome gilt:

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor \leq 8cm
T2	Tumor $>$ 8cm
T3	Diskontinuierliche Ausbreitung

Für Weichgewebssarkome gilt:

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor \leq 5cm
T1a	Oberflächliche Tumorlage
T1b	Tiefe Tumorlage

T2	Tumor \geq 5cm
T2a	Oberflächliche Tumorlage
T2b	Tiefe Tumorlage

Für Knochen- und Weichgewebssarkome gilt:

Nx	Regionäre Lymphknotenmetastasen können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknoten befallen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Fernmetastasen Lunge
M1b	Andere Fernmetastasen

Die Größe der Tumore vorliegender Studie wurde zur Zeit der jeweiligen Diagnose bzw. vor Therapiebeginn dokumentiert.

2.4.4 Überlebenszeit

Als Überlebenszeit ist die Zeitspanne vom histologischen Diagnosedatum bis zum Todesdatum definiert. Bei unbekanntem Todesdatum wurde jenes Datum in die Statistik einbezogen, an welchem der Patient zuletzt noch lebte. Dies waren das Datum der letzten Follow- Up Untersuchung in Tübingen, das letzte Datum eines Hausarztbesuches, oder das Rücksendedatum der Quality of Life-Bögen.

2.4.5 Quality of life- Fragebogen EORTC QLQ- C30

Dieser standardisierte Fragebogen wurde an alle Patienten verschickt. Da dieser nur zu 31% von den Patienten ausgefüllt zurück gesendet wurde, wurden bezüglich der postoperativen Lebensqualität ausschließlich die Daten des Enneking- Funktionsscores verwendet. Das Rücksendedatum dieses Fragebogens fand Verwendung bei der Erhebung der Überlebenszeit. (2.4.4)

2.4.6 Nachsorgezeitraum

Als Nachsorgezeitraum wird die Zeitspanne vom histologischen Diagnosedatum bis zur letzten Follow- Up- Untersuchung in Tübingen spezifiziert, die aus den Akten ersichtlich ist und in der Datenbank vermerkt wurde. Alle Rezidive und Metastasen, die im jeweiligen, für jeden Patienten individuellen Nachsorgezeitraum auftraten, wurden dokumentiert. Bei drei Patienten mit der Diagnose Chondrosarkom (Nr.: 48, 66, 109) lag kein Follow- Up- Datum vor, weshalb diese bezüglich der Überlebenszeit und der statistischen Auswertung (Überlebenskurve), wie auch eventuell in Erscheinung getretener Rezidive oder Metastasen, nicht berücksichtigt werden konnten. Es gilt zu bedenken, dass die Nachuntersuchungszeit am Universitätsklinikum Tübingen teilweise beschränkt ist. Einige Patienten wurden nämlich nach der Behandlung heimatnah weiter betreut. Trat in dieser Zeit eine Rezidivierung auf, kam diese nicht zwingend zur Kenntnis.

2.4.7 Funktions- Score

Der hier verwendete standardisierte Funktions- Score wurde erstmals von Enneking W. 1987 beschrieben [17]. Der Enneking- Score ist ein in der orthopädischen Onkologie etablierter funktioneller Status, der anhand von maximal 30 zu erreichenden Punktwerten die postoperative, subjektive, muskulo- skelettale Funktion oder Funktionseinschränkung des Operationsbereiches eines Patienten und somit ein wichtiges Kriterium bei der Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellt. Die zu seiner Erhebung notwendigen Daten wurden den Arztbriefen der Nachsorgeuntersuchungen entnommen. Für jeden Nachsorgetermin lässt sich folglich der jeweilige Score für einen Patienten berechnen.

Zur Verlaufsskizzierung wurden von jedem Patienten- sofern möglich- jeweils die Scores der ersten Nachsorge, nach 1, 2, 5, 10 Jahren sowie vom letzten Nachsorgetermin erfasst. Dabei wurden vorgenannte Termine so ausgewählt, dass der Abstand zur ersten Nachsorge mindestens den oben angegebenen Zeitraum betrug. Als letzter Termin galt, falls vorhanden, derjenige, der nicht einem entsprechenden Mindestzeitabstand zugeordnet werden konnte.

2.5 Auswertung

Nach der Aufnahme aller Patientendaten in die Datenbank erfolgte die Auswertung der drei ausgewählten Entitäten. Die Abfrage in der Datenbank erfolgte dabei tabellarisch, woraus die relevanten Parameter entnommen und in Form von Excel- Tabellen aufgeführt und graphisch dargestellt werden konnten.

Die Datenauswertung der Überlebensfunktionen wurde mittels des computergestützten Statistikprogramms JMP IN 5.1 vom SAS® Institute Inc. 2003 durchgeführt, und nach der Kaplan- Meier- Funktion berechnet.

3. Ergebnisse

3.1. Tumore der Datenbank

Die Operationsbücher enthielten 169 Einträge einer Tumor-Operation. Bei 53 Einträgen handelte es sich nicht um ein malignes Geschehen, bei zehn konnten keine aussagekräftigen Unterlagen gefunden werden und in acht Fällen war der histologische Befund uneindeutig. Insgesamt wurden schließlich 98 Patienten mit folgenden Tumorentitäten in die Tumor- Datenbank aufgenommen:

- Angiosarkom 1
- Chondrosarkom 20
- Fibrosarkom /Myxofibrosarkom 5
- Fibromyxoides Sarkom (Evans-Tumor) 1
- Klarzellsarkom 1
- Leiomyosarkom 8
- Liposarkom 18
- Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST) 2
- Malignes fibröses Histiozytom (MFH) 12
- Plasmozytom (multiples Myelom) 15
- Rhabdomyosarkom 4
- Synovialsarkom 9
- Weichteilsarkom, alveoläres 1
- Weichteilsarkom not otherwise specified (NOS) 1

Die Diagnose der Tumorentität wurde dabei den Pathologieberichten entnommen.

3.2 Chondrosarkom

3.2.1 Epidemiologie

3.2.1.1 Häufigkeit der Tumore (Januar 1995- Dezember 2004)

Insgesamt 20 Patienten traten im Untersuchungszeitraum von zehn Jahren (Januar 1995 bis Dezember 2004) am Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung Orthopädie, mit einem Chondrosarkom in Erscheinung. (Abb. 1)

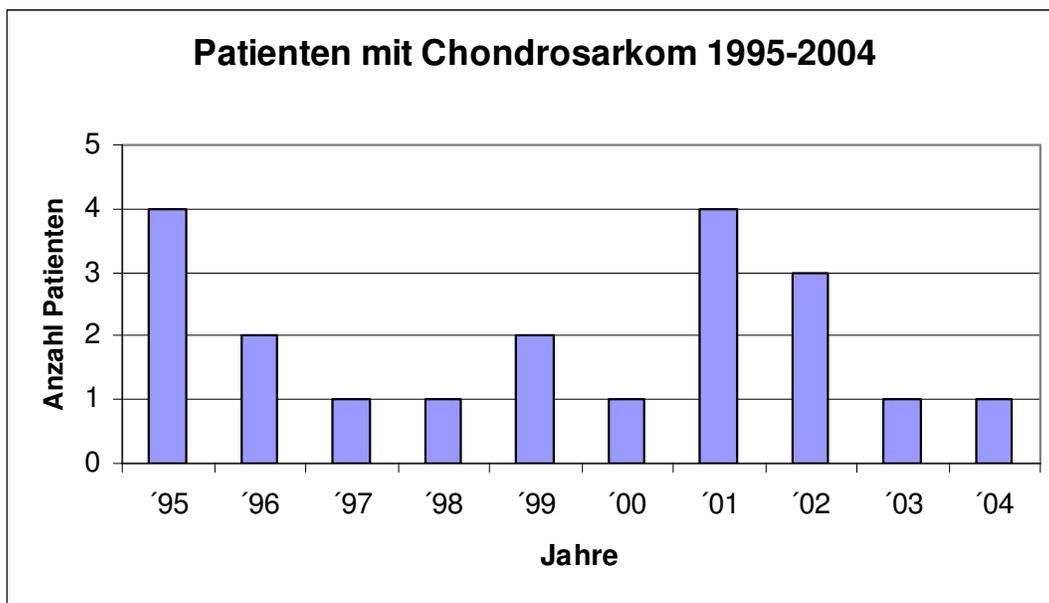


Abbildung 1 : Verteilung der Patienten mit Chondrosarkom von 1995- 2004

3.2.1.2 Altersverteilung

Der jüngste Patient mit Chondrosarkom in der vorliegenden Untersuchung war 21, der älteste 82 Jahre alt. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 56 Jahren. Die Altersgipfel liegen zwischen 60 und 69 Jahren und zwischen 30 und 39 Jahren. (Abb.2)

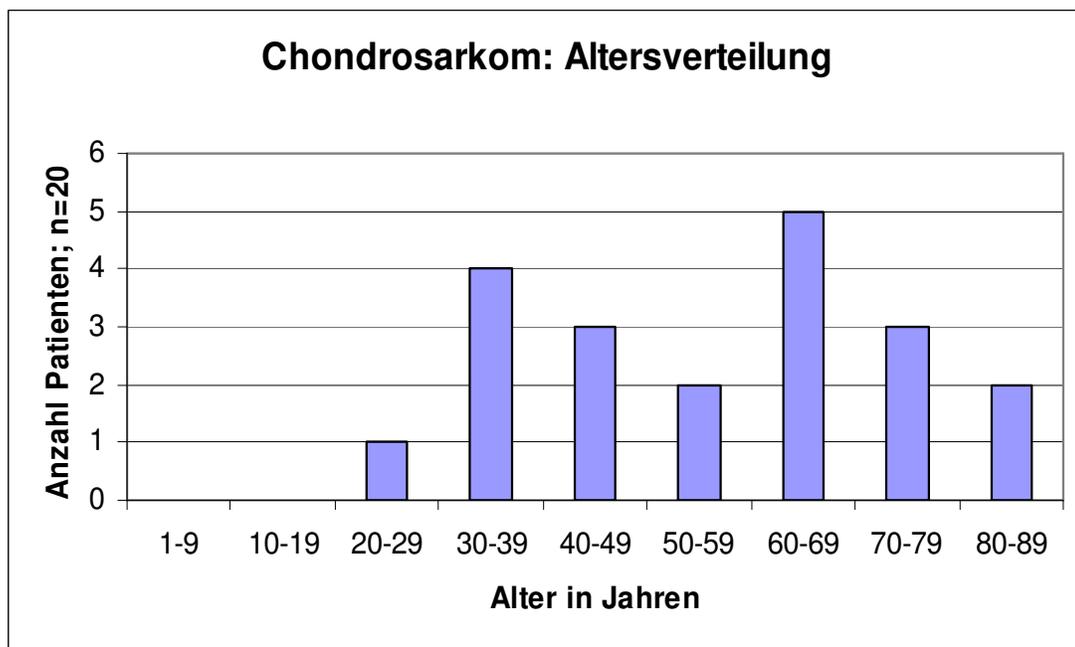


Abbildung 2: Chondrosarkom Altersverteilung

3.2.1.3 Geschlechtsverteilung

In dieser Patientengruppe erkrankten mit jeweils zehn Patienten (50%) gleich viele Männer wie Frauen an einem Chondrosarkom.

3.2.1.4 Lokalisation

Das Femur war häufigster Sitz der Erkrankung (30%). In absteigender Reihenfolge waren das Becken (25%), der Bereich des Fußskelettes (15%) und die Scapula mit zwei Erkrankungsfällen betroffen (10%). Je einmal waren die Rippen, Fibula, Tibia und Sternum Sitz des Tumors (je 5%). (Abb.7) Die linke und die rechte Körperseite war bei jeweils zehn Patienten beteiligt (50%). (Abb. 3)

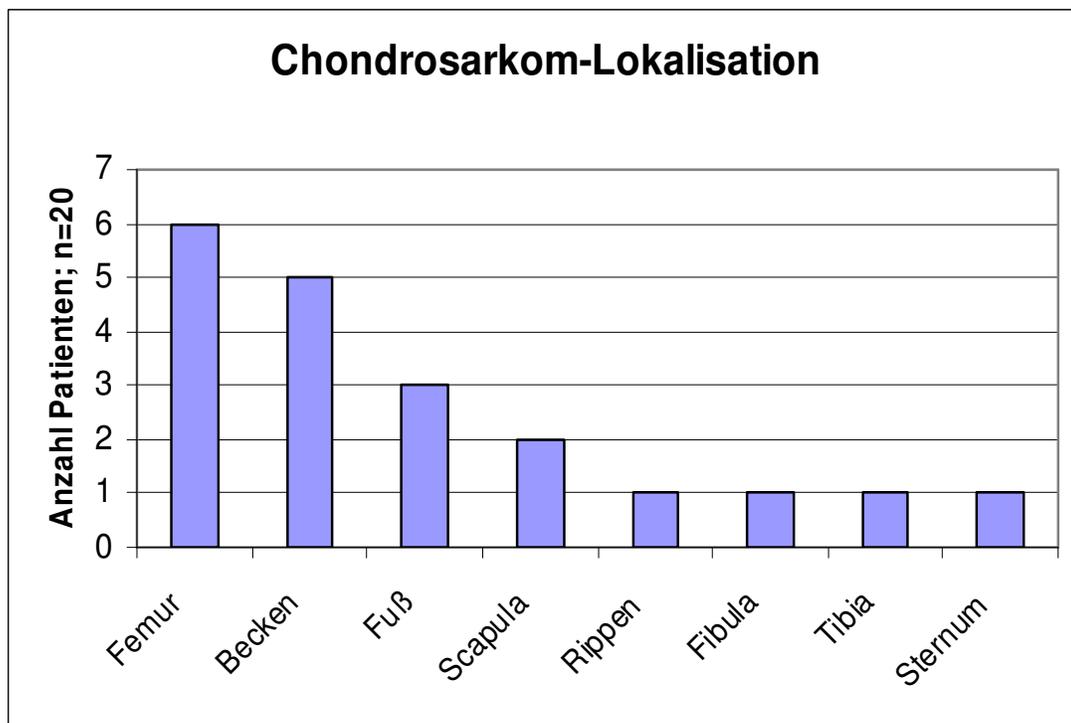


Abbildung 3: Chondrosarkom- Lokalisation der Primärtumore

3.2.1.5 Tumorgröße bei Diagnose

Neun Chondrosarkom- Patienten hatten einen Tumor mit einer Größe von 5-10 cm im Durchmesser. Tumore, welche einen größeren Durchmesser als 10 cm hatten, kamen bei sechs Patienten und Tumore mit einem kleineren Durchmesser als 5 cm bei fünf Patienten vor. (Abb.4) Die Größenspanne der Tumore erfassten reichte von 2- 25 cm im Durchmesser, der Durchschnittswert lag bei ca. 9 cm. Die durchschnittliche Größe von Tumoren im Bereich des Beckens lag bei 10,8 cm.

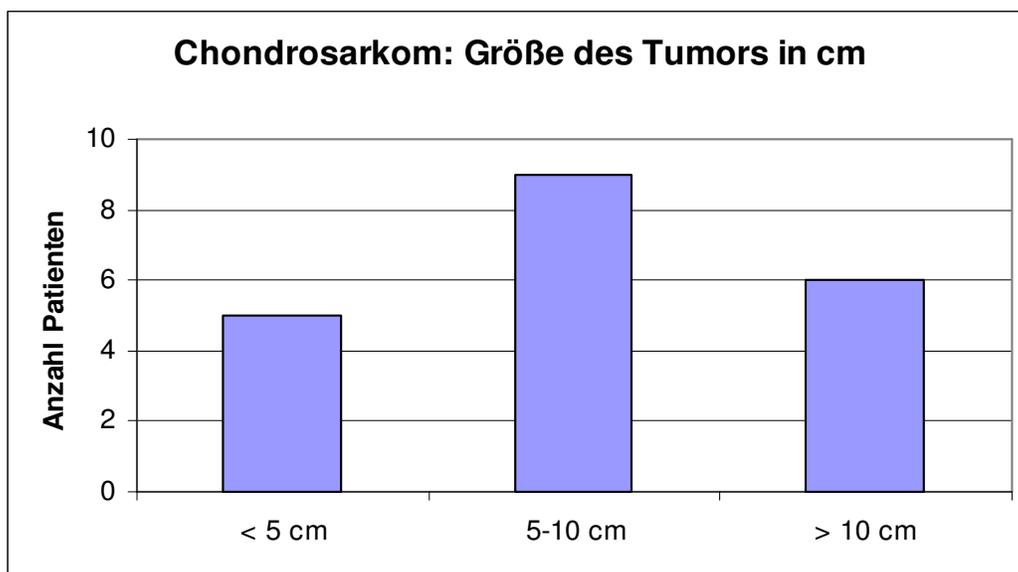


Abbildung 4: Chondrosarkom- Größe der Tumore zum Zeitpunkt der Diagnose
Cm= Centimeter

3.2.2 Beschwerden bei Diagnose

Voranzustellen ist, dass bei den jeweiligen Beschwerden auch mehrere Symptome bei einem Patienten auftreten konnten, was sich aus Abb. 5 ergibt.

Bei 16 von 20 Patienten wurden Schmerzen (80%), bei weiteren neun eine Schwellung festgestellt (45%). Drei Patienten klagten über Bewegungseinschränkungen (15%), zwei über Überwärmungsgefühle (10%). Einmal wurde jeweils Gewichtsabnahme, Nachtschweiß und Rötung genannt (5%) sowie in der Abbildung unter „Sonstiges“ zusammengefasst- Erguss, Hinken und Verkürzung der Gehstrecke. Unter „Sonstiges“ wurden jene Symptome zusammengefasst, die in der Datenbank als „Freitext“ eingegeben werden konnten. (Abb. 5)

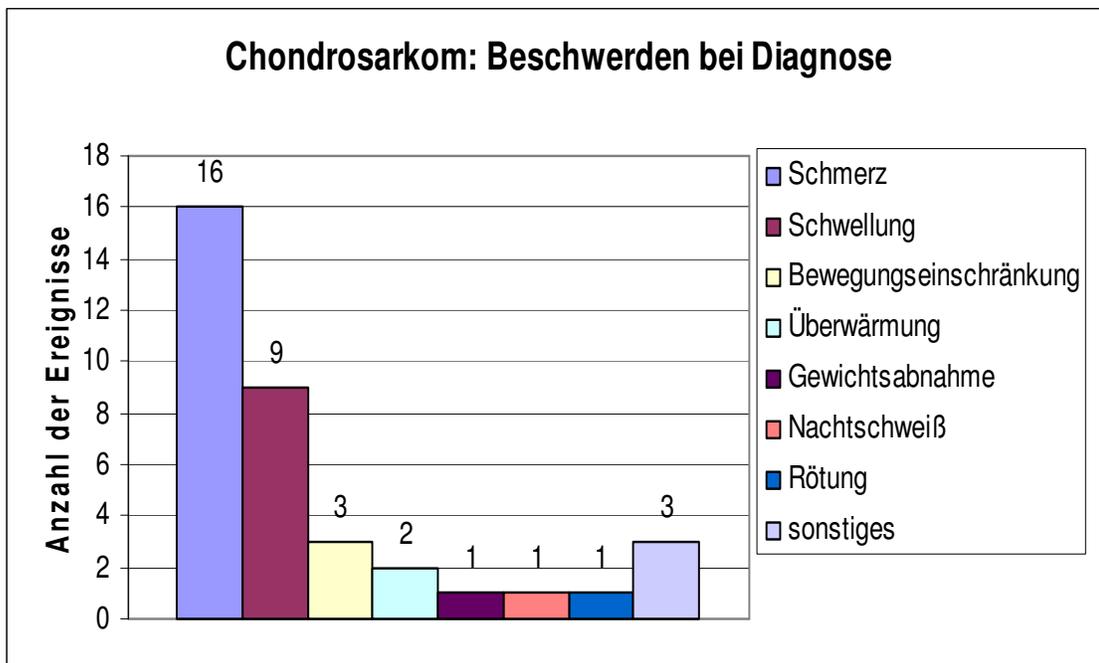


Abbildung 5: Chondrosarkom- Symptome bei Krankheitsbeginn

3.2.3 Grading

Bei insgesamt 16 von 20 Patienten (80%) überwiegen die gut differenzierten G1-G2 Tumore. Des Weiteren wurden zwei (10%) G3 und ein (5%) G4 Tumor festgestellt. Bei einem Patienten konnte der Differenzierungsgrad des Chondrosarkoms nicht beurteilt werden (5%) (Gx). (Abb. 6)

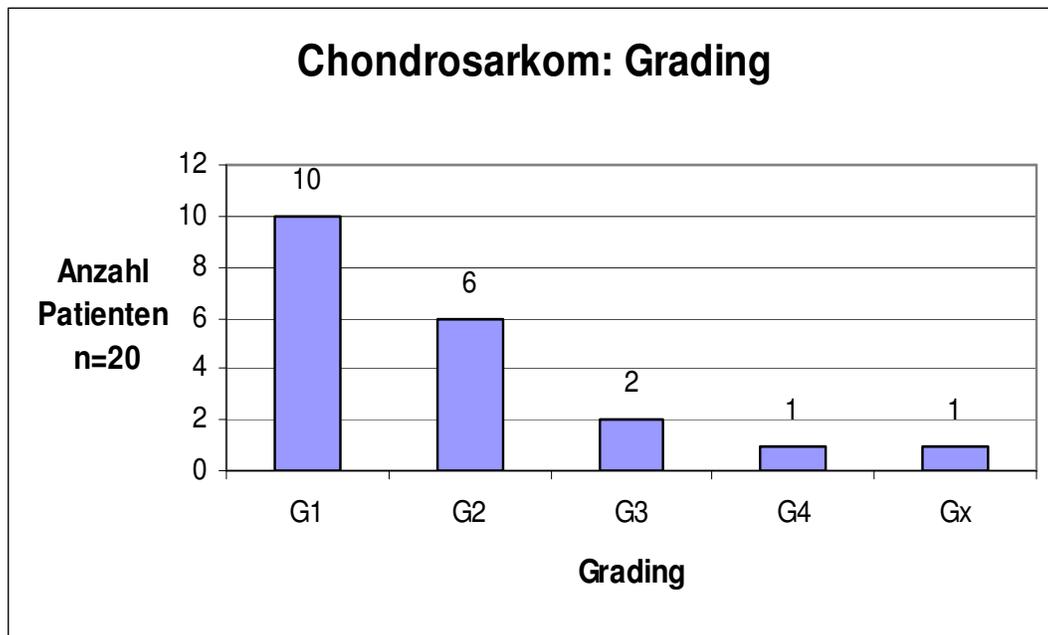


Abbildung 6: Chondrosarkom- Verteilung des Gratings
Gx= nicht bestimmbares Grading

3.2.4 Therapie

3.2.4.1 Chirurgie

Sämtliche Chondrosarkom- Patienten wurden chirurgisch behandelt. Am häufigsten wurde die weite Resektion angewandt (8 Patienten, 40%), gefolgt von der Amputation (7 Patienten, 35%). Jeweils einmal erfolgte die Resektion mit Prothesenimplantation (MUTARS- Endoprothese) (5%), die Resektion mit Reimplantation des eigenen Knochens (5%) und die Kürettage (5%). Bei zwei Patienten wurde eine Probeexcision durchgeführt (10%). (Abb. 7)

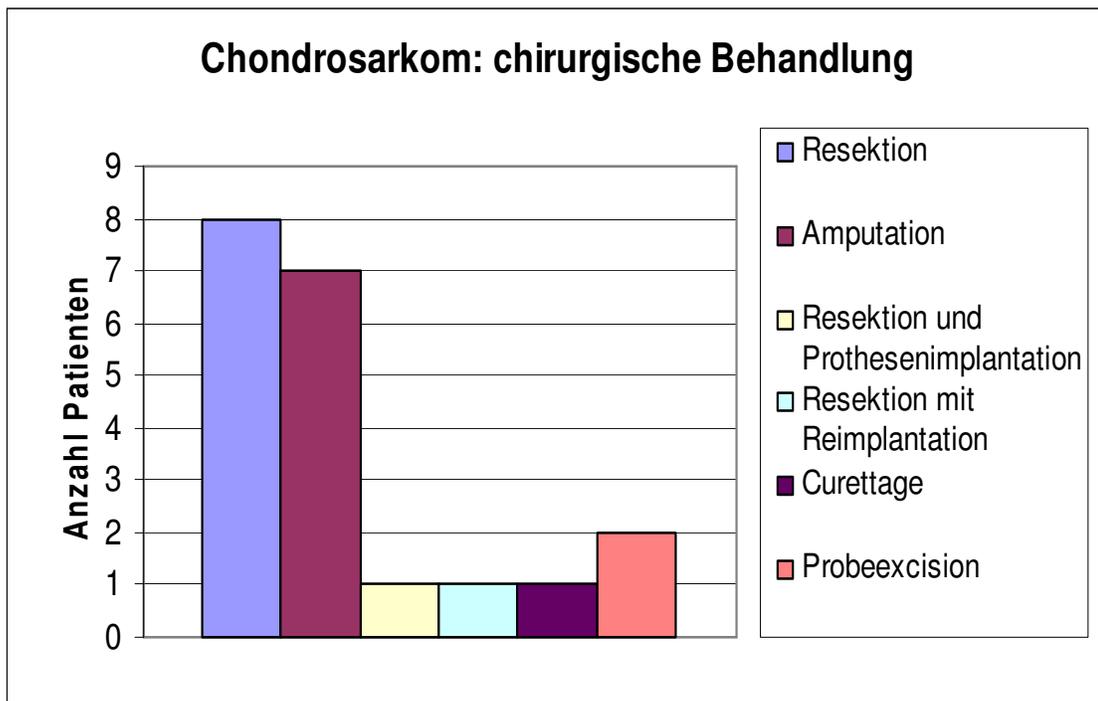


Abbildung 7: Chondrosarkom- Chirurgische Therapie des Primärtumors

3.2.4.2 Radiotherapie

Drei von 20 Patienten wurden im Rahmen ihrer Therapie bestrahlt (15%). Die Radiotherapie erfolgte bei einem Patienten nach Diagnose durch eine Probeexcision- aufgrund rascher lymphogener Metastasierung nach der Erstdiagnose- palliativ. Die Gesamtdosis betrug hier 39 Gy pro Sitzung. In einem anderen Fall wurde im Rahmen einer Resektion mit Reimplantation extrakorporal bestrahlt, wobei hier eine genaue Angabe der Dosis fehlte. Zum dritten Patienten standen über die Art der Bestrahlung keine Angaben zur Verfügung, da diese Jahre vor der Therapie in der orthopädischen Universitätsklinik Tübingen erfolgte.

3.2.4.3 Chemotherapie

Ein Patient mit Chondrosarkom erhielt eine Chemotherapie (5%). Diese wurde im Rahmen einer Radiochemotherapie ein Jahr und vier Jahre nach der Erstdiagnose außer Haus durchgeführt. Die Therapie erfolgte in beiden Fällen mit Holoxan und Cisplatin.

3.2.4.4 Therapie- Kombinationen

Klarstellend wird ausgeführt, dass sich die Angaben jeweils auf die Hauptoperation beziehen. Folgeoperationen werden hier nicht betrachtet.

17 von 20 Chondrosarkom- Patienten wurden ausschließlich chirurgisch therapiert (85%). Ein Patient (5%) wurde sowohl operiert als auch bestrahlt (extrakorporale Radiatio im Rahmen einer Resektion mit Reimplantation), ein weiterer erfuhr neben einer chirurgischen auch eine Radiochemotherapie. Ob diese Begleittherapien adjuvant oder neoadjuvant erfolgten war anhand der verfügbaren Daten nicht ersichtlich. Bei einem anderen Patienten wurde aufgrund der raschen Metastasierung bereits 16 Tage nach Erstdiagnose, nach der Diagnosesicherung durch eine Probeexcision, nur eine palliative Radiatio durchgeführt. (Abb. 8)

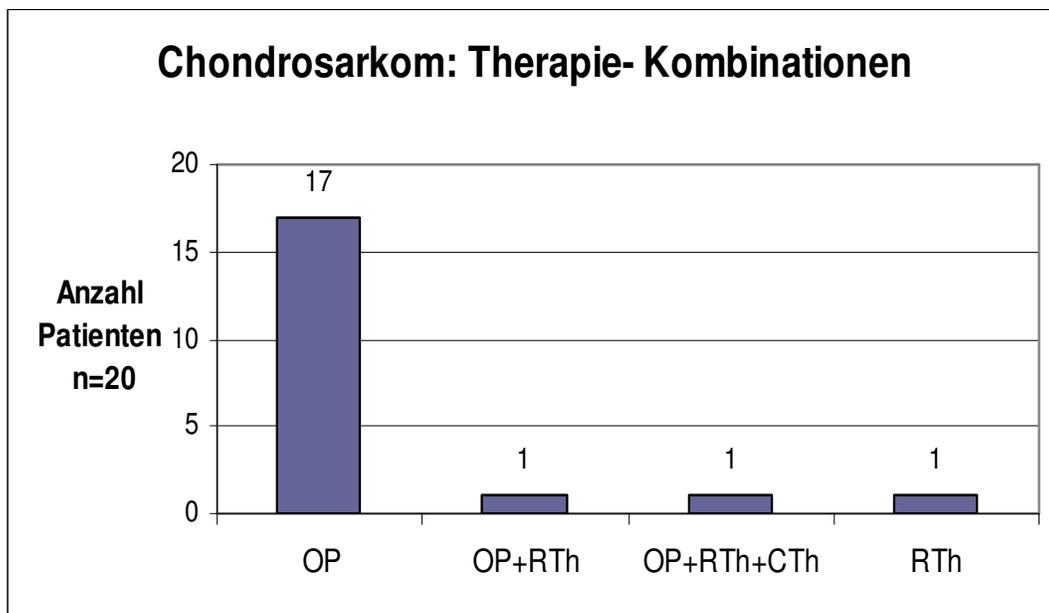


Abbildung 8: Chondrosarkom- angewandte Therapie- Kombinationen
OP= Operation; RTh= Radiotherapie; CTh= Chemotherapie

3.2.4.5 OP- Verfahren und Lokalisation

Insgesamt wurden acht Resektionen durchgeführt (40%), davon eine am Femur (12%, n=8), drei am Becken (37%, n=8), eine am Fuß (12%, n=8), eine an der Fibula (12%, n=8) und jeweils eine an Sternum (12%, n=8) und Rippe (12%, n=8). Sieben Amputationen (35%) wurden durchgeführt, davon drei am Femur (43%, n=7) und je eine an Becken (14%, n=7), Fußskelett (14%, n=7), Scapula (14%, n=7) und Tibia (14%, n=7). Eine Resektion (5%) mit Prothesenimplantation (MUTARS) erfolgte am Femur, eine Resektion mit Reimplantation (5%) ebenfalls. Eine Kürettage (5%) wurde am Becken vollzogen, zwei Probeexcisionen (10%) jeweils am Fuß und der Scapula. (Tab. 1)

Tabelle 1: Chondrosarkom- OP-Verfahren und Lokalisation

<i>Lokalisation</i>	<i>Amputation</i>	<i>Resektion</i>	<i>Resektion+ Prothesenimplantation</i>	<i>Resektion + Reimplantation</i>	<i>Curettage</i>	<i>Probeexcision</i>
Femur	3	1	1	1	0	0
Becken	1	3	0	0	1	0
Tibia	1	0	0	0	0	0
Fibula	0	1	0	0	0	0
Fuß	1	1	0	0	0	1
Rippe	0	1	0	0	0	0
Sternum	0	1	0	0	0	0
Scapula	1	0	0	0	0	1
n=20	7	8	1	1	1	2

3.2.4.6 Therapie und Komplikationen

Die hier aufgeführten Komplikationen nach einer Operation beziehen sich lediglich auf die Haupt- Operation, die der Tumorentfernung diene. Komplikationen, die nach Folgeoperationen entstanden, bleiben außer Betracht.

Von insgesamt 20 Patienten hatten zehn (50%) eine postoperative Komplikation. Namentlich erlitten vier (20%) eine Infektion und sechs (30%) eine Wundheilungsstörung. Alle vier Patienten mit einer postoperativen Infektion wurden zuvor ausschließlich chirurgisch therapiert. Fünf der sechs Fälle einer Wundheilungsstörung traten ebenfalls bei ausschließlich chirurgisch therapierten Patienten auf. Insgesamt wurden 17 Patienten ausschließlich operativ therapiert. Nur ein Patient (5% n=20), der operiert und zusätzlich bestrahlt wurde erlitt eine Wundheilungsstörung. (Abb. 9)

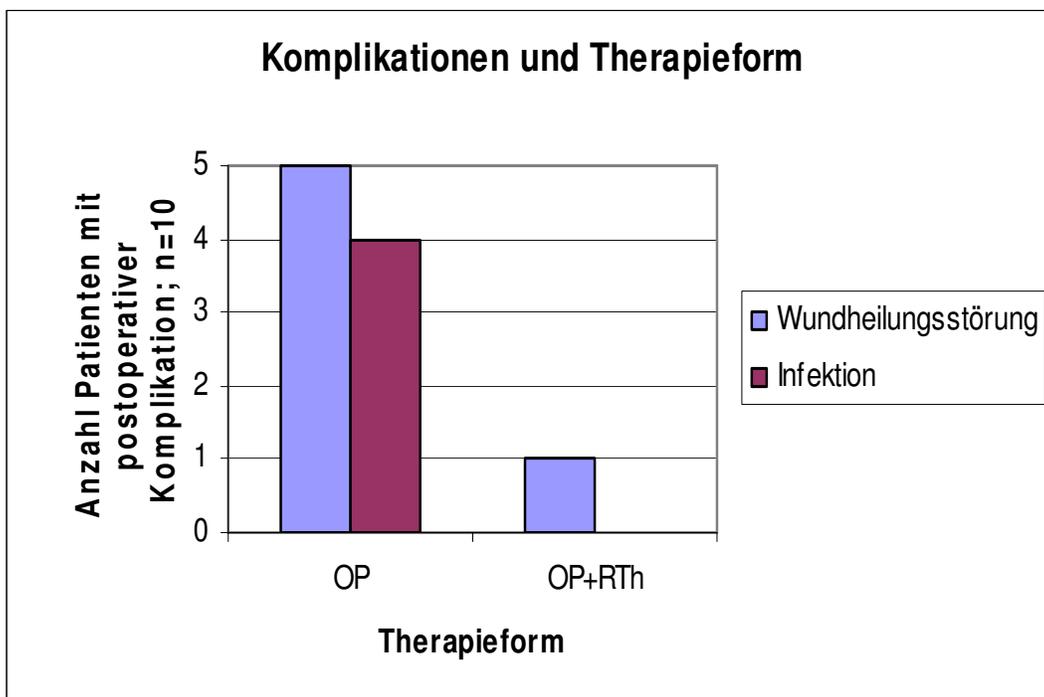


Abbildung 9: Chondrosarkom- Komplikationen nach Primärtumorentfernung
OP= Operation; RTh= Radiotherapie

3.2.5 Resektionsgrenzen

Die weite Resektionsgrenze konnte bei 8 Operationen (40%; n=20) erreicht werden und war damit am häufigsten. Bei 7 Eingriffen (35%) war die Grenze radikal, bei einem marginal (5%). Viermal (20%) wurde intraläsional operiert. (Abb. 10)

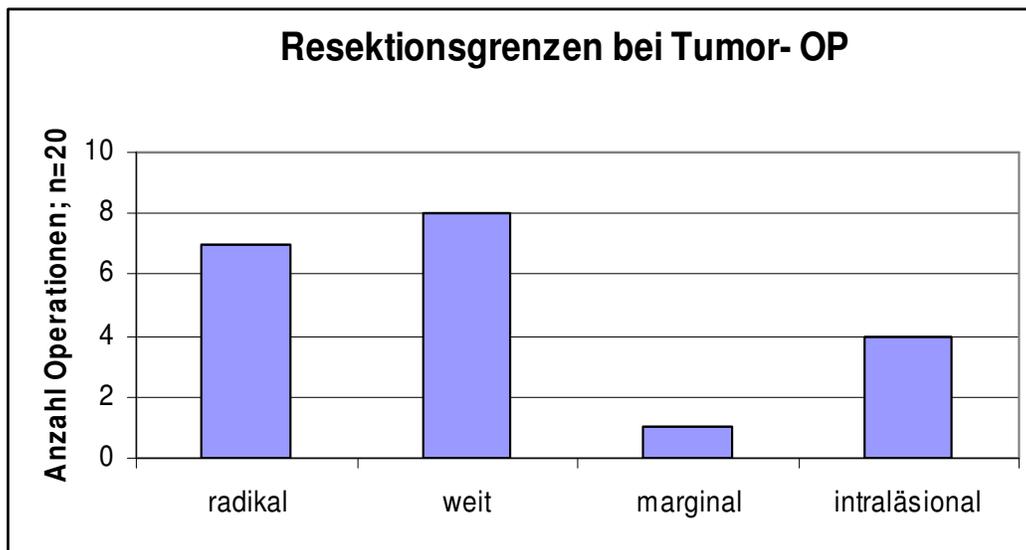


Abbildung 10: Chondrosarkom- erzielte Resektionsgrenzen

3.2.6 Rezidive und Metastasen

3.2.6.1 Fernmetastasen bei Erstdiagnose

1 Patient von 20 (5%) wies bereits bei Erstdiagnose multiple Lungenfiliae auf.

Der Primärtumor befand sich in diesem Fall im Bereich des distalen Femurs links und maß 9 cm im breitesten Durchmesser.

3.2.6.2 Anzahl der Rezidive und Metastasen

Im Nachuntersuchungszeitraum entwickelten vier Patienten (20%; n=20) insgesamt vier Lokalrezidive und fünf Fernmetastasen (Tab. 2). Ein Patient (5%) entwickelte dabei sowohl eine Fernmetastase als auch zwei Lokalrezidive. Die Nachuntersuchungsspanne liegt zwischen 2 und 114 Monaten, im Mittel bei 40 Monaten.

Tabelle 2:

Rezidive und Metastasen bei Chondrosarkom- Patienten

Tumorentität	Patienten-Nr.	Anzahl Rezidive	Anzahl Metastasen	Metastasen bei ED
C	Nr. 48	-	-	Ja
C	Nr. 90	2	1	-
C	Nr. 93	-	2	-
C	Nr. 118	-	2	-
C	Nr. 141	2	-	-

ED= Erstdiagnose; C= Chondrosarkom

3.2.6.3 Lokalisation und Therapie der Rezidive

Bei zwei Patienten (10%) kamen jeweils zwei Rezidive vor, wobei der erste Patient (Primärtumor: Beckenschaufel rechts) beide Rezidive im Bereich des Ileosacralgelenkes rechts aufwies. Das erste wurde operativ entfernt und bestrahlt, das zweite nur operativ entfernt. Im Fall des zweiten Patienten (Primärtumor: Femurkondylus links) erschienen beide Rezidive in der linken Kniekehle. Das erste wurde operativ entfernt, das zweite chemotherapeutisch behandelt. Dieser Patient entwickelte schließlich pulmonale Metastasen.

3.2.6.4 Lokalisation und Therapie der Metastasen

Drei Patienten (15%) entwickelten insgesamt fünf Metastasen. In einem Fall (Primärtumor: Tibia links) waren beide Metastasen in der Lunge lokalisiert und wurden operativ entfernt. Bei einem anderen Patienten (Primärtumor: Scapula rechts) war die erste Metastase in den Lymphknoten der Axilla links lokalisiert und wurde palliativ bestrahlt. Die weitere Metastase befand sich in den supraclaviculären Lymphknoten links. Auch hier erfolgte nochmals eine Bestrahlung. Ein weiterer Patient mit pulmonaler Metastasierung wurde chemotherapeutisch behandelt. Dieser hatte in der Vorgeschichte bereits 2 Lokalrezidive entwickelt.

3.2.6.5 Zeitintervall: Diagnose- Auftreten der Rezidive

Das erste Rezidiv trat 5 Monate nach der Erstdiagnose auf. Derselbe Patient entwickelte 19 Monate nach der Diagnose das zweite Rezidiv. Bei einem weiteren Patienten traten die Rezidive 19 bzw. 42 Monate nach der Erstdiagnose auf. Drei (75%) von insgesamt vier Rezidiven entwickelten sich somit innerhalb der ersten eineinhalb Jahre nach Diagnosestellung.

3.2.6.6 Zeitintervall: Diagnose- Auftreten der Metastasen

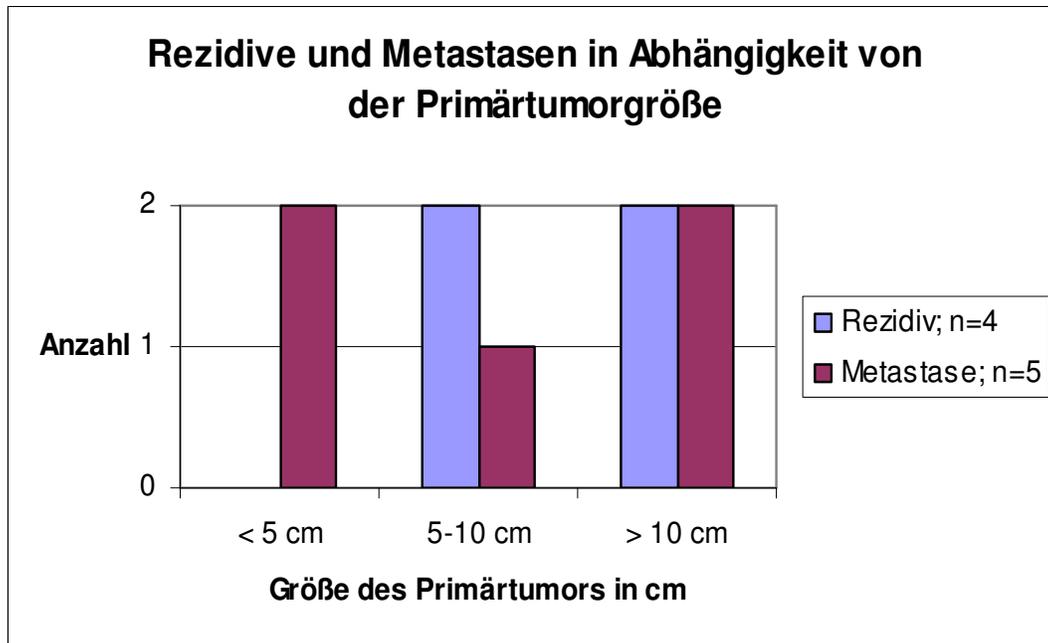
Die ersten beiden Metastasen wurden nach 1 bzw. 2 Monaten bei demselben Patienten diagnostiziert. Der zweite Patient entwickelte einmal nach zehn, und nochmals nach 14 Monaten ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen. Bei dem dritten Patienten trat die Metastase nach 19 Monaten auf. Damit erschienen alle 5 Metastasen innerhalb der ersten eineinhalb Jahre nach der Diagnose.

3.2.6.7 Rezidivhäufigkeit und Tumorgroße

Jeweils zwei Lokalrezidive (n=4) konnten Primärtumoren von 5 und 16 cm Größe im Durchmesser zugeordnet werden.

3.2.6.8 Metastasenhäufigkeit und Tumorgroße

Fernmetastasen (n=5) traten bei einer Primärtumorgroße von 2cm, 5cm und 14 cm auf. (Abb. 11)

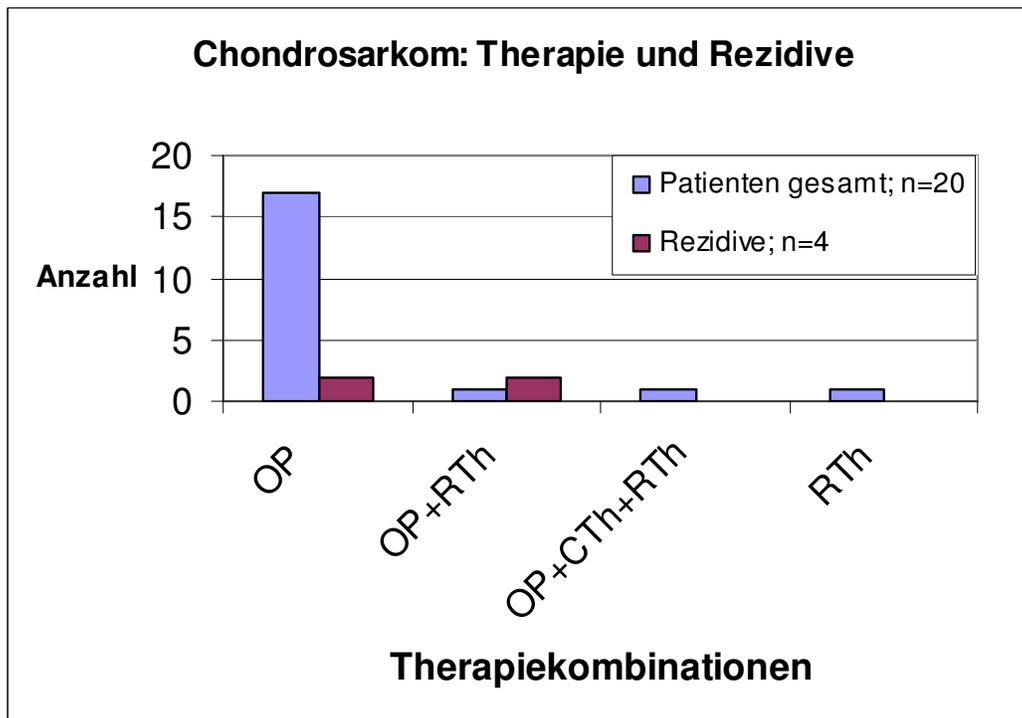


Cm= Centimeter

Abbildung 11: Chondrosarkom- Rezidive und Metastasen in Abhängigkeit von der Primärtumorgroße.

3.2.6.9 Therapie und Rezidive

Zwei der vier Rezidive (50%) traten bei einem Patienten auf, der allein chirurgisch therapiert wurde. Die anderen zwei Rezidive (50%) zeigten sich bei dem einzigen (5%) von 20 Patienten, der mit operativer- und Radiotherapie behandelt wurde. (Abb. 12)

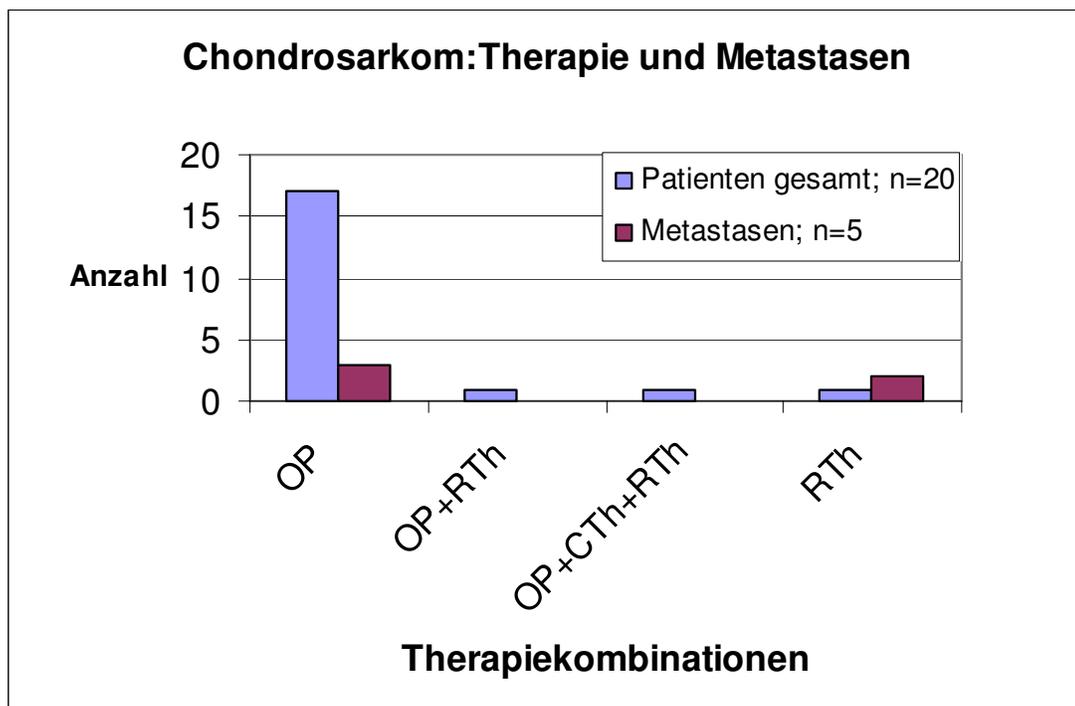


OP= Operation; RTh= Radiotherapie; CTh= Chemotherapie

Abbildung 12: Chondrosarkom- Rezidive in Abhängigkeit von der Therapie-Kombination.

3.2.6.10 Therapie und Metastasen

Drei der fünf Metastasen (60%) traten bei denjenigen zwei von 17 Patienten (12%) auf, die ausschließlich chirurgisch therapiert wurden. Die anderen zwei Metastasen (40%) zeigten sich bei dem einzigen (5%) von 20 Patienten, der mit alleiniger Radiotherapie behandelt wurde. (Abb. 13)



OP= Operation; RTh= Radiotherapie; CTh= Chemotherapie

Abbildung 13: Chondrosarkom- Metastasen in Abhängigkeit von der Therapie-Kombination.

3.2.6.11 Resektionsgrenzen und Rezidive

Klarzustellen ist, dass die Anzahl der Patienten, die Rezidive entwickelten, und nicht die Anzahl der Rezidive selbst aufgeführt sind.

Von 20 Patienten mit Chondrosarkom entwickelten zwei (10%) Rezidive. Der erste Patient erhielt eine weite Resektion. Der Tumor wurde komplett entfernt und eine MUTARS- Prothese implantiert. Bei dem zweiten Patienten erfolgte eine intraläsionäre Resektion.

3.2.6.12 Resektionsgrenzen und Metastasen

Drei Patienten (15%; n=20) entwickelten Metastasen, ein Patient davon zusätzlich zwei lokale Rezidive. Bei einem Patienten (5%; n=20) wurde der Tumor radikal entfernt, bei einem anderen (5%) war die Resektion intraläsional. Eine weite Resektion fand bei dem dritten Patienten (5%) statt.

3.2.6.13 Grading- Anzahl der Rezidive

Bei beiden Patienten mit lokaler Rezidivierung war der Differenzierungsgrad des Primärtumors G1. Ein Patient entwickelte zusätzlich zu den zwei Rezidiven eine Metastase.

3.2.6.14 Grading- Anzahl der Metastasen

Bei einem Patienten mit metastasierter Erkrankung lag ein Tumor mit einer G1-Differenzierung zugrunde, bei einem weiteren ein Primärtumor mit G4-Differenzierung. Von einem Tumor, dessen Differenzierungsgrad nicht beurteilbar war (Gx), nahm die Metastasierung des dritten betroffenen Patienten ihren Ausgang.

3.2.7 Überleben

3.2.7.1 Überlebenszeit

Drei Chondrosarkom- Patienten konnten in diesem Kapitel nicht aufgeführt werden, da sich diese ausschließlich zur Durchführung der operativen Therapie in der Orthopädischen Klinik der Universität Tübingen vorstellten. Follow- Up- Daten existierten nicht und somit konnten deren Überleben betreffend keine Daten erhoben werden.

Von 17 (85%; n=20) Patienten waren Angaben bezüglich der Überlebenszeiten verfügbar. (Tab.3) Ein Patient verstarb nach einer Überlebenszeit von acht Monaten, der zweite Patient verstarb, ohne dass ein Todes- oder Follow- Up- Datum den Akten entnommen werden konnte. Wie lange Zweitgenannter überlebt hat ist nicht nachvollziehbar, weshalb er sowie oben erwähnte Patienten ohne Follow- Up- Datum hier nicht aufgeführt sind.

Von diesen insgesamt 17 Patienten sind 9 (53%; n=17) länger als 5 Jahre überlebend.

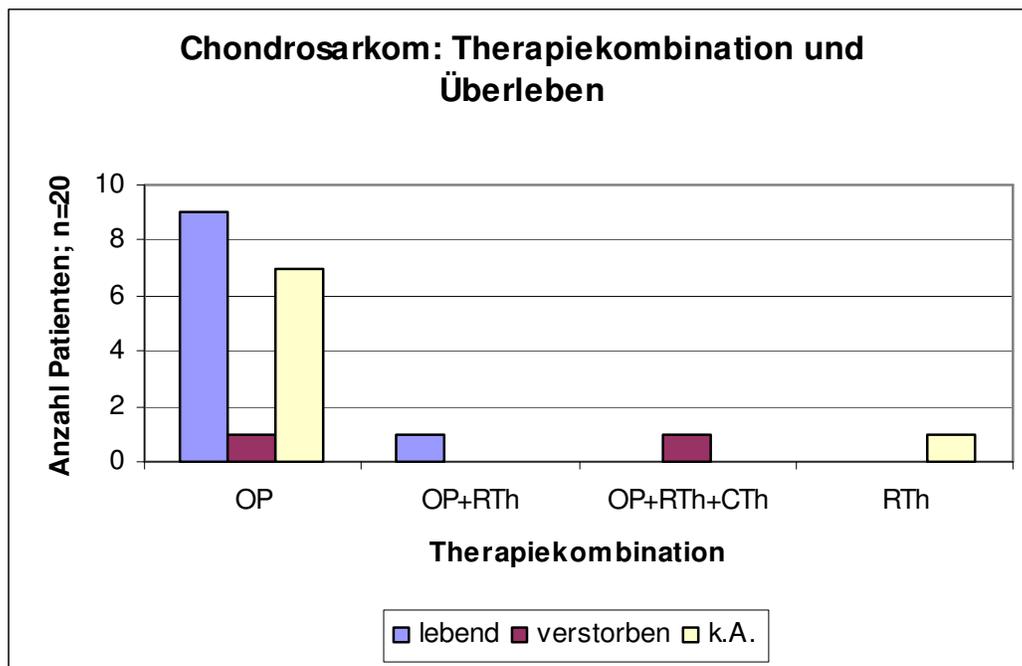
Tabelle 3: Chondrosarkom- Überlebenszeiten ab dem Zeitpunkt der

Erstdiagnose:

Monate	Anzahl
1-6	1
7-12	2
1-2 Jahre	1
2-3 Jahre	2
3-4 Jahre	1
4-5 Jahre	1
5-6 Jahre	3
6-7 Jahre	1
7-8 Jahre	3
8-9 Jahre	0
9-10 Jahre	1
10-11 Jahre	1
gesamt	17

3.2.7.2 Therapiekombination und Überleben

Von 17 ausschließlich chirurgisch behandelten Patienten überlebten insgesamt 9 (53%), von 7 lagen diesbezüglich keine Angaben vor, und ein Patient verstarb an seinem Tumorleiden. Der zweite verstorbene Patient wurde sowohl chirurgisch als auch chemo- und radiotherapeutisch behandelt. (Abb. 14)



OP= Operation; RTh= Radiotherapie; CTh= Chemotherapie

Abbildung 14: Chondrosarkom- Therapiekombinationen und Überleben

3.2.7.3 Überlebenskurven

Rezidive oder Metastasen werden hier nicht berücksichtigt.

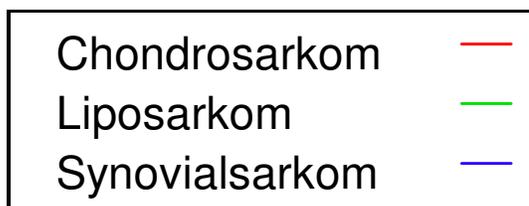
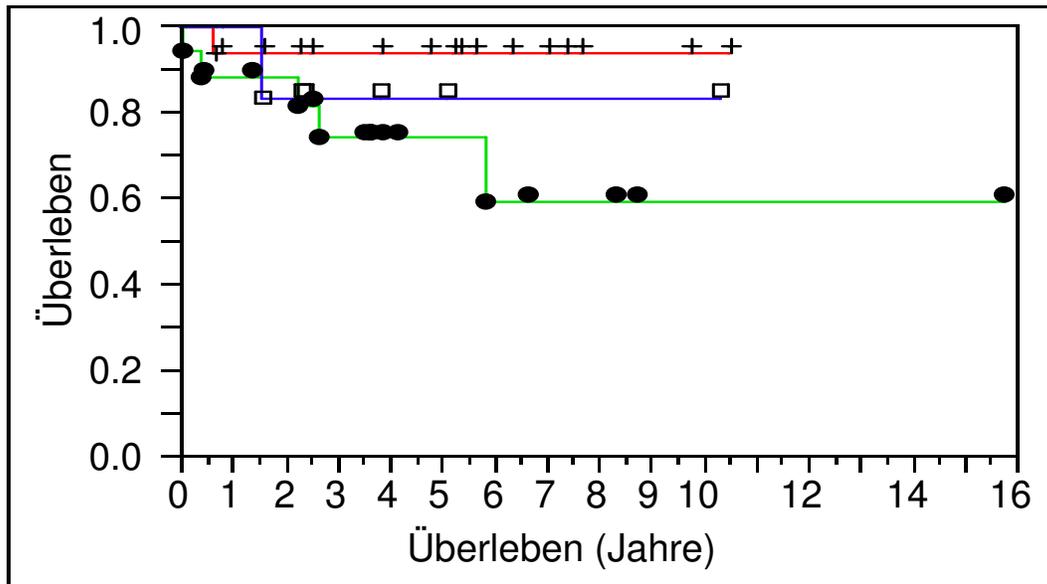


Abbildung 15: Überlebenskurven von Chondro-, Lipo- und Synovialsarkom im Vergleich

12 (70%; n=17) Patienten zeigten ein rezidiv- und metastasenfreies Überleben von durchschnittlich 70,5 Monaten (5,8 Jahre).

Die 5- Jahres- Überlebensrate bei Patienten mit Chondrosarkom beträgt 94%.

3.2.8 Funktions- Score

3.2.8.1 Verlauf des Funktions- Score bei allen Patienten

Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich über 2 Monate bis 9,5 Jahre. Der durchschnittliche Funktionsscore aller 17 ausgewerteten Patienten bei der ersten Nachsorge betrug 61,6% (18 Punkte von 30). Er erstreckte sich von 30% (9 Punkte) bis 100% (30 Punkte). Bei der letzten Nachsorge lag der Durchschnitt bei 71% (24 Punkte) und hatte eine Spannweite von 33% (10 Punkte) bis 100% (30 Punkte). Dies macht im Durchschnitt eine Differenz von 9% (3 Punkte) aus. Jedoch lagen für den letzten Funktionswert nur Daten von 12 Patienten vor. (Abb.16)

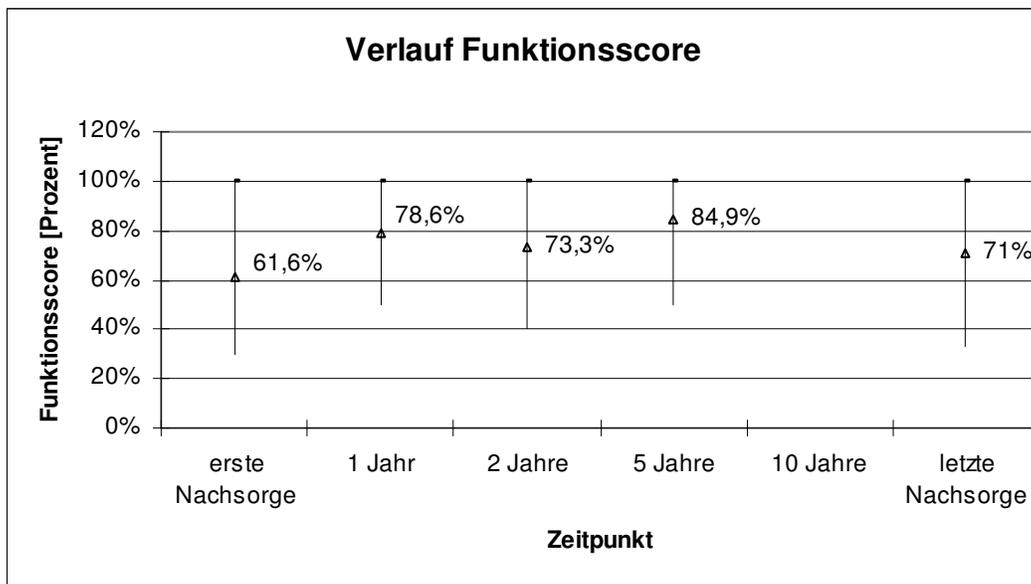


Abbildung 16: Funktionsscore bei allen Patienten mit Chondrosarkom

3.2.8.2 Verlauf des Funktions- Score bei rezidivfreien Patienten

Bei der ersten Nachsorge der rezidivfreien Patienten ergab sich ein Durchschnitt von 64,5% (19 Punkte) und eine Spannweite von 33% bis 100% (10 bis 30 Punkte). Die letzte Nachsorge reicht von 40% bis 100% mit einem Durchschnitt von 78,1% (23 Punkte). Im Schnitt betrug die Differenz zur ersten Nachsorge 14% (4 Punkte). Für den letzten Funktionswert lagen Daten von 9 Patienten vor. (Abb.17)

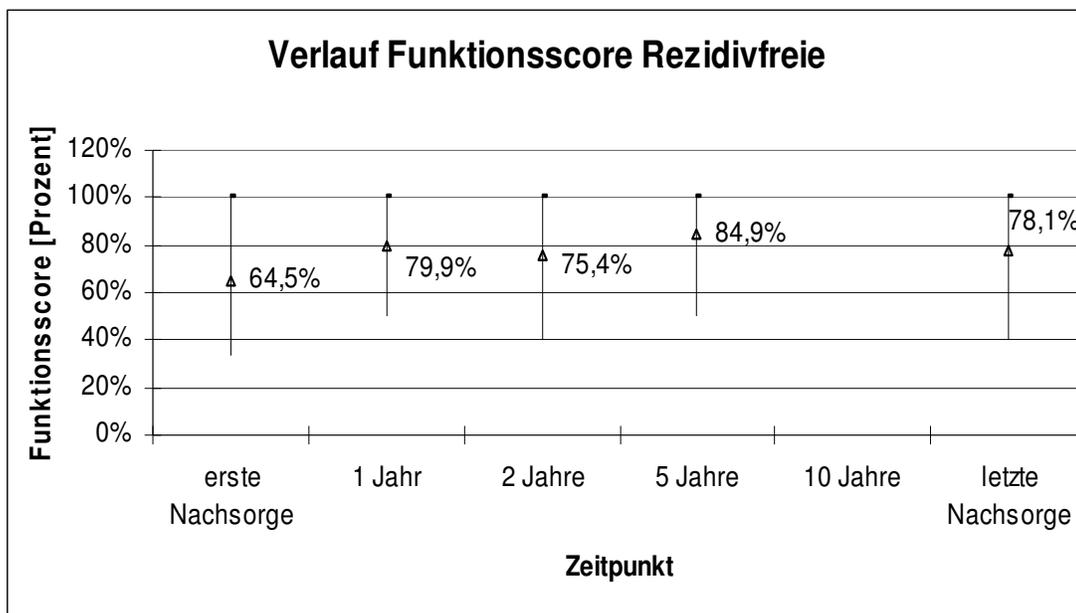


Abbildung 17: Funktionsscore bei allen Patienten mit rezidivfreiem Chondrosarkom

3.3 Liposarkom

3.3.1 Epidemiologie

3.3.1.1 Häufigkeit der Tumore (Januar 1995- Dezember 2004)

Insgesamt 18 Patienten traten im Untersuchungszeitraum von zehn Jahren (Januar 1995 bis Dezember 2004) am Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung Orthopädie, mit einem Liposarkom in Erscheinung. (Abb. 18)

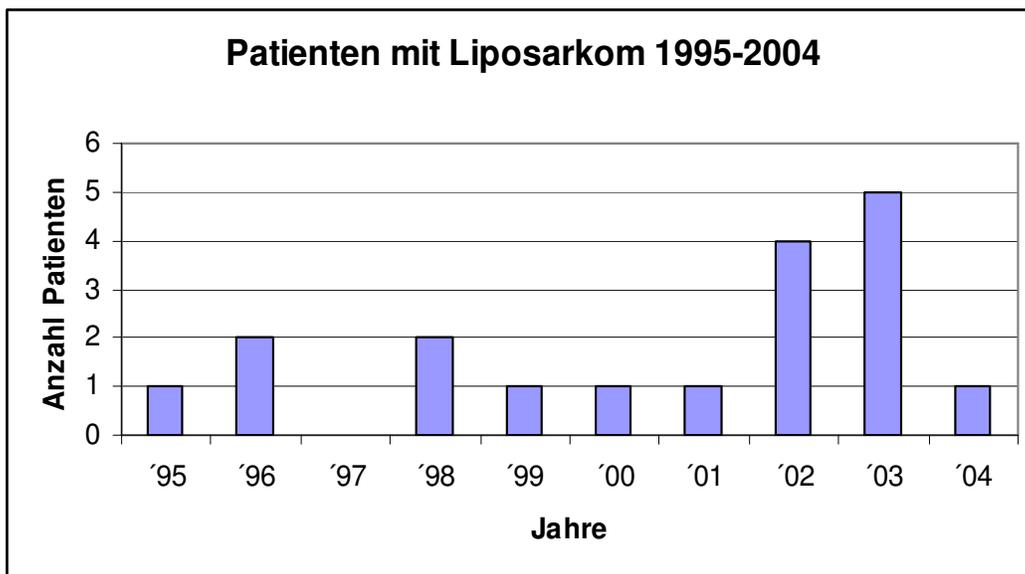


Abbildung 18: Verteilung der Patienten mit Liposarkom von 1995- 2004

3.3.1.2 Altersverteilung

Der jüngste Patient war 26 Jahre alt, der älteste 83. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 54,4 Jahren. 7 der 18 Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen 40 und 49 Jahren alt (39%) und damit die am häufigsten betroffene Altersgruppe. Ein weiterer Altersgipfel lag zwischen 60 und 69 Jahren. (Abb.19)

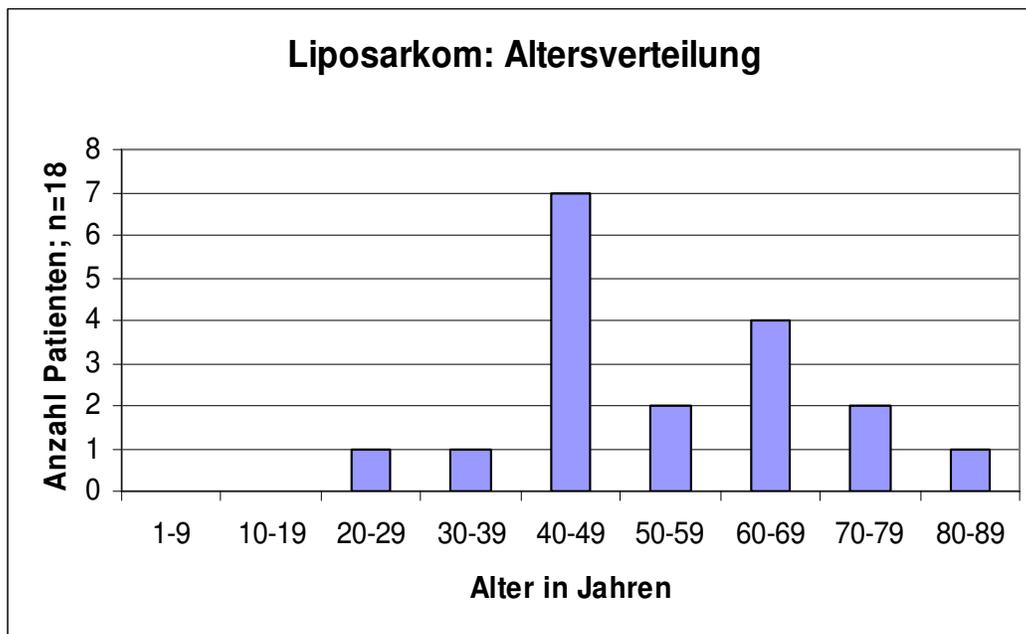


Abbildung 19: Liposarkom- Altersverteilung

3.3.1.3 Geschlechtsverteilung

Beim Liposarkom überwog deutlich das männliche Geschlecht. 13 Patienten (72%; n=18) waren männlich, 5 waren weiblichen Geschlechts (27%).

3.3.1.4 Lokalisation

Bei 14 Patienten war der Tumor im den Weichgeweben der unteren Extremitäten lokalisiert (78%;n=18). Bei einem Patienten wurde ein ossäres Liposarkom des Femurs diagnostiziert (5%). (Abb.20) Die Seitenverteilung war mit jeweils 9 (50%) Tumoren für rechts und links gleich.

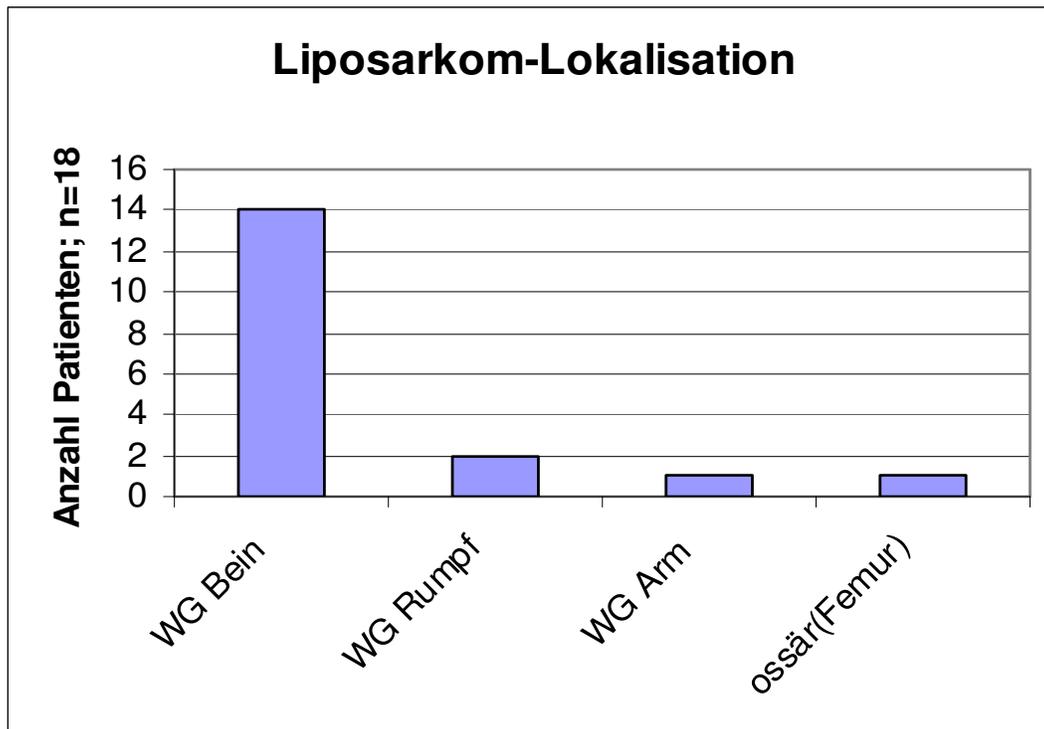
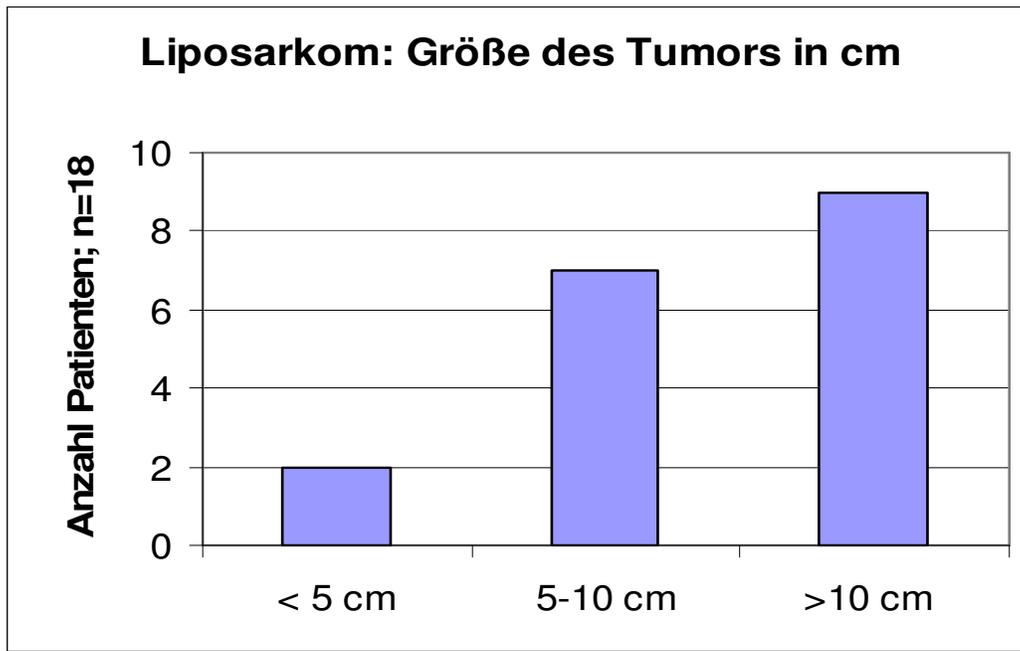


Abbildung 20: Liposarkom- Lokalisation der Primärtumore

WG= Weichgewebe

3.3.1.5 Tumorgröße bei Diagnose

Die Größenverteilung zeigte eine Spanne von 4 bis 26 cm im Durchmesser. Bei (11%; n=18) der Liposarkom- Patienten war der Tumor kleiner als 5 cm. Sieben Patienten (38%) wiesen einen Tumor mit einer Größe von 5 bis 10 cm, und neun Patienten einen Tumor größer als 10 cm (50%), auf. (Abb.21)



Cm= Centimeter

Abbildung 21: Liposarkom- Größe der Tumore zum Zeitpunkt der Diagnose

3.3.2 Beschwerden bei Diagnose

7 der 18 Patienten berichteten über Schmerzen (39%), 17 über eine Schwellung (94%). Jeweils einmal wurde Bewegungseinschränkung, Überwärmung, Gewichtsabnahme, Rötung, sowie unter Sonstiges aufgeführt, Druckdolenz, Ödem, Spannungsgefühl und Kraftverlust (jeweils 5%) genannt. (Abb.22). Von den 7 Patienten mit Schmerzsymptomatik hatten 5 (71%; n=7) einen Tumor mit Grading G3 oder G4.

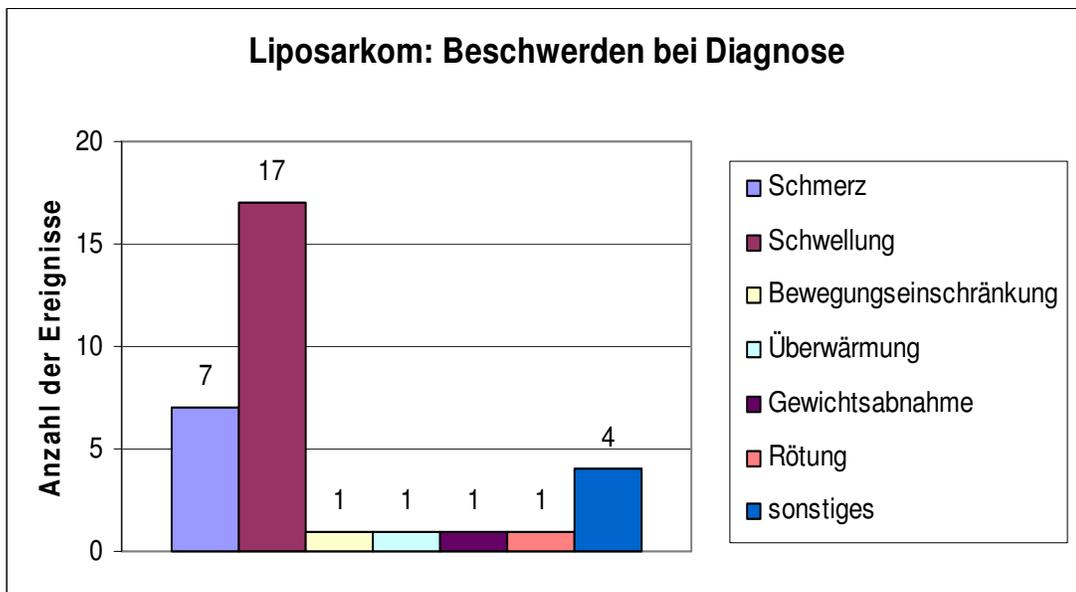


Abbildung 22: Liposarkom- Symptome bei Krankheitsbeginn

3.3.3 Grading

Acht Patienten mit Liposarkom (44,5%; n=18) hatten einen gut differenzierten G1 Tumor, zwei Patienten (11%) einen G2 differenzierten Tumor. In sieben Fällen (38,5%) war das Grading als G3 angegeben worden, in einem (5,5%) als G4. (Abb. 23)

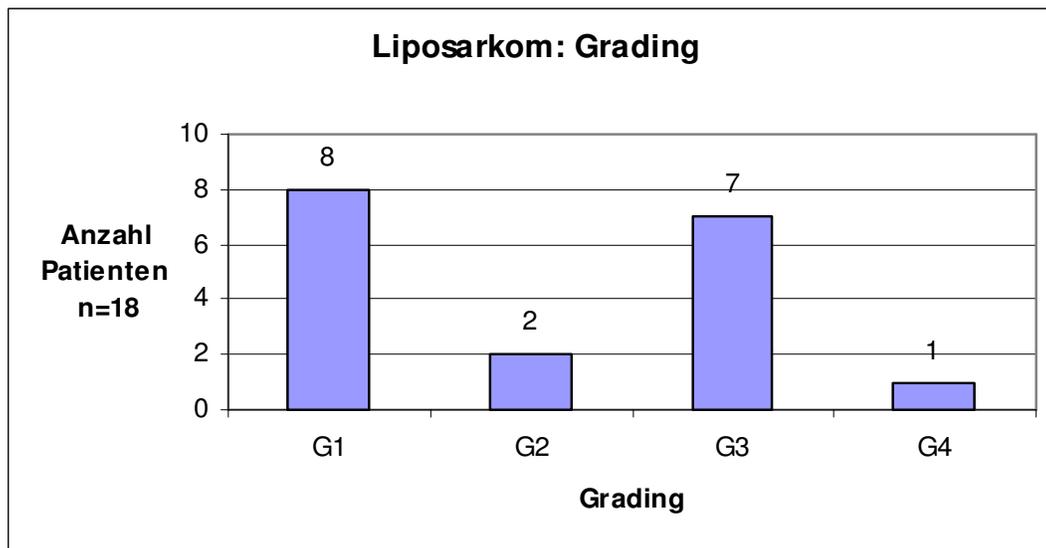


Abbildung 23: Liposarkom- Verteilung des Gradings

3.3.4 Therapie

3.3.4.1 Chirurgie

Alle 18 Patienten wurden chirurgisch therapiert. Bei einem Patienten wurde die Resektion mit Prothesenimplantation (MOST- System) durchgeführt (5%), wobei es sich um ein ossäres Liposarkom handelte. Bei der überwiegenden Anzahl der Patienten wurde hingegen eine Resektion angewandt (94%).

(Abb. 24)

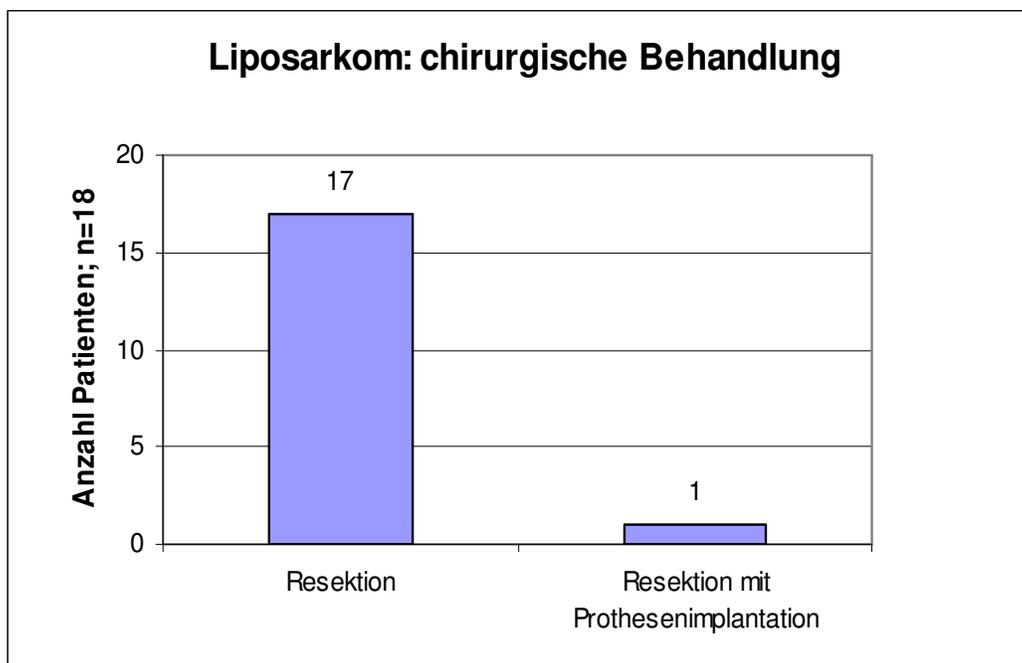


Abbildung 24: Liposarkom- Chirurgische Therapie des Primärtumors

3.3.4.2 Radiotherapie

Zwölf Patienten wurden bestrahlt (67%; n=18), hiervon elf Patienten (61%; n=18) adjuvant. Die Gesamtdosis betrug hierbei jeweils 21Gy, 50Gy, 64Gy und 68Gy (je 5,5%), sowie bei insgesamt fünf Patienten 66Gy (27%). Bei zwei Patienten wurde die Radiotherapie heimatnah durchgeführt, wodurch die genaue Dosis nicht bekannt ist.

Bei einem Patienten (5,5%; n=18) wurde sowohl neoadjuvant (Gesamtdosis 45Gy) als auch adjuvant (Gesamtdosis 18Gy) bestrahlt.

3.3.4.3 Chemotherapie

6 Patienten (33%; n=18) wurden im Rahmen der Therapie auch einer Chemotherapie unterzogen, die bei vier Patienten (22%) adjuvant, bei zwei Patienten (11%) neoadjuvant erfolgte. (Abb. 25)

Die neoadjuvante Chemotherapie wurde im ersten Fall bei einer Patientin durchgeführt, die die empfohlene Oberschenkelamputation ablehnte und so nur eine marginale Resektion erfolgen konnte (Adriamycin/Ifosfamid). Im zweiten Fall wurde ebenfalls Adriamycin/Ifosfamid verabreicht, jedoch aufgrund von Unverträglichkeit auf Doxorubicin mono umgestellt. Diese Patientin erhielt zusätzlich neoadjuvante Radiotherapie.

Die adjuvante Chemotherapie fand bei einem Patienten zeitgleich in Kombination mit adjuvanter Bestrahlung statt. Sie wurde wegen Unverträglichkeit abgebrochen. Neun Monate später traten cerebrale und pulmonale Fernmetastasen auf. Daraufhin folgten zusätzlich zu einer operativen Entfernung zwei weitere Zyklen mit Adriamycin/Ifosfamid und Cisplatin/Etoposid. Weitere vier Monate später wurden erneut pulmonale Metastasen diagnostiziert.

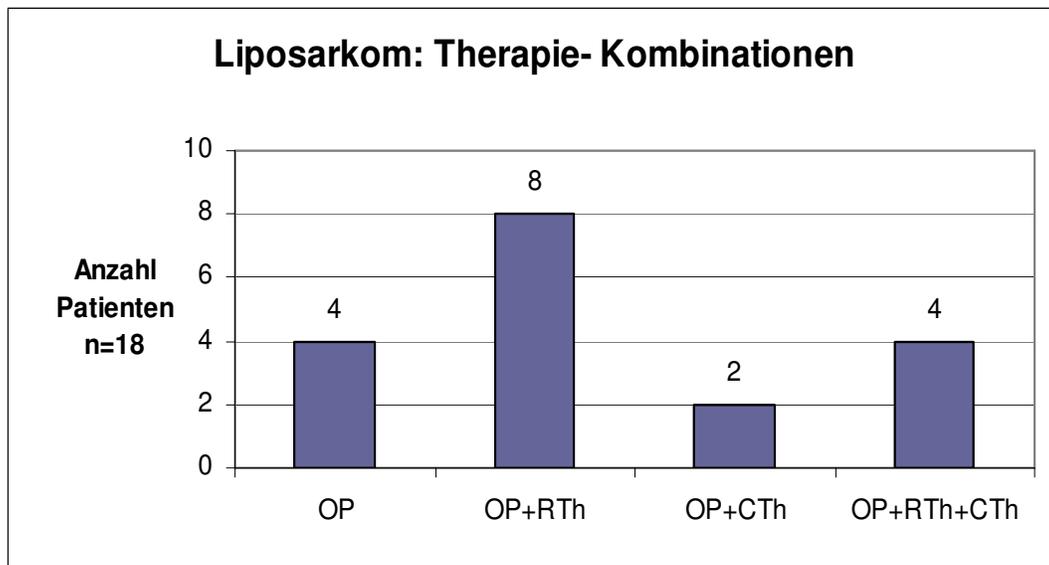
Bei einem anderen Patienten erfolgte die Chemotherapie (Ifosfamid) vier Tage nach Diagnose einer renalen Fernmetastase. Ein Jahr später trat eine Metastase im Weichgewebe des Oberschenkels in Erscheinung.

Der dritte Patient erhielt die Chemotherapie im Rahmen einer Studie (RHT-86 Sarkom Studie: Ifosfamid/VP-16/regionale Hyperthermie). Ein Lokalrezidiv wurde 9 Jahre später diagnostiziert.

Beim vierten Patienten wurde die Chemotherapie (Doxorubicin) palliativ durchgeführt. Es bestanden bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose pulmonale Metastasen.

3.3.4.4 Therapie- Kombinationen

Vier Patienten (22%; n=18) wurden ausschließlich chirurgisch therapiert. Acht (44%) erhielten zusätzlich eine Radiotherapie, weitere vier (22%) wurden chirurgisch- sowie radio- und die chemotherapeutisch behandelt. Bei zwei Patienten erfolgte eine Operation mit zusätzlicher Chemotherapie. (Abb. 25)



OP= Operation; RTh= Radiotherapie; CTh= Chemotherapie

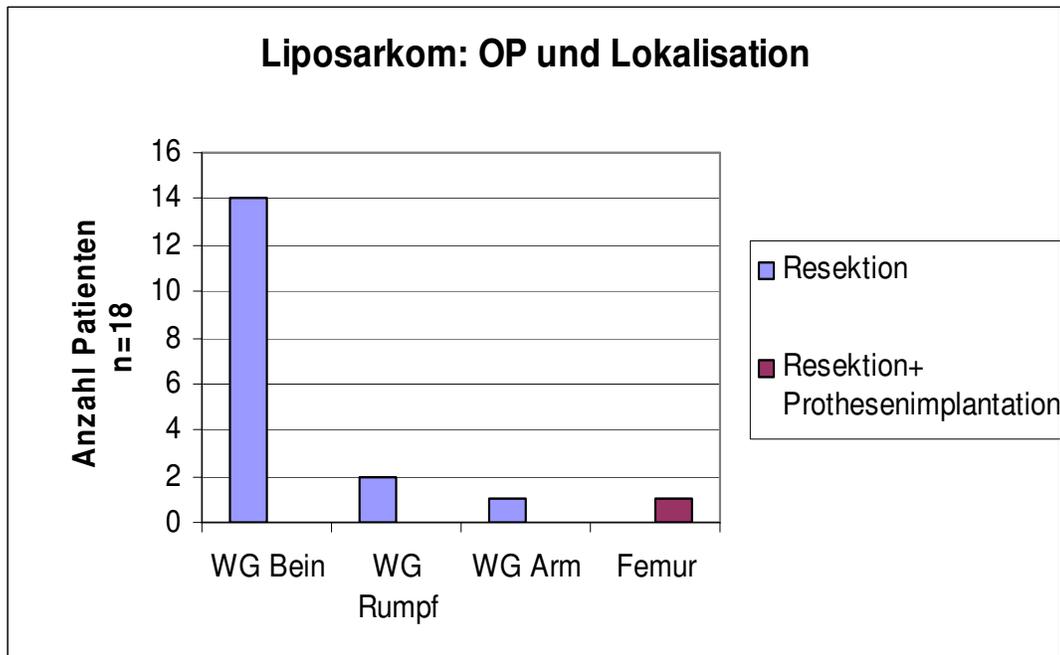
Abbildung 25: Liposarkom- angewandte Therapie- Kombinationen

2 Patienten (11%; n=18) wurden einer neoadjuvanten sowie adjuvanten Therapie zugeführt, wobei der erste Patient neoadjuvant eine Chemotherapie, der zweite Patient neoadjuvant eine kombinierte Radio- Chemotherapie erhielt. Beide Patienten wurden anschließend adjuvant einer Radiatio unterzogen.

12 Patienten (67%; n=18) wurden nachbehandelt, wovon acht (67%; n=12) Patienten eine Radiotherapie erfuhren, zwei (17%; n=12) Patienten einer Chemotherapie unterzogen wurden, und zwei (17%; n=12) weitere Patienten sowohl Radio- als auch Chemotherapie erhielten.

3.3.4.5 OP- Verfahren und Lokalisation

Hier wurde bei 18 Operationen 17- mal (94%) die Resektion und einmal (6%) die Resektion mit Prothesenimplantation durchgeführt. Von den 17 Resektionen erfolgten 14 (82%) an den Weichgeweben der Beine, 2 (12%) an den Weichgeweben des Rumpfes und einer (6%) am Weichgewebe der Arme. Die Resektion mit Prothesenimplantation (MOST- System) wurde am Femur durchgeführt, die Diagnose lautete hier ossäres Liposarkom. (Abb. 26)



WG= Weichgewebe

Abbildung 26: Liposarkom- OP-Verfahren und Lokalisation

3.3.4.6 Therapie und Komplikationen

Die postoperative Komplikation einer Wundheilungsstörung ergab sich bei zwei Patienten (11%; n=18). Infektionen traten im Zusammenhang mit der Haupt-Tumoroperation nicht auf. Die betroffenen Patienten erfuhren zuvor unterschiedliche Therapien, namentlich die ausschließlich operative Entfernung des Tumors bei dem ersten Patienten (25%; n=4), sowie zusätzlich dazu eine neoadjuvante Radiochemotherapie und adjuvante Radiatio bei dem zweiten Patienten.

3.3.5 Resektionsgrenzen

Die marginale Resektion überwog mit insgesamt neun Eingriffen (50%; n=18), gefolgt von der weiten Resektion in acht Fällen (44%). Ein Liposarkom wurde radikal entfernt (6%). (Abb.27)

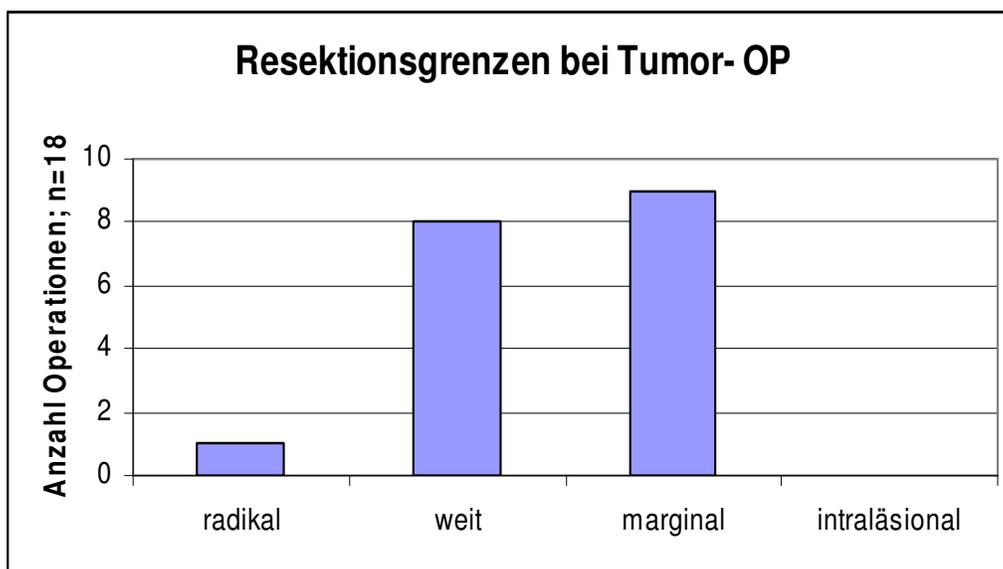


Abbildung 27: Liposarkom- erzielte Resektionsgrenzen

3.3.6 Rezidive und Metastasen

3.3.6.1 Fernmetastasen bei Erstdiagnose

Bei 2 Patienten (11%; n=18) zeigten sich schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen. Im ersten Fall (5,5%) handelte es sich um multiple Lungenmetastasen. Der Primärtumor hatte einen Durchmesser von 22 cm und war im Bereich des distalen Femurs rechts lokalisiert. Dieser Patient entwickelte zu einem späteren Zeitpunkt zusätzlich ein Lokalrezidiv.

Im zweiten Fall (5,5%) handelte es sich um multiple Knochenmetastasen. Der Primärtumor war am Rumpf links- gluteal lokalisiert und maß 11 cm im Durchmesser.

3.3.6.2 Anzahl der Rezidive und Metastasen

5 Patienten (28%; n=18) entwickelten insgesamt sechs Fernmetastasen und zwei Lokalrezidive. (Tab. 4) Ein Patient mit lokaler Rezidivierung zeigte bereits bei der Diagnose multiple Lungenmetastasen, an denen er 5 Monate später verstarb. Die Nachuntersuchungsspanne liegt zwischen 1 und 179 Monaten, im Durchschnitt bei 32 Monaten.

Tabelle 4:

Rezidive und Metastasen bei Liposarkom- Patienten

Tumorentität	Patienten-Nr.:	Anzahl Rezidive	Anzahl Metastasen	Metastasen bei ED
L	Nr. 54	-	-	Ja
L	Nr. 60	-	2	-
L	Nr. 64	-	2	-
L	Nr. 95	-	2	-
L	Nr. 97	1	-	-
L	Nr. 115	1	-	Ja

ED= Erstdiagnose; L= Liposarkom

3.3.6.3 Lokalisation und Therapie der Rezidive

Bei 2 Patienten (11%; n=18) trat jeweils ein Rezidiv in Erscheinung. Bei einem Patienten (Primärtumor: Unterschenkel links) wurde das Lokalrezidiv am Unterschenkel links operativ entfernt und bestrahlt. Bei dem zweiten Patienten (Primärtumor: Femur rechts, ossäres Liposarkom) erfolgte keine Therapie des am rechten Knie lokalisierten Rezidives.

3.3.6.4 Lokalisation und Therapie der Metastasen

3 Patienten (17%; n=18) entwickelten jeweils 2 Metastasen. Im ersten Fall (Primärtumor: Kniekehle links) wurden Lungenmetastasen diagnostiziert, die sowohl operativ, als auch chemo- und radiotherapeutisch behandelt wurden. Eine danach erneut aufgetretene pulmonale Metastase wurde außer Haus therapiert. Im zweiten Fall (Primärtumor: Oberschenkel rechts) trat die erste

Metastasierung in der Leber auf. Es erfolgte die operative Entfernung. Die folgende Metastasierung in die Wirbelsäule wurde radiotherapeutisch behandelt. Beim dritten Patienten (Primärtumor: Retroperitoneum) wurde die erste Metastase in der Nebenniere chemotherapeutisch behandelt. Die zweite Metastase am Oberschenkel rechts konnte operativ entfernt werden.

3.3.6.5 Zeitintervall: Diagnose- Auftreten der Rezidive

Nach vier Monaten wurde ein Lokalrezidiv bei dem ersten betroffenen Patienten diagnostiziert, wohingegen das Rezidiv des zweiten Patienten nach 114 Monaten auftrat.

3.3.6.6 Zeitintervall: Diagnose- Auftreten der Metastasen

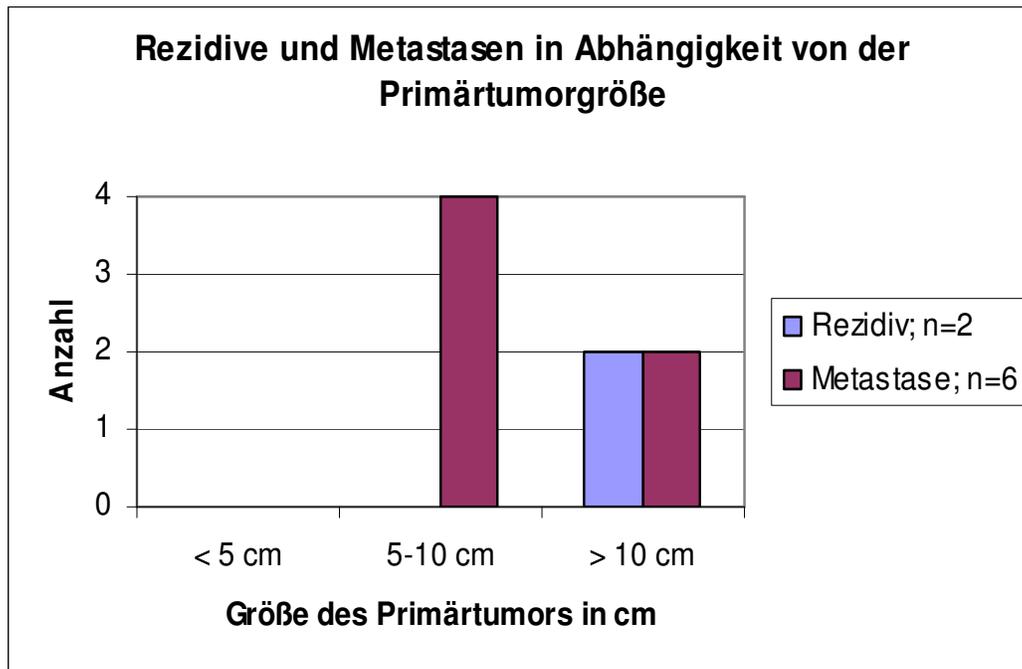
Ein Patient entwickelte 4 und 16 Monate nach der Diagnose Metastasen, ein weiterer nach 11 und 18 Monaten. Der dritte Patient hatte nach 28 und nach 31 Monaten eine Metastase. Die Metastasen traten somit zwischen 4 und 31 Monaten nach Erstdiagnose auf.

3.3.6.7 Rezidivhäufigkeit und Tumorgroße

Die beiden Lokalrezidive stammten von einem 22 bzw. 24 cm großen Tumor ab (T2). (Abb.28)

3.3.6.8 Metastasenhäufigkeit und Tumorgröße

Je 2 Metastasen (n=6) bezogen sich auf Primärtumoren, die 8, 10 und 12 cm im Durchmesser groß waren (T2). (Abb. 28)



Cm=Centimeter

Abbildung 28: Liposarkom- Rezidive und Metastasen in Abhängigkeit von der Primärtumorgröße.

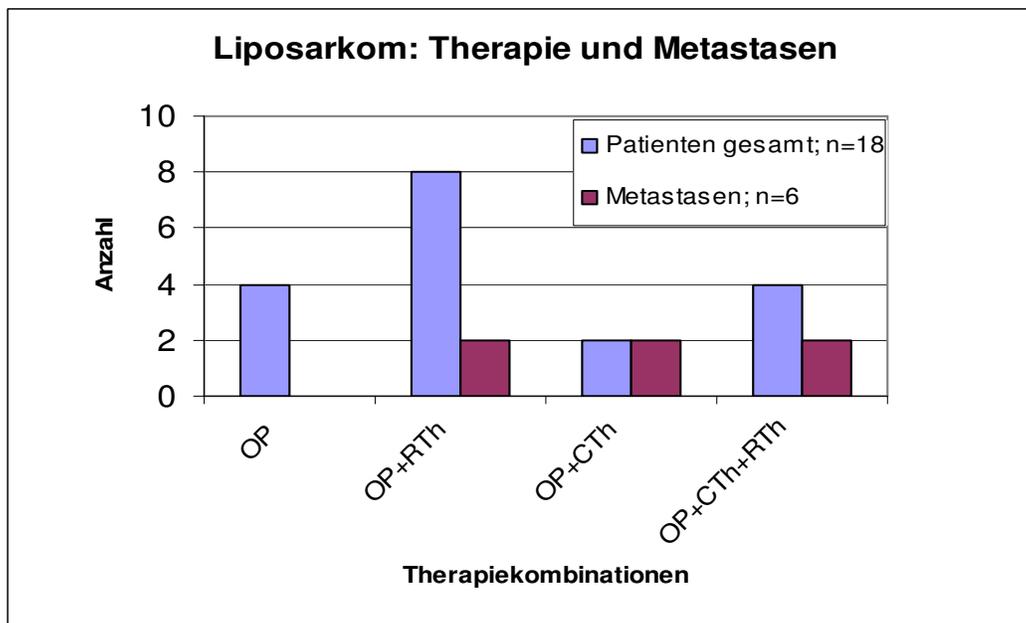
3.3.6.9 Therapie und Rezidive

Das erste Rezidiv trat bei demjenigen Patienten von insgesamt zwei auf, die operativ und chemotherapeutisch behandelt wurden, das zweite bei demjenigen von vier Patienten (25%; n=4), die mit der Kombination aus Operation, Chemotherapie und Radiatio behandelt wurden.

Die Chemotherapie erfolgte dabei in beiden Fällen adjuvant, die Radiotherapie ebenfalls.

3.3.6.10 Therapie und Metastasen

Bei denjenigen vier Patienten, die lediglich operativ therapiert wurden, trat keine Metastasierung auf. Ein Patient (12,5%; n=8), der operiert und adjuvant bestrahlt wurde, entwickelte zwei Metastasen, ebenso ein Patient (50%, n=2) mit der Kombination Operation und adjuvanter Chemotherapie. Von insgesamt vier Patienten mit OP, Chemo- und Radiotherapie traten bei einem (25%, n=4) Patienten zwei Metastasen auf, wobei bei diesem die Radiochemotherapie ebenfalls adjuvant durchgeführt wurde. (Abb. 29)



OP= Operation; RTh= Radiotherapie; CTh= Chemotherapie

Abbildung 29: Liposarkom- Metastasen in Abhängigkeit von der Therapie-Kombination.

3.3.6.11 Resektionsgrenzen und Rezidive

Bei den insgesamt zwei Rezidivpatienten (11%; n=18) lag zum einen eine marginale Tumorresektion, zum anderen eine weite Tumorresektion zugrunde (distaler Femurersatz mit MOST- System).

3.3.6.12 Resektionsgrenzen und Metastasen

Drei Patienten (17%; n=18) entwickelten jeweils zwei Metastasen, wobei der Primärtumor in zwei Fällen marginal und in einem Fall weit entfernt worden war.

3.3.6.13 Grading- Anzahl der Rezidive

Zwei Patienten (11%; n=18) erkrankten an je einem Rezidiv, der eine Primärtumor wies dabei den Differenzierungsgrad G1, der andere den Differenzierungsgrad G4 auf.

3.3.6.14 Grading- Anzahl der Metastasen

Drei Patienten (17%; n=18) entwickelten je zwei Metastasen, wovon vier (67%; n=6) auf Primärtumore mit der Differenzierung G3 zurückzuführen waren. Zwei Metastasen (33%; n=6) jedoch gingen von einem Primärtumor mit G2-Differenzierung aus.

Die Patienten mit einem G3- Tumor waren damit zu 28% (n=7) betroffen, diejenigen mit einem G2- Tumor zu 50% (n=2).

3.3.7 Überleben

3.3.7.1 Überlebenszeit

Angaben bezüglich der Überlebenszeit konnten von allen 18 Patienten mit Liposarkom erhoben werden. Insgesamt fünf (28%) Patienten verstarben. Bei einem dieser Patienten blieb das Todesdatum unbekannt, jedoch existiert ein Follow- Up- Datum einen Monat nach Erstdiagnose. Damit konnte er sowohl in untenstehender Tabelle als auch statistisch erfasst werden. Die Überlebenszeiten der restlichen verstorbenen Patienten betragen 5, 27, 32 und 71 Monate. Damit verstarben drei von 18 Patienten (21%) mit der Diagnose Liposarkom innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Erstdiagnose, fünf (28%; n=18) überlebten länger als 5 Jahre

Zwölf von 18 Patienten (67%) zeigten ein rezidiv- und metastasenfreies Überleben von durchschnittlich 48,5 Monaten (4,05 Jahre).

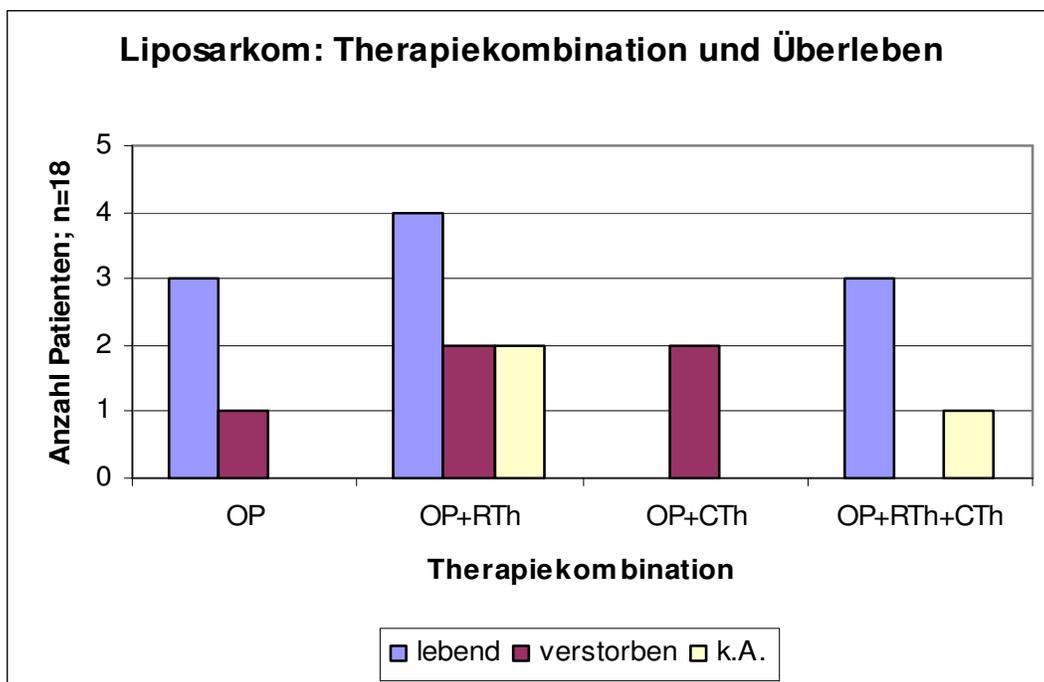
Tabelle 5: Überlebenszeiten der einzelnen Patienten ab dem Zeitpunkt der

Diagnose:

Monate	Anzahl Patienten
1-6	4
7-12	0
1-2 Jahre	1
2-3 Jahre	3
3-4 Jahre	4
4-5 Jahre	1
5-6 Jahre	1
6-7 Jahre	1
7-8 Jahre	0
8-9 Jahre	2
9-10 Jahre	0
10-11 Jahre	0
15-16 Jahre	1
gesamt	18

3.3.7.2 Therapiekombination und Überleben

Ein Patient (25%; n=4), der ausschließlich chirurgisch therapiert wurde, verstarb. In der Kategorie der mit chirurgischer- und Radiotherapie, sowie mit chirurgischer- und Chemotherapie behandelten Patienten verstarben jeweils zwei Patienten (25%; n=8; 100%; n=2). Bei der Anwendung aller drei Therapien verstarb kein Patient. (Abb.30)



OP= Operation; RTh= Radiotherapie; CTh= Chemotherapie

Abbildung 30: Liposarkom- Therapiekombinationen und Überleben

3.3.7.3 Überlebenskurven

Rezidive oder Metastasen werden hier nicht berücksichtigt.

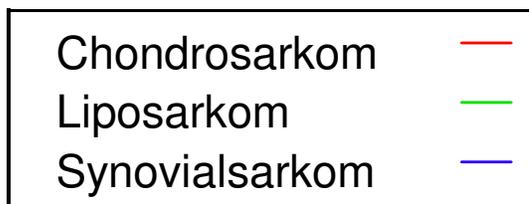
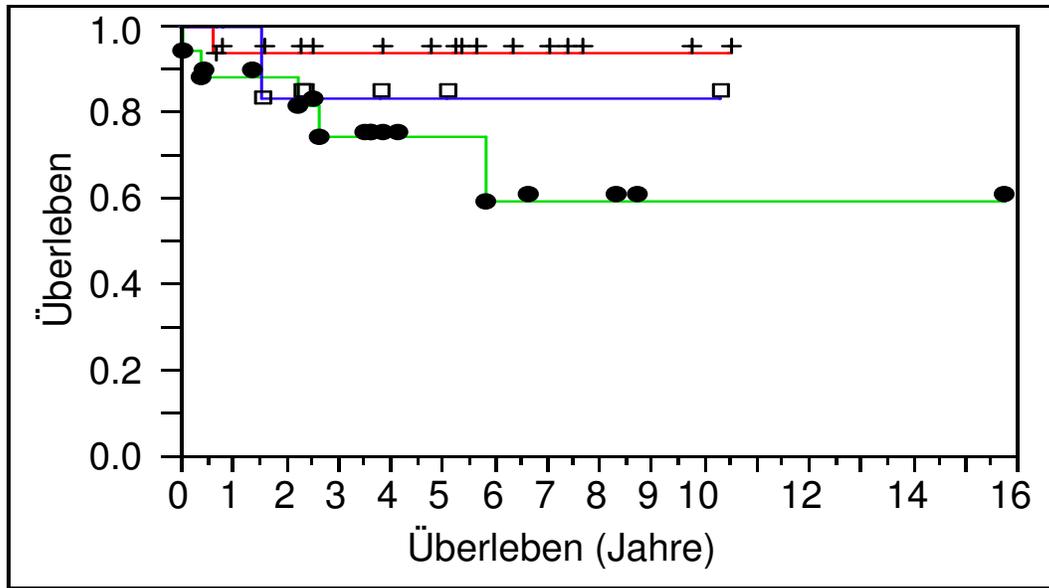


Abbildung 15: Überlebenskurven von Chondro-, Lipo- und Synovialsarkom

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Liposarkom beträgt 77%.

3.3.8 Funktions- Score

3.3.8.1 Verlauf des Funktions- Score bei allen Patienten

Der Beobachtungszeitraum lag bei einem Monat bis 14,9 Jahren. Der durchschnittliche Funktionsscore aller 17 ausgewerteten Patienten bei der ersten Nachsorge war 78,2% (23 Punkte von 30). Er erstreckte sich von 23% (7 Punkte) bis 100% (30 Punkte). Bei der letzten Nachsorge lag dieser bei 79,2% (24 Punkte) und hatte eine Spannweite von 10% (3 Punkte) bis 100% (30 Punkte). Die Differenz betrug folglich 1% (0,3 Punkte). Für den letzten Funktionswert lagen jedoch nur Daten von neun Patienten vor. (Abb.31)

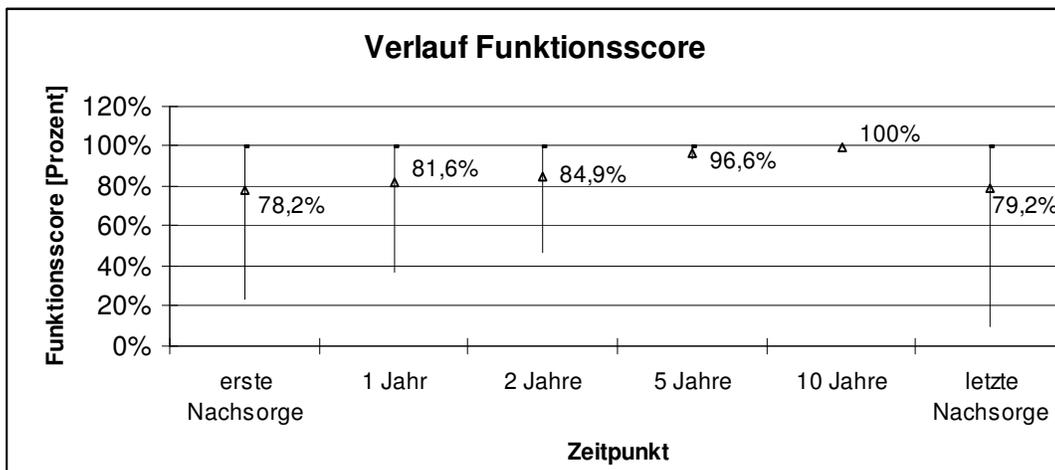


Abbildung 31: Funktionsscore bei allen Patienten mit Liposarkom

3.3.8.2 Verlauf des Funktions- Score bei rezidivfreien Patienten

Betrachtet man nur die rezidivfreien Patienten, so liegt der Wert der ersten Nachsorge bei 85,2% (26 Punkte) mit einer Spannweite von 50% (15 Punkte) bis 100% (30 Punkte). Die letzte Nachsorge reichte von 93% bis 100% (28 bis 30 Punkte) mit einem Durchschnitt von 97,3% (29 Punkte). Damit beträgt die Differenz zur ersten Nachsorgeuntersuchung 12% (4 Punkte). (Abb.32)

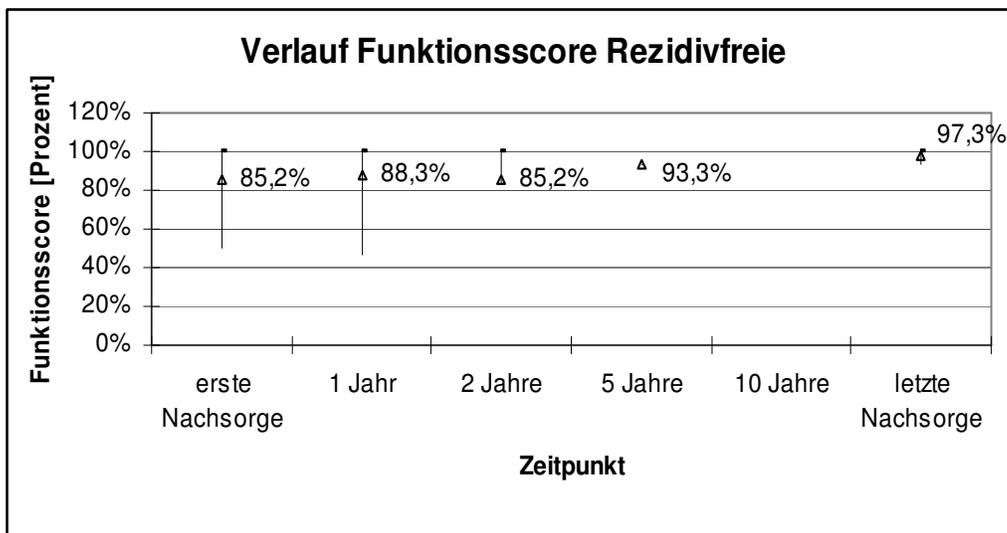


Abbildung 32: Funktionsscore bei allen Patienten mit rezidivfreiem Liposarkom

3.4 Synovialsarkom

3.4.1 Epidemiologie

3.4.1.1 Häufigkeit der Tumore (Januar 1995- Dezember 2004)

In oben genanntem Untersuchungszeitraum traten neun Patienten mit einem Synovialsarkom am Orthopädischen Universitätsklinikum Tübingen in Erscheinung. (Abb. 33)

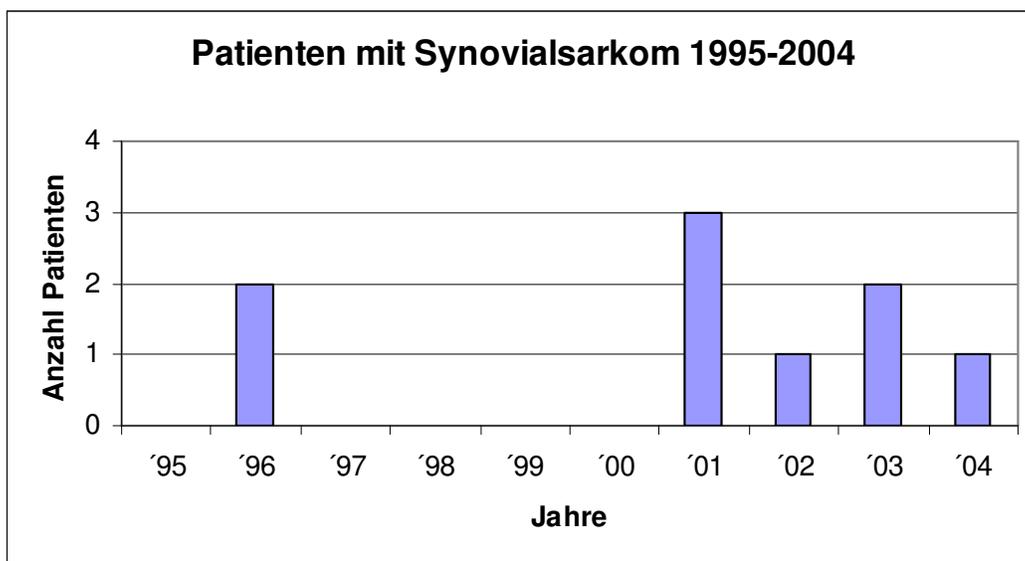


Abbildung 33: Verteilung der Patienten mit Synovialsarkom von 1995- 2004

3.4.1.2 Altersverteilung

Hier war der jüngste Patient 22, der älteste Patient 80 Jahre alt, das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 50 Jahren. Der Altersgipfel befand sich bei 20 bis 29 Jahren. (Abb.34)

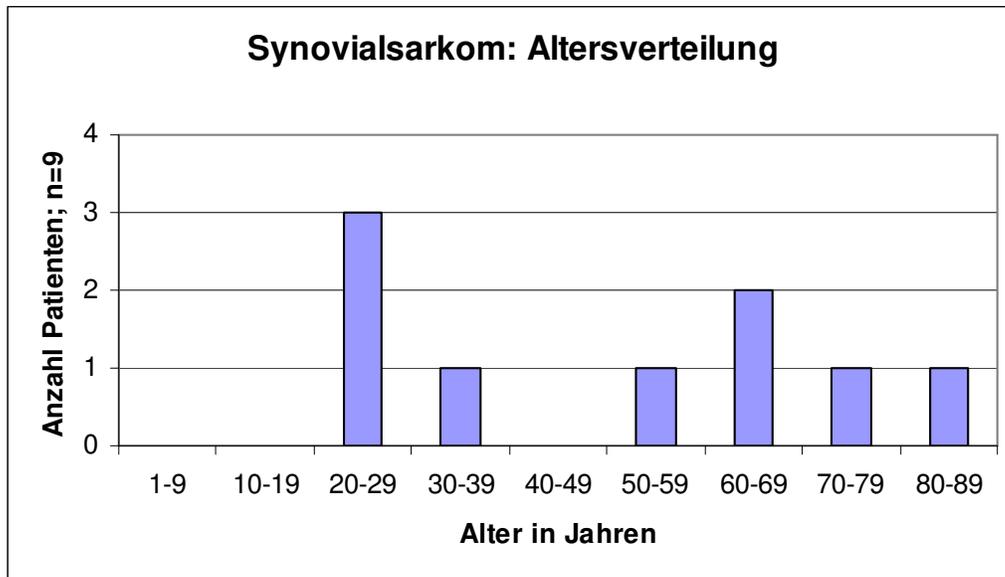


Abbildung 34: Synovialsarkom- Altersverteilung

3.4.1.3 Geschlechtsverteilung

In der Gruppe der Patienten mit Synovialsarkom erkrankten die Frauen häufiger. 6 von insgesamt 9 Patienten waren weiblichen Geschlechts (66%), 3 (33%) männlich.

3.4.1.4 Lokalisation

Bei 55% der Patienten (n=9) war der Tumor im Weichgewebe der Beine lokalisiert, in 33% der Fälle war das Weichgewebe der Arme betroffen. Eine Patientin, bei der das Becken Ort des Tumorgeschehens war, wies darüber hinaus einen Befall der umliegenden Weichgewebe auf (11%). (Abb.35) Die linke Körperseite war mit fünf Fällen (56%) häufiger betroffen als die rechte. (4 Fälle; 44%).

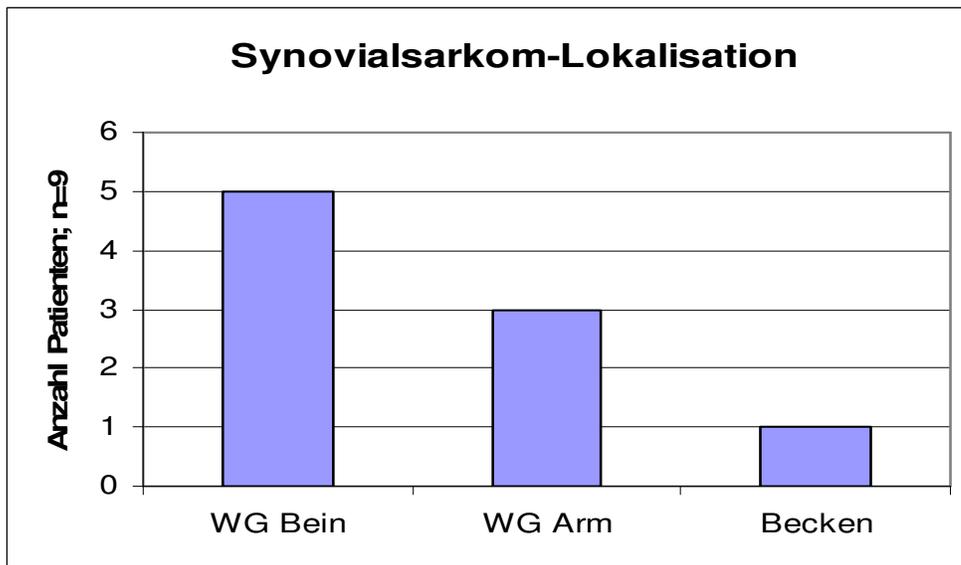
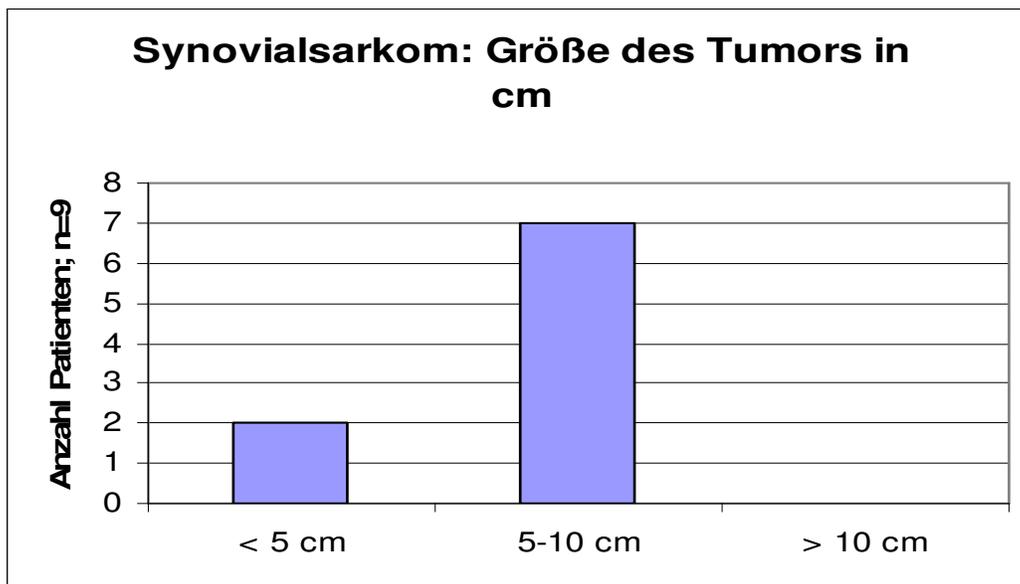


Abbildung 35: Synovialsarkom- Lokalisation der Primärtumore
WG= Weichgewebe

3.4.1.5 Tumorgröße bei Diagnose

Sieben Patienten hatten einen Tumor mit einer Größe zwischen 5- 10 cm (78%), bei zwei war er kleiner als 5 cm (22%). Die Spanne der Tumorgrößen reichte von 3- 9 cm. Tumore über 10 cm Durchmesser kamen innerhalb der untersuchten 10 Jahre nicht vor. (Abb.36)



Cm= Centimeter

Abbildung 36: Synovialsarkom- Größe der Tumore zum Zeitpunkt der Diagnose

3.4.2 Beschwerden bei Diagnose

6 Patienten gaben an, Schmerzen gehabt zu haben (67%), 5 berichteten über eine Schwellung (55%). Dreimal wurde eine Bewegungseinschränkung genannt (33%), und jeweils einmal traten Gewichtsabnahme, sowie unter Sonstiges aufgeführt, Hinken, Druckdolenz und Kraftverlust auf (jeweils 11%). (Abb.37)

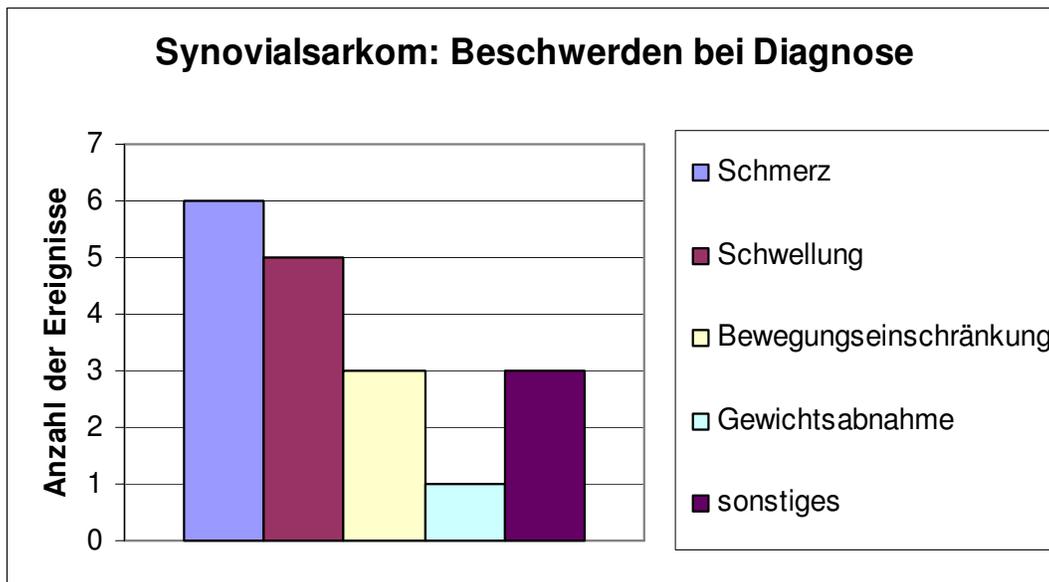
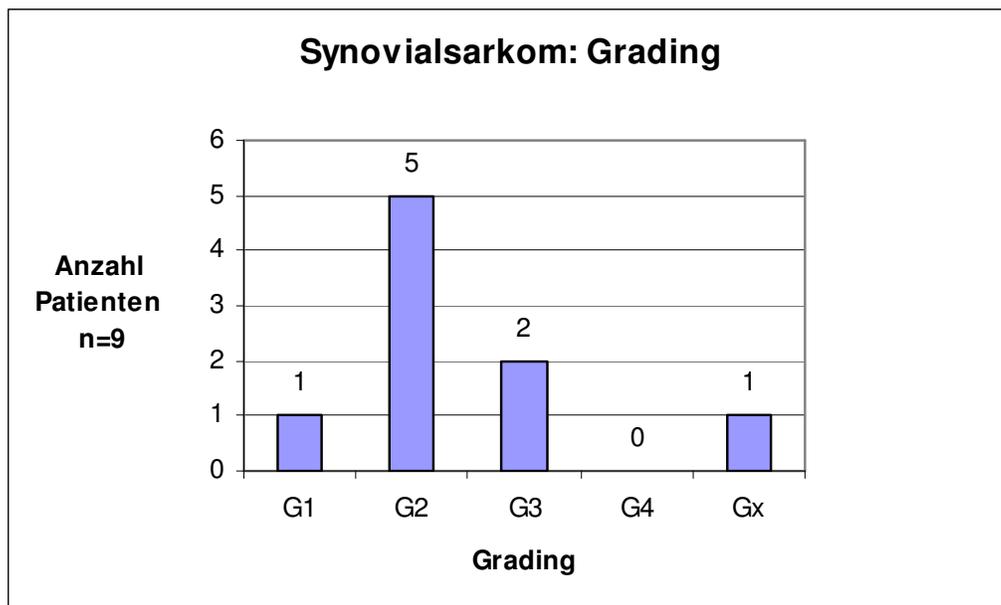


Abbildung 37: Synovialsarkom- Symptome bei Krankheitsbeginn

3.4.3 Grading

Bei einem Patienten (11%; n=9) wurde das Grading G1 bestimmt. Fünf Tumore (55,5%) wurden als G2 Tumor angegeben, zwei (22%) als G3. In einem Fall (11%) konnte der Differenzierungsgrad nicht bestimmt werden (Gx). Es wurde kein Tumor als G4 eingestuft. (Abb. 38)



Gx= Grading nicht bestimmbar

Abbildung 38: Synovialsarkom- Verteilung des Gradings

3.4.4 Therapie

3.4.4.1 Chirurgie

Alle neun Patienten wurden chirurgisch therapiert, wobei bei sieben (78%) das Sarkom reseziert wurde. In einem Fall wurde amputiert (11%) in einem anderen Fall wurde eine Resektion mit anschließender Prothesenimplantation (Radiuskopfprothese) vorgenommen (11%). (Abb. 39)

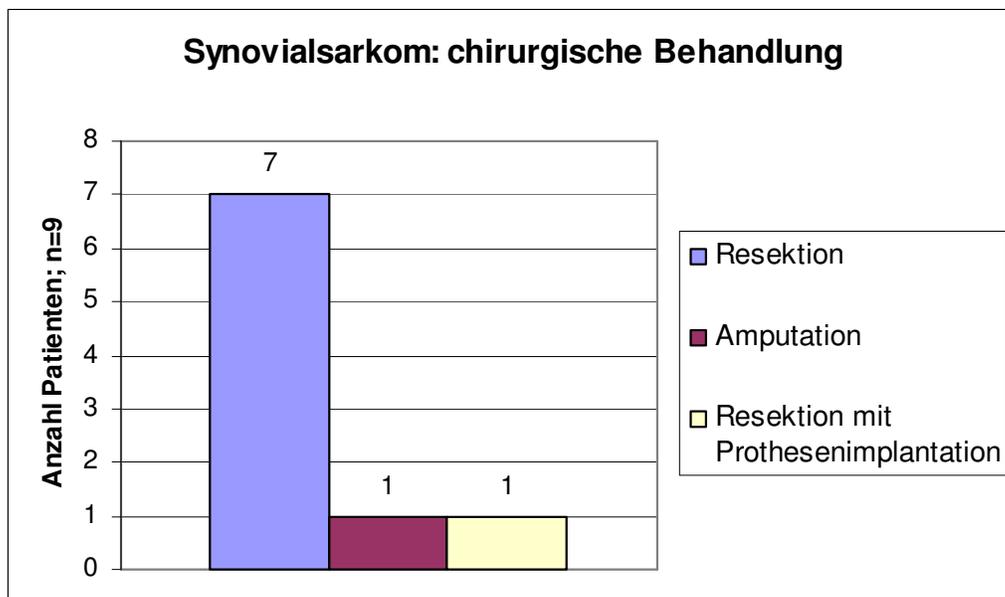


Abbildung 39: Synovialsarkom- Chirurgische Therapie des Primärtumors

3.4.4.2 Radiotherapie

7 Patienten (78%; n=9) erfuhren im Rahmen ihrer chirurgischen Therapie zusätzlich eine Radiatio. Diese erfolgte bei fünf Patienten adjuvant (55,5%), dabei in zwei Fällen mit einer Gesamtdosis von 66Gy (22%), in einem Fall mit einer Dosis von 60Gy (11%) und in zwei Fällen erfolgte die Radiotherapie heimatnah und daher ohne Angabe der Dosis.

Zwei Patienten wurden neoadjuvant bestrahlt (22%; n=9) wobei jeweils eine Gesamtdosis von 44 Gy und eine Gesamtdosis von 45Gy angewandt wurde.

3.4.4.3 Chemotherapie

Bei vier Patienten (44%; n=9) wurde eine Chemotherapie durchgeführt, dabei bei drei adjuvant, bei einem neoadjuvant.

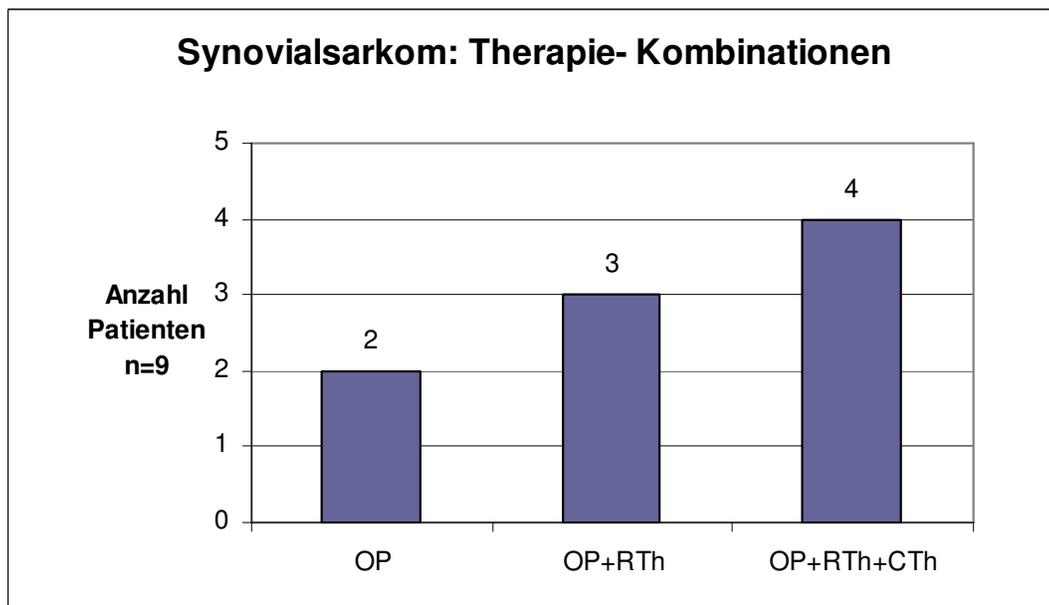
Der erste Patient, der eine adjuvante Chemotherapie erhielt, hatte in der Vorgeschichte bereits zweimal innerhalb von 10 Monaten Fernmetastasen entwickelt. Die Chemotherapie erfolgte daraufhin palliativ (Adriamycin mono).

Ein weiterer Patient wurde adjuvant mit Ifosfamid im Rahmen der RHT-95 Studie behandelt.

Der dritte Patient erhielt adjuvant Adriamycin/ Ifosfamid, dem vierten wurde neoadjuvant Adriamycin/ Ifosfamid gefolgt von Hochdosis Etoposid/ Ifosfamid verabreicht (Studie HD-VIC).

3.4.4.4 Therapie- Kombinationen

Zwei Patienten (22%; n=9) wurden ausschließlich operativ therapiert, drei (33%) operiert und bestrahlt und bei vier Patienten (44%) wurde die Kombination aus chirurgischer Therapie, Radio- und Chemotherapie angewandt. (Abb. 40)



OP= Operation; RTh= Radiotherapie; CTh= Chemotherapie

Abbildung 40: Synovialsarkom- angewandte Therapie- Kombinationen :

Ergänzend lässt sich feststellen, dass zwei Patienten (22%; n=9) einer präoperativen Therapie unterzogen wurden, dabei in einem Fall einer Radio-, in dem anderen Fall einer kombinierten Radio- und Chemotherapie. Bei fünf Patienten (55%; n=9) wurde hingegen postoperativ therapiert, wovon drei (33%) Patienten die kombinierte Radio- und Chemotherapie und zwei (22%) Patienten eine Radiotherapie erhielten.

3.4.4.5 OP- Verfahren und Lokalisation

Bei der chirurgischen Therapie des Synovialsarkoms kamen in dieser Studie die Amputation, die Resektion und die Resektion mit Prothesenimplantation zur Anwendung. Die einzige Amputation (11%) erfolgte am Bein, die sieben Resektionen (78%) verteilten sich auf die Weichgewebe der Beine und Arme, sowie auf das Becken. Die Resektion mit Prothesenimplantation (11%) wurde am Arm durchgeführt (Radiuskopfprothese). (Abb.41)

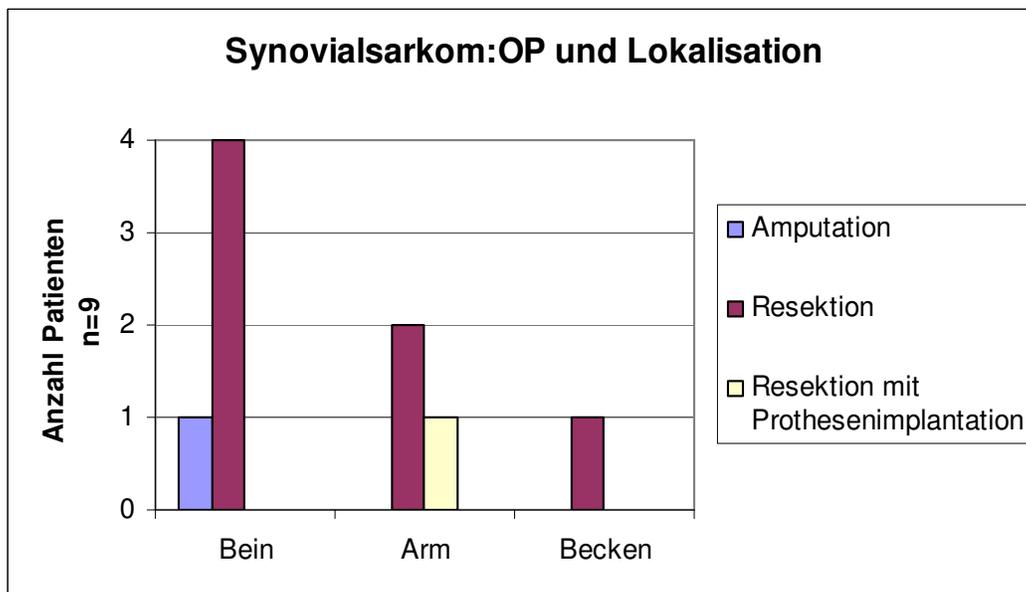


Abbildung 41: Synovialsarkom- OP-Verfahren und Lokalisation

3.4.4.6 Therapie und Komplikationen

Bei keinem Patienten mit Synovialsarkom traten postoperative Komplikationen im Zusammenhang mit der Tumoroperation auf.

3.4.5 Resektionsgrenzen

Fünfmal (55%) wurde weit reseziert, in 3 Fällen wurde der Tumor radikal entfernt (33%) und in einem Fall marginal (11%). Intraläsionale Resektionsgrenzen traten nicht in Erscheinung. (Abb. 42)

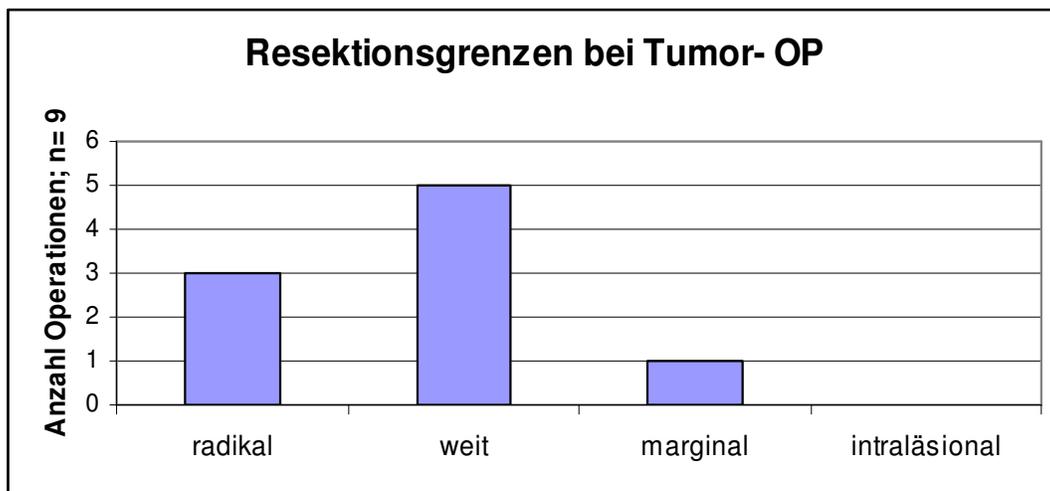


Abbildung 42: Synovialsarkom- erzielte Resektionsgrenzen

3.4.6 Rezidive und Metastasen

3.4.6.1 Fernmetastasen bei Erstdiagnose

Bei einem Patienten (11%; n=9) ließen sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen in der rechten Leiste nachweisen. Der Primärtumor war am linken Becken lokalisiert und 6 cm groß.

3.4.6.2 Anzahl der Rezidive und Metastasen

Ein Patient (11%; n=9) entwickelte insgesamt zwei Fernmetastasen, nämlich eine Lymphknotenmetastase der Leiste rechts und später gleichzeitig eine erneute Lymphknotenmetastase der rechten Leiste sowie pulmonale Filiae. Dieser Patient wies bereits zum Zeitpunkt der Diagnose Lymphknotenmetastasen auf (vgl. 3.4.6.1). Die Nachuntersuchungsspanne aller Patienten lag bei 9 und 121 Monaten, im Mittel bei 31 Monaten. Lokalrezidive traten beim Synovialsarkom nicht in Erscheinung.

3.4.6.3 Lokalisation und Therapie der Metastasen

Bei oben erwähntem Patienten wurde die erste Metastase- lokalisiert im Lymphknoten der Leiste rechts- operativ entfernt und bestrahlt. Die folgenden pulmonalen und lymphogenen Filiae wurden chemotherapeutisch behandelt.

3.4.6.4 Zeitintervall: Diagnose- Auftreten der Metastasen

Beim Synovialsarkom konnten insgesamt zwei Metastasen diagnostiziert werden. Diese traten einmal nach drei Monaten und nach weiteres Mal zehn Monate nach der Diagnosestellung auf.

3.4.6.5 Metastasenhäufigkeit und Tumorgroße

Die zwei Metastasen können einem Primärtumor zugeordnet werden, der eine Größe von 6 cm bei der Diagnose aufwies. Beide Fernmetastasen entwickelten sich in demselben Patienten.

3.4.6.6 Therapie und Metastasen

Der Primärtumor wurde sowohl reseziert als auch adjuvant chemo- und radiotherapeutisch behandelt. Diese Therapiekombination wurde bei insgesamt vier Patienten durchgeführt.

3.4.6.7 Resektionsgrenzen und Metastasen

Die Entfernung des Primärtumors beinhaltete eine subtotale innere Hemipelvektomie, die Grenzen wurden dabei als „weit“ angegeben.

3.4.6.8 Grading- Anzahl der Metastasen

Ein Patient (11%; n=9) mit einem G2- Synovialsarkom entwickelte zwei Metastasen. Die Patienten mit G2- Differenzierung (n=5) waren damit zu 20% betroffen.

3.4.7 Überleben

3.4.7.1 Überlebenszeit

Von allen neun Patienten mit Synovialsarkom standen Angaben bezüglich der Überlebenszeit zur Verfügung. Davon ein Todesfall (11%) nach einer Überlebenszeit von 19 Monaten. Zwei Patienten (22%; n=9) hatten eine Überlebenszeit von über 5 Jahren. (Tab. 6)

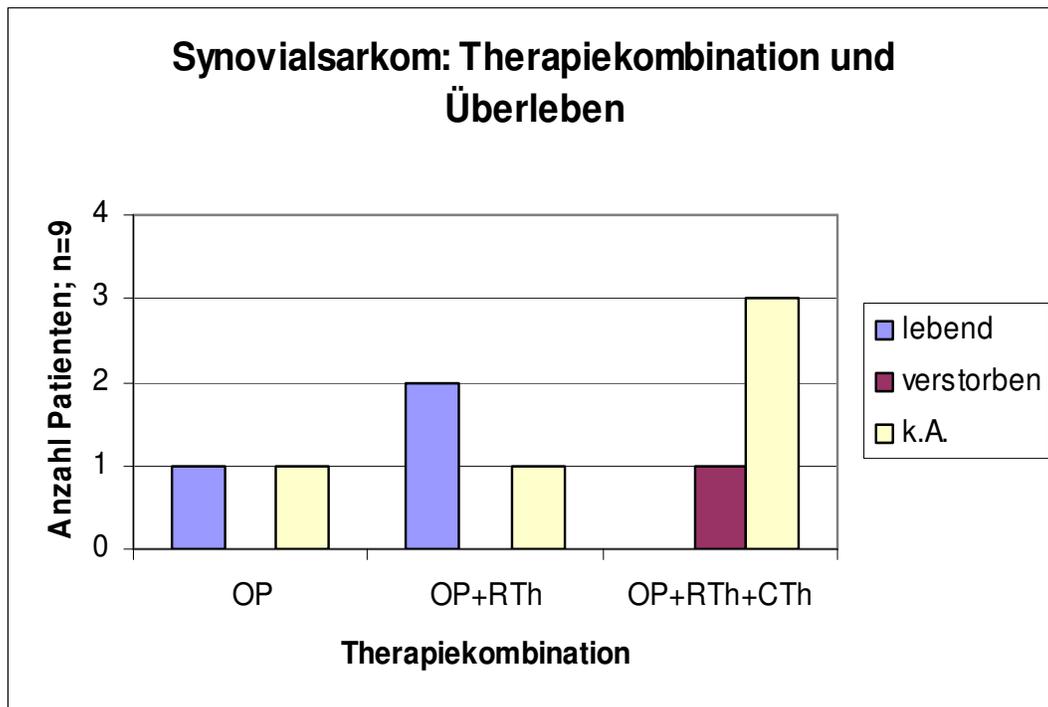
Acht Patienten (89%; n=9) zeigten ein rezidiv- und metastasenfreies Überleben von durchschnittlich 39,5 Monaten (3,3 Jahre).

Tabelle 6: Überlebenszeiten der einzelnen Patienten ab dem Zeitpunkt der
Diagnose

Zeit	Anzahl
6-12 Monate	3
1-2 Jahre	1
2-3 Jahre	2
3-4 Jahre	1
4-5 Jahre	0
5-6 Jahre	1
6-7 Jahre	0
7-8 Jahre	0
8-9 Jahre	0
9-10 Jahre	0
10-11 Jahre	1
Gesamt	9

3.4.7.2 Therapiekombination und Überleben

Bei fünf Patienten (55,5%; n=9) sind keine Angaben dahingehend vorhanden, ob sie noch leben oder bereits verstorben sind. Der einzige sicher verstorbene Patient befand sich in der Gruppe derer, die mit einer Kombination aus chirurgischer Therapie, Radio- und Chemotherapie behandelt wurden. (Abb. 43)



OP= Operation; RTh= Radiotherapie; CTh= Chemotherapie

Abbildung 43: Synovialsarkom- Therapiekombinationen und Überleben

3.4.7.3 Überlebenskurven

Rezidive oder Metastasen werden hier nicht berücksichtigt.

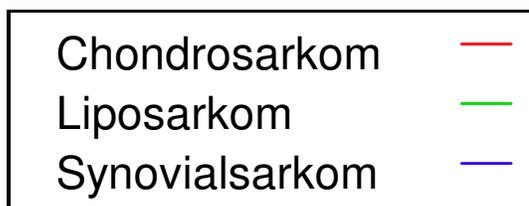
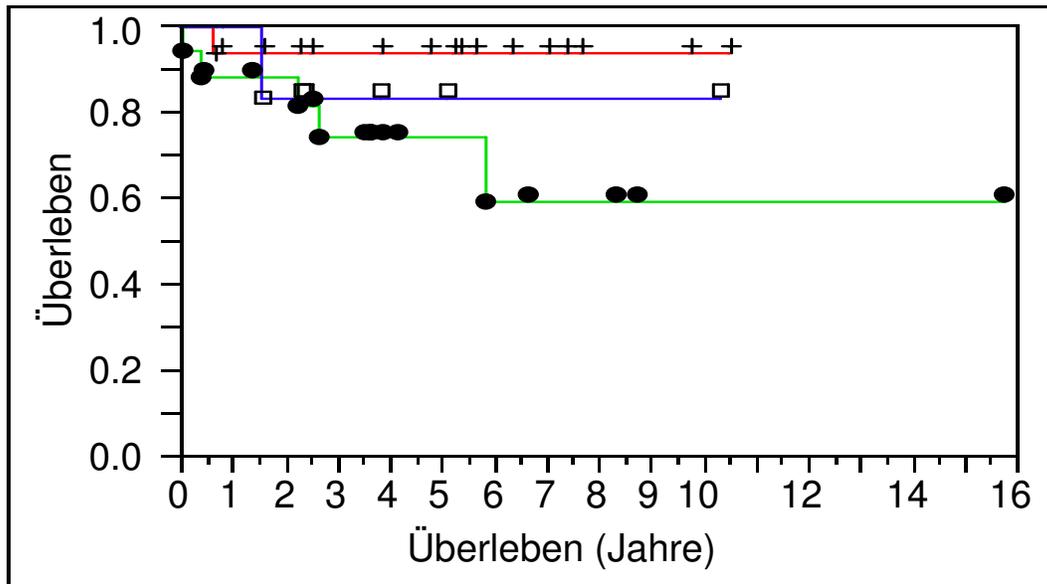


Abbildung 15: Überlebenskurven von Chondro-, Lipo- und Synovialsarkom

Die 5- Jahres- Überlebensrate bei Patienten mit Synovialsarkom beträgt 88%.

3.4.8 Funktions- Score

3.4.8.1 Verlauf des Funktions- Score bei allen Patienten

Der Beobachtungszeitraum lag bei 9 Monaten bis 10 Jahren. Der durchschnittliche Funktionscore aller 9 ausgewerteten Patienten bei der ersten Nachsorge war 72,9% (22 Punkte von 30). Er erstreckte sich von 33% (10 Punkte) bis 97% (29 Punkte). Bei der letzten Nachsorge lag der Durchschnitt bei 84,9% (25 Punkte) und hatte eine Spannweite von 43% (13 Punkte) bis 100% (30 Punkte). Dies macht eine Differenz von 12% (4 Punkte) aus. Jedoch lagen für den letzten Funktionswert nur Daten von 6 Patienten vor. (Abb. 44)

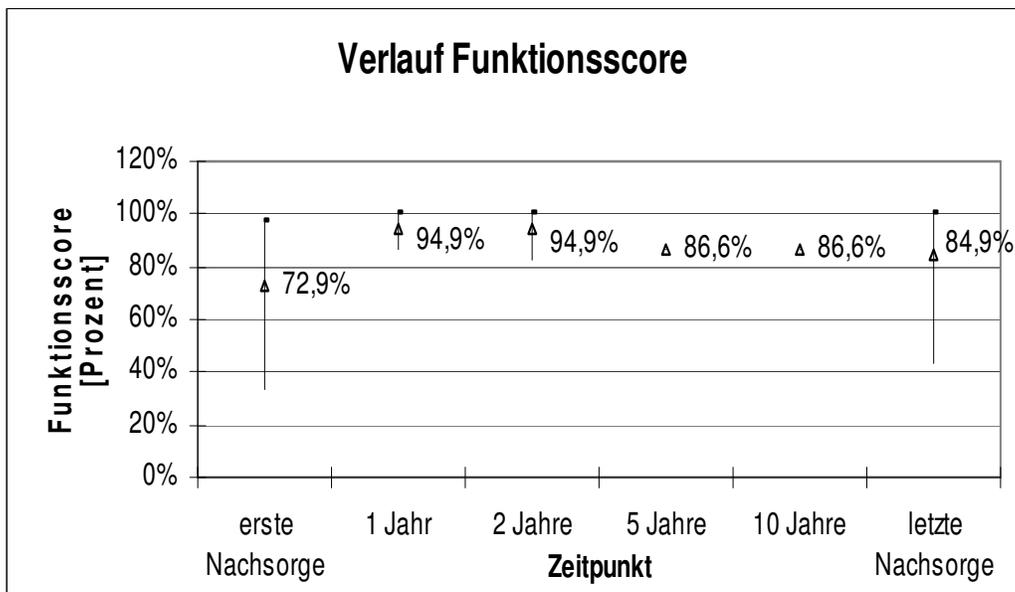


Abbildung 44: Funktionscore bei allen Patienten mit Synovialsarkom

3.4.8.2 Verlauf des Funktionsscore bei rezidivfreien Patienten

Betrachtet man nur die rezidivfreien Patienten, so liegt der Wert der ersten Nachsorge bei 77,8% (23 Punkte) mit einer Spannweite von 50% (15 Punkte) bis 97% (29 Punkte). Die letzte Nachsorge reichte von 70% bis 100% (21 bis 30 Punkte) mit einem Durchschnitt von 93,3% (28 Punkte). Damit beträgt die Differenz zur ersten Nachsorgeuntersuchung 15,5% (5 Punkte). (Abb. 45)

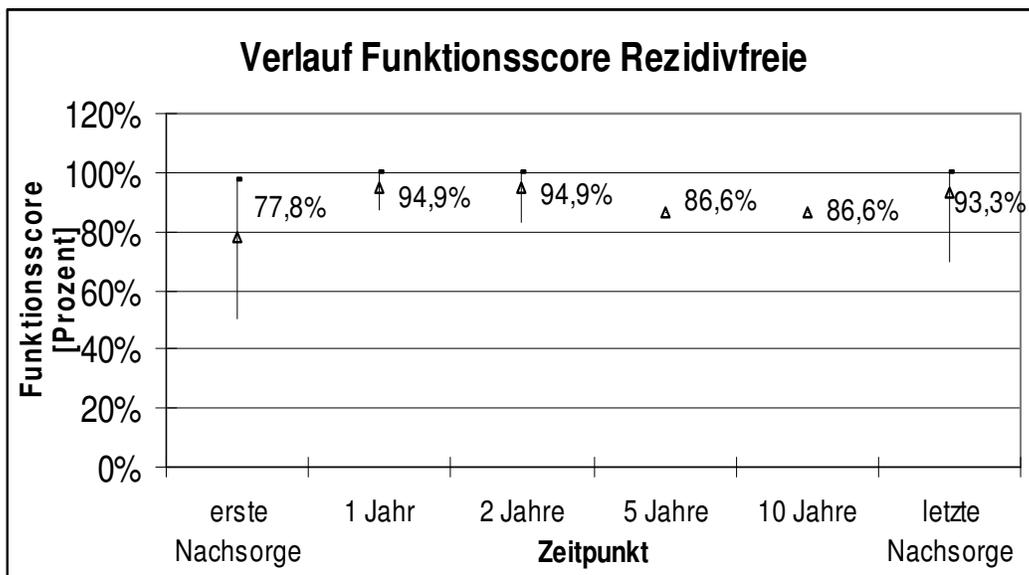


Abbildung 45: Funktionsscore von Patienten mit rezidivfreiem Synovialsarkom

4. Diskussion

4.1 Chondrosarkom

4.1.1 Epidemiologie

Chondrosarkome treten hauptsächlich bei Patienten zwischen 40 und 70 Jahren auf [10, 14, 53, 59]. In dieser Altersklasse befanden sich die Hälfte der Patienten vorliegender Studie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 56 Jahren.

Obwohl sich im eigenen Patientengut die Verteilung der betroffenen Geschlechter mit 1:1 darstellt, ist in einer Vielzahl anderer Studien der männliche Anteil höher als der weibliche mit einer Verteilung von 60:40. Dies stellt sich auch in größeren Studien mit einer höheren Anzahl an Patienten so dar [10, 14, 23, 49, 53, 59].

Becken, Brustkorb und Femur stellen mit jeweils etwa 20% die häufigsten Lokalisationen des Chondrosarkoms dar [59]. Im eigenen Patientengut sind Lokalisationen am Femur (30%) und Becken (25%) ebenfalls am häufigsten. Bei der Untersuchung von Etchebere et al. [23] über G1- Chondrosarkome fanden sich 56% der Tumore am Femur. Auch bei den Untersuchten in der Studie von Bruns et al. [8] waren Becken und Femur am häufigsten betroffen.

In der Literatur sind bezüglich der Tumorgöße zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Spannen von 2-25 cm und Durchschnittswerte zwischen 7,9-8,1-cm zu finden [23, 49]. In vorliegender Untersuchung war die Größe der Tumore zum Zeitpunkt der Diagnose mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 9 cm vergleichbar groß. Beim Chondrosarkom des Beckens ist die Durchschnittsgröße mit 12 cm größer, was durch die Lokalisation und die damit verbundene verzögerte Erstdiagnose erklärt werden kann [54]. In den vorliegenden Daten kann ebenfalls ein erhöhter Durchschnittswert der Größe eines am Becken lokalisierten Chondrosarkoms ermittelt werden (10,8 cm).

4.1.2 Beschwerden bei Diagnose

Das Chondrosarkom manifestiert sich initial in einem dumpfen, ziehenden Dauerschmerz, der typischerweise nachts auftritt. Bruns et al. [8] stellen bei 65% der Patienten eine Schmerzsymptomatik fest, bei 15% eine schmerzlose Schwellung. Bei Welkerling et al. [67] berichteten sogar 90% der Patienten über Schmerzen. In vorliegender Studie waren dies 80% der Patienten, 45% gaben an, eine Schwellung bemerkt zu haben.

4.1.3 Grading

Am häufigsten trat in vorliegender Untersuchung der Differenzierungsgrad G1 auf (50%), gefolgt von G2 (30%) und G3 (10%). Teilweise ist in der Literatur der Differenzierungsgrad G2 als am häufigsten beschrieben, gefolgt von G1 und G3 [8]. Es besteht jedoch beim Chondrosarkom die histologische Schwierigkeit, zwischen benignen und geringgradigen- also hoch differenzierten- malignen knorpeligen Neubildungen zu unterscheiden [59, 67]. Daher ist es erklärbar, warum bei Osaki et al. [48] die Differenzierung G1 mit über 50% am häufigsten vertreten ist, und dann erst G2 mit 30% folgt. Das Grading eines Chondrosarkoms spielt im Hinblick auf die Metastasierungswahrscheinlichkeit und damit für die Prognose eine bedeutende Rolle. Ein hoch maligner Tumor ist zwar histologisch eindeutiger und damit leichter zu diagnostizieren, aber sehr viel schwieriger zu behandeln als ein niedrig maligner Tumor [41]. Die Schwierigkeit der Therapie beim hoch malignen Tumor besteht in der erforderlichen Radikalität des chirurgischen Eingriffes und des schnelleren Tumorwachstums. Niedrig maligne Chondrosarkome weisen ein im Vergleich langsames Wachstum auf und erfordern daher eine verhältnismäßig lange Nachsorgezeit.

4.1.4 Therapie

Die Lebenserhaltung besitzt als Ziel des kurativen Therapieansatzes oberste Priorität. Ein Extremitäten erhaltender Eingriff ist in vielen Fällen möglich, die onkologische Radikalität des operativen Eingriffes besitzt jedoch Vorrang gegenüber dem Funktionserhalt. Wenn allerdings nur eine palliative Therapie möglich ist, steht die Wahrung der Lebensqualität im Sinne von Schmerzlinderung und Funktionserhalt im Vordergrund.

Da das Chondrosarkom als chemo- und radiotherapieresistent gilt, kommt der chirurgischen Entfernung des Tumors die bedeutendste Rolle zu [22, 53, 54, 59]. Als eine adäquate chirurgische Therapie wurde von Gitelis et al. [30] die Amputation oder Resektion mit weiten Abständen im Gesunden angegeben, ohne dabei das umliegende Gewebe mit Tumorzellen zu kontaminieren. Da das Chondrosarkom gehäuft im Hüftbereich oder Schultergürtel vorkommt, sind die Amputation, Exartikulation oder Hemipelvektomie oft die verbleibenden chirurgischen Optionen [48]. In vorliegender Untersuchung wurde die Extremitäten erhaltende Resektion geringfügig häufiger als die Amputation durchgeführt (10:7). Eine gegebenenfalls notwendige Defektrekonstruktion kann durch Tumorendoprothesen sowie autologe (z.B. Fibula pro Humero) oder allogene Knochentransplantationen erfolgen. In vorliegender Untersuchung kam in einem Fall eine endoprothetische Versorgung (MUTARS), in einem anderen Fall eine Reimplantation des eigenen Knochens nach extrakorporaler Bestrahlung zum Einsatz.

Die Radiotherapie gilt beim Chondrosarkom als ineffektiv. Trotzdem wird sie bei Patienten mit metastasierter Krankheit oder bei inoperablem Tumor verwandt [59]. Sicherlich scheint diese Form der Therapie im Hinblick auf die Überlebenszeit nur wenig erfolgversprechend, da es vermehrt diese Patienten sind, die im Nachuntersuchungszeitraum aufgrund ihrer weit fortgeschrittenen Erkrankung versterben. In der palliativen Situation sollten jedoch alle zur Verfügung stehenden Therapie-Optionen mit den Patienten diskutiert werden um eine zeitweilige Tumorverkleinerung oder Schmerzlinderung zu erreichen

[53]. Eine Indikation zur radiotherapeutischen Intervention ergab sich in vorliegender Untersuchung- den Angaben der Fachliteratur entsprechend- in einer als palliativ zu wertenden Situation. Zusätzlich kam die Bestrahlung intraoperativ im Sinne einer extrakorporalen RTh mit Reimplantation zum Einsatz

Nur ein Patient (5%; n=20) erhielt außer Haus im Rahmen seiner langjährigen Erkrankung eine Chemotherapie (kombinierte Radio- Chemotherapie). Diese beinhaltete Holoxan und Cisplatin. Weitere Angaben diesbezüglich lagen nicht vor. Der Wert neoadjuvanter oder adjuvanter Anwendung von Chemotherapeutika bleibt unsicher [9]. Meist kommt sie bei inadäquater Resektion (R1/2) oder hochmalignen Subtypen zum Einsatz [41]. Im Fall des oben erwähnten Patienten dieser Studie wurde im Zusammenhang mit multiplen non in sano Resektionen chemotherapeutisch behandelt. Es handelte sich dabei um einen mäßig differenzierten Tumor (G2). Es fällt auf, dass zumindest die Therapie des hochmalignen dedifferenzierten Chondrosarkoms vom Einsatz der Chemotherapie profitiert, da sich die 2- und 5- Jahres - Überlebensraten besser darstellen als mit anderen Therapieverfahren [27]. Sollte es zu einer pathologischen Fraktur gekommen sein, kann durch die Einleitung einer neoadjuvanten CTh die Überlebenszeit positiv beeinflusst werden, da es durch die kompartmentübergreifende Ausdehnung des Frakturhämatoms zu einer Absiedelung von Tumorzellen und dadurch mit erhöhter Wahrscheinlichkeit zu Rezidiven kommen kann [70].

Am häufigsten wurde in der vorliegenden Studie die rein operative Therapie gewählt (85%). Die restlichen 15% verteilen sich gleichmäßig auf die operative Therapie mit Radiotherapie, die operative Therapie mit Radio- und Chemotherapie sowie die alleinige Radiotherapie. Bei Söderström et al. [59] dominiert ebenfalls die rein operative Therapie (50%), gefolgt von der Kombination OP+ Radiotherapie (21%), OP+ Radio- Chemotherapie (10%) und Radiotherapie (8%).

Die chirurgische Resektion im Gesunden gilt als einzige kurative Therapiemaßnahme. Die häufige Lokalisation am Becken erschwert dieses

Vorgehen. Daher sind an dieser Lokalisation durch die häufig sehr ausgedehnten Tumore ablative Eingriffe unter kurativer und palliativer Intention nicht zu vermeiden. In vorliegender Studie erfolgte nur eine radikale Entfernung eines Chondrosarkoms des Beckens durch Hemipelvektomie (20%). Bei 3 Beckenteilresektionen gelang in 2 Fällen die weite Resektion, in einem nur eine intraläsionäre Resektion. Außer der inadäquaten Resektion (R1/R2) ist wenig bekannt über andere operative Faktoren, die zum Behandlungsmisserfolg im Sinne einer non in sano Tumorresektion führen.

Als allgemeine postoperative Komplikationen sind die Wundheilungsstörung, die Infektion, Gefäß- Nerven- Läsionen, die Venenthrombose und die Lungenembolie zu nennen. Je nach Art der Operation kann es im Sinne einer speziellen Komplikation zu Funktionsstörungen muskulärer, artikulärer und neurogener Art kommen. Die postoperative Anzahl an Komplikationen war in dieser Studie mit 50% der Patienten relativ hoch. Da die meisten Patienten (85%) rein chirurgisch behandelt wurden, finden sich daher auch in dieser Gruppe die meisten Fälle von postoperativer Infektion (23%; n=17) oder Wundheilungsstörung (29%; n=17). In der Literatur konnten in 22% der Fälle postoperative Wundheilungsstörungen beobachtet werden [59].

4.1.5 Resektionsgrenzen

Bei den Patienten vorliegender Studie waren die erreichten Resektionsgrenzen zu 35% radikal, zu 40% weit, zu 5% marginal und zu 20% intraläsional. Bei Lee et al. [41] waren marginale und intraläsionale Resektionen mit je ca. 10% vertreten. Aus der Literatur geht hervor, dass ein möglichst weiter Sicherheitsabstand angestrebt wird. Weniger als „weit“ wird mit dem Erscheinen von Lokalrezidiven und Fernmetastasen in Zusammenhang gebracht [49]. Bei Etchebehere et al. [23] wurde bei 47% der Patienten nur die intraläsionale Resektion durchgeführt. Diese Patienten entwickelten im Nachuntersuchungszeitraum von 24-192 Monaten weder Lokalrezidive noch Fernmetastasen, was in dieser Untersuchung das weniger aggressive Vorgehen bei gut differenziertem Chondrosarkom unterstützt. Bauer et al. [4] schließen daraus, dass ein aggressives Vorgehen, welches eine erhöhte Morbidität mit sich bringt, bei niedrig differenzierten Tumoren indiziert ist, jedoch nicht zwingend beim G1- Chondrosarkom. Bruns et al. [8] berichten von intraläsionalen Resektionsgrenzen in 50% der Fälle bei einer Untersuchung, die alle Chondrosarkomtypen einschließt. Die Rezidivrate ist hier mit über 50% merklich erhöht. Auch Ozaki et al. [48] sind der Meinung, dass die intraläsionale Resektion beim Chondrosarkom prinzipiell inadäquat ist und mit einer verschlechterten Prognose einhergeht. Bei den eigenen Ergebnissen lässt sich für den Bereich der intraläsionalen Resektion eine Rezidiv- und Metastasierungsrate von je 33% feststellen.

4.1.6 Metastasen

Eine Patientin (5%; n=20) dieser Studie wies bereits bei Erstdiagnose multiple Lungenfiliae auf. Beim Staging von 45 Patienten konnten bei Bruns et al. [8] drei bereits metastasierte Chondrosarkome erfasst werden (6%).

Metastasierungsraten werden in der Literatur mit 17-24% angegeben [8, 41, 53, 54, 59, 66]. 10% der untersuchten Patienten entwickelten jeweils zweimal Metastasen, ein Patient (5%) entwickelte zusätzlich zu einer Fernmetastase noch 2 Lokalrezidive. Der Nachuntersuchungszeitraum betrug durchschnittlich 40 Monate.

60% der Metastasen erschienen in der Lunge, 40% in den Lymphknoten. In der Literatur tritt ebenfalls am weitesten häufigsten die hämatogene pulmonale Metastasierung in Erscheinung [8, 54].

Alle 5 Metastasen traten in den ersten zwei Jahren nach der Diagnose auf. Die erste Metastase, in einem nicht lokoregionären Lymphknoten lokalisiert, wurde bereits nach einem Monat diagnostiziert. Auch bei Lee et al. [41] und Sheth et al. [54] traten erste Metastasen noch vor Ablauf von zwei Jahren auf. Bei Bruns et al. [8] hingegen erst innerhalb der ersten 5 Jahre.

Anhand der eigenen Daten erkennt man die Tendenz einer steigenden Anzahl von Metastasen in Korrelation zur Größe des Primärtumors. Bei Ozaki et al. [48] ist die Fernmetastasierungsrate von 27% bei großen Tumoren über 200 ml Volumen im Vergleich zu nur 8% bei kleinen Tumoren erhöht. Es scheint hier, dass große Tumore eine erhöhte Metastasierungstendenz aufweisen.

Metastasen traten bei den Patienten mit ausschließlich operativer oder ausschließlicher Radio-Therapie in Erscheinung. Diese stellen den Hauptteil der gesamten Patienten (90%). Bei der alleinigen RTh lag der Anteil der

Metastasenentwicklung bei 200%, d.h. ein Patient entwickelte zwei Metastasen. In der Literatur sind wenige Angaben diesbezüglich vorhanden. Söderström et al. [59] erhält in einem hauptsächlich rein chirurgisch behandelten Patientenstamm eine Metastasierungsrate von 18%.

Bei intraläsionaler Resektionsgrenze liegt die Metastasierungsrate in der Literatur bei 15%- 28%, nach weiter Resektion bei 14%. Aufgrund der geringen Anzahl der untersuchten Patienten (21 bzw. 26 Patienten) ist eine Tendenz hinsichtlich der zu erwartenden geringen Metastasierungsraten bei weiter oder radikaler Resektionsgrenze nur eingeschränkt ersichtlich [8, 48].

In der eigenen Untersuchung entwickelten 14% mit radikaler Resektionsgrenze, 12% mit weiter und 25% mit intraläsionaler Resektionsgrenze Metastasen. Zwar zeigen sich vermehrt Metastasen bei intraläsionaler Resektion, jedoch lässt sich aufgrund der geringen Anzahl auch hier keine statistisch signifikante Häufigkeit darstellen.

Der Unterschied der Metastasierungsrate im Hinblick auf das zugrunde liegende Grading des Primärtumors ist statistisch eindeutig nachweisbar [67]. Die Metastasierungsrate beträgt für die niedrig (G1-G2) malignen Läsionen 15-40%, für die hoch malignen (G3) Läsionen ca. 75% [39]. Bei Sheth et al. 1996 [54] entwickelten zu 59% Patienten mit G3- und zu 17% Patienten mit einem G2- Tumor Metastasen. Bei Grading 1 konnte hier keine Fernmetastasierung festgestellt werden.

In der hier untersuchten Patientengruppe stellen die G1- Tumore mit zehn Patienten (50%) den größten Anteil dar. Innerhalb dieser trat nur eine Fernmetastase in Erscheinung (10%). Der einzige Patient mit einem G4- Tumor und der Einzige mit nicht zu beurteilendem Grading entwickelten beide je zwei Fernmetastasen und zeigen damit eine Metastasierungsrate von je 100%. Es zeigt sich also sogar im eigenen Patientengut mit wenigen Patienten die

Tendenz einer hohen Metastasierungsrate in Korrelation mit hochgradigem und damit niedrig differenziertem Tumor. Niedrig differenzierte Tumore zeigen ein aggressiveres invasives und schnelleres Wachstum als gut differenzierte. Dadurch kommt es schneller und häufiger zur Absiedelung einzelner Tumorzellen in die Blut- und Lymphbahn.

4.1.7 Rezidive

Lokalrezidivierungsraten werden in der Literatur mit 18-40% angegeben [8, 41, 53, 54, 59, 66] und liegen damit deutlich über den Werten der vorliegenden Studie. Hier konnte im Nachuntersuchungszeitraum von durchschnittlich 40 Monaten eine Lokalrezidivrate von 10% festgestellt werden. Jedoch gilt zu bedenken, dass bei allein drei Patienten- aufgrund nicht vorhandener Nachsorgedaten- eine mögliche Rezidiventwicklung unentdeckt blieb.

Drei der insgesamt vier Rezidive traten innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Diagnose auf. Das erste Rezidiv wurde bereits nach fünf Monaten diagnostiziert. Erst nach 42 Monaten, also nach 3,5 Jahren, trat das letzte in der Studie beobachtete Rezidiv in Erscheinung. Auch in der Literatur [8, 41, 54,] kamen erste Rezidive noch vor Ablauf von 2 Jahren vor.

Die beiden Primärtumore, von denen je zwei lokale Rezidive abstammten, waren fünf und 16 cm groß. In der Literatur konnten im Gegensatz zur Entwicklung der Fernmetastasen keine signifikanten Unterschiede bei der Entwicklung von Lokalrezidiven im Zusammenhang mit der Größe des Primärtumors gefunden werden ($P > 0,9999$). Bei einem kleinen Tumor (< 200 ml) betrug die Lokalrezidivrate 75%, bei einem Tumor größer als 200 ml lag die Rate bei 72% [48]. Somit scheint speziell bei den Lokalrezidiven der Primärtumorgröße im Hinblick auf eine spätere Rezidivierung keine ausgesprochen bedeutende Rolle zuzukommen.

Die meisten Rezidive traten bei Patienten mit ausschließlich operativer Therapie sowie bei der Kombination von operativer Therapie und RTh in Erscheinung. Diese haben einen Anteil an allen Patienten von 90%. Bei den Therapieformen OP+RT sowie alleinige RT lag die Rezidiventwicklung bei jeweils 200%, d.h. ein Patient entwickelte zwei Rezidive. In der Literatur sind wenige Angaben diesbezüglich vorhanden. Söderström et al. [59] erhält in einem hauptsächlich rein chirurgisch behandelten Patientenstamm eine Lokalrezidivrate von 25%.

Als wichtiger prognostischer Faktor gilt die Radikalität der Tumorresektion und die damit erreichte Resektionsgrenze. Bei chirurgisch nicht radikalem Vorgehen erhöht sich die Lokalrezidivrate beträchtlich. Nach Literaturangaben beträgt die lokale Rezidivrate nach einer weiten Tumorresektion nur 15% im Vergleich zur marginalen Resektion mit 54% bzw. 87%. Die 10-Jahres-Überlebensraten differieren dabei mit 78% vs. 61% (weit vs. marginal) geringer, da sich durch eine Salvage- Therapie häufig noch eine lokale Tumorsanierung erreichen ließ [39, 54]. In der Studie von Ozaki et al. [48] sind 77% der Patienten mit intraläsionaler Resektion von Lokalrezidiven –zum Teil wiederholt- betroffen. Der Nachuntersuchungszeitraum betrug hier im Durchschnitt 27 Monate. Zusätzliche chirurgische Eingriffe im Sinne einer Lokalrezidivresektion bedeuten allerdings eine zunehmend schwieriger zu gestaltende Erhaltung der betroffenen Extremität. In der eigenen Untersuchung entwickelten nur insgesamt zwei Patienten im Nachuntersuchungszeitraum Lokalrezidive. Bei jeweils einem Patient wurde zuvor eine weite sowie eine intraläsionale Resektionsgrenze erreicht.

Der Unterschied der Rezidivrate im Hinblick auf das zugrunde liegende Grading ist ebenso wie bei der Metastasierung statistisch eindeutig nachweisbar [67]. Die Häufigkeit ein Lokalrezidiv zu entwickeln liegt mit einem G3- Primärtumor bei 23-55%. Im Vergleich dazu liegt die Wahrscheinlichkeit mit einem G1- Primärtumor nur bei 7-21% [23, 54, 59]. Alle vier Lokalrezidive der in dieser Studie untersuchten Patienten stammen von einem Primärtumor mit dem Differenzierungsgrad G1 ab. Diese Differenzierung kam bei allen Chondrosarkomen zu 50% vor. Da diese Lokalrezidive auf zwei Patienten zurück zu führen sind, beträgt hier die Lokalrezidivrate bei G1- Tumoren 20% und entspricht damit den Angaben in der Literatur.

Zu einem Prozentsatz von 14% wird ein Lokalrezidiv sogar höhergradig und damit schlechter differenziert als der Primärtumor [66]. Diese Tatsache verdeutlicht die Wichtigkeit der Vermeidung von Lokalrezidiven durch ein chirurgisch radikales Vorgehen.

4.1.8 Überleben

4.1.8.1. Überlebenszeit

Für das Chondrosarkom konnte eine 5- Jahres- Überlebenszeit von 94% ausgemacht werden. Diese Zahl erscheint verglichen mit anderen Studien recht hoch, in denen Werte von 50-82% angegeben werden [8, 39, 53, 59, 66]. Drei der 20 Patienten konnten jedoch diesbezüglich nicht weiter verfolgt werden, da von ihnen keinerlei Nachuntersuchungsdaten vorhanden waren. Von den verbliebenen 17 Patienten ist nur von einem bekannt, dass und wann er verstorben ist.

Laut einer Studie von Coindre et al. 2001 [13] spielt die Tumorgöße bei der Prognose eine bedeutende Rolle. Dieser Zusammenhang scheint jedoch noch nicht etabliert zu sein, denn bei Etchebehere et al. 2005 [23] konnte er nicht nachgewiesen werden. Schneiderbauer et al. 2004 [53] heben hervor, dass ein Grading 3 und die intraläsionale Resektion des Primärtumores eine schlechte Überlebensprognose bedingen. Hinsichtlich der Bedeutung des Gradings bezüglich der Überlebenszeit und allgemeinen Prognose wird darauf hingewiesen, dass aufgrund seiner Heterogenität das Chondrosarkom sehr schwierig histologisch einzustufen ist, und daher das Grading bezüglich einer Aussage zur Prognose vorsichtig verwendet werden soll [52]. Da dies hauptsächlich das niedrig maligne Chondrosarkom und seine erschwerte Unterscheidung zu benignen Knorpeltumoren betrifft, wird in der Literatur dennoch einem hohen Malignitätsgrad eine bedeutend schlechtere Prognose zugeordnet [8, 23, 39, 54; 59]. Auch die Art der chirurgischen Versorgung spielt bezüglich der Überlebenszeit eine wichtige Rolle, denn sie ist die einzige effektive Methode bei der Behandlung des Chondrosarkoms, welches weder auf Chemo- noch Radiotherapie in kurativer Intention adäquat anspricht [23, 67]. Einige Autoren empfehlen daher ein aggressives chirurgisches Vorgehen um der Entwicklung des Tumorrezidives vorzubeugen [22]. Allerdings ist die Entwicklung von Lokalrezidiven nicht unbedingt gleichbedeutend mit einer wesentlich schlechteren Prognose, insbesondere dann, wenn das Lokalrezidiv gut operativ zu entfernen ist. So konnten annähernd gleiche 10- Jahres-

Überlebensraten für beide Fälle (Aufreten einer lokalen Rezidivierung ja/nein) ermittelt werden [59]. Auch bei Sheth et al. 1996 [54] wurde die Überlebenszeit nicht durch das Auftreten von Lokalrezidiven beeinflusst.

Lee et al. 1999 [41] konnten feststellen, dass eine weite Resektion die Dauer der Überlebenszeit im Vergleich zu marginaler oder gar intraläsionaler Resektion verlängert. Wenn diese nicht in der primären Operation erreicht wird, dann doch zumindest im Zuge einer Nachresektion.

Die Überlebenschancen älterer Patienten über 50 Jahre sind wesentlich schlechter als die junger Patienten [41, 59].

4.1.8.2 Therapiekombination und Überleben

Chondrosarkome sprechen kaum auf Radio- oder Chemotherapie an. Dies kann durch die Tatsache erklärt werden, dass sein Wachstum hauptsächlich durch die Produktion von Matrix und weniger durch Zellteilung sprich DNA-Replikation erfolgt [22]. Daher ist die Behandlung von Chondrosarkomen klassischerweise eine Domäne der Chirurgie und die Art der Resektion ein bedeutender Prognosefaktor [23]. So wurden auch in der hier vorliegenden Untersuchung 85% der Patienten ausschließlich operativ therapiert. Wegen der hohen Neigung zu Lokalrezidiven ist ein aggressives chirurgisches Vorgehen notwendig [39]. Dies gilt jedoch nur mit Einschränkung beim G1- Tumor [4].

4.1.9 Funktionsscore

Bruns et al. 2001 [8] erheben in ihrer Studie über funktionelles Follow- Up anhand der Klassifikation nach Enneking (Enneking- Score) die postoperative, subjektive, muskulo- skelettale Funktion des Operationsbereiches. Die besten Ergebnisse wurden dabei erzielt, wenn nicht amputiert oder endoprothetisch versorgt werden musste (75%). Frauen zeigten im Vergleich zu Männern einen besseren Score (73% im Vergleich zu 59%), wie auch eine periphere Tumorlokalisation bessere Werte als eine zentrale Lokalisation erbrachte.

Betrachtet man den Verlauf des Enneking- Score bei allen Chondrosarkompatienten der vorliegenden Studie, so lässt sich ein Trend zu besseren Werten im Verlauf der Zeit erkennen. Dies ist dadurch zu erklären, dass sich die Patienten immer besser an die neue Situation adaptieren und vorwiegend diejenigen Patienten, die schlechte Werte erreichen, versterben. So ergibt sich für alle Patienten eine Verbesserung von 17% (von 61,6% auf 68,6%) und für die rezidivfreien Patienten eine Verbesserung von 15% (von 64,5% bis 79,9%) innerhalb des ersten Jahres. In der Literatur werden mediane Funktionsscores um 64% für Chondrosarkome und generell für Knochentumore zwischen 65% und 88% angegeben. Der mediane Beobachtungszeitraum beträgt hierbei maximal 6 Jahre. [8, 62, 69]

Die Spanne zwischen den schlechtesten und besten Werten bleibt sowohl bei allen Patienten als auch bei den rezidivfreien Patienten mit 50-100% auch noch im 5. Nachsorgejahr recht groß. Dies lässt vermuten, dass die Patienten doch sehr unterschiedlich mit der postoperativen Situation zurechtkommen. Im Unterschied zu beispielsweise Ewing- oder Osteosarkomen sind insbesondere beim Chondrosarkom vorwiegend ältere Menschen betroffen, die sich allein aufgrund dieser Tatsache schwerer an die neue Situation gewöhnen können und, die darüber hinaus selbst ohne die Tumorerkrankung aufgrund anderer Erkrankungen möglicherweise keinen Score von 100% erzielen würden.

4.2 Liposarkom

4.2.1 Epidemiologie

In vorliegender Studie lag das Diagnosealter durchschnittlich bei 54,4 Jahren. In der Literatur sind Altersgipfel in der 5. und 6. Lebensdekade beschrieben [24, 42] mit einem Mittelwert des Diagnosealters von 54,8 über 57,4 bis 63 Jahren. [37,40, 56].

72,2% der Patienten waren männlichen Geschlechts. In der Literatur ist das Geschlechterverhältnis zum einen als nahezu ausgewogen beschrieben [37], zum anderen mit einem überwiegenden Männeranteil von 58% bzw. 61% [42, 56]. In der Studie von Moore Dalal et al. 2006 [45] überwiegt ebenfalls der Männeranteil mit 58,9%. Die Tendenz, dass Männer häufiger als Frauen an einem Liposarkom erkranken, kann somit bestätigt werden.

In den vorliegenden Daten war die häufigste Lokalisation des Liposarkoms in den Weichgeweben der unteren Extremität zu finden (77%). In der Literatur wird dies bestätigt, wobei die Zahlen- je nach Studie- zwischen 53- 70% schwanken [21, 35, 37, 40, 46]. Die Stammregion unter Einschluss des Retroperitoneums stellte mit einem Anteil von 18% die zweithäufigste Lokalisation dar. Dies entspricht den hier erhobenen Daten, in denen die Stammregion ebenfalls als zweithäufigste Lokalisation auftrat. Seltener traten Liposarkome an Ober- und Unterarm auf (8-30%) [37, 40]. Vorliegende Studie kann diese Verteilung bekräftigen. Das Wachstum in der Leistenregion sowie popliteal gilt als besonders malignitätsverdächtig [42].

11,1% der Patienten wiesen einen Tumor kleiner als 5 cm (T1) auf, 88,8% einen Tumor größer als 5 cm (T2). Diese Werte werden in der Literatur bestätigt. Durch das langsame, verdrängende und erst spät zu Beschwerden führende Wachstum kommt es häufig zu Diagnoseverzögerungen. Daher stellen Tumorausmaße über 10cm im Durchmesser keine Seltenheit dar [42].

4.2.2 Beschwerden bei Diagnose

Wie bei den meisten malignen Weichgewebstumoren gilt auch für das Liposarkom die nicht dolente, tastbare Schwellung als unspezifisches, klinisches Leitsymptom [42, 46]. Im eigenen Patientenkollektiv gaben 94% Patienten an, eine nicht schmerzende Schwellung bemerkt zu haben. Durch das langsam verdrängende Wachstum treten Schmerzen in der Regel erst im Rahmen der Verdrängung oder Komprimierung umgebender Weichteilstrukturen auf. In der Studie von Fabre- Guillevin et al. 2006 [24] litten 34% der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unter Schmerzen. Diese Zahl war in Abhängigkeit von der histologischen Diagnose unterschiedlich. So scheint das dedifferenzierte Liposarkom eher mit Beschwerden verbunden zu sein (34%) als das gut differenzierte (18%) bei durchschnittlich geringerer Tumorgroße. In den eigenen Daten ist das Vorhandensein einer Schmerzsymptomatik bei gering differenzierten (G3, G4) Tumoren häufiger, als bei Patienten mit einem gut differenzierten Tumor (G1). (71% vs. 29%)

4.2.3 Grading

In dieser Studie konnte der Differenzierungsgrad G1 mit 44% am häufigsten dokumentiert werden. Seltener traten G2 (11%), G3 (38%) und G4 auf (5%). In der Literatur ist von Prozentzahlen von 30- 39% für G1- Tumore, 34- 45% für G2- und 24,5- 28% für G3- Tumore die Rede. Das Patientenkollektiv umfasste hierbei je nach Studie 33-167 Patienten [35, 42].

4.2.4 Therapie

Die Initialtherapie des Liposarkoms besteht aus der chirurgischen Entfernung [35]. Die extremitätenerhaltende Resektion wurde in vorliegender Studie mit Abstand am häufigsten durchgeführt. In der Studie von Köhler et al. 2003 [37] des Universitätsklinikums Dresden ist die Resektionsrate mit 81,5% genannt, wobei die Fallzahl mit insgesamt 27 Patienten um 33,3% höher als in der eigenen Studie liegt. Hier wurden keine Amputationen durchgeführt, wohingegen in der Dresdner Studie 18,5% der Patienten einer Amputation unterzogen wurden. Lehnhardt et al. 2004 [42] konnten jedoch nur eine Amputationsrate von 3% aller behandelten Patienten feststellen. Ergänzend ist, ist, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der postoperativen Radiatio, eine suffiziente Weichgewebsbedeckung und der Erhalt oberflächlicher Lymphkolektoren und Venensysteme grundsätzlich bei der operativen Entfernung anzustreben.

Die Strahlentherapie hat im multidisziplinären Behandlungskonzept einen festen Stellenwert. Eine adjuvante Radiatio wird bei allen G2- und G3- Tumoren empfohlen [42]. Dies wurde auch in vorliegender Studie bei den gesamten G3-Tumoren so durchgeführt. Insgesamt wurden 66,7% der untersuchten Patienten einer adjuvanten Radiotherapie unterzogen. In der Studie von Jones et al. 2005 [35] sind dies vergleichsweise wenige Patienten mit 23%, in einer anderen Untersuchung von Nijhuis et al. 2000 [46] wurde die adjuvante Radiatio aber sogar in 88% der Fälle durchgeführt.

Eine neoadjuvante Chemotherapie erfuhren zwei Patienten aus vorliegender Studie, einer davon mit zusätzlicher neoadjuvanter Radiatio. Präoperative Chemotherapie wird im Allgemeinen selten durchgeführt, da das Liposarkom als chemoresistent gilt, und die Chemotherapie daher nur in inoperablen Fällen und bei Metastasierung ihren Platz hat [42]. Eine Ausnahme stellt der myxoide Typ dar, der wesentlich besser als andere Liposarkome auf die Chemotherapie anspricht [35]. In vorliegender Untersuchung erfolgte die präoperative Chemotherapie aufgrund eines Zweitumors bzw. Ablehnung einer Amputation

und damit vorhersehbarer non in sano Resektion. Beide Patienten blieben daraufhin rezidivfrei. Singer et al. 2003 [56] stellen fest, dass die Chemotherapie mit Adriamycin und Ifosamid bei Patienten mit hochgradigem Tumor in bis zu 50% der Fälle zu einem partiellen Response führt, jedoch ohne eine Verbesserung der Überlebensrate zu bedingen. Nur bei großer Tumorgroße, hochgradigem Tumor und primärer Lokalisation an den Extremitäten scheint eine alleinige Therapie mit Ifosamid die krankheitsspezifische Überlebensrate positiv zu beeinflussen [18].

Beim Einsatz der adjuvanten Chemotherapie spielte in vorliegender Studie die oben erwähnte Metastasierung die entscheidende Rolle. Dies wird in der Literatur bestätigt, wo Chemotherapien postoperativ nur für ausgewählte Fälle unter Studienbedingungen, unter palliativen Gesichtspunkten, bei R1- oder R2-Status oder vorhandener Fernmetastasierung durchgeführt werden [42].

22% der Patienten vorliegender Studie wurden ausschließlich chirurgisch therapiert, zusätzliche Radiatio wurde bei 44% durchgeführt, zusätzliche Chemotherapie bei 11% und eine kombinierte Behandlung mit Operation, Radio- und Chemotherapie bei 22% der Patienten. Nijhuis et al. 2000 [46] konnten in ihrer Studie an 69 Liposarkom- Patienten eine andere Verteilung der durchgeführten Therapien feststellen: Es überwog die rein chirurgische Therapie mit 47%, 36% erhielten eine zusätzliche Bestrahlung, nur 3% eine zusätzliche Chemotherapie und 13% erfuhren sowohl die chirurgische- als auch Radio- und Chemotherapie.

In dieser Studie erfolgte als chirurgische Therapie des Liposarkoms ausschließlich die extremitätenerhaltende Resektion. Bei der Untersuchung von Köhler et al. 2003 [37] über Liposarkome im Extremitätenbereich überwog ebenfalls die extremitätenerhaltende Resektion mit 81% vor der Amputation. Hierbei waren die Tumoren der oberen Extremität zu 75% (n=8) proximal und zu 25% (n=8) distal, die Tumore der unteren Extremität zu 63% (n=19) proximal und zu 37% (n=19) distal lokalisiert.

11% (n=18) der Patienten litten postoperativ unter Wundheilungsstörungen. In der Literatur werden postoperative Komplikationsraten von 29,6% beschrieben [37]. Um diese zu vermeiden, sollte grundsätzlich eine Deckung des Wunddefektes mittels eines freien oder gestielten myokutanen Lappens in Erwägung gezogen werden. Im Rahmen einer weiten Excision kommt ein primärer Wundverschluss in Frage, wenn eine spannungsfreie Adaptation der Wundränder möglich ist und die Resektionsstelle weder Knochen noch Nerven, Gefäße und Sehnen aufweist. Andernfalls ist ein Mesh- Graft oder eine Lappenrekonstruktion anzuwenden [3].

4.2.5 Resektionsgrenzen

In der vorliegenden Studie stellte sich die Verteilung der erzielten Resektionsgrenzen folgendermaßen dar: 50% marginal, 44% weit und 6% radikal. Bei Nijhuis et al. 2000 [46] wurden 78% der Resektionsgrenzen marginal, 19% radikal und 3% intraläsional erzielt.

Die onkologisch adäquate Resektion weit im Gesunden (Ro- Resektion) stellt die wichtigste Maßnahme im multidisziplinären Behandlungskonzept dar. Empfohlen werden dabei Sicherheitsabstände von 5 cm zur Seite und 2 cm in die Tiefe, obwohl hierfür exakte Serienschchnittuntersuchungen mit Langzeitbeobachtungen fehlen [42]. In Abhängigkeit von der anatomischen Lage, insbesondere bei retroperitonealer Lokalisation ist jedoch ein ausreichender Sicherheitsabstand aufgrund der Lage der Nachbarorgane nicht ohne weiteres zu erreichen [44].

4.2.6 Metastasen

Zwei Patienten (11%; n=18) hatten zum Aufnahmezeitpunkt Fernmetastasen. In der Literatur finden sich hingegen weitaus geringere Werte von 2,9% [42].

Im Nachuntersuchungszeitraum von durchschnittlich 32 Monaten betrug die Rate der Metastasierung 16,6%. Dies deckt sich mit Angaben der Literatur bei Werten von 18,5% [37] und 16% [46]. Eine hohe Metastasierungsrate von 61% stellten Jones et al. 2005 [35] fest. Hier muss aber erwähnt werden, dass das Ziel dieser Studie darin bestand, das Ansprechen von adjuvanter Chemotherapie bei verschiedenen Liposarkomsubtypen zu untersuchen. Folglich wurden ausschließlich Patienten untersucht, die einer CTh unterzogen wurden, und diese zeigten alle ein fortgeschrittenes Tumorgeschehen. Somit ist die Zahl von 61% als hoch einzustufen. In der Studie von Fabre- Guillevin et al. 2006 [24] erscheint eine geringe Zahl von nur 3,2% an Patienten mit Metastasenentwicklung, jedoch 13%, die sowohl Lokalrezidive als auch Metastasen entwickelten.

Beim Liposarkom treten im Falle der Fernmetastasierung am häufigsten pulmonale Metastasen auf, seltener sind Lokalisationen in Leber, Knochen und Lymphknoten [24]. In der hier untersuchten Population konnte trotz der geringen Fallzahl diese Staffelung beobachtet werden. Zweimal wurde eine pulmonale Metastasierung, jeweils einmal wurden Fernmetastasen in der Leber, im Knochen und im Weichgewebe der unteren Extremität diagnostiziert. Auch in der Studie von Nijhuis et al. 2000 [46] überwiegt die Metastasierung in die Lunge mit 72%.

In den ersten eineinhalb Jahren nach der Diagnose der Erkrankung wurden 66% (n=6) aller Metastasierungsereignisse registriert, im dritten Jahr folgten zwei weitere (33%). In der Studie von Köhler et al. 2003 [37] traten alle beobachteten Fälle einer Metastasierung in den ersten 43 Monaten postoperativ auf. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug 62,4 Monate. Auch bei lokaler Kontrolle können Liposarkome nach langem

tumorfreien Intervall metastasieren, was eine langfristige Tumornachsorge zur frühen Diagnosestellung erfordert [37, 46].

Tumore, von denen in vorliegender Untersuchung eine Metastasierung ausging, waren zwischen 8 und 12 cm im Durchmesser groß, der Durchschnitt lag bei 10 cm. Im Vergleich mit den Tumoren, die zu Lokalrezidiven führten ist dieser Wert klein. Dort betrug die Größe in allen Fällen über 20 cm. Beim pleomorphen Liposarkom gingen laut Angaben der Literatur alle Metastasen auf Primärtumore mit einer Größenspanne von 4-20 cm zurück, der Durchschnitt lag bei 12 cm [29]. Beim Liposarkom der Extremitäten waren die Tumorgößen im Vergleich dazu leicht erhöht mit einer Spanne von 6-29 cm bei einem Durchschnitt von 14 cm [37].

Keiner der insgesamt vier Patienten mit ausschließlich operativer Therapie entwickelte Metastasen. Bei den drei anderen Kombinationsformen - OP+ RTh, OP+ CTh sowie OP+ RTh+ CTh - traten jeweils zwei Metastasen auf. Bei Köhler et al. erfuhren alle Patienten mit Metastasierung zuvor die Kombination OP+ RTh. Die Indikation zur RTh wurde dabei bei allen R1 und R2 resezierten sowie allen kompartmentüberschreitenden und allen high- grade Tumoren auch nach R0- Resektion gestellt [37]. Hier kann bemerkt werden, dass trotz zusätzlicher RTh alle damit therapierten Patienten eine Fernmetastasierung im Nachuntersuchungszeitraum zeigten.

In der Literatur ist die Abhängigkeit der Prognose von der primär operativen Versorgung belegt. Hierbei kommt der Resektion des Tumors im Gesunden die größte prognostische Bedeutung zu [37]. In vorliegender Studie entwickelte der radikal operierte Patient keine Metastasen, jedoch 12,5% aller Patienten mit weiten Resektionsgrenzen.

Im eigenen Untersuchungsgut entwickelten 28,5% der Patienten (n=7) mit einem G3- Tumor jeweils zwei Metastasen, 50% der Untersuchten mit einem G2- Primärtumor ebenfalls. In der Literatur wird erwähnt, dass Liposarkome mit

geringem Grading eine hohe Inzidenz lokaler Rezidivierung, jedoch beinahe keine Neigung zur Fernmetastasierung aufweisen. Hochgradige und damit niedrig differenzierte Tumore jedoch zeigen sowohl eine hohe Inzidenz einer lokalen Rezidivierung als auch einer Fernmetastasierung [44]. Die Fernmetastasierung im eigenen Patientengut ist ausschließlich ausgehend von G2- und G3- Tumoren. Dabei handelte es sich bei jedem dieser Patienten um mehrere, zeitlich aufeinander folgende Fernmetastasen unterschiedlicher Lokalisation. Bei einer Anzahl von nur fünf Patienten mit Rezidiventwicklung unserer Studie kann allerdings nur tendenziell ein Zusammenhang zwischen hochmalignem Grading und der Metastasierungswahrscheinlichkeit gesehen werden.

4.2.7 Rezidive

Im Nachuntersuchungszeitraum von durchschnittlich 32 Monaten betrug die Lokalrezidivrate 11%. Dies erscheint relativ gering bei Werten von 22,2% [37], 17% [50] und 53% [35]. In der Studie von Fabre- Guillevin et al. 2006 [24] erscheint ebenfalls eine hohe Zahl an Lokalrezidiven (41%), wobei bei 26% davon das dedifferenzierte Liposarkom den Primärtumor darstellt. Somit wird im Vergleich zu unserer Studie in der Literatur für lokale Rezidivierung ein deutlich höherer Wert angegeben.

Literaturangaben zufolge treten über 85% aller Lokalrezidive innerhalb der ersten 24 Monate post operationem auf [42]. Trotzdem ist eine sehr späte Rezidivierung des Liposarkoms nicht selten. Bei Nijhuis et al. 2000 [46] traten noch 11% aller beobachteten Rezidive erst nach 5 Jahren auf, das späteste wurde nach 8,5 Jahren diagnostiziert. In unserer Studie erschienen die einzigen beiden Lokalrezidive nach 4 Monaten und nach 9,5 Jahren. Besonders gut differenzierte und dedifferenzierte Liposarkome neigen trotz weiter Excision zu späten lokalen Rezidiven. Eine Ursache dafür ist in der, relativ zu anderen Liposarkom- Subtypen, geringen Chemosensitivität dieser beiden Typen zu finden [35]. Warum gerade diese beiden Subtypen diese Eigenschaft zeigen, lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass bei beiden sog. Ring- und/oder Riesenmarkerchromosomen, bestehend aus Teilen des Chromosoms 12, zu finden sind, weshalb beide Formen eine Tumorfamilie bilden [40].

Die hier aufgetretenen Lokalrezidive gehen auf Primärtumore mit einer Größe von 22 bzw. 24 cm zurück. In der Studie von Köhler et al. 2003 [37] traten alle Lokalrezidive bei Patienten mit mindestens 5cm großem Tumor (T2) auf, wobei bei 66,6% der Patienten der Primärtumor sogar eine Größe > 10 cm aufwies.

Keiner der insgesamt vier Patienten mit ausschließlich operativer Therapie entwickelte Rezidive. Bei den Kombinationsformen - OP+ CTh sowie OP+ RTh+

CTh - trat jeweils 1 Lokalrezidiv auf. In der Literatur traten nach multimodaler Behandlung (Operation, RTh, CTh) keine Lokalrezidive auf [46], im eigenen Patientengut jedoch 2 Fernmetastasen und 1 Lokalrezidiv.

In der Literatur ist die Abhängigkeit der Prognose von der primär operativen Versorgung belegt. Hierbei kommt der Resektion des Tumors im Gesunden die größte prognostische Bedeutung zu [37]. In unserer Studie entwickelte der radikal operierte Patient kein Rezidiv, und nur jeweils 1 Patient (12,5%; 11%) mit weiten bzw. marginalen Resektionsgrenzen. Die relativ geringen Fallzahlen unserer Studie mit der weiten Streuung von Nachbeobachtungszeiträumen könnte ein Grund dafür sein. In der Studie von Köhler et al. 2003 [37] sind 33% der Patienten mit Lokalrezidiv zuvor einer R0- Resektion unterzogen worden.

In vorliegender Untersuchung entwickelten 12,5% der Patienten mit G1 Tumor und 100% der Patienten mit G4 Tumor jeweils ein lokales Rezidiv. In der Literatur wird erwähnt, dass hochdifferenzierte Liposarkome mit Grading G1 nicht metastasieren, sehr wohl aber zu Lokalrezidiven führen. Im Lokalrezidiv jedoch können sie eine Tumorprogression mit Dedifferenzierung zeigen und besitzen dann die Fähigkeit zur Metastasierung. Daher muss ein hochdifferenzierter Tumor ebenso vollständig wie ein niedrig differenzierter reseziert werden um dies zu vermeiden. Der Begriff der Dedifferenzierung ist insbesondere für das Chondrosarkom bekannt. Das dedifferenzierte Liposarkom charakterisiert einen malignen Fettgewebstumour mit zwei meist gut gegeneinander abgrenzbaren Tumorkomponenten: Neben einem hochdifferenzierten Liposarkomanteil findet sich ein zusätzlicher Sarkomanteil, der typischerweise keine Fettgewebisdifferenzierung aufweist. Diese 2., dedifferenzierte Sarkomkomponente entspricht in der Regel einem fibrosarkomatösen, myxofibrosarkomatösen oder MFH- artigen Tumoranteil [40].

4.2.8 Überleben

4.2.8.1 Überlebenszeit

Im Gesamtkollektiv ergibt sich für die Patienten vorliegender Studie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 77%. In der Literatur werden die 5-Jahres-Überlebensraten mit 79% [42], 83% [45], 74% [50] je nach Patientenselektion und Nachbeobachtungszeitraum unterschiedlich angegeben.

Es zeigt sich, dass beim Liposarkom der histologische Subtyp einen starken prognostischen Faktor hinsichtlich der Entwicklung von Metastasen und damit der Überlebensprognose darstellt. In der Studie von Jones et al. 2005 [35] wurde festgestellt, dass der myxoide Typ des Liposarkoms eine höhere Überlebenszeit hat verglichen mit Patienten mit gut differenziertem Tumor (119 Monate respektive 59 Monate), $p=0,005$. Diese Tatsache wird in der Studie von Moore Dalal et al. 2006 [45] bestätigt. Hier zeigt der myxoide Typ vor allem bei der 12-Jahres-Überlebensrate mit 86% deutlich höhere Zahlen als alle anderen Subtypen (78-38%). Im Gegensatz dazu ist die 5-Jahres-Überlebensrate des pleomorphen Liposarkoms mit 60% die geringste aller Subtypen [29]. Das gleiche gilt für das Grading, da es direkt mit der histologischen Typisierung in Zusammenhang steht. Ein weiterer bedeutender Faktor ist die Tumorgroße [13]. Einen großen Einfluss auf die Überlebenszeit und Prognose hat die Lokalisation im Retroperitoneum. Diese Tumore werden spät entdeckt, sind dann meist schon sehr groß und sind aufgrund der Nähe zu intraabdominellen und retroperitonealen Strukturen schwer im Gesunden zu resezierern. Die Radiotherapie mit einer ausreichend hohen Dosis ist aus demselben Grund eingeschränkt. 69% der Patienten mit retroperitonealer Lokalisation, die verstarben, litten ausschließlich an der lokalen Erkrankung bzw. der Lokalrezidivierung und zeigten keinerlei Fernmetastasierung zum Zeitpunkt des Todes [44, 46]. Nach Heslin et al. 1997 [32] liefert die komplette chirurgische Resektion die besten Chancen für eine hohe Überlebensrate. Die wichtigsten prognostischen Faktoren zusammengefasst stellen Tumorgroße, Tumortiefe, histologische Subtypisierung, Tumorigradung und der Status der Resektionsgrenzen dar [12].

4.2.8.2 Therapiekombination und Überleben

In der Literatur ergibt die extremitätenerhaltende Resektion weit im Gesunden in Kombination mit adjuvanten Therapieformen und hier insbesondere der Radiatio identische Überlebensraten wie die Amputation [42]. Im eigenen Patientengut sind nur 25% der Patienten mit operativer- und Radiotherapie verstorben. In der Studie von Jones et al. 2005 [35] verstarben 77% der mit operativer- und begleitender Chemotherapie behandelten Patienten. In der eigenen Untersuchung waren dies in dieser Therapie- Kombination alle Patienten.

4.2.9 Funktions- Score

Untersucht man den Verlauf des Enneking- Scores aller Patienten mit Liposarkom so ergibt sich eine geringe Verbesserung von 3,4% im ersten Jahr und nochmals ein Sprung von 3,3% im zweiten Jahr. Damit liegt dieser Wert allerdings schon auf dem Niveau, den z. B. Chondrosarkom- Patienten erst nach 5 Jahren erreichten. Eine Erklärung hierfür kann in der unterschiedlichen Lokalisation der beiden Sarkome und der damit verbundenen andersartigen chirurgischen Intervention liegen. Auch die Spannen nehmen ab dem zweiten Jahr deutlich ab, was zum einen durch die gute Adaptation an die Situation, zum anderen durch die geringe Anzahl an Patienten (2 Patienten nach 5 Jahren noch in der Nachsorge aufgeführt) zu erklären ist.

Die rezidivfreien Patienten haben in den ersten 2 Nachsorgejahren einen um 4,6% besseren Funktionsscore als alle Patienten. Da aufgrund nicht vorhandener Rezidive oder Metastasen keine diesbezügliche belastende Therapie im Sinne eines weiteren chirurgischen Eingriffes, mit allen eventuell folgenden Komplikationen, erfolgte, ist dieser höher angesiedelte Score nachvollziehbar und erwartungsgemäß.

4.3 Synovialsarkom

4.3.1 Epidemiologie

Das Diagnosealter umfasste eine Spannweite von 22- 80 Jahren, der Durchschnitt betrug 50 Jahre. In der Studie von Ulmer et al. 2003 [65] beträgt das durchschnittliche Erkrankungsalter 35 Jahre mit einer Spannweite von 11-75 Jahren, bei Thompson et al. 2000 [63] durchschnittlich 34 Jahre. Eine Besonderheit des Synovialsarkoms im Vergleich zu anderen Weichteilsarkomen ist der Erkrankungsgipfel im Jugendlichen- und Erwachsenenalter. Etwa 30% der Fälle treten im Alter von unter 20 Jahren auf [51]. In vorliegender Studie zeigt das Synovialsarkom zwar den jüngsten Altersdurchschnitt (50 Jahre) verglichen mit Chondro- und Liposarkom, jedoch nicht im oben beschriebenen Umfang. Hierfür kann jedoch die geringe Fallzahl eine Rolle spielen.

In der Literatur ist die Geschlechterverteilung nahezu ausgewogen [51, 65]. Dies entspricht nicht den Angaben vorliegender Studie mit einem wesentlich geringeren Anteil männlicher Patienten.

Synovialsarkome können überall im Körper auftreten, finden sich aber gehäuft im Bereich der Extremitäten wieder. Entsprechend der vorliegenden Studie mit einem Anteil von 55% sind auch in der Literatur die häufigsten Lokalisationen des Synovialsarkoms im Bereich der unteren Extremitäten zu finden. Die Angaben variieren zwischen 65-78%. Die obere Extremität ist deutlich seltener betroffen, hier liegen die Zahlen bei 16-24%. In der eigenen Untersuchung fanden sich 33% der Synovialsarkome an der oberen Extremität [11, 16, 65].

78% der Patienten vorliegender Studie wiesen einen Tumor zwischen 5 und 10 cm Größe zum Zeitpunkt der Diagnose auf. Der größte Tumor betrug 9 cm im Durchmesser. In der Studie von Ulmer et al. 2003 [65] sind 66% der untersuchten Synovialsarkome größer als 5 cm.

4.3.2 Beschwerden bei Diagnose

Bei Bergh et al. 1999 [5] konnte der Großteil der Patienten initial eine Schwellung bemerken, die bei etwas weniger als der Hälfte schmerzhaft war. Im Gegensatz dazu überwog bei vorliegender Untersuchung die Schmerzsymptomatik. Eine Schwellung wurde nur von etwa der Hälfte der Patienten bemerkt.

4.3.3 Grading

Das Grading G2 zeigte sich mit 55% am häufigsten, gefolgt von G3 (22%) und G1 (11%). Bei Bergh et al. 1999 [5] betrug der Anteil der Tumore mit geringer Differenzierung 36%. Diese waren hauptsächlich vom biphasischen Typ.

4.3.4 Therapie

In der Literatur wird eine extremitätenerhaltende Resektion, wenn möglich, angestrebt. In der vorliegenden Untersuchung gelang dies zu 89%. Bei Ulmer et al. 2003 [65] wurde in 29% der Fälle die Amputation durchgeführt, alle anderen konnten extremitätenerhaltend operiert werden. Hier wird besonders im Kindes- und Jugendalter die Indikation für eine radikale oder nicht extremitätenerhaltende Resektion, basierend auf den multimodalen Therapiestudien bei Non- Rhabdomyosarkomen, sehr kritisch gesehen. Andere Autoren dagegen sehen in einer radikalen Tumorsektion die einzige Möglichkeit einer lokoregionären Tumorkontrolle, auch unter der Berücksichtigung der Tatsache, dass aufgrund der häufig distalen Tumorlokalisation eine extremitätenerhaltende radikale Resektion nicht möglich ist [36]. Wright et al. [68] berichteten 1982 über eine Amputationsrate von 52%. In jüngeren Veröffentlichungen zeigt sich allerdings ein tendenzieller Rückgang dieses hohen Anteils an Amputationen. Die Autoren begründen diesen Rückgang vor allem mit einer verbesserten chirurgischen Technik. Die eigene Amputationsrate beträgt 11%.

In vorliegender Studie kam eine Radiotherapie zu 78% zum Einsatz, davon zu 55% in adjuvanter und zu 22% in neoadjuvanter Form. Bei der Untersuchung von Ulmer et al. wurden ca. 25% der Patienten einer adjuvanten Radiotherapie unterzogen [65], wie auch die große Mehrheit der kurativ operierten und nicht metastasierten Patienten bei Campbell et al. 2004 [11]. In der Studie von Bergh et al. 1999 [5] konnte ebenso wie in der eigenen Studie der Wert einer prä- oder postoperativen Radiotherapie nicht mit Bestimmtheit festgelegt werden, da auch dort die Zahl der Patienten begrenzt und nicht repräsentativ war. Bei Thompson et al. 2000 [63] wurde die Radiotherapie perioperativ bei denjenigen Patienten eingesetzt, deren Resektionsgrenzen undefiniert oder nicht weit genug waren, so dass eine Entfernung des Tumors im Gesunden nicht sicher gewährleistet werden konnte.

Bei einem einzigen Patienten vorliegender Untersuchung (11%; n=9) wurde eine neoadjuvante Chemotherapie- im Rahmen einer Studie (HD- VIC)- durchgeführt. In diesem Fall folgte im Anschluss die Strahlentherapie mit anschließender Tumorresektion und nachfolgender Prothesenimplantation. In der Literatur erfolgt die chemotherapeutische Vorbehandlung bei denjenigen Patienten mit einem nicht funktions- oder extremitätenerhaltend zu resezierenden Tumor und proximaler Lokalisation bzw. bei synchron metastasiertem Tumor. Dies betraf 22% der Erkrankten [65].

Die adjuvante Chemotherapie erfolgte in insgesamt drei Fällen (33,3%) und dabei immer im Zusammenhang mit einer Radiotherapie. Im ersten Fall nach der Bestrahlung im Rahmen einer palliativen Therapie (11%), im zweiten Fall vor und nach Bestrahlung (11%) und im dritten Fall zeitlich vor der Radiatio (11%). In der Literatur wurden 20% der Patienten mit einer alleinigen adjuvanten systemischen Chemotherapie behandelt, 10% in Zusammenhang mit einer Radiotherapie [65]. Wenn man der Frage nach dem Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie nachgeht, so lässt sich feststellen, dass die metastasenfremie 5- Jahres- Überlebensrate zwar steigt, jedoch das Gesamtüberleben nicht verbessert wird [58]. Bei Kindern und jungen Erwachsenen scheint eine adjuvante Chemotherapie erfolgreicher zu sein. So

konnten Brecht et al. 2006 [7] zu dem Ergebnis gelangen, dass 60% der behandelten Kinder auf die Chemotherapie ansprechen im Gegensatz zu nur 40% der Erwachsenen. Bei Ferrari et al. 2004 [25] waren 76%, der einer Chemotherapie unterzogenen Patienten jünger als 16 Jahre.

In 44% (n=9) der Fälle kam eine Kombination aus OP, CTh und RTh zum Einsatz, davon einmal neoadjuvante und dreimal adjuvante Radiochemotherapie. Bei 33% Patienten erfolgte OP und RTh, davon einmal neoadjuvant und zweimal adjuvant. Somit erhielten 22% die prächirurgische und 55% die postchirurgische Therapieform. Nur 22% der Untersuchten wurden ausschließlich chirurgisch therapiert.

Amputationen werden meist bei distaler Tumormanifestation ohne weitere chirurgische Alternativen angewandt. In dem einzigen Fall einer Amputation in vorliegender Studie war das Synovialsarkom im Bereich der medialen Fußsohle lokalisiert und maß im Durchmesser 5 cm. Hier erfolgte die Amputation des Unterschenkels. Die Patientin war zum Zeitpunkt dieser Operation 68 Jahre alt. In der Literatur sind Amputationen eher bei Tumorgrößen über 5 cm zu beobachten [65].

Postoperative Komplikationen traten in vorliegender Studie nicht in Erscheinung. In der Literatur sind bei 5% der Patienten postoperative Komplikationen beschrieben. Es handelte sich hierbei um die gestörte Einheilung eines Hauttransplantates und die Ausbildung einer Lymphfistel. Zu Wundinfektionen kam es nicht [65].

4.3.5 Resektionsgrenzen

Mit 56% überwiegt bei den Patienten dieser Studie die weite, extremitätenerhaltende Resektion. Keiner dieser Patienten entwickelte Rezidive oder Metastasen. Auch in der Untersuchung von Ulmer et al. 2003 [55] konnten 65,5% der primär extremitätenerhaltend operierten Patienten mit einer weiten Resektion behandelt werden. Die Qualität des den Tumor umgebenden Gewebes spielt bei der Definition von „Weit im Gesunden“, zusätzlich zu den empfohlenen Sicherheitsabständen von 5 cm zur Seite und 2 cm in die Tiefe, eine erwähnenswerte Rolle. So ist Fettgewebe eine schwache Barriere gegen eine tumoröse Ausbreitung, so dass mehrere Zentimeter notwendig sind, um für eine weite Resektion zu sorgen. Im Gegensatz dazu gilt Faszien- und Fasziengewebe als gute Tumorbarriere [17].

4.3.6 Metastasen

Nur eine Patientin zeigte bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Metastasierung. Diese wurde zwar operativ entfernt und bestrahlt, jedoch entwickelten sich zwei weitere Fernmetastasen u. a. in der Lunge, so dass eine palliative Chemotherapie durchgeführt wurde. In der Literatur sind 10- 17% der Patienten von Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betroffen [63, 65]. Bei Thompson et al. 2000 [63] verstarben alle diese Patienten, wie auch in vorliegender Studie, an ihrem Tumorleiden.

In der hier untersuchten Population entwickelte eine Patientin (11%, n=9) im Nachuntersuchungszeitraum von durchschnittlich 31 Monaten insgesamt zwei Fernmetastasen. Diese Patientin litt allerdings schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an Lymphknotenmetastasen (vgl. 4.3.6.1). Die primär nicht metastasierten anderen acht Patienten entwickelten keinerlei Rezidivierung. In der Literatur sind Fernmetastasierungsraten von 20% bis 54% von primär nicht metastasierten Patienten dokumentiert [5, 58, 65].

Lymphogene Metastasierung wird im Vergleich zum hämatogenen Metastasierungsweg selten beobachtet [65]. Hauptsächlich die Lungen werden von Fernmetastasen befallen [5]. Bei dem betroffenen Patienten vorliegender Studie trat einerseits eine pulmonale Metastasierung auf, jedoch auch die eher unwahrscheinliche lymphogene Metastasierung mit befallenen Leistenlymphknoten.

Fernmetastasen traten in der untersuchten Population bei einem Patienten nach drei Monaten in den nicht lokoregionären Lymphknoten und nach zehn Monaten in der Lunge auf. Der Nachuntersuchungszeitraum betrug elf Monate. In der Literatur sind in einem vergleichbaren Nachuntersuchungszeitraum von durchschnittlich 30 Monaten bei 20% der primär nicht metastasierten Patienten Metastasen festgestellt worden [65]. In einem größeren Nachuntersuchungszeitraum von bis zu 11 Jahren erhöht sich diese Zahl auf 33-39% [58]. Ein später Rückfall ist beim Synovialsarkom nicht ungewöhnlich [63].

Der Primärtumor in der vorliegenden Studie, von dem eine spätere Metastasierung ausging, war 6 cm groß. Da allerdings zu diesem Zeitpunkt schon Fernmetastasen existierten, lässt sich eine Verbindung zwischen Tumorgröße und Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung nicht nachweisen. Fest steht, dass die Tumorgröße an sich einen bestimmenden Faktor für die Entwicklung von Metastasen darstellt, und darüber hinaus in logischer Konsequenz ein starker Prognosefaktor für das Überleben ist. So haben Patienten mit einem Primärtumor größer 10 cm im Durchmesser eine deutlich schlechtere Prognose als Patienten, deren Tumor kleiner als 5 cm im Durchmesser misst [7, 63].

Bei der Patientin mit Fernmetastasierung bestand die Therapie zuerst in einer radikalen Resektion des Primärtumors. Nach Feststellung der Lymphknotenmetastasen erfolgte eine Ausräumung mit Radiotherapie. Nach Kenntnis der pulmonalen Metastasierung wurde palliativ eine Chemotherapie durchgeführt. Ulmer et al. 2003 [65] konnten feststellen, dass 26% der neoadjuvant vorbehandelten Patienten Fernmetastasen entwickelten, aber nur 9% der rein primär operativ behandelten Patienten. Dies lässt sich dadurch erklären, dass hier nur Patienten mit fortgeschrittenem Tumor oder synchroner Metastasierung überhaupt einer neoadjuvanten Therapie unterzogen wurden, d.h. per se eine wesentlich schlechtere Langzeitprognose zu erwarten gewesen wäre.

Ein mikroskopisch nicht im Gesunden (R1) entfernter Tumor ist ein ungünstiger Prognosefaktor [57]. Bei der primär metastasierten Patientin waren die Resektionsgrenzen nach Enneking radikal, was jedoch nicht verhinderte, dass noch zwei weitere Metastasen im Nachuntersuchungszeitraum auftraten.

Ausschließlich von einem G2- Tumor ausgehend entwickelten sich in der untersuchten Population zwei Metastasen. Campbell et al. 2004 [11] berichten, dass ein starker Zusammenhang bestünde zwischen der Entwicklung von Metastasen und dem Grad des Tumors. Auch in der Studie über das hochgradige Synovialsarkom von Spurrell et al. 2005 [61] traten ausgehend von G2- und G3- Tumoren immerhin 85% Fernmetastasen auf.

4.3.7. Rezidive

Raten von lokaler Rezidivierung schwanken zwischen 6% [65] und 31% [5]. In vorliegender Untersuchung beträgt die Rate der Lokalrezidive 0%. Skytting et al. 1999 [58] konnten feststellen, dass Patienten, die Lokalrezidive entwickeln, ein größeres Risiko haben im Verlauf zusätzlich an Fernmetastasen zu erkranken.

In der Literatur sind in einem Nachuntersuchungszeitraum von durchschnittlich 30 Monaten bei 5% der primär nicht metastasierten Patienten Rezidive festgestellt worden [65]. Andere Quellen sprechen von 20,5% lokaler Rezidivierung innerhalb von durchschnittlich 40 Monaten. Ein später Rückfall ist beim Synovialsarkom nicht ungewöhnlich [63].

In der Studie von Ulmer et al. 2003 [65] kommt eine lokale Rezidivierung mit 7% ausschließlich bei extremitätenerhaltend operierten Patienten vor. Diese Zahl ist im Vergleich zu anderen Studien als eher niedrig einzustufen, bei denen Werte von 10-30% zu finden sind. Bei nicht extremitätenerhaltend zu resezierendem Tumor und bei bereits metastasierter Erkrankung wurde vorbehandelt (CTh). Diese vorbehandelten Patienten zeigten dabei gegenüber den primär nur operierten Patienten eine geringfügig niedrigere Rezidivrate. (4% vs. 8%). Dies ist insofern interessant, als dass die vorbehandelte Patientengruppe prognostisch schlechter einzustufen ist. Dennoch fällt hier die lokale Rezidivrate geringer aus, was wiederum einen Hinweis auf den Wert einer neoadjuvanten Therapie des Synovialsarkoms gibt [51, 58, 60, 61, 65].

Der Einfluss der erreichten Resektionsgrenze bei der initialen operativen Therapie auf die Rate der lokalen Rezidivierung ist unbestritten [11, 63]. So beträgt die Rezidivierung in der Studie von Bergh et al. 1999 [5] bei vorangehender operativer Tumorentfernung mit intraläsionalen oder marginalen Resektionsgrenzen 71%. In vorliegender Studie traten keine Rezidive, sondern ausschließlich Fernmetastasen in Erscheinung, wobei die erreichte chirurgische Grenze als radikal einzustufen war.

Über einen Zusammenhang zwischen dem Grading des Primärtumors und der Anzahl der Rezidive kann, der Studie über das hochgradige Synovialsarkom von Spurrell et al. 2005 [61] zufolge, eine 41%-igen lokalen Rezidivierung bei G2- und G3- Tumoren beobachtet werden.

4.3.8 Überleben

4.3.8.1 Überlebenszeit

Die Langzeitprognose des synovialen Sarkoms wird allgemein als sehr ungünstig eingeschätzt, die 5- Jahres- Überlebensraten schwanken zwischen 50 und 75% [5, 16, 43, 58, 60, 68]. Für die untersuchten Patienten der vorliegenden Studie ergibt sich eine 5- Jahres- Überlebensrate von 88%. Insgesamt verstarb ein Patient aufgrund seines fortgeschrittenen Tumorleidens im Nachuntersuchungszeitraum.

Histologische Subtypen haben einer Studie von Coindre et al. 2001 [13] zufolge keinen signifikanten Einfluss auf das metastasenfrem Überleben. Das histologische Grading ist hier der bedeutendste Faktor zur Entwicklung von Metastasen. Dennoch ergänzen sich beide Faktoren und sollen auch in Kombination betrachtet werden. Erst 1999 konnte in multivariaten Analysen gezeigt werden, dass die niedrige Differenzierung der Synovialsarkome unabhängig vom histologischen Subtyp den aussagekräftigsten Prognosefaktor überhaupt darstellt [5]. Es konnte belegt werden, dass ein junges Erkrankungsalter mit einer längeren Überlebensrate und längerer Metastasenfreiheit in Zusammenhang steht [58, 68]. Dies mag unter anderem an der Tatsache liegen, dass Kinder und junge Erwachsene deutlich besser auf die Chemotherapie ansprechen [7]. Ferrari et al. 2004 [25] konnten feststellen, dass der Nutzen einer Chemotherapie, zusätzlich zur chirurgischen Entfernung, bezogen auf die Überlebensrate bei jungen Erwachsenen ab 17 Jahren am größten ist.

In der hier vorliegenden Studie lässt sich eine vergleichsweise hohe 5- Jahres- Überlebensrate von 88% nachweisen. Entsprechend niedrig ist die Fernmetastasierungsrate von 11%. Beim Synovialsarkom ist die späte Metastasierung gut bekannt. Die 10- Jahres- Überlebensraten fallen daher auf 30-50% [5, 16, 58, 63, 68].

Laut Literaturangaben konnten unabhängige ungünstige Prognosefaktoren für Synovialsarkompatienten herausgearbeitet werden. So führt ein großer Tumor

eher zu einem Lokalrezidiv als ein kleiner. Für die Entwicklung von Fernmetastasen spricht ein hohes Patientenalter, ein niedrig differenzierter Tumor und Tumornekrose. Das Risiko an einem Synovialsarkom zu versterben steigt mit hohem Patientenalter, niedrig differenziertem Tumor und großem Primärtumor. So lassen sich für das generell als hochmaligne angesehene Synovialsarkom dennoch Patientengruppen mit unterschiedlich hohem Risikofaktor ermitteln. Ein niedriges Risiko bzw. eine bessere Prognose insgesamt haben junge Patienten mit kleinen und gut differenzierten Tumoren. Die Überlebensrate liegt hier bei 88%. In der sogenannten Hochrisikogruppe werden Patienten über 25 Jahre mit niedrig differenzierten Tumoren über 5 cm im Durchmesser zusammengefasst. Die Überlebensrate beträgt hier nur 18% [5]. Thompson et al. 2000 [63] konnten einen Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und der Prognose herausarbeiten. Je größer der Primärtumor, der bei einem bei Erstdiagnose metastasenfremden Untersuchten ist, desto schlechter ist die Überlebensrate. Sie beträgt bei Tumoren größer als 10 cm nur noch 20% innerhalb einer Nachuntersuchungszeit von Minimum vier Jahren. Die 10-Jahres-Überlebensrate bei Deshmukh et al. 2004 [16] beträgt sogar nur noch 8% für diese Patientengruppe. In der vorliegenden Untersuchung lag diese unverändert zur 5-Jahres-Überlebensrate bei 88%, da im Zeitraum von 5-10 Jahren keine Kenntnis über das Versterben von weiteren Patienten vorhanden war. Sicher überlebend nach 10 Jahren war jedoch nur 1 Patient, da von den anderen Patienten kein so ausgedehntes Follow-Up vorhanden war.

4.3.8.2 Therapiekombination und Überleben

Besonders bei Tumoren über 10 cm im Durchmesser ist die Prognose mit der konventionellen operativen Therapie schlecht. Daher wird in der Literatur angeregt, besonders bei diesen Patienten den Nutzen einer neoadjuvanten und oder adjuvanten Therapie stärker zu untersuchen [63]. Gefordert wird auch ein aggressiveres chirurgisches Vorgehen und den Einsatz von Radio- und Chemotherapie schon bei Patienten mit Tumoren größer 5 cm [16]. Die Chemotherapie mit einer Response-Rate von 58,6% verbessert besonders bei fortgeschrittener Erkrankung die Lebenserwartung [61]. Eine Resektion mikroskopisch nicht im Gesunden (R1) [57] und eine primäre Resektion außerhalb eines Referenzzentrums [5] scheinen mit einer verschlechterten Prognose in Zusammenhang zu stehen. Campbell et al. 2004 [11] konnten in ihrer Studie keine Verbindung zwischen der Art der Behandlung und dem allgemeinen Überleben feststellen. Die Fallzahl war mit 25 Untersuchten gering, und alle Patienten wurden von ein und demselben Chirurgen operiert. In unserer Studie ist nur ein Synovialsarkompatient bekannt, der an der Tumorerkrankung verstorben ist. Dieser hatte schon bei Erstdiagnose Fernmetastasen, was erklärt, dass er sowohl operativ-, als auch mit Radio- und Chemotherapie behandelt wurde. Ob und wie sich die Art der Therapiekombination auf das Überleben von primär nicht metastasierten Patienten auswirkt, bleibt in unserer Studie offen.

4.3.9 Funktions- Score

Betrachtet man die ermittelten Funktionsscores aller Patienten in Lauf der Jahre, so fällt der große Sprung von 22% innerhalb des ersten Nachsorgejahres auf. Verglichen mit Chondro- und Liposarkom ist hier die Verbesserung am deutlichsten erkennbar. Auch die Spannweite verringert sich deutlich innerhalb dieses Zeitraumes. Diese Verbesserung des Scores ist unter anderem durch den Wegfall der Patienten mit besonders schlechten Werten aus der Nachsorge zu erklären.

Die rezidivfreien Patienten haben einen im Vergleich 4,9% höheren Ausgangswert sowie einen um 8,4% höheren Score der letzten Nachsorge. Damit geht es dieser Patientengruppe besser, obwohl die restlichen Werte mit denen aller Patienten übereinstimmen. Ein 5- und 10- jähriges Nachsorgeintervall konnten nur bei einem Patienten dokumentiert werden.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Therapie, Überlebensraten und postoperativer Funktionalität von Patienten mit Chondro-, Lipo- oder Synovialsarkom. Daten von insgesamt 47 Patienten, die im Zeitraum von Januar 1995- Dezember 2004 in der Abteilung für Orthopädie der Universität Tübingen behandelt wurden, konnten retrospektiv ausgewertet werden. In diesen zehn Jahren konnten 20 Chondrosarkom-, 18 Liposarkom- und neun Synovialsarkompatienten erfasst werden. Die Datenerhebung erfolgte aus den Krankenakten, der Pathologiebefund wurde für die Aufnahme in die Studie zugrunde gelegt.

Bei der Diagnose des Chondrosarkoms waren die Patienten im Durchschnitt 56 Jahre alt und zu 50% (n=20) männlich. Der Tumor war zu 78% größer als fünf cm und 80% der Patienten hatten Schmerzen. Die meisten Patienten wurden ausschließlich operativ therapiert (85%), Komplikationen traten dabei bei neun Patienten (53%; n=9) auf. Die meisten Rezidive entwickelten sich bei den Therapieformen OP+RTh (200%). Bei der alleinigen RTh traten die meisten Metastasen auf (200%). Die Überlebensrate betrug 95%. Die Sterberate war bei Therapie mit OP+RT+C mit 100% am höchsten. Bei Betrachtung aller Patienten wiesen diese eine Steigerung des Funktions- Scores um 23,3% innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre auf. Die Gruppe der rezidivfreien Patienten erreichte eine Erhöhung der Werte um 20,4%.

Zum Zeitpunkt der Diagnose des Liposarkoms waren die Patienten im Durchschnitt 54,4 Jahre alt, der Anteil der Männer betrug 72% (n=18). Der Tumor war zu 89% größer als 5 cm, das Hauptsymptom war mit 94% die Schwellung. Die größte Patientengruppe wurde mit der Kombination OP+RT therapiert (44,4%), hier traten keine postoperativen Komplikationen auf. Bei OP+RT+C und nur OP kam es in je 25% der Fälle zu Komplikationen. Die größte Anzahl an Rezidiven entwickelten sich bei der Therapieform OP+CTh (50%). Die meisten Metastasen entwickelten sich bei der Therapiekombination OP+CTh mit 100% (n=2). Die Überlebensrate betrug 75%, die meisten

Todesfälle waren bei der Therapie mit OP+CTh feststellbar (100%). Der funktionelle Aspekt zeigte eine Steigerung von 18,4% nach fünf Jahren bei allen Patienten, bei den rezidivfreien Patienten lag diese bei 8,1%.

Der Patient mit Synovialsarkom war bei der Diagnose durchschnittlich 50 Jahre alt und zu 33,3% (n=9) männlich. Der Tumor war zu 79% größer als 5 cm, Schmerzen bestanden bei 66,6% der Patienten. Die größte Patientengruppe findet sich bei der Therapie mit OP+RTh+CTh (44,4%), zu postoperativen Komplikationen kam es nicht. Zur Metastasierung kam es bei OP+RTh+CTh (50%). Die Überlebensrate lag bei 82%, die Sterberate war mit 25% in der Gruppe OP+RTh+CTh am höchsten. Der Funktions- Score aller Patienten zeigte eine Verbesserung von 13,7% innerhalb von fünf Jahren, der der Rezidivfreien erhöhte sich um 8,8%.

Die Prognose der Weichteilsarkome hat sich in den letzten Jahren durch die Verbesserung der OP- Technik und die Möglichkeiten adjuvanter und neoadjuvanter Therapiestrategien verbessert. Die optimale Behandlung im Sinne eines multimodalen Therapiekonzeptes kann jedoch nur in entsprechenden Kompetenzzentren gewährleistet sein. In dieses Therapiekonzept sollten die Optimierung der postoperativen körperlichen Funktionen sowie das Anstreben einer möglichst hohen Lebensqualität mit einfließen. Weitere objektivierbare Untersuchungen bezüglich dieser Parameter erscheinen daher besonders erstrebenswert.

6. Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1 Verteilung der Patienten mit Chondrosarkom von 1995- 2004	21
Abbildung.2 Chondrosarkom Altersverteilung	22
Abbildung 3 Chondrosarkom- Lokalisation der Primärtumore	23
Abbildung 4 C.- Größe der Tumore zum Zeitpunkt der Diagnose	24
Abbildung 5 Chondrosarkom- Symptome bei Krankheitsbeginn	25
Abbildung 6 Chondrosarkom- Verteilung des Gratings	26
Abbildung 7 Chondrosarkom- Chirurgische Therapie des Primärtumors	27
Abbildung 8 Chondrosarkom- angewandte Therapie- Kombinationen	29
Abbildung 9 Chondrosarkom- Komplikationen nach Primärtumorentfernung	31
Abbildung 10 Chondrosarkom- erzielte Resektionsgrenzen	32
Abbildung 11 Rz. und Mt. in Abhängigkeit von der PrimärtumorgroÙe	35
Abbildung 12 Rezidive in Abhängigkeit von der Therapie- Kombination	36
Abbildung 13 Metastasen in Abhängigkeit von der Therapie- Kombination	37
Abbildung 14 Chondrosarkom- Therapiekombinationen und Überleben	40
Abbildung 15 Überlebenskurven von Chondro- ,Lipo- und Synovialsarkom	41
Abbildung 16: Funktionsscore bei allen Patienten mit Chondrosarkom	42
Abbildung 17 Funktionsscore bei allen Patienten mit rezidivfreiem C.	43
Abbildung 18 Verteilung der Patienten mit Liposarkom von 1995- 2004	44
Abbildung 19 Liposarkom- Altersverteilung	45
Abbildung 20 Liposarkom- Lokalisation der Primärtumore	46
Abbildung 21 Liposarkom- Größe der Tumore zum Zeitpunkt der Diagnose	47
Abbildung 22 Liposarkom- Symptome bei Krankheitsbeginn	48
Abbildung 23 Liposarkom- Verteilung des Gratings	49
Abbildung 24 Liposarkom- Chirurgische Therapie des Primärtumors	50
Abbildung 25 Liposarkom- angewandte Therapie- Kombinationen	53
Abbildung 26 Liposarkom- OP-Verfahren und Lokalisation	54

Abbildung 27 Liposarkom- erzielte Resektionsgrenzen	56
Abbildung 28 Rz. und Mt. in Abhängigkeit von der Primärtumorgröße	60
Abbildung 29 Metastasen in Abhängigkeit von der Therapie- Kombination	61
Abbildung 30 Liposarkom- Therapiekombinationen und Überleben	64
Abbildung 31 Funktionsscore bei allen Patienten mit Liposarkom	66
Abbildung 32 Funktionsscore bei allen Patienten mit rezidivfreiem L.	67
Abbildung 33 Verteilung der Patienten mit Synovialsarkom von 1995- 2004	68
Abbildung 34 Synovialsarkom- Altersverteilung	69
Abbildung 35 Synovialsarkom- Lokalisation der Primärtumore	70
Abbildung 36 Größe der Tumore zum Zeitpunkt der Diagnose	71
Abbildung 37 Synovialsarkom- Symptome bei Krankheitsbeginn	72
Abbildung 38 Synovialsarkom- Verteilung des Gradings	73
Abbildung 39 Synovialsarkom- Chirurgische Therapie des Primärtumors	74
Abbildung 40 Synovialsarkom- angewandte Therapie- Kombinationen	76
Abbildung 41 Synovialsarkom- OP-Verfahren und Lokalisation	77
Abbildung 42 Synovialsarkom- erzielte Resektionsgrenzen	78
Abbildung 43 Synovialsarkom- Therapiekombinationen und Überleben	82
Abbildung 44 Funktionsscore bei allen Patienten mit Synovialsarkom	84
Abbildung 45 Funktionsscore von Patienten mit rezidivfreiem S.	85
Tabelle 1 Chondrosarkom- OP-Verfahren und Lokalisation	30
Tabelle 2 Rezidive und Metastasen bei C.- Patienten	33
Tabelle 3 C.- Überlebenszeiten ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose	39
Tabelle 4 Rezidive und Metastasen bei Liposarkom- Patienten	58
Tabelle 5 Überlebenszeiten der einzelnen Pt. ab dem Zeitpunkt der Diagnose	63
Tabelle 6 Überlebenszeiten der einzelnen Pt. ab dem Zeitpunkt der Diagnose	81

7. Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent (von hundert)
z. B.	zum Beispiel
d.h.	das heißt
OP	Operation
RTh	Radiotherapie
CTh	Chemotherapie
Gy	Gray (Strahendosis)
C	Chondrosarkom
L	Liposarkom
S	Synovialsarkom
cm	centimeter
Gx	Grading nicht bestimmbar
vs.	versus
bzw.	beziehungsweise
sog.	sogenannt
MUTARS	modulares universelles Tumor- und Revisionsystem
QoQ- C30	Quality of life Questionnaire
Pt.	Patienten
Rz.	Rezidive
Mt.	Metastase
ED	Erstdiagnose
e.g.	exempli gracia
vgl.	vergleiche

8. Literaturverzeichnis

1. Adler C-P., Knochenkrankheiten, Thieme: 14:346
2. Assenmacher S., Voggenreiter G., Schütte HJ., Nast- Kolb D. (1999): Maligne Knochentumoren. Unfallchirurg 102: 716-732
3. Barwick W.J. Goldberg J.A., Scully S.P., Harelson J.M. (1992): Vascularized tissue transfer for closure of irradiated wounds after soft tissue sarcoma resection. Ann. Surg. November 216 (5): 591-595
4. Bauer H.C.F., Brosjö O., Kreieberg A., Lindholm J. (1995): Low Risk of recurrence of enchondroma and low- grade chondrosarcoma in extremities. 80 patients followed for 2-25 years. Acta Orthop Scand 66: 283-288
5. Bergh P., Meis-Kindblom J., Gherlinzoni F., Berlin Ö., Bacchini P., Bertoni F., Gunterberg B., Kindblom L.-G. (1999): Synovial Sarcoma: Identification of low and high risk groups. Cancer June 15, 85 (12): 2596-2607
6. Boyle P (1997): Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: a review including the Recommendations of European Cancer Experts Consensus Meeting, Helsinki, October 1996. Lung Cancer 17: 1-60
7. Brecht I.B., Ferrari A., Int-Veen C., Schuck A., Mattke A.C., Casanova M., Bisogno G., Modesto C., Koscielniak E., Treuner J. (2006): Grossly- resected synovial sarcoma treated by the german and italian pediatric soft tissue sarcoma cooperative groups: Discussion on the role of adjuvant therapies. Pediatr Blood Cancer 46: 11-17
8. Bruns J., Elbracht M., Niggemeyer O. (2001): Chondrosarcoma of bone: An oncological and functional follow-up study. Annals of Oncology 12: 859-864
9. Bruns J., Fiedler W., Werner M., Delling G. (2005): Dedifferentiated chondrosarcoma- a fatal disease. J Cancer Res Clin Oncol 131: 333-339
10. Campanacci M. (1990): Chondrosarcomas. In Campanacci M. (ed). Bone and soft tissue tumors. New York, Springer Verlag: 265-338
11. Campbell C., Gallagher J., Dickinson I. (2004): Synovial sarcoma-towards a simplified approach to prognosis. ANZ J Surg 74: 727-731
12. Chang H.R., Gaynor J., Tan C., Hajdu S.I., Brennan M. (1990): Multifactorial Analysis of Survival in Primary Extremity Liposarcoma. World Journal of Surgery 14: 610-618
13. Coindre J.-M., Terrier P., Guillou L., Le Doussal V., Collin F., Ranchere D., Sastre X., Vilain M.-O., Bonichon F., Binh Bui N. (2001): Predictive Value of Grade for Metastasis Development in the Main Histologic Types of Adult Soft Tissue Sarcomas. Cancer May 15, 91 (10): 1915-1926

14. Dahlin D.C. (1978): Chondrosarcoma (Primary, Secondary, Dedifferentiated and Clear cell). In Dahlin D.C. (ed). Bone Tumors: General aspects and data on 6221 cases. Springfield, IL, C.C. Thomas: 190-225
15. Dahlin D.C., Coventry M. (1967): Osteogenic sarcoma: a study of 600 cases. J Bone Joint Surg Am 49: 101-110
16. Deshmukh R., Mankin H.J., Singer S. (2004): Synovial Sarcoma: The Importance of Size and Location for Survival. Clin Orthop Feb 419: 155-161
17. Dickinson J.C., Battistuta D., Thompson B., Strobel N. (2003): surgical margin and its influence on survival in soft tissue sarcoma. J Bone Joint Surg British Volume, Vol 86-B, Issue SUPP_IV/486
18. Eilber F. C., Eilber F. R., Eckardt J., Rosen G., Riedel E., Maki R. G., Brennan M., Singer S. (2004): The Impact of Chemotherapy on the Survival of Patients with High- grade Primary Extremity Liposarcoma. Annals of Surgery 240 (4): 686-697
19. Enneking WF (1987a): A system of staging musculoskeletal neoplasms. Bailliere`s Clin Oncology 1: 97- 110
20. Enneking WF (1987b): Modification of the system for functional evaluation in the surgical management of musculoskeletal tumors. In: Enneking WF, ed. Limb salvage in musculoskeletal oncology. New York: Churchill Livingstone: 626-639
21. Enzinger F.M., Winslow D.J. (1962): Liposarcoma: A Study of 103 Cases. Virchows Arch. Path. Anat. 335: 367-388
22. Eriksson A.I., Schiller A., Mankin H.J. (1980): The management of chondrosarcoma of bone. Clin Orthop 153:44-66
23. Etchebehere M., de Camargo O.P., Tesco di Croci A., Oliveira C.R., Baptista A.M. (2005): Relationship between surgical procedure and Outcome for Patients with Grade I Chondrosarcomas. Clinics 60 (2): 121-126
24. Fabre- Guillevin E., Coindre J.-M., de Saint Aubain Somerhausen N., Bonichon F., Stoeckle E., Binh Bui N. (2006): Retroperitoneal Liposarcomas: Follow- Up Analysis de Dedifferentiation After Clinicopathologic Reexamination of 86 Liposarcomas and Malignant Fibrous Histiocytomas. Cancer June 15, 106 (12): 2725- 2733
25. Ferrari A., Gronchi A., Casanova M., Meazza C., Gandola L., Collini P.,Lozza L., Bertulli R., Olmi P., Casali P.G. (2004): Synovial Sarcoma: A Retrospective Analysis of 271 Patients of all Ages Treated at a Single Institution. Cancer Aug 1, 101 (3): 627-634
26. Fletcher CMD., Unni KK., Mertens F., (eds) (2002): World Health Organisation. Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. IARC Press, Lyon

27. Frassica F.J., Unni K.K., Beabout J.W., Sim F.H. (1986): Dedifferentiated chondrosarcoma. *J Bone Joint Surg* 68A: 1197-1205
28. Fritz A., Percy C., Jack A., Shanmugaratnam K., Sobin L., Parkin D.M., Whelan S. (2000/1): International classification of diseases for oncology (ICD-O), 3rd edn. WHO, Geneva
29. Gebhard S., Coindre J.-M., Michels J.-J., Terrier P., Bertrand G., Trassard M., Taylor S., Chateau M.-C., Marques B., Picot V., Guillou L. (2002): Pleomorphic Liposarcoma: Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Follow-up Analysis of 63 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology* 26 (5): 601-616
30. Gitelis S., Bertoni F., Picci P., Campanacci M. (1981): Chondrosarcoma of Bone. The experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Bone Joint Surg Am* 63: 1248-1257
31. Hermanek P, Wittekind C (1994): The pathologist and the residual tumor (R) classification. *Pathol Res Pract* 190: 115-123
32. Heslin M.J., Lewis J.J., Nadler E., Newman E., Woodruff J.M., Casper E.S., Leung D., Brennan M. (1997): Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management. *Journal of Clinical Oncology* 15: 2832-2839
33. Hoekstra H.J., Szabo B.G. (1998): Internal hemipelvectomy with intraoperative and external beam radiotherapy in the limb-sparing treatment of a pelvic girdle chondrosarcoma. *Arch Orthop Trauma Surg* 117: 408-410
34. Issels RD. Manual Knochentumore und Weichteilsarkome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Hrsg. Tumorzentrum München. W. Zuckschwerdt Verlag 4. Auflage 2004
35. Jones R. L., Fisher C., Al-Muderis O., Judson I. R. (2005): Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy. *European Journal of Cancer* 41: 2853-2860
36. Karakousis C., Driskoll D. (1999): Treatment and local control of primary extremity soft tissue sarcomas. *J Surg Oncol* 71: 155-161
37. Köhler T., Ziegler J., Hanisch U., Thielemann F., Baretton G., Günther K.-G. (2003): Mittelfristige Behandlungsergebnisse nach Therapie von Liposarkomen im Extremitätenbereich. *Z Orthop* 141: 684-689
38. Köveker G., Böhm P., Bokemeyer C., Budach W., Einsele H., Hoffmann W., Laniado M., Loichat-Makowiec J., Maurer F., Müller-Schauenburg W., Pressler H., Sökler M. (1998): Weichgewebs- und Knochensarkome bei Erwachsenen. Interdisziplinäres Tumorzentrum Eberhard-Karls-Universität Tübingen: 27-28

39. Koswig S., Budach V. (2002): Stellung der Strahlentherapie in der Behandlung der Knochentumoren. *Chirurg* 73: 1174-1180
40. Kuhnen C., Lehnhardt M., Steinau H.U., Müller K.-M. (2004): Liposarkome. Aspekte zur Pathomorphologie- eine Analyse von 209 Tumoren. *Chirurg* 75: 1151-1158
41. Lee F.Y., Mankin H.J., Fondren G., Gebhardt M.C., Springfield D.S., Rosenberg A.E., Jennings L.C. (1999): Chondrosarcoma of bone: An Assessment of Outcome. *J Bone Joint Surg Am* 81: 326-338
42. Lehnhardt M., Kuhnen C., Drücke D. Homann H.-H., Joneidi Jafari H., Steinau H.-U. (2004): Liposarkome der Extremitäten. Aktuelle Aspekte zur chirurgischen Therapie- Eine Analyse von 167 Patienten. *Chirurg* 75: 1182-1190
43. Lewis J.J., Antonescu C.R., Leung D.H. (2000): Synovial Sarcoma. A multivariate analysis of prognostic factors in 112 patients with primary localized tumors of the extremity. *J Clin Oncol* 18: 2087-2094
44. Linehan D., Lewis J., Leung D., Brennan M. (2000): Influence of Biologic Factors and Anatomic Site in Completely Resected Liposarcoma. *Journal of Clinical Oncology* 18 (8): 1637-1643
45. Moore Dalal K., Kattan M., Antonescu C., Brennan M., Singer S. (2006): Subtype Specific Prognostic Nomogramm for Patients with Primary Liposarcoma of the Retroperitoneum, Extremity or Trunk. *Annals of Surgery* 244 (3): 381-391
46. Nijhuis P.H.A., Sars P.R.A., Plaat B.E.C., Molenaar W.M., Sluiter W.J., Hoekstra H.J. (2000): Clinico- Pathological Data and Prognostic Factors in Completely Resected AJCC Stage I-III Liposarcomas. *Annals of Surgical Oncology* 7 (7): 535-543
47. Okada T.S.(1991): Transdifferentiation. Flexibility in cell differentiation. Oxford Science Publications, Oxford
48. Ozaki T., Lindner N., Hillmann A., Rödl R., Blasius S., Winkelmann W. (1996): Influence of intralesional surgery on treatment outcome of chondrosarcoma. *Cancer* 77: 1292-1297
49. Papagelopoulos P.J., Galanis E.C., Mayrogenis A.F., Savvidou O.D., Bond J.R., Unni K.K., Sim F.H. (2006): Survivorship Analysis in Patients with Periosteal Chondrosarcoma. *Clin Orthop and Related Research* 448: 199-207
50. Pearlstone D.B., Pisters P.W.T., Bold R.J., Feig B.W., Hunt K.K., Yasko A.W., Patel S., Pollack A., Benjamin R.S., Pollock R.E. (1997): Patterns of Recurrence in Extremity Liposarcoma. *Cancer* Jan 1, 85 (1): 85-92

51. Raney R.B. (2005): Synovial sarcoma in young people- background, prognostic factors and therapeutic questions. *J Pediatr Hematol Oncol* 27 (4): 207-211
52. Rizzo M., Ghert M.A., Harrrelson J.M., Scully S.P. (2001): Chondrosarcoma of bone. Analysis of 108 cases and evaluation for predictors of outcome. *Clin Orthop* 391: 224-233
53. Schneiderbauer M.M., Blanchard C., Gullerud R., Harmsen W.S., Rock M.G., Shives T.C., Sim F.H., Scully S.P. (2004): Scapular Chondrosarcomas have high rates of local recurrence and metastasis. *Clinical orthopaedics and related research* 426: 232-238
54. Sheth D.S., Yasko A.W., Johnson M.E., Ayala A.G., Murray J.A., Romsdahl M.M. (1996): Chondrosarcoma of pelvis- Prognostic Factors for 67 Patients treated with definitive surgery. *Cancer* 78: 745-750
55. Sim F., Cupps R., Dahlin D., Ivins J. (1972): Postradiation Sarcoma of Bone. *J Bone Joint Surg Am* 54: 1479-1488
56. Singer S., Antonescu C., Riedel E., Brennan M. (2003): Histologic Subtype and Margin of Resection Predict Pattern of Recurrence and Survival for Retroperitoneal Liposarcoma. *Annals of Surgery* 238 (3): 358-370
57. Singer S., Baldini E.H., Demetri G.D., Fletcher J.A., Corson J.M. (1996): Synovial sarcoma: prognostic significance of tumor size, margin of resection and mitotic activity for survival. *J Clin Oncol* 14: 1201-1208
58. Skytting B., Bauer H., Perfekt R., Huuhtanen R., Alvegard T., Berlin Ö., Gustafson P., Klepp R., Löfvenberg R., Sater G., Trovik C., Wahlström O. (1999): Clinical course in synovial sarcoma. *Acta Orthop Scand* 70 (6): 536-542
59. Söderström M., Ekfors T.O., Böhling T.O., Teppo L.H.I., Vuorio E.I., Aro H.T. (2003): No improvement in the overall survival of 194 patients with chondrosarcoma in Finland in 1971-1990. *Acta Orthop Scand* 74 (3): 344-350
60. Spillane A.J., A`Hern R., Judson I.R. (2000): Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging and prognostic assessment. *J Clin Oncol* 18: 3794-3803
61. Spurrell E.L., Fisher C., Thomas J.M., Judson I.R. (2005): Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: an analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Annals of Oncology* 16: 437-444
62. Sugiura H., Katagiri H., Yonekawa M., Sato K., Yamamura S., Iwata H. (2001): Walking ability and activities of daily living after limb salvage operations for malignant bone and soft- tissue tumors of the lower limbs. *Arch Orthop Trauma Surg*, 121, 131-4

63. Thompson R.C., Garg A., Goswitz J., Cheng E.Y., Clohisy D.R., Dusenbery K. (2000): Synovial Sarcoma- Large Size Predicts Poor Outcome. Clin Orthop and related Research 373: 18-24
64. UICC (2002) , Wittekind C., Meyer H.J., Bootz F.(Hrsg.): TNM Klassifikation maligner Tumore, 6. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
65. Ulmer C., Kettelhack C., Tunn P.U., Reichardt P., Hohenberger P., Schlag P.M. (2003): Synovialsarkome der Extremitäten- Ergebnisse chirurgischer und multimodaler Therapie. Chirurg 74: 370-374
66. Weber K.L., Pring M.E., Sim F.H. (2002): Treatment and Outcome of Recurrent Pelvic Chondrosarcoma. Clin Orthop and Related Research 397: 19-28
67. Welkerling H., Kratz S., Ewerbeck V., Delling G.(2003): A reproducible and simple grading system for classical chondrosarcomas. Analysis of 35 chondrosarcomas and 16 enchondromas with emphasis on recurrence rate and radiological and clinical data. Virchows Arch 443: 725-733
68. Wright P.H., Sim F.H., Soule E.H., Taylor W.F. (1982): Synovial sarcoma. J Bone Joint Surg Am 64: 112-122
69. Zahlten- Hinguranage A., Bernd L. , Sabo D. (2003): Amputation or limb salvage? Assessing quality of life after tumor operations of the lower extremity. Orthopade, 32, 1020-7
70. Zeifang F., Sabo D., Ewerbeck V. (2000): Die pathologische Fraktur bei primär malignen Knochentumoren. Chirurg 71: 1121-1125

9. Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. Rudert möchte ich mich für die Überlassung des Themas und die freundliche und unkomplizierte Hilfestellung bedanken. Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. M. Lüdemann für die Betreuung und Korrektur der Arbeit. Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. N. Wülker sowie Herrn Dr. T. Kluba für die abschließende Betreuung und rasche Korrektur der Arbeit.

Besonderer Dank gilt Dr. Vontheim für die geduldige und kompetente Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ebenso möchte ich mich hiermit bei den Mitarbeitern der Leitstelle und des Zentralarchivs für die freundliche Unterstützung bei der Recherche bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern für die unbezahlbare und uneingeschränkte Unterstützung sowie bei Alexander- er weiß wofür.