

Aus der Orthopädischen Universitätsklinik mit Poliklinik Tübingen

**Einflussfaktoren auf die Wundheilung nach operativer
Therapie von Weichteilsarkomen**

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

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

vorgelegt von

Matz, Alena Sarah

2020

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Kluba
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Haen

Tag der Disputation: 27.01.2020

Widmung

Für Jonas,
Samuel, Malie und Jaron

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 Weichteilsarkome	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie	1
1.1.3 Ätiologie.....	2
1.1.4 Pathologie und Klassifikation der Weichgewebetumoren	2
1.1.5 Klinik und Diagnostik	8
Symptomatik	9
Bildgebende Diagnostik	10
Operative Diagnostik.....	12
1.1.6 Therapie	13
Operative Verfahren.....	14
Radiotherapie und Chemotherapie	18
1.1.7 Prognose	24
1.2 Spätfolgen und Morbidität nach Behandlung, MSTS-Score	24
1.3 Wundheilung und deren Störungen	26
1.4 Fragestellung und Zielsetzung	30
2.1 Studiendesign	31
2.2 Patientenkollektiv	31
2.3 Datenerhebung und Datenverwaltung	32
2.4 Erfasste Parameter	32
2.4.1 Patientencharakteristika	32
2.4.2 Tumorcharakteristika.....	33
2.4.3 OP-Charakteristika	34
2.4.4 Nicht operative Behandlungsmodalitäten	35
2.4.5 Postoperativer Verlauf	35
Wundheilungsstörungen	35
Weiterer Krankheitsverlauf	36
Funktionelles Ergebnis.....	36
2.5 Statistik	37
2.5.1. Signifikanzniveaus.....	37
2.5.2 Graphische Darstellungen	37

2.5.3 Deskriptive Statistik	38
Beschreibung eines Zusammenhangs – Korrelation.....	39
Stärke eines Zusammenhangs - Odds Ratio	39
2.5.4 Analytische Statistik	39
T-Test.....	39
Chi-Quadrat-Tests und Fishers exakter Test	40
Mann-Whitney-U-Test	40
Likelihood-Quotienten-Test	40
Bivariate logistische Regression	41
3.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs.....	42
3.1.1 Geschlecht	43
3.1.2 Patientenalter bei Erstdiagnose	43
3.1.3 Allgemeine Risikofaktoren	43
3.1.4 Häufigkeit von Wundheilungsstörungen	44
3.2 Tumorcharakteristika	44
3.2.1 Initiales Grading nach UICC	44
3.2.2 Initiales Staging	45
3.2.3 Tumolvolumen	47
3.2.4 Tumortiefe	47
3.2.5 Tumorlokalisation	48
3.2.6 Histologischer Subtyp	49
3.3 OP-Charakteristika	50
3.3.1 Art der durchgeführten Resektion.....	50
3.3.2 Perioperative Transfusionen	50
3.3.3 Zeitdauer der Operation	51
3.3.4 Minimaler Sicherheitsabstand und mikroskopische Resektionsgrenzen	52
3.3.5 Primärer Resektionsstatus	53
3.3.6 Nachresektion und endgültiger Resektionsstatus	53
3.3.7 Rekonstruktive Maßnahmen.....	55
3.4 Nicht operative Behandlungsmodalitäten	56
3.4.1 Chemotherapie	56
3.4.2 Radiotherapie	57
Bestrahlungszeitpunkt.....	57
Bestrahlungsdosis.....	58

3.5 Postoperativer Verlauf	59
3.5.1 Wundheilungsstörungen	59
3.5.2 Beobachtungszeitraum/ Follow-up	59
3.5.3 Status beim letzten Beobachtungszeitpunkt	60
3.5.4 Metastasierung im Krankheitsverlauf	61
3.5.5 MSTS-Score.....	62
3.6 Genauere Betrachtung von Einflussfaktoren auf die Wundheilung.....	63
3.6.1 Zusammenfassung der möglichen Einflussfaktoren	63
3.6.2 Unterschiede zwischen operativer und nicht operativer Therapie von Wundheilungsstörungen.....	63
3.6.4. Bestrahlung und Lokalrezidivhäufigkeit	66
3.6.5 Einflussfaktoren in multivariaten Datenanalysen	67
4.1 Diskussion der Methoden	68
4.2 Wichtigste Ergebnisse im Literaturvergleich	71
4.2.1 Patientenkollektiv und Anzahl der Wundheilungsstörungen	71
4.2.2 Untersuchte Einflussgrößen	73
Alter und Geschlecht.....	73
Diabetes.....	73
Tumorzusammenhang und -größe.....	74
Tumorlokalisation	74
Initiales Grading	75
Initiales Staging.....	76
Rekonstruktive Maßnahmen	76
Perioperative Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma	80
Präoperative Chemotherapie	81
Metastasierung im Krankheitsverlauf	81
Zeitdauer der Operation	82
Sicherheitsabstand.....	83
4.2.3 Radiotherapie und Bestrahlungsdosis.....	84
4.2.4 MSTS-Score.....	91
4.3 Übergreifende Prinzipien und Ausblick.....	94
5 Zusammenfassung.....	100
6 Anhang	102
6.1 Kodierungsliste.....	102

6.2 MSTS-Score.....	106
6.3 Parameterverteilung über Bestrahlungsmodi	107
6.4 Zusammenfassung der Häufigkeitsverteilungen.....	108
7 Abbildungsverzeichnis	110
8 Tabellenverzeichnis.....	112
9 Literaturverzeichnis.....	113
10 Erklärung zum Eigenanteil.....	123
11 Danksagung	124
12 Lebenslauf.....	125

Abkürzungen

Abb.:	Abbildung
al.:	alii
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
bzw.:	beziehungsweise
ca.:	circa
CMSC:	Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
ED:	Erstdiagnose
EK:	Erythrozytenkonzentrat
EORTC:	Europäische Gesellschaft zur Tumorerforschung und –Therapie
etc.:	et cetera
FFP:	Fresh Frozen Plasma/ Gefrorenes Frischplasma
FNLCC:	French Federation of Cancer Centers
geb.:	geboren
Gy:	Gray, SI-Einheit für die Strahlendosis
ICD:	Internationale Diagnose-Klassifikation
Max.:	Maximum
Min.:	Minimum
MFH:	Malignes Fibröses Histiozytom
MSTS:	Musculoskeletal Tumor (Society) Rating Scale/ Skala der int. Gesellschaft für Muskuloskeletale Chirurgie
NOS:	not otherwise specified/ nicht anders spezifiziert
OP:	Operation
paVK:	periphere arterielle Verschlusskrankheit
SD:	Standard Deviation/ Standardabweichung
Tab.:	Tabelle
TESS:	Toronto extremity salvage score
TNM:	TNM-Klassifikation maligner Tumoren nach Tumorausdehnung, regionären Lymphknoten, Metastasen
UICC:	Union internationale contre le cancer/ Internationale Vereinigung gegen Krebs
UKT:	Universitätsklinikum Tübingen
V.a.:	Verdacht auf

vs.: versus
WHS: Wundheilungsstörungen
WTS: Weichteilsarkom
z. B.: zum Beispiel
Z. n.: Zustand nach
Zs.: Zwischenzustand

1 Einleitung

1.1 Weichteilsarkome

1.1.1 Definition

Weichteilsarkome sind eine heterogene Gruppe maligner Neoplasien die über 50 Entitäten umfassen. Sie entspringen aus mesodermalem und neuroektodermalem Gewebe, mit Ausnahme des retikuloendothelialen und zentralen Nervensystems [1, 4-6].

1.1.2 Epidemiologie

Bei Erwachsenen gehören Sarkome mit einem Anteil von 0,6-0,7 % aller jährlichen Tumorerkrankungen zu den seltenen Malignomen. 78 % davon sind Weichteilsarkome, die weiteren gehen vom Knochen aus. Bei Kindern und Jugendlichen sind Sarkome mit einem Anteil von 6-15 % der Malignome verhältnismäßig häufiger [5, 7, 8].

Die jährliche Inzidenz lag 2013 in Deutschland bei 3,6/100.000 Männern und 2,7/100.000 Frauen. In den letzten zehn Jahren zeigte sich ein Anstieg der Inzidenz. Die Verteilung zwischen den Geschlechtern ist mit m:w = 1,2:1 etwa gleich. Jedoch nimmt die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Männer in höherem Lebensalter deutlich mehr zu. Der Altersmedian liegt bei 62 Jahren, wobei dieser zwischen den einzelnen Tumorentitäten stark schwankt – so tritt beispielsweise das Synovialsarkom überwiegend bei jungen Erwachsenen zwischen 15-35 Jahren auf [1, 5].

In 60 % der Fälle sind Weichteilsarkome im Bereich der Extremitäten lokalisiert – in etwa 46 % an den unteren Extremitäten und in etwa 13 % an den oberen. Seltener liegen sie im Bereich des Körperstammes (18 %), retroperitoneal (13 %) und im Kopf-Hals-Bereich (9 %) [9].

1.1.3 Ätiologie

Die Genese der Weichteilsarkome ist noch nicht vollständig geklärt. Nach heutigem Erkenntnisstand entwickeln sich Weichteilsarkome neu und nicht aus vorbestehenden gutartigen Läsionen. Spezifische molekulare Abweichungen finden sich in etwa einem Drittel. Eine eindeutige Ursache findet sich für die meisten Weichteilsarkome jedoch nicht. Risikofaktoren für die Entstehung können sattgehabte Chemo- oder Radiotherapie, chronische Irritationen oder chemische Kanzerogene sein. In etwa 2,8 % der Fälle entwickeln sich Weichteilsarkome auf dem Boden eines hereditären Syndroms. Beispielhaft seien hier das Auftreten von peripheren Fibrosarkomen bei Neurofibromatose Typ 1 und Sarkomen beim Li-Fraumeni-Syndrom genannt [1, 9-11].

1.1.4 Pathologie und Klassifikation der Weichgewebetumoren

Aufgrund der Seltenheit und großen Heterogenität der Weichteilsarkome sollte die endgültige Diagnosestellung von einem erfahrenen Pathologen vorgenommen werden.

Die aktuelle WHO-Klassifikation unterteilt die Weichgewebetumoren nach ihrem Ursprungsgewebe bzw. dem Gewebe, mit dem die größte morphologische Ähnlichkeit vorhanden ist in

- lipomatöse Tumoren,
- fibroblastische/myofibroblastische Tumoren,
- fibrohistiozytische Tumoren,
- glattmuskuläre Tumoren,
- perizytische (perivaskuläre) Tumoren,
- skelettmuskuläre Tumoren,
- vaskuläre Tumoren der Weichteile,
- chondroossäre Tumoren,
- gastrointestinale Stromatumoren (GIST),
- Nervenscheidentumoren,

- Tumoren mit ungewisser Differenzierung und
- undifferenzierte Sarkome [6, 12].

Eine Sonderform stellt die Gruppe der Ewing-Sarkome und malignen primitiven peripheren neuroektodermalen Tumoren (PNET) dar, die zur Gruppe der klein-, blau-, rundzelligen Neoplasien mit neuroektodermalem Ursprung gehören und durch eine charakteristische 11; 22 - Translokation einer Familie zugezählt werden [13, 14]. Tumoren des Knochengewebes werden nach Fletcher et al. ebenfalls getrennt klassifiziert [6].

Eine weitere Unterteilung dieser Subgruppen erfolgt anhand der Dignität in benigne, intermediär (lokal aggressives Wachstum oder <2 % Auftreten von Metastasen) und maligne. Benigne Weichgewebetumoren überwiegen in einem Verhältnis von >100:1 gegenüber den Weichteilsarkomen [6, 10].

Die malignen Weichgewebetumoren lassen sich weiterhin in verschiedene Malignitätsgrade unterteilen. Am gebräuchlichsten ist in Europa das 3-gradige FNLCC-Schema French (Federation of Cancer Centers Sarcoma Group) nach Coindre et al. [15]. Dieses beruht auf einem Scoring-System mit Betrachtung von Differenzierung, Mitosen und Ausmaß der Nekrosen. Eine weitere gängige Einteilung ist das vierstufige Gradingssystem der UICC (Union internationale contre le cancer), vgl. Tabelle 1, S.4. Einige Tumoren werden immer als Grad 3 oder Grad 4 klassifiziert z.B. das Angiosarkom, das pleomorphe Liposarkom und das mesenchymale Chondrosarkom [1, 5, 15-17].

Weitere prognostische Bedeutung haben neben dem Malignitätsgrad auch Tumorausdehnung und Lokalisation ober- oder unterhalb der Faszie. Diese 3 Parameter werden zusammen mit dem Ausmaß der Metastasierung in der Stadieneinteilung nach UICC / AJCC zusammengefasst (vgl. Tabelle 2 und Tabelle 3, S.4). Abhängig von der Lokalisation des Tumors werden unterschiedliche Parameter im Rahmen des Stagings berücksichtigt. So sind beispielsweise bei Sarkomen im retroperitonealen Bereich andere Ausdehnungsmerkmale von Bedeutung als im Bereich der Extremitäten [18, 19].

Tabelle 1: Histopathologische Grading-Systeme nach FNCLCC und UICC [15]

	Dreistufiges Gradingssystem (FNCLCC)	Vierstufiges Gradingssystem (UICC)
niedriggradig	Grad 1	Grad 1
	-	Grad 2
hochgradig	Grad 2	Grad 3
	Grad 3	Grad 4

Tabelle 2: Kurzgefasste TNM-Klassifikation nach UICC/ AJCC 2016 für Tumoren an Extremitäten und oberflächlichem Stamm [19]

Klassifikation	Definition
T1	Tumordurchmesser ≤ 5 cm
T1a	oberflächlich
T1b	tief
T2	Tumordurchmesser > 5 cm und ≤10 cm
T2a	oberflächlich
T2b	tief
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach Brierley et al., TNM Classification of Malignant Tumours, 2016 [20]

Stadium	UICC-/FNCLCC-Grad	T	N	M
IA	niedrigmaligne	T1a/b	N0	M0
IB	niedrigmaligne	T2, 3, 4	N0	M0
II	hochmaligne	T1	N0	M0
IIIA	hochmaligne	T2	N0	M0
IIIB	hochmaligne	T3, 4	N1	M0
	jedes G	jedes T	N1 ¹	M0
IV	jedes G	jedes T	jedes N	M1

¹ Nach AJCC schon Stadium IV

Die häufigsten Subtypen der Weichteilsarkome beim Erwachsenen sind Leiomyosarkome (15-25 %), pleomorphe Sarkome/ NOS (ehemals MFH) (15-25 %) und Liposarkome (10-15 %). Als weitere der >100 Subtypen seien in absteigender Reihenfolge genannt: Synovialsarkome, Maligne periphere Nervenscheidentumoren, Fibrosarkome, Angiosarkome, Rhabdomyosarkome, Epitheloidsarkome und Klarzellsarkome. Während das Rhabdomyosarkom beim Erwachsenen selten ist, stellt diese Entität bei Kindern jedoch den häufigsten Subtyp dar [5, 6].

Auf vier häufige Subtypen soll im Folgenden kurz eingegangen werden.

Leiomyosarkom

Diese Tumoren haben eine glattmuskuläre Differenzierung und ein faszikuläres Wachstumsmuster. Sie sind vor allem retroperitoneal insbesondere im Bereich des Uterus lokalisiert und stellen deshalb in dieser Arbeit nicht die häufigste Entität dar. Insbesondere bei retroperitonealer Lage verstirbt ein Großteil der Patienten mit Metastasen [5, 6].

Undifferenziertes pleomorphes Sarkom

Hierbei handelt es sich um anaplastische Sarkome ohne immunhistochemisch nachweisbare Liniendifferenzierung. Dieser Subtyp wird auch als NOS-Sarkom (not otherwise specified) bezeichnet. Tumore, die früher als Malignes fibröses Histiozytom bezeichnet wurden, werden heute zu dieser Gruppe gezählt. Sowohl Lokalrezidive (30 %) als auch eine Metastasierung (pulmonale Metastasen in 50 %) treten häufig auf. Diese Tumoren sind überwiegend im Bereich der Extremitäten lokalisiert [5, 6].

Liposarkom

Diese Entität tritt überwiegend bei Patienten in fortgeschrittenem Alter (5. – 7. Dekade) auf. Das Liposarkom ist das häufigste Weichteilsarkom im Bereich der Extremitäten. Es gibt mehrere Subtypen mit sehr unterschiedlicher Prognose [9].

Das hoch differenzierte Liposarkom (atypischer lipomatöser Tumor) ist mit 40-45 % die häufigste Form. Nach der aktuellen Terminologie der WHO-Klassifikation

werden vormals hoch differenzierte Liposarkome des oberflächlichen Weichgewebes nun nur noch als atypischer lipomatöser Tumor bezeichnet. Dieser Typ hat einen lokal aggressiven, nicht metastasierenden Verlauf, so ist hier von einer intermediären Malignität zu sprechen. Entsprechend ist diese Form des Liposarkoms in chirurgisch leicht zugänglichen Lokalisationen gut therapierbar, während sie z.B. bei retroperitonealer Lokalisation nach unvollständiger Resektion häufig rezidiert. Vor allem in solchen Fällen kann auch eine Entdifferenzierung zum dedifferenzierten Liposarkom oder NOS vorkommen.

Das dedifferenzierte Liposarkom ist seltener als die anderen Subtypen des Liposarkoms im Bereich der Extremitäten lokalisiert, häufiger retroperitoneal, intraabdominal oder im Bereich des Körperstammes. Metastasen entstehen in bis zu 20 % der Fälle.

Das myxoides Liposarkom ist die häufigste Form bei jüngeren Patienten (3.- 5. Dekade). Es ist vor allem im Bereich der Extremitäten lokalisiert. Dieser Typ bildet in 30-40 % Metastasen aus.

Die seltenste Form, das pleomorphe Liposarkom wird aus hochmalignem Sarkomgewebe gebildet und hat die schlechteste Prognose [5, 6, 12].

Fibrosarkom

Das gewöhnliche Fibrosarkom des Erwachsenen tritt vor allem an den proximalen Gliedmaßen und im Kopf-Hals-Bereich auf. Die Diagnose wird mit Hilfe der Immunhistochemie und als Ausschlussdiagnose gestellt. Männer sind häufiger betroffen als Frauen [5, 10].

Das niedrig-maligne fibromyxoide Sarkom zeigt eine relativ unauffällige Zytologie mit Spindelzellen und kann daher fälschlicher Weise für benigne gehalten werden. Er zeichnet sich durch eine charakteristische Translokation aus [5, 10].

Das Myxofibrosarkom zeigt charakteristische kurvilineare Gefäße. Es ist eines der häufigsten Sarkome im hohen Lebensalter. Im Gegensatz zu den anderen Typen tritt es häufig subkutan/ dermal auf [5, 10].

Bei der Typisierung der Sarkomentität gewinnt, durch den technologischen Fortschritt neben konventioneller Morphologie und immunhistochemischen Markern, zunehmend die Molekularpathologie an Bedeutung. Diese kann neben diagnostischer auch therapeutische oder prognostische Bedeutung haben [5, 10].

Pathogenetische Merkmale

Pathogenetisch können Sarkome allgemein unterteilt werden in jene mit spezifischen genetischen Veränderungen wie chromosomalen Translokationen (häufiger bei Kindern und Jugendlichen) und solche mit komplexem Karyotyp und unspezifischen Genalterationen [5, 10].

Für einige Subtypen finden sich spezifische genetische Alterationen. Beispielhaft seien hier die Synovialsarkome genannt. Diese sind meist durch eine Translokation $t(X,18)(p11.2;q11.2)$ gekennzeichnet. Dies führt zur Fusion eines SSX-Gens (SSX-1, -2 oder -4) mit einem SS18 (SYT-) Gen. Neben der diagnostischen Bedeutung kann hier auch eine prognostische Aussage gemacht werden. Synovialsarkome mit SS18-SSX-2-Fusion neigen häufiger zu Rezidiven, während Synovialsarkome mit einer Fusion von SSX-1 aufgrund ihrer höheren Proliferationsrate eine allgemein schlechtere Prognose haben [5, 10]. Auch ein therapeutischer Ansatz könnte sich hier ableiten lassen. So zeigten Allander et al. die Hochregulation des epithelialen Wachstumsfaktorrezeptor ErbB2, was eine Möglichkeit für den Einsatz eines Tyrosinkinaseinhibitors darstellen könnte [21].

Weitere pathologische Charakteristika

Neben Bestimmung von Entität und Dignität gibt es weitere wichtige pathologische Untersuchungen am Resektat. Makroskopisch wird unter anderem die Tumorumlage im Verhältnis zur Faszie, die Tumormgröße in drei Dimensionen und die Begrenzung des Tumors zu seiner Umgebung beurteilt. Mikroskopisch wird

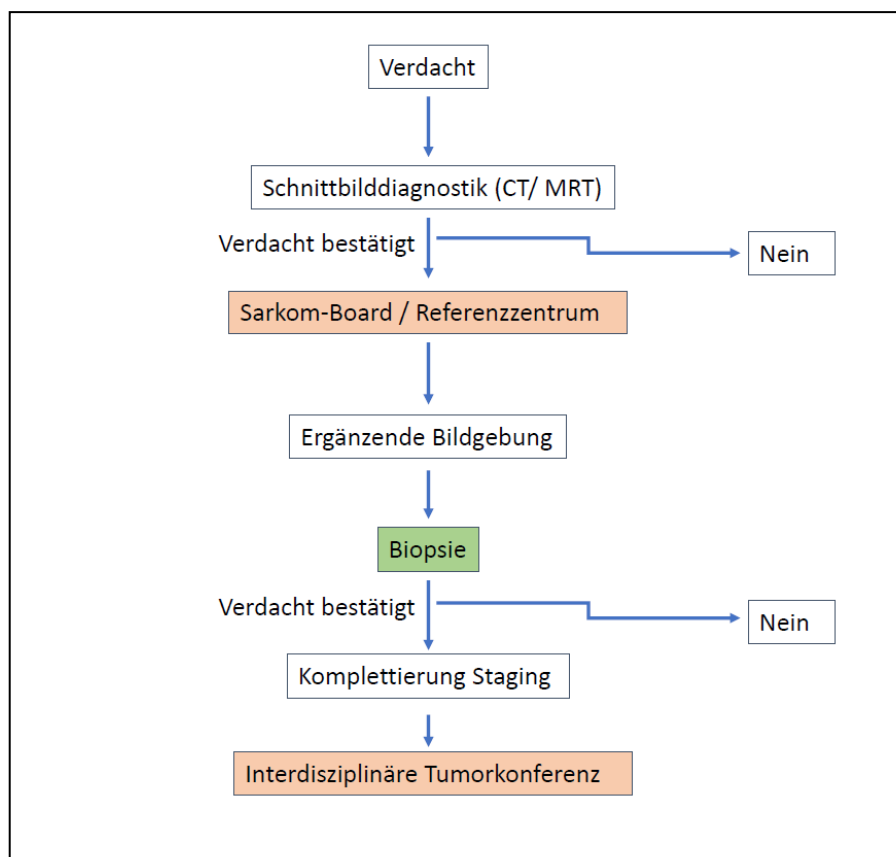
der Abstand zu den Resektionsrändern und nach neoadjuvanter Vorbehandlung der Regressionsgrad bestimmt [5].

1.1.5 Klinik und Diagnostik

Aufgrund des seltenen Auftretens und der hohen Variabilität von Weichteilsarkomen sollten Patienten schon beim Verdacht auf einen solchen Tumor in ein Zentrum mit der entsprechenden Expertise überwiesen werden [22-25].

Hier wird bei bestehendem Verdacht schon frühzeitig eine adäquate bildgebende Diagnostik durchgeführt (vgl. Abbildung 1, S.8²). Wichtig ist die adäquate Bildgebung vor jeder chirurgischen Intervention [1, 25].

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus nach der DGHO bei V.a. WTS [1]



² Nach https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichgewebssarkome-maligne-weichgewebstumoren-des-erwachsenen/@_@view/html/index.html, Stand 05.05.2019

Symptomatik

Weichteilsarkome imponieren meist als größenprogrediente, schmerzlose Schwellungen ohne Allgemeinsymptome (vgl. Abbildung 2 und Abbildung 3, S.9). Je nach Lokalisation und Größenprogredienz des Tumors kann es durch Affektion umliegender Strukturen zu Schmerzen, Störungen im Bereich der Innervation oder Durchblutung oder Beeinträchtigung der Gelenkbeweglichkeit kommen [1, 8-10, 25].

Als sensitivste klinische Parameter für ein Weichteilsarkom bestimmten Johnsen et al. eine Größe >5 cm, eine nachgewiesene Größenprogredienz sowie eine tiefe Tumorlage [26], vgl. Abbildung 2 und Abbildung 3, S. 9³.

Abbildung 3: Schwellung im Bereich des rechten M. biceps brachii bei pleomorphen NOS-WTS³



Abbildung 2: große Weichteilschwellung im Bereich der rechten Adduktoren bei Liposarkom³



Die meisten Sarkome metastasieren nur hämatogen. Einige Subtypen wie Rhabdomyosarkome, vaskuläre Sarkome und Epitheloidzellsarkome, bilden selten Lymphknotenmetastasen. Entsprechend sind regionale Lymphknoten nur selten befallen. Bei Extremitätentumoren finden sich Filiae zu 70-80 % als erstes

³ Fotografien freundlicher Weise zur Verfügung gestellt aus dem privaten Archiv klinischer Aufnahmen von Prof. Dr. T. Kluba

in der Lunge. Bedingt durch das seltene Auftreten der Weichteilsarkome kommt es häufig erst mit monatelanger Verzögerung oder nach Exzision einer vermeintlich gutartigen Tumors zur endgültigen Diagnosestellung [9, 10].

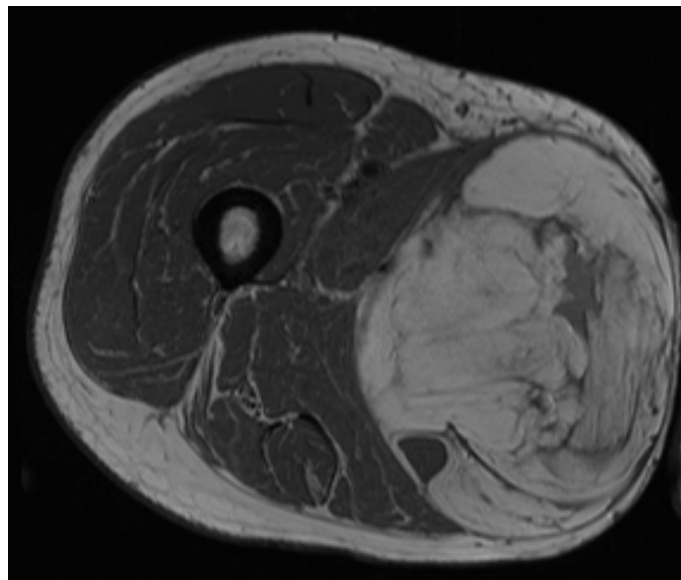
Bildgebende Diagnostik

Zu beachten ist, dass sowohl lokale, als auch systemische Ausbreitungsdiagnostik bereits vor der bioptischen Sicherung durchgeführt werden sollen, vgl. Abbildung 1, S.8.

MRT

Aufgrund der guten Darstellung von Weichteilen ist die Magnet-Resonanztomographie die Methode der Wahl zur Tumorcharakterisierung und lokalen Ausbreitungsdiagnostik [25]. Sie ist der Sonographie und der CT überlegen [5, 10, 27]. Die MRT eignet sich ebenfalls zur Verlaufskontrolle und frühzeitigen Erfassung von Lokalrezidiven. Alternativ zur CT (s.u.) kann zur systemischen Ausbreitungsdiagnostik auch eine Ganzkörper-MRT durchgeführt werden [10], vgl. Abbildung 4, S.10⁴.

Abbildung 4: MRT axial, T1-Wichtung, zeigt großes Liposarkom im Adduktorenkompartiment⁴



⁴ MRT Aufnahme aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen

Konventionelle Röntgenuntersuchung

Dieses Verfahren findet insbesondere bei Erstvorstellung nach Anamnese und Untersuchung des Patienten Anwendung. Hier kann zunächst ein weichteiliger von einem knöchernen Prozess unterschieden werden und ein erster Ausschluss von Differentialdiagnosen stattfinden, z.B. können hier Kalzifikationen bei gutartigen Weichteilschwellungen sichtbar werden [9, 10].

CT

Die Computertomographie findet Anwendung bei der systemischen Ausbreitungsdiagnostik [5, 25]. Im Weiteren wird in der CT das Ausmaß einer Knocheninfiltration durch den Primarius sichtbar und sollte deshalb bei Verdacht auf ossäre Beteiligung durchgeführt werden [9, 10], vgl. Abbildung 5, S. 10⁵.

Abbildung 5: CT axial mit großem NOS-Sarkom im Bereich des rechten Oberschenkels⁵



⁵ Fotografien freundlicher Weise zur Verfügung gestellt aus dem privaten Archiv klinischer Aufnahmen von Prof. Dr. T. Kluba

Weitere bildgebende Möglichkeiten

Die Sonographie findet Einsatz bei speziellen Fragestellungen, zur Biopsieführung oder intraoperativ.

Eine Angiographie kann je nach Tumorausdehnung zur präoperativen Therapieplanung indiziert sein. Auch kann im Rahmen einer Angiographie bei ausgeprägter Vaskularisation zum Beispiel beim Angiosarkom ein präoperatives Coiling durchgeführt werden. Hierdurch kann das intraoperative Risiko für starke Blutungen herabgesetzt werden.

Selten treten bei Weichteilsarkomen Knochenmetastasen auf. Besteht diesbezüglich ein Verdacht kann eine Knochenszintigraphie zur lokalen oder systemischen Ausbreitungsdiagnostik ergänzend eingesetzt werden.

Die PET-CT wird zunehmend in der Ausbreitungsdiagnostik angewendet. Im Weiteren kann über das Ausmaß des Glukosemetabolismus eine Aussage über den Malignitätsgrad gemacht werden – höher maligne Tumoren zeigen eine höhere FDG-Aufnahme. Auch das Therapieansprechen bzw. die Tumurvitalität können beurteilt werden [5, 9, 10, 25].

Speziell bei Neurofibromatose Typ 1 können Maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST) mit hoher Sensitivität und Spezifität mittels FDG PET/ CT diagnostiziert werden [28].

Operative Diagnostik

Die histologische Diagnosesicherung (Typing) und die Bestimmung des Malignitätsgrades (Grading) sind für die weitere Therapieplanung essenziell. Interventionelle Biopsieverfahren wie die Feinnadelbiopsie, die Stanzbiopsie und die Vakuum(saug)biopsie. Diese Methoden sind bei einigen soliden Tumoren sehr sicher und können in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Eine ähnliche Sensitivität und Spezifität wie bei der offenen Biopsie kann bei der histologisch oft diffizilen Diagnostik jedoch allenfalls mit der Stanzbiopsie erreicht werden. Chirurgisch kann eine Inzisionsbiopsie oder eine Exzisionsbiopsie durchgeführt werden, wobei die Exzisionsbiopsie allenfalls bei kleinen, oberflächlichen, mit hoher Wahrscheinlichkeit benignen Tumoren Verwendung finden sollte. Um eine Kontamination des umliegenden Gewebes durch ein postoperatives Hämatom zu

vermeiden wird regelhaft eine Wunddrainage eingelegt. Die Ausleitung der Drainage soll im Rahmen eines antizipativen Vorgehens im Wundwinkel ausgeleitet werden. Eine Kontamination nicht betroffener Kompartimente ist unbedingt zu vermeiden [1, 8, 10, 25, 29].

Bei allen Biopsieverfahren ist zu beachten, dass bei der endgültigen Resektion sowohl Narbe als auch Stichkanal der Drainage mit entfernt werden müssen. Entsprechend müssen vor der Biopsie die genauen Lagebeziehungen des Tumors bekannt sein, ein nicht befallenes Kompartiment sollte nicht eröffnet werden [1, 8-10, 29].

Zudem sollte die Biopsie durch einen onkologisch erfahrenen Operateur in einem Zentrum für Weichgewebetumoren erfolgen [9, 24, 29].

Sind klinischer oder radiologisch Befund nicht passend zum histologischen Ergebnis und besteht weiterhin der dringende Verdacht auf einen malignen Prozess, so ist eine erneute Biopsie und definitive histologische Untersuchung unverzichtbar [10, 29].

1.1.6 Therapie

Aufgrund der Vielfalt von Lokalisationen, Subtypen und Prognosefaktoren benötigen Patienten mit Weichteilsarkomen eine individuell zugeschnittene multimodale Therapie im interdisziplinären Kontext [1, 25, 30].

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass für niedrigmaligne Weichteilsarkome unter 5 cm mit oberflächlicher Lage eine operative Entfernung häufig ausreichend ist [1, 8, 9, 25].

Bei größeren, hochmalignen und tiefer liegenden Tumoren werden je nach Entität zur Verbesserung von Prognose und Operabilität zusätzlich meist neoadjuvante oder adjuvante Therapien notwendig [1, 8, 25, 31, 32].

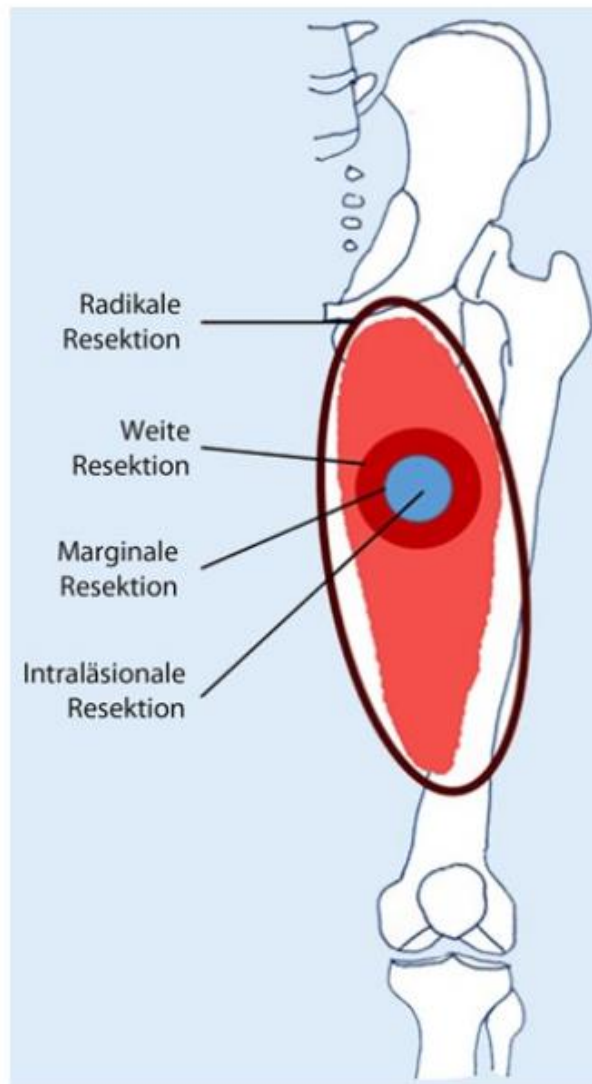
Operative Verfahren

Die operative Resektion ist bei der kurativen Behandlung von Weichteilsarkomen entscheidend. Ziel eines solchen Eingriffes ist die vollständige Resektion des Tumors bei größtmöglichem Funktionserhalt [10, 25]. Der Extremitätenerhalt ist mit aktuellen Behandlungsmethoden in über 90 % möglich [9]. Eine vollständige Resektion ohne mikroskopischen Tumorrest entspricht einer R0-Situation. Bei mikroskopisch nachweisbaren Tumorresten spricht man von einer R1-Resektion und bei makroskopisch verbliebenen Tumoranteilen von einer R2-Resektion. Bei positiven Resektionsgrenzen erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für ein Lokalrezidiv deutlich [25, 33]

Mit der Kompartimentresektion/ der radikalen Resektion wurde durch Enneking et al. eine Alternative zur früher üblichen Amputation entwickelt. Grundlage für dieses Vorgehen ist die Beobachtung, dass Weichteilsarkome primär longitudinal, intrakompartimentell wachsen. Nach Enneking et al. entspricht die intraläsionale Resektion einer R2-Situation, die marginale Resektion einer R1-Situation und die weite und radikale bzw. Kompartimentresektion einer R0-Situation [2, 3], vgl. Abbildung 6, S. 15⁶. Eine intraoperative Eröffnung des Tumors gilt ebenfalls als R1-Situation. Die radikale Operation umfasst die Amputation und die Kompartimentresektion mit kompletter Entfernung des betroffenen Muskelkompartiments inklusive Sehnenübergang und Muskelfaszie. Eine solche radikale Entfernung hat durch die heutigen multimodalen Therapien ihre Bedeutung weitestgehend verloren. Die weite Resektion mit Berücksichtigung funktionell wichtiger Strukturen bei Entfernung des Tumors mit weitest möglichem Sicherheitsabstand steht mehr im Vordergrund [34-36]. Diese wird in der Regel im Rahmen einer en bloc Resektion mit einzeitiger Entfernung des Tumors mit allen umliegenden betroffenen Strukturen an einem Stück durchgeführt [36].

⁶ Abbildung aus Dürr, H., Y. Bakhshai, and P.-U. Tunn, *Chirurgische Therapie von Weichteilsarkomen der Extremitäten*. Der Onkologe, 2014. **20**(11): p. 1075-1087.

Abbildung 6: Darstellung der Resektionsgrenzen nach Enneking et al. im linken Adduktorenkompartiment⁷ [2, 3]



Im Allgemeinen wird eine vollständige Entfernung im Sinne einer R0 Resektion angestrebt. Die Angaben zum notwendigen Sicherheitsabstand schwanken. Zwar führen knappe Resektionsränder häufiger zu Lokalrezidiven, jedoch sind unabhängig vom reinen Sicherheitsabstand in cm auch biologische Grenzschichten wie Muskelfaszien, Periost, Adventitia und Perineum von großer Bedeutung, da der Tumor diese selten durchbricht. Im Allgemeinen ist vermutlich

⁷ Abbildung aus Dürr, H., Y. Bakhshai, and P.-U. Tunn, *Chirurgische Therapie von Weichteilsarkomen der Extremitäten*. Der Onkologe, 2014. **20**(11): p. 1075-1087.

bei Kombination von Operation und Bestrahlung ein Sicherheitsabstand von 0,5 cm ausreichend. [9, 10, 37].

Die Redonausleitung sollte wie auch bei der Biopsie im Wundwinkel erfolgen.

In ausgewählten Fällen kann die geplante R1 Resektion zur Gewährleistung des Funktionserhalts sinnvoll sein. Nach den Ergebnissen von O`Donnell et al. bot die geplante R1 Resektion bei Annäherung an anatomisch kritische Strukturen ein besseres funktionelles Outcome bei kaum beeinträchtigter Lokalkontrolle und krankheitsspezifischem Überleben. Währenddessen zog eine ungeplante R1 Resektion deutlich negative Konsequenzen bezüglich Lokalkontrolle und krankheitsspezifischem Überleben nach sich [38].

Bei Infiltration von Nerven und Gefäßen müssen diese mitreseziert werden. Bei Annäherung des Tumors an wichtige Gefäß-, Nervenbündel können diese nach Mitresektion von Adventitia bzw. Perineum auch erhalten werden. Für die Infiltration der benachbarten ossären Strukturen gilt gleiches, bei Infiltration ist eine Entfernung notwendig. Ansonsten stellt das Periost eine onkologisch suffiziente Grenzschicht dar, die bei der Resektion mit entfernt werden muss [10, 38].

Häufig werden Weichteilsarkome unter Annahme eines benignen Tumors ohne vorhergehende adäquate Bildgebung oder Inzisionsbiopsie entfernt. Am Uniklinikum Tübingen wird in diesen Fällen zunächst die Notwendigkeit einer neoadjuvanten Therapie gemäß IAWS Protokoll evaluiert. Anschließend findet eine Nachresektion nach onkologischen Kriterien statt. Häufig entsteht hierbei ein größerer Defekt als bei gleichem Tumor und primär korrekter Resektion notwendig gewesen wäre [5, 39].

Zur Gewährleistung einer Extremitäten erhaltenden Resektion und zum Funktionserhalt finden häufig rekonstruktive Maßnahmen Anwendung. Wenn durch die Infiltration eines Knochens oder Gelenks Knochenresektionen notwendig werden, können je nach Ausmaß Tumorprothesen (vgl. Abbildung 7, S. 17) oder Knochentransplantate – wie der Fibulatransfer – verwendet werden. Als Gefäßersatz stehen beispielsweise die Vv. saphenae oder künstliche

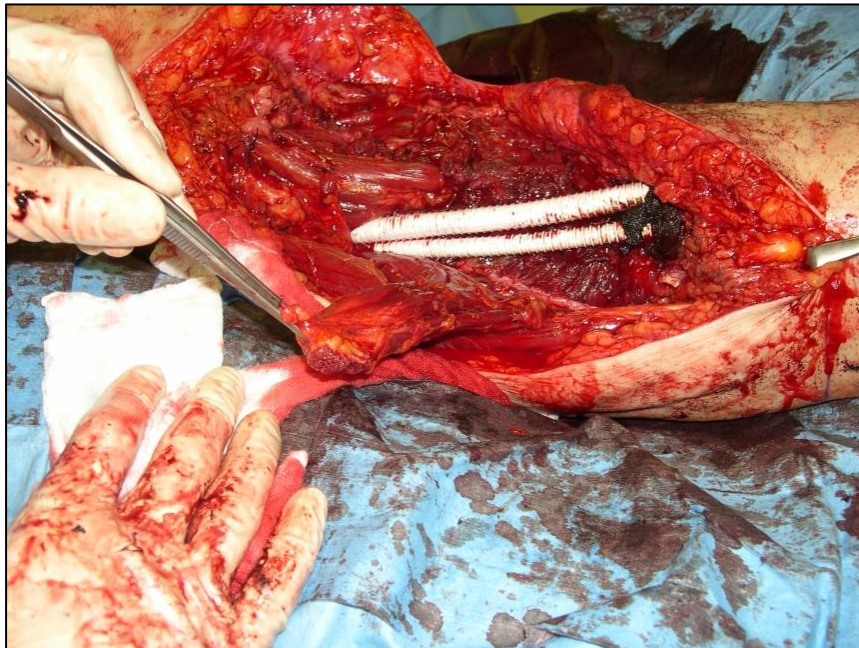
Gefäßprothesen zur Verfügung (vgl. Abbildung 8, S.18⁸). Zur Weichteildeckung stehen je nach Ausmaß und Lokalisation des Defekts mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Generell stehen Spalthauttransplantate, Muskel- oder muskulokutane Lappen zur Verfügung. In Abhängigkeit von der Lokalisation können die Lappen geschwenkt bzw. gefäßgestielt oder als freie Lappen mit Mikroanastomose genutzt werden. Verwendet werden können gestielte Lappenplastiken wie der Gastrocnemius-Lappen im Bereich der unteren Extremität. Freie Lappenplastiken wie die Latissimus-dorsi-Plastik finden bei großem Defekt oder Vorschädigung des nahen Gewebes in Folge von Voroperationen oder Bestrahlungen Anwendung [9, 10].

Abbildung 7: Resektion eines Synovialsarkoms unter Mitnahme des linken distalen Femurs sowie Kniegelenks und anschließende Rekonstruktion mittels MUTARS-Endoprothese⁸



⁸ Fotografien freundlicher Weise zur Verfügung gestellt aus dem privaten Archiv klinischer Aufnahmen von Prof. Dr. T. Kluba

Abbildung 8: Resektion eines Angiosarkoms unter Mitnahme der A. und V. femoralis superficialis und Rekonstruktion mit Dacron-Gefäßprothese⁹



Bei positiven Resektionsrändern oder Operation unter Annahme eines gutartigen Befundes kann eine Nachresektion notwendig werden. Eine Nachresektion erfordert meist weit ausgedehntere Eingriffe [9, 39].

Radiotherapie und Chemotherapie

Strahlentherapie

In der Therapie hochmaligner Weichteilsarkome der Extremitäten ist die Strahlentherapie heute ein etabliertes Verfahren.

Allgemein ist für die Planung einer Radiotherapie neben dem pathologischen Befund die präoperative Bildgebung und Kenntnis der Tumorage in Bezug zu umliegenden anatomischen Strukturen essenziell. Nur so können nicht-infiltrierte und anatomisch wichtige Areale vom Hochdosiszielvolumen ausgespart und somit Spätfolgen minimiert werden. Aufgrund der immer besseren bildgebenden

⁹ Fotografien freundlicher Weise zur Verfügung gestellt aus dem privaten Archiv klinischer Aufnahmen von Prof. Dr. T. Kluba.

Möglichkeiten und des technischen Fortschritts kann die Radiotherapie zunehmend besser geplant und die Schonung des umliegenden Gewebes sicherer gewährleistet werden. Je nach Tumorgrad und Lage sind unterschiedliche Sicherheitsabstände für die Zielvolumina erforderlich. Für niedrigmaligne Tumoren mit streng intrakompartimenteller Lage ist dieser geringer als für höhermaligne Tumoren, die präformierte Gewebestrukturen überschreiten. Ist unter onkologischen Gesichtspunkten die Aussparung anatomisch wichtiger Strukturen wie Gelenkanteile oder Gefäß-Nerven-Bündel nicht möglich, sollten schon präoperativ rekonstruktive Maßnahmen besprochen werden, die eine langfristig akzeptable Funktion ermöglichen [10, 40].

Allgemein lässt sich die Radiotherapie nach dem Zeitpunkt ihrer Durchführung im Verhältnis zur Operation in prä-, intra-, oder postoperativ einteilen [32, 41]. In Europa und Nordamerika wird meist die externe perkutane Radiatio prä- oder postoperativ verwendet [32, 41-44].

Eine primär definitive Strahlentherapie findet allenfalls bei nicht-operablen Patienten Anwendung. Mit Dosen von 70-75 Gy kann in einem Drittel der Fälle eine Tumorkontrolle erreicht werden. Jedoch treten bei Bestrahlungsdosen in solcher Höhe häufig radiogene Spätfolgen auf [10], (vgl. S. 19).

Der Stellenwert der Radiatio in der multimodalen Therapie von Weichteilsarkomen ist vielfach belegt. Große, randomisierte Studien zeigten eine verbesserte Lokalkontrollen bei Kombination von Resektion und adjuvanter Bestrahlung im Vergleich zu einer weiten Resektion alleine [45, 46]. Rosenberg et al. verglichen in einer randomisierten Studie Patienten, die mittels Extremitäten erhaltender Operation und anschließender Bestrahlung behandelt wurden, mit Patienten, die eine Amputation ohne weitere Maßnahmen erhalten hatten. Es zeigten sich gleiche Raten für das krankheitsfreie Überleben und die Lokalkontrolle [47]. Entsprechend ist heute eine Kombination von funktionserhaltender Operation und Bestrahlung die Standardtherapie für hochmaligne Weichteilsarkome an Körperstamm und Extremitäten [45-47].

In einer 2017 veröffentlichten Studie untersuchten Gingrich et al. das Outcome von 27,969 erwachsenen Patienten, die sich aufgrund eines Weichteilsarkoms einer operativen Therapie unterzogen hatten. Prä- und postoperative Radiotherapie sowie negative Resektionsgrenzen waren mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert. Zudem zeigte sich die präoperative Bestrahlung als unabhängiger Prädiktor für eine erfolgreiche R0 Resektion [48].

Bei niedrig-malignen Weichteilsarkomen ist eine zusätzlich Radiatio insbesondere dann indiziert, wenn diese sehr groß sind, tief liegen, ein Lokalrezidiv wahrscheinlich ist und ein solches nicht mehr funktionserhaltend operiert werden könnte [1, 10, 25]. Bei T1a G1/2-Sarkomen mit ausreichend Sicherheitsabstand kann nach bisherigen Studienergebnissen auf eine zusätzliche Bestrahlung verzichtet werden [1, 25, 49, 50].

Mit der Strahlentherapie können auch bei mikroskopischen Tumorresiduen gute Lokalkontrollen erreicht werden. So untersuchten beispielsweise Alektiar et al. High-Grade Sarkome mit positivem Schnittrand. Nach fünf Jahren lag die Rezidivfreiheit ohne Strahlentherapie bei 56 %, mit Bestrahlung bei 74 % [51]. Unabhängig von diesen Ergebnissen bleibt die in sano / R0-Resektion weiterhin Ziel des operativen Vorgehens, da hierdurch die lokale Kontrolle deutlich höher ist [52]. Beispielsweise liegen nach Jebesen et al. die erreichten Raten der Lokalkontrolle bei einer R2-Situation nur bei 28 %, nach einer marginalen Resektion (R1) bei 81 % und nach weiter Resektion (R0) bei 93 % [53]. In einer prospektiven Studie konnten Yang et al. eine verbesserte Lokalkontrolle sowohl für hoch- als auch niedrig-maligne Weichteilsarkome nach Operation und postoperativer Radiatio nachweisen. Das Gesamtüberleben blieb jedoch unbeeinflusst [46].

Bei der aufwändigen intraoperativen Bestrahlung (IORT) wird additiv zur perkutanen Radiotherapie intraoperativ in kurzer Zeit eine hohe Strahlendosis auf das Hochrisikoareal appliziert. Ziel dieses Vorgehens ist eine erhöhte biologische Wirksamkeit auf den Tumor bei maximaler Schonung umliegender Strukturen. Problematisch ist, dass zu diesem Zeitpunkt der endgültige histologische Befund noch nicht vorliegt. Die postoperative (adjuvante) Strahlentherapie kann als

Brachytherapie oder perkutane Radiotherapie durchgeführt werden. Bei der Brachytherapie werden intraoperativ Hohlkatheter eingebracht über die dann intra- oder postoperativ eine radioaktive Quelle eingebracht werden kann [10]. Pisters et al. untersuchten in einer prospektiven randomisierten Studie mit 164 Patienten den Einfluss der Brachytherapie im Vergleich zu keiner weiteren adjuvanten Therapie. Für hochmaligne Tumoren konnte durch die Brachytherapie eine signifikant verbesserte Lokalkontrolle erreicht werden (82 % vs. 69 %). Die Lokalrezidivrate bei niedrigmalignen Tumoren und das krankheitsspezifische Überleben blieben unbeeinflusst [45].

Unabhängig davon, ob die Radiotherapie neoadjuvant oder adjuvant eingesetzt wird, werden bei vergleichbaren Tumoren gleiche Raten an Lokalrezidiven beobachtet [54-56]. Unterschiede liegen neben dem Zeitpunkt in den unterschiedlichen Bestrahlungsdosen, Zielvolumina und möglichen Folgeerscheinungen [44, 52, 57, 58].

Die notwendigen Dosen bei der postoperativen perkutanen Radiatio sind aufgrund der geringen Strahlensensibilität von Weichteilsarkomen allgemein hoch und liegen je nach Grad und verbliebenem Tumorrest meist im Bereich von 60-66 Gy [5, 10]. Aufgrund der höheren Dosen und der größeren Zielvolumina findet sich eine höhere Rate an radiogenen Spätfolgen wie Fibrosen, Ödemen und Einschränkungen der Gelenkbeweglichkeit [42, 43, 56, 59-61]. Diese Langzeitfolgen korrelieren mit der eingestrahlten Gesamtdosis [59].

Die präoperative Strahlentherapie kommt bei höhergradigeren oder lokal fortgeschrittenen Sarkomen zum Einsatz, um eine funktionserhaltende Resektabilität zu erreichen [62]. Sie führt zu einer Regression des Tumors. Gleichzeitig wird aber auch das gesunde Gewebe im Bereich des Operationsgebietes geschädigt. Entsprechend führt dieser Bestrahlungsmodus eher zu einer Beeinträchtigung der Wundheilung [41, 55, 63-74]. Die Zielvolumina sind geringer, da der Tumor direkt bestrahlt werden kann, ein chirurgisches Tumorbett oder große Narben existieren noch nicht [10, 58]. Vor der Operation ist der Tumor noch gut vaskularisiert, das Gewebe noch nicht hypoxisch und damit strahlensensibler [31, 58, 75, 76]. Entsprechend sind die

notwendigen Dosen niedriger und variieren je nach Malignitätsgrad und Verträglichkeit zwischen 45 – 56 Gy [32, 77]. Bestätigt wurde dies unter anderem in einer Studie von Nielsen et al.. Bei 26 Patienten, die eine präoperative Bestrahlung erhalten hatten, wurde nach der Resektion die postoperative Bestrahlung simuliert. Die postoperative Bestrahlung hätte für gleiche Sicherheitsabstände ein signifikant größeres Bestrahlungsfeld und eine höhere Gelenkbeteiligung erfordert [58].

Ein weiterer Vorteil ist die denkbare Beeinträchtigung der Implantierbarkeit von Tumorzellen, die potenziell während Operation gestreut werden. Entsprechend bestünde bei intraoperativer Manipulation eine geringere Gefahr für die Dissemination vitaler Tumorzellen [10, 78].

Durch die Tumornekrose wird nicht nur die potenzielle systemische Einstreuung lebender Tumorzellen vermindert, auch werden dem Immunsystem Tumorantigene präsentiert, die zu einem verbesserten Erkennen und Bekämpfung von Tumorzellen durch die körpereigene Abwehr führen können. So kann die erreichte Tumornekrose als Prädiktor für das Risiko einer Metastasierung, Gesamtüberleben und Rezidivrisiko gewertet werden [79-81].

Insbesondere bei der präoperativen Durchführung ist eine frühe multidisziplinäre Planung unabdingbar. Dies könnte vorteilhaft für den Patienten sein [62]. Ein weiterer denkbarer Vorteil ist das potenziell niedrigere Risiko für radiogen bedingte Zweitmalignome, da bei präoperativer Bestrahlung viel des geschädigten Gewebes entfernt werden kann [67].

Mögliche Nachteile sind eine Verzögerung der Resektion bei ausgeprägten strahlenbedingten Schäden sowie eine Erschwerung der endgültigen pathologischen Diagnose [62]. Auch die bereits erwähnte beeinträchtigte Wundheilung kann zu Folgeoperationen, verlängertem Krankenhausaufenthalt und höherer Morbidität führen [41, 63, 67, 69, 82-85].

Chemotherapie

Ausgenommen seien im Folgenden die Subtypen der klein-blau-rundzelligen Tumoren.

Die Rolle der neoadjuvanten Chemotherapie ist unklar [1, 8, 40]. So konnten Gortzak et al. in einer prospektiven Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen Chemotherapie- und Nicht-Chemotherapiearm nachweisen [86]. Im Gegensatz dazu fanden Grobmyer et al. in einer retrospektiven Studie einen Überlebensvorteil für Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten [87]. Betrachtet wurden die Substanzen Doxorubicin und Ifosfamid. Zusammengefasst ist die Entscheidung für eine neoadjuvante Chemotherapie zum Beispiel im Rahmen des IAWS Protokolls individuell bei Patienten mit hochmalignen, tiefen, großen Tumoren zu diskutieren [1, 8, 40].

Auch der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie wird uneinheitlich bewertet. In Metaanalysen zeigten sich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens [88, 89]. In einer prospektiven randomisierten Studie (EORTC 62931) von 2012 fand sich wiederum kein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben [90]. In einer aktuellen Reevaluation dieser EORTC Daten durch Pasquali et al. wurde auf ein verbessertes Outcome nach adjuvanter Chemotherapie für Hochrisikopatienten hingewiesen [91]. Entsprechend ist auch hier ein individuelles Vorgehen in Abhängigkeit von Patienten- und Tumorcharakteristika notwendig. Eine adjuvante Chemotherapie findet insbesondere bei Hochrisikopatienten mit großen, hochmalignen, tiefliegenden Tumoren Anwendung [1, 8].

Neben der konventionellen systemischen Chemotherapie besteht die Möglichkeit einer isolierter Extremitätenperfusion mit Hyperthermie [1]. TNF- α in Kombination mit Melphalan zeigen hier Ansprechraten von bis zu 90 %. Zusätzlich wird die Extremität auf 38-40°C erwärmt. Durch dieses Vorgehen kann häufig eine Extremitäten erhaltende Therapie möglich gemacht werden [40]. Eine aktuelle prospektive Studie von Issels et al. mit 329 Patienten zeigte sogar ein verbessertes Überleben bei einer Kombination von regionaler Hyperthermie und neoadjuvanter Chemotherapie [92].

1.1.7 Prognose

Weichteilsarkome allgemein haben eine schlechte Prognose. Die beobachtete Überlebenswahrscheinlichkeit über alle Subentitäten liegt bei etwa 58 % nach 5 Jahren [5]. Mit höherem Initialstadium nimmt die Überlebensrate ab, so liegt diese nach Suit et al beispielsweise nach 5 Jahren bei Z.n. Resektion und adjuvanter Radiotherapie für das Stadium Ia bei 100 %, für Stadium IIIB nur noch bei 51 % [93].

Prognostisch ungünstig sind tief liegende, große Tumoren, hohe Malignität, entsprechend ein hohes Stadium, Lokalisation an Körperstamm und im Kopf-Hals-Bereich und ein hohes Patientenalter [9].

Trovik et al. untersuchten an 559 Patienten Prognosefaktoren nach alleiniger operativer Therapie von Weichteilsarkomen. Kritische Resektionsgrenzen und ein hoher Malignitätsgrad waren unabhängige Risikofaktoren für Lokalrezidive. Eine Tumorgöße über 7cm und ein hoher Malignitätsgrad waren die wichtigsten Prädiktoren für das Auftreten von Fernmetastasen. Die Resektionsgrenzen hatten keinen Einfluss auf das Auftreten einer Metastasierung [37].

Durch die Kombination von Operation und Bestrahlung wird häufig auch bei hochmalignen Weichteilsarkomen eine lokale Kontrolle erreicht. Dennoch entstehen bei über der Hälfte dieser Patienten Fernmetastasen. Die verbesserte Lokalkontrolle hat demnach keinen Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben [9, 45, 47].

Todesursächlich sind im Endstadium meist kardiopulmonale Komplikationen bei ausgedehnten Lungenmetastasen [9, 94, 95].

1.2 Spätfolgen und Morbidität nach Behandlung, MSTS-Score

Aktuelle multimodale Therapiekonzepte zielen neben einer guten lokalen Kontrolle und verlängertem Überleben auch auf eine möglichst gute Funktion und Lebensqualität ab. Dennoch macht die notwendige Aggressivität bei der

Behandlung von Weichteilsarkomen Spätfolgen häufig. Nach den Studien von Stinson et al. und Robinson et al. kam es nach Operation und adjuvanter Bestrahlung etwa bei einem Drittel der Patienten zu Folgen wie reduzierter Muskelkraft, Kontrakturen oder Fibrosen in unterschiedlichem Ausmaß [43, 60]. Meist stehen Ödeme, Gewebeverhärtung oder reduzierte Kraft im Vordergrund. Frakturen und Kontrakturen sind selten [9]. Das funktionelle Ergebnis und die Lebensqualität ist bei Extremitätenerhalt in 68-84 % gut [10, 43, 60].

Das funktionelle Ergebnis ist abhängig von Tumorgröße und -lokalisierung, dem Ausmaß von Nerven-, Knochen- und Muskelresektionen, sowie Bestrahlungsdosis, -zeitpunkt und -volumen [9].

Um eine standardisierte Erfassung des funktionellen Ergebnisses nach den unterschiedlichen Behandlungsmodalitäten der Weichteilsarkome zu gewährleisten, wurde von der Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) ein Score entwickelt und in mehreren Feldversuchen getestet. Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Form wurde von Enneking et al. veröffentlicht [96]. Bei diesem Test wird ein Punktwert von 0-5 jeweils in den Kategorien Schmerz, Funktion und Akzeptanz vergeben. Zudem werden an der oberen Extremität Handführung, Geschicklichkeit und Hebefähigkeit – entsprechend an der unteren Extremität benötigte Hilfsmittel, Gangbild und Gehen bewertet (Vgl. Tabelle 5, S. 106 und Tabelle 6, S. 106). Der Test ist einfach zu handhaben, jedoch auch von einer subjektiven Bewertung von Patienten und Untersucher abhängig. Er wurde seit seiner Entwicklung in vielen Studien verwendet und etabliert [97-100]. Eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung der Beeinträchtigung im Alltag ist der Toronto Extremity Salvage Score (TESS-Score). In diesem Score bewerten Patienten die Schwierigkeiten bei unterschiedlichen Aktivitäten des täglichen Lebens. Daraus ergibt sich dann ein Punktwert von 0-100 [101].

Wie bereits beschrieben unterscheiden sich die möglichen Langzeitfolgen je nach Bestrahlungszeitpunkt. Bei präoperativer Radiotherapie stehen Morbiditäten durch eine beeinträchtigte Wundheilung im Vordergrund. Bei der postoperativen Bestrahlung sind die radiogenen Spätfolgen von größerer Bedeutung [59].

1.3 Wundheilung und deren Störungen

Die Wundheilung ist ein komplexes Geschehen das in mehreren, teilweise überlappenden und interagierenden Phasen abläuft. Die Koordination dieser Phasen erfolgt durch Zytokine und Wachstumsfaktoren aus den beteiligten Zellen [102].

In der Exsudationsphase (erste Stunden) kommt es zur initialen Hämostase. Thrombozyten und Leukozyten wandern ein und setzen chemotaktische Signale frei, welche die weitere Wundheilung aktivieren.

In der Resorptionsphase (1.-4. Tag) beseitigen Makrophagen abgestorbene Gewebereste und bekämpfen Mikroorganismen. Lymphozyten zur zellvermittelten Immunreaktion werden aktiviert.

In der Proliferationsphase (3.-10. Tag) entwickelt sich das Granulationsgewebe mit Fibroblasten, Myofibroblasten und die Angiogenese setzt ein.

In der Reparationsphase (7. Tag – Monate) kommt es zur Ausbildung von Bindegewebe, Reepithelialisierung, Abbau der Gefäße und einer Kontraktur der Wunde [103].

Eine Störung dieses physiologischen Ablaufes kann viele Ursachen haben. Meist stagniert die Wundheilung dann in der inflammatorischen Phase / Resorptionsphase und es kann eine chronische Wunde entstehen [102].

Wundheilungsstörungen können wie folgt unterteilt werden: Bei der Resektion entstandene Hohlräume können mit Flüssigkeit oder Blut gefüllt werden, es entsteht ein Serom bzw. ein Hämatom. Beides sind Nährböden für Infektionen. Bei beeinträchtigter Nährstoffversorgung eines Bereichs kann es zu einer Wundrandnekrose kommen. Dies geschieht insbesondere bei einem Wundverschluss unter Spannung. Ein sekundäres Auseinanderweichen der Naht wird als Dehiszenz bezeichnet. Dies kann nur die Haut oder auch alle weiteren Wundschichten betreffen (Grad 1-3). Eine weitere Komplikation sind Wundinfektionen. Diese werden nach dem Center for Disease Control and Prevention in oberflächlich, tief und organbezogen eingeteilt. Das Keimspektrum

ist abhängig vom Alter der Wunde und Ort des Eingriffs. Auch Fremdkörperreaktionen, hypertrophe Narbenbildung, Keloide und eine maligne Entartung auf dem Boden einer chronischen Wunde sind möglich [103].

Je nach Ausmaß und Beeinträchtigung sind konservative oder operative Behandlungsmaßnahmen angezeigt.

Es gibt viele mögliche Ursachen für eine beeinträchtigte Wundheilung. Guo et al. fassten diverse lokale und systemische Einflussfaktoren zusammen. Zu den lokalen Faktoren gehören die Wundoxygenierung bzw. arterielle Minderdurchblutung, Infektionen oder Keimbesiedelung, Fremdkörper, venöse Insuffizienz und Druckbelastung [103, 104]. Zu den systemischen Faktoren gehören Alter und Geschlecht – Männer in höherem Alter haben eine schlechtere Wundheilung. Auch Stress, unterschiedliche Stoffwechselstörungen wie Urämie oder Diabetes, Adipositas, verschiedene Medikamente wie Glukokortikoide, NSAR, Chemotherapeutika, Alkohol- und Zigarettenkonsum, schwere immunkompromittierende Erkrankungen wie Krebserkrankungen, AIDS, Mangelernährung und Radiotherapie können einen negativen Einfluss haben [104].

Beeinträchtigte Wundheilung durch Bestrahlung ist ein häufiges klinisches Problem, vgl. Abbildung 9 und Abbildung 10, S. 28¹⁰. Die grundlegenden Mechanismen sind noch nicht komplett verstanden [105]. Die Radiotherapie beeinflusst beteiligte Zellen und Zytokine in den unterschiedlichen Phasen der Wundheilung und stört deren regulierten Ablauf [106]. So werden Zytokine wie TGF- β , VEGF, TGF- α , IFN- γ und andere proinflammatorische Mediatoren im bestrahlten Gewebe überexprimiert. Dies führt zu unkontrollierter Matrixproduktion und Fibrose [107]. Die Höhe von Stickoxid (NO) und

¹⁰ Fotografien freundlicher Weise zur Verfügung gestellt aus dem privaten Archiv klinischer Aufnahmen von Prof. Dr. T. Kluba

Matrixmetalloproteinasen wird ebenfalls beeinflusst. Dies könnte die geminderte Festigkeit und Wiederherstellung des Weichteilgewebes erklären [108-110].

Abbildung 9: Rekonstruktion mit Mesh Graft Deckung nach Weichteilresektion am linken Kniegelenk unter adjuvanter Bestrahlung¹¹



Abbildung 10: Wundheilungsstörung im Bereich des rechten Kniegelenks mit Rötung und drohender Nahtdehiszenz¹¹



Gegenwärtige Behandlungsmethoden umfassen die übliche Wundpflege, Vakuum-Therapie, Maßnahmen zur Verbesserung von Durchblutung und

¹¹ Fotografien freundlicher Weise zur Verfügung gestellt aus dem privaten Archiv klinischer Aufnahmen von Prof. Dr. T. Kluba

Sauerstoffversorgung und den Ausgleich von Mangelernährung [105, 111]. Zusätzlich kann die hyperbare Sauerstofftherapie Anwendung finden [112]. Bei größeren Defekten kann die komplette Entfernung und anschließende Deckung mittels freier Lappen erfolgen [113].

Es gibt diverse experimentelle Ansätze für bestrahlte Wunden. Diese umfassen unter anderem verschiedene Wundauflagen z.B. Hydrogel Membranen und Silber-Nanopartikel und Injektionen von Zellen wie unbestrahlten Fibroblasten oder von Adipozyten abgeleiteten Stammzellen. Auch die topische Anwendung von Bioflavonoiden oder Kupfer-Tripeptiden und die Behandlung mit Wachstumshormonen wie G-CSF oder VEGF wird untersucht [105].

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Patienten die wegen eines Weichteilsarkoms behandelt werden, gehören aufgrund von ausgedehnten Operationen und neoadjuvanten bzw. adjuvanten Therapien zu einer Risikogruppe für die Entwicklung von Wundheilungsstörungen.

Wundheilungsstörungen haben einen negativen Einfluss auf Morbidität und Lebensqualität. Aus diesem Grund ist es wichtig Prädiktoren für eine beeinträchtigte Wundheilung zu identifizieren. Insbesondere ist hier der Bestrahlungszeitpunkt kritisch zu betrachten.

Die Bewertung einiger Prädiktoren ist in der Literatur uneinheitlich.

In dieser Arbeit sollen an einer vergleichsweise größeren Fallzahl Einflussfaktoren auf die Wundheilung nach operativer Therapie von Weichteilsarkomen untersucht und mit der aktuellen Literatur verglichen werden. Insbesondere soll der Einfluss des Bestrahlungszeitpunktes betrachtet werden.

Auch das funktionelle Ergebnis in Abhängigkeit von Bestrahlungszeitpunkt und beeinträchtigter Wundheilung soll untersucht werden.

2 Patienten und Methodik

2.1 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive klinische Studie. Erfasst wurden 234 Patienten, die sich zwischen 1995 und 2011 aufgrund eines Weichteilsarkoms an der Orthopädischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) behandeln ließen und in einem prospektiv geführten Archiv für Patienten mit Weichgewebetumoren aufgeführt wurden. Diese Patientengruppe wurde auf Einflussfaktoren hinsichtlich des postoperativen Wundheilungsverlaufes untersucht.

2.2 Patientenkollektiv

Als Datengrundlage diente das beschriebene Archiv für Patienten mit Weichgewebetumoren. In diesem werden prospektiv Patienten erfasst, welche am UKT zur Resektion eines Weichteilsarkoms oder einer Raumforderung mit bestehendem Verdacht auf ein solches vorstellig wurden. Ebenso werden Patienten erfasst, die aufgrund einer Sarkometastase oder eines Sarkomrezidivs vorstellig wurden.

Patienten wurden in diese Studie aufgenommen, wenn eine Operation des Primarius durchgeführt und postoperativ die Diagnose eines Weichteilsarkoms durch einen spezialisierten Pathologen gesichert wurde. Die Aufnahme geschah unabhängig vom Initialstadium. Insgesamt wurden von 410 archivierten Fällen 234 in die Studie aufgenommen, vgl. Kap. 3.1, S. 42.

2.3 Datenerhebung und Datenverwaltung

Für die Datenverwaltung wurde Microsoft Office Excel 2010 verwendet. Jedem Merkmal wurde ein Kürzel zugeordnet und bei qualitativen Merkmalen jeder Merkmalsausprägung eine Zahl (vgl. Tabelle 4, S.102).

Jedem Patientennamen wurde in einer separaten Tabelle eine ID zugeordnet, so dass die untersuchten Parameter in eine pseudonymisierte Tabelle eingetragen wurden.

Die Daten wurden mittels SAP-Suchanfrage aus digital archivierten Arztbriefen und Berichten, sowie durch Einsicht in die entsprechenden Krankenakten gewonnen. Bei Unvollständigkeit oder großem Abstand zur letzten dokumentierten Vorstellung des Patienten wurde die Datenerhebung durch direkte Nachfrage bei weiterbehandelnden Hausärzten, Onkologen oder direkt bei Patienten oder Patientenangehörigen ergänzt.

Die weitere Datenanalyse geschah mit IBM SPSS-Statistics, Version 21, 2012.

2.4 Erfasste Parameter

Alle Daten wurden in Bezug auf den Primarius und dessen Operation erfasst und ausgewertet.

2.4.1 Patientencharakteristika

Zur Beurteilung des Patientenkollektivs wurden Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Geburtsdatum und ggf. Todesdatum dokumentiert. Wenn die Patienten unter Diabetes mellitus oder paVK litten, wurde dies im Hinblick auf eine Beeinflussung der Wundheilung ebenfalls erfasst. Als Risikofaktoren für die Entstehung eines Malignoms wurden eine genetische Prädisposition und eine

stattgehabte Therapie aufgrund einer anderen Krebserkrankung mit aufgenommen.

Die Länge des Beobachtungszeitraumes wurde berechnet. Zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt wurde unterschieden zwischen Patienten mit einer vorhandenen Metastasierung, mit einem bestehenden Lokalrezidiv oder einer Kombination. Als aktuell metastasen- und rezidivfrei wurde sowohl der Zustand ohne Rezidiv im Krankheitsverlauf, als auch der Zustand nach Resektion einer Metastase oder eines Lokalrezidivs gewertet. Waren Patienten verstorben, wurde zwischen krankheitsspezifischen und anderen Todesursachen unterschieden.

2.4.2 Tumorcharakteristika

Diese wurden den Befunden des pathologischen Instituts des UKT entnommen. Die Diagnose wurde meist von einem Referenzpathologen für Weichteilsarkome bestätigt. Bei Voroperation außerhalb des UKT waren fixierte Zellschnitte des Primarius vom auswärtigen Pathologen an den jeweiligen Referenzpathologen weitergeleitet und die Diagnose bestätigt worden.

Betrachtet wurden histologischer Subtyp, initiales Grading und Staging (vgl. Kap. 1.1.4, S.2).

Entsprechend der Angaben des Pathologen wurde auch der Abstand des Tumors zu den Resektionsgrenzen dokumentiert. Getrennt erfasst wurden minimaler Sicherheitsabstand der Resektionsränder zum Tumorgewebe, die endgültigen mikroskopischen Resektionsgrenzen und der primäre Resektionsstatus.

Bestand weder klinisch noch histopathologisch der Hinweis auf einen Lymphknotenbefall, wurde der Lymphknotenstatus als N0 klassifiziert [5, 10].

Das Tumolvolumen wurde entsprechend der Angaben im Pathologie-Bericht berechnet. Fanden sich dort keine Angaben, wurde die Berechnung mit Hilfe der präoperativen Schnittbildgebung durchgeführt. In einigen Fällen war der

Primärtumor unter Annahme eines gutartigen Befundes ohne adäquate präoperative Bildgebung und postoperative pathologische Beurteilung vorgenommen wurden. Hier wurde auf die Angaben des Operateurs im OP-Bericht zurückgegriffen.

Bei Erfassung der Tumortiefe wurden Tumoren als oberflächlich definiert, die vollständig oberhalb der oberflächlichen Muskelfaszie lagen und diese nicht infiltrierten. Entsprechend als tief liegend die Tumore, welche unterhalb der Faszie lagen oder eine Infiltration der Faszie aufwiesen. Weichteilsarkome mit retroperitonealer, mediastinaler, pelviner und extrakompartimenteller Lage wie in der Fossa poplitea oder Axilla wurden immer als tief liegend definiert [5, 10].

Die Tumorlokalisationen wurden wie folgt definiert: Sarkome bis zur oberen Thoraxapertur wurden dem Bereich Kopf-Hals zugeordnet. Zur distalen oberen bzw. unteren Extremität zählten Tumoren bis zum Gelenkspalt von Ellenbogen- bzw. Kniegelenk. Entsprechend wurde Schultergelenk bzw. Beckenknochen als oberes Ende der proximalen oberen bzw. unteren Extremität definiert. Eine Lage im Bereich von Axilla, Fossa cubiti oder Fossa politea wurde getrennt erfasst. Alle weiteren Tumorlokalisationen wurden dem Körperstamm zugeordnet, vgl. Abbildung 16, S. 48.

2.4.3 OP-Charakteristika

Aus den OP- und Anästhesie-Berichten wurden die Besonderheiten der Operation entnommen. Betrachtet wurden die Daten der Operation, bei der die onkologische Resektion des Primarius durchgeführt wurde. Bei einer Erstoperation unter Annahme eines gutartigen Befundes und anschließender Nachresektion nach onkologischen Kriterien wurden entsprechend die Daten der Nachresektion zur Auswertung erfasst. Bei der Art der durchgeführten Resektion wurden Kompartiment-Resektion, en-bloc-Resektion, weite Resektion, marginale Resektion und intraläsionale Resektion unterschieden (vgl. Kap. 1.1.6, S.14). Auch erfasst wurde, ob es sich um eine Nachresektion handelte oder nicht.

Neben der Zeitdauer der Operation wurde auch der Operateur bei der onkologischen Resektion dokumentiert.

Bei den plastischen und rekonstruktiven Maßnahmen wurde in dieser Arbeit zwischen Gefäßersatz, Implantat bzw. Tumorprothese, Muskellappen, Spalthaut, Rotationsschwenklappen und Hautverschiebeplastik differenziert.

Aus den Anästhesieberichten wurde die Menge an perioperativ transfundierten Erythrozytenkonzentraten, Fresh-Frozen-Plasma (FFP) und Thrombozytenkonzentraten entnommen. Die Gabe von einzelnen speziellen Gerinnungsfaktoren oder blutgerinnungsunterstützende Medikation wurde nicht getrennt erfasst.

2.4.4 Nicht operative Behandlungsmodalitäten

Entnommen wurden diese Daten aus Briefen der Onkologie bzw. Strahlentherapie und Nuklearmedizin. Bei der Chemo- und Radiotherapie wurde zwischen einer neoadjuvanten und adjuvanten Durchführung unterschieden. Auch die Bestrahlungsdosis in Gy wurde dokumentiert.

Die verwendeten Chemotherapeutika wurden nicht erfasst.

2.4.5 Postoperativer Verlauf

Wundheilungsstörungen

Dokumentiert wurde, ob Patienten Wundheilungsstörungen entwickelten oder nicht. Die aufgetretenen Wundheilungsstörungen wurden in zwei Schweregrade unterteilt. Als konservativ therapierte Wundheilungsstörungen wurden Komplikationen der Wundheilung definiert, die in einer orthopädischen Nachkontrolle als solche benannt und nicht operativ behandelt wurden. Hierunter fielen entsprechend sowohl Patienten, bei denen lediglich eine verlängerte

Wundpflege und Verbandswechsel ausreichend waren bis hin zu notwendigen invasiven Prozeduren wie beispielsweise einer Seromaspiration.

In der Gruppe mit operativ therapierten Wundheilungsstörungen wurden Patienten erfasst, bei denen im Verlauf eine chirurgische Intervention wie ein chirurgisches Wunddebridement oder sekundäre rekonstruktive Maßnahmen notwendig wurden.

Weiterer Krankheitsverlauf

Erfasst wurde, ob es bei Patienten im Krankheitsverlauf zum Auftreten von Metastasen oder einem Lokalrezidiv kam.

Das längste krankheitsfreie Intervall wurde berechnet aus dem Diagnosezeitpunkt von Rezidiv/ Metastasen minus den Zeitpunkt der Operation. Alternativ aus dem letzten Beobachtungszeitpunkt minus dem OP-Zeitpunkt.

Funktionelles Ergebnis

Zur Beurteilung des funktionellen Ergebnisses wurde der MSTS-Score berechnet (vgl. Kap. 1.2, S. 24; Tabelle 5, S. 106 und Tabelle 6, S. 106). Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde der Score nur unter folgenden Bedingungen erfasst:

Der Nachbeobachtungszeitraum musste mindestens sechs Monate umfassen. Damit waren im regulären Fall Wundheilung und erste rehabilitative Maßnahmen abgeschlossen.

Traten im Krankheitsverlauf beeinträchtigende Metastasen bzw. ein Lokalrezidiv auf, wurde der Score aus Berichten vor diesem Zeitpunkt berechnet.

Da der MSTS-Score die Extremitätenfunktion betrachtet, wurde dieser für Patienten mit Sarkomen des Körperstammes nicht berechnet. Im Falle eines Patienten mit Tetraplegie anderer Ursache wurde ebenfalls kein MSTS-Score berechnet.

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung geschah in Zusammenarbeit mit Frau Petra Wolf vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München, sowie durch die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

Verwendet wurde das Programm IBM SPSS-Statistics, Version 21, 2012.

2.5.1. Signifikanzniveaus

Als statistisch signifikant wurden – wie in medizinischen Studien allgemein üblich – Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art von $p \leq 0,05$ betrachtet.

Weitere Signifikanzniveaus wurden definiert als ein statistischer Trend für $p \leq 0,1$, hohe statistische Signifikanz für $p \leq 0,01$ und als statistisch höchst signifikant wurden Ergebnisse mit $p \leq 0,001$ definiert.

2.5.2 Graphische Darstellungen

Folgende Darstellungsformen wurden verwendet:

Kreisdiagramme und einfache Balkendiagramme fanden zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung bei nominal skalierten Merkmalen Anwendung.

Balkendiagramme mit gestapelten Balken wurden vor allem zur Darstellung einer Assoziation von Wundheilungsstörungen mit einem anderen ordinal oder nominal skalierten Merkmal verwendet. Hier ist zu beachten, dass zur besseren Vergleichbarkeit die Prozentsätze für jede X-Achsen-Kategorie getrennt berechnet wurden – gleiche Balkenhöhe insgesamt ist also nicht gleichzusetzen mit gleicher Fallzahl in jeder Gruppe.

Boxplots fanden Verwendung bei Merkmalen mit stetigen Ausprägungen. Bedingt durch die häufig ausgeprägt schiefe Verteilung der Daten wurde diese Darstellungsform meist dem Histogramm vorgezogen.

Bei Histogrammen werden stetige Merkmale in Klassen zusammengefasst und dargestellt.

2.5.3 Deskriptive Statistik

Zur Beschreibung der relativen und absoluten Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Charakteristika wurden unterschiedliche deskriptive Verfahren und Maßzahlen verwendet.

Notwendige Bedingung für die Berechnung des Mittelwertes ist eine quantitative Merkmalsausprägung. Zur sinnvollen Berechnung des Mittelwerts sind außerdem eine möglichst symmetrische, eingipflige Verteilung und wenig ausgeprägte Ausreißer Voraussetzung. Das zugehörige Streuungsmaß ist die Standardabweichung.

Trafen diese Voraussetzungen nicht zu, wurde der Median berechnet. Hier werden die Werte eines Merkmals der Reihe nach sortiert, der Median ist derjenige Wert, der in der Mitte steht und entspricht damit auch dem 50 %-Quartil. Um die Werte sinnvoll in eine Reihenfolge bringen zu können, müssen diese mindestens ordinal skaliert sein. Da die erfassten Daten in dieser Studie meist ausgesprochen schief verteilt waren und/ oder häufig Ausreißer vorhanden waren, wurde auch bei den stetigen Merkmalen meist der Median angegeben. Als zugehöriges Streuungsmaß wird hier der Interquartilsabstand als Differenz aus dem 75 % und 25 %-Quartil berechnet.

Zur Beschreibung einer Datenverteilung können auch Minimum und Maximum angegeben werden.

Beschreibung eines Zusammenhangs – Korrelation

Aufgrund der meist nicht gegebenen Normalverteilung, sowie dem häufigen Vorkommen von Ausreißern wurde zur Beschreibung einer Korrelation von quantitativen Merkmalen der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet [114].

Stärke eines Zusammenhangs - Odds Ratio

Das Odds Ratio gibt als Assoziationsmaß einen Hinweis über die Stärke eines Zusammenhangs. Beispielsweise lässt es sich bei der Frage nach der Stärke des Einflusses von Radiotherapie auf die Wundheilungsstörungen wie folgt errechnen:

$$\frac{\text{Anteil an WHS bei bestrahlten Patienten}}{\text{Anteil an WHS bei nicht bestrahlten Patienten}} = OR$$

Als weitere Assoziationsmaße bei qualitativen Merkmalen wurden der Phi-Koeffizient, der Cramérs Index sowie der Kontingenzkoeffizient von Pearson betrachtet [114-116].

2.5.4 Analytische Statistik

T-Test

Mit dem T-Test können Unterschiede zwischen Mittelwerten analysiert werden. Voraussetzung für den T-Test ist, dass das zu untersuchende Merkmal in der Grundgesamtheit normalverteilt ist und dieselbe Varianz vorliegt. Ein T-Test kann Beispielsweise verwendet werden zum Vergleich eines beobachteten Mittelwerts mit einem Sollwert oder zur Prüfung des Unterschieds zwischen den Mittelwerten zweier Stichproben [114, 116, 117].

Chi-Quadrat-Tests und Fishers exakter Test

Mit diesen Tests lassen sich Häufigkeitsunterschiede analysieren. Mit dem Chi-Quadrat-Vierfelder-Test wird untersucht ob zwei Alternativmerkmale mit je zwei Ausprägungen voneinander unabhängig sind. Grundlage ist der Vergleich von den berechneten Häufigkeiten bei unabhängigen Merkmalen (Nullhypothese, H_0) und den tatsächlich gefundenen Häufigkeiten. Voraussetzung ist, dass die erwarteten Häufigkeiten mindestens 5 betragen.

Wenn die erwarteten Häufigkeiten unter 5 liegen kann alternativ zum Chi-Quadrat-Test Fishers exakter Test verwendet werden. Bei diesem Test werden die Wahrscheinlichkeiten für den kleinsten gemessenen Wert und weitere Einzelwahrscheinlichkeiten für noch extremere Werte berechnet.

Sonderformen sind der Chi-Quadrat-Test für k mal l Felder bei mehr als zwei Ausprägungen der Merkmale und der Mantel-Haenszel-Test bei einem ordinal skalierten Merkmal [114, 116, 117].

Mann-Whitney-U-Test

Mit diesem nicht-parametrischen Test werden die Mediane von zwei Stichproben verglichen. Der Test beruht auf dem Prinzip, dass sich bei unterschiedlichen Rangsummen zweier Stichproben auch die beiden Stichproben unterscheiden müssen.

Als Erweiterung des Mann-Whitney-U-Test für die Überprüfung von mehr als zwei Stichproben dient Kruskal-Wallis-Test [114, 118].

Likelihood-Quotienten-Test

Der Likelihood-Quotient wird bei vielen statistischen Tests zur Bestimmung des Signifikanzniveaus verwendet. Hierbei wird das Verhältnis von Wahrscheinlichkeit für das gefundene Ergebnis bei Annahme der Alternativhypothese und Wahrscheinlichkeit für das gefundene Ergebnis bei Annahme der Nullhypothese berechnet [114, 116, 119].

Bivariate logistische Regression

Eine bivariate logistische Regression kann in der multivariaten Analyse bei der Bestimmung des Effekts mehrerer quantitativer oder qualitativer Einflussgrößen auf eine abhängige Variable mit zwei Kategorien zur Anwendung kommen. Hierzu werden immer zwei Gruppen der abhängigen Variablen miteinander verglichen. Die Schätzung geschieht mit binären Logit-Modellen, deren Anzahl von den Ausprägungsmöglichkeiten der abhängigen Variablen abhängt. Bei diesem Testverfahren spielt die Auswahl der aufgenommenen Variablen eine besonders große Rolle [114, 115, 117, 120].

3. Ergebnisse

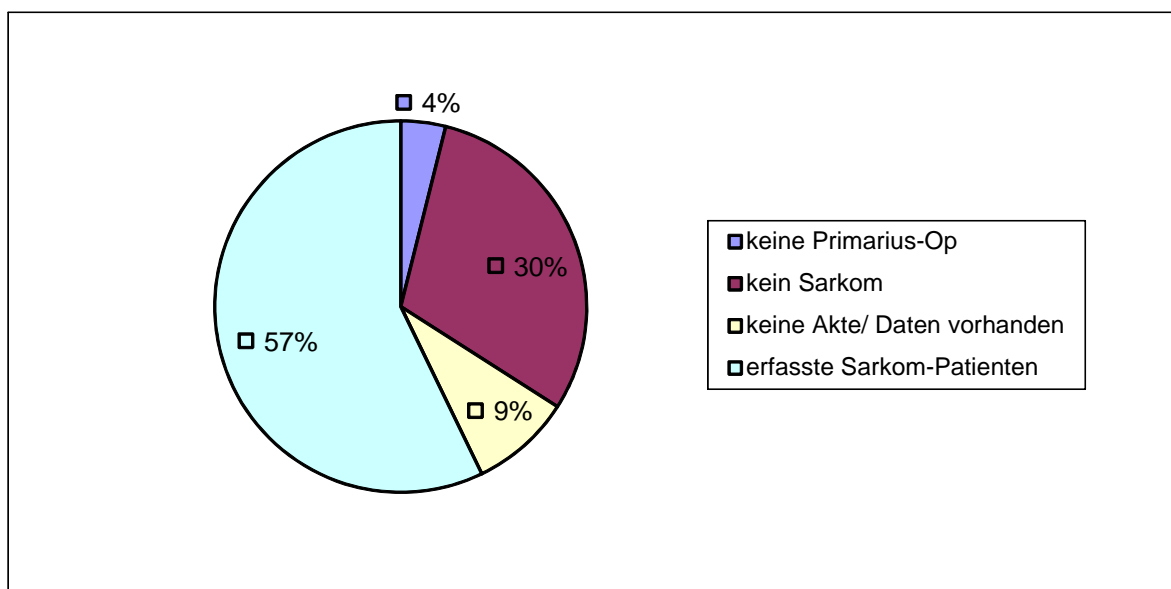
3.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Wie bereits beschrieben (vgl. Kap. 2.2, S. 31), wurden von ursprünglich 410 Patienten 234 Patienten in die Studie aufgenommen.

Auf Grundlage des Patientenarchivs wurden zunächst 410 Patienten identifiziert. 16 Patienten wurden ausgeschlossen, da der Primarius nicht operativ therapiert wurde, in 124 Fällen hatte sich der Verdacht auf ein Weichteilsarkom postoperativ nicht bestätigt und in 36 Fällen war die Dokumentation nicht ausreichend. Entsprechend wurden die Daten von 234 Patienten zur weiteren Auswertung in die Studie aufgenommen, vgl. Abbildung 11, S.42.

Eine Zusammenfassung der wesentlichen Häufigkeitsverteilungen und Verteilungen über die Gruppen mit und ohne Wundheilungsstörungen findet sich im Anhang, vgl. Tabelle 8, S.108.

Abbildung 11: Zustandekommen des Patientenkollektivs



3.1.1 Geschlecht (dokumentiert: 234/234)

Die Geschlechterverteilung innerhalb dieser Studie war sehr ausgewogen. Männlichen Geschlechts waren 116 (49,6 %) und entsprechend weiblichen Geschlechts 118 (50,4 %) der Studienteilnehmer.

3.1.2 Patientenalter bei Erstdiagnose (dokumentiert: 234/234)

Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei $56,6 \pm 15,5$ Jahren. Mit Ausnahme eines einjährigen Kindes wurden nur Patienten jenseits des sechzehnten Lebensjahres erfasst.

3.1.3 Allgemeine Risikofaktoren (dokumentiert: 234/234)

Betrachtet wurden allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung von Wundheilungsstörungen – Diabetes mellitus und pAVK. Ein vorbekannter Diabetes mellitus fand sich in 18 Fällen (8 %) Eine pAVK war bei keinem der erfassten Patienten im Vorfeld diagnostiziert und dokumentiert worden.

Als Risikofaktoren für eine Tumorentstehung wurden eine genetische Prädisposition sowie Krebserkrankungen in der Vorgeschichte betrachtet. Eine genetische Prädisposition für die Tumorentstehung fand sich in 6 Fällen (3 %) (5 Fälle mit M. Recklinghausen, 1 Fall mit Li Fraumeni Syndrom). In der Vorgeschichte war es in 33 Fällen (14 %) bereits zu anderen Krebserkrankungen gekommen.

Nur bei drei Patienten (1 %) fand sich eine Kombination zweier Risikofaktoren. In allen Fällen war dies ein bekannter Diabetes mellitus in Kombination mit einer anderen Krebserkrankung in der Vorgeschichte.

3.1.4 Häufigkeit von Wundheilungsstörungen (dokumentiert: 234/234)

Bei 28 % (n = 64) der Patienten kam es postoperativ zu Wundheilungsstörungen. In 39 % (n = 25) der Fälle wurden diese konservativ therapiert, entsprechend in 61 % (n = 39) operativ, vgl. Kap. S. 59

3.2 Tumorcharakteristika

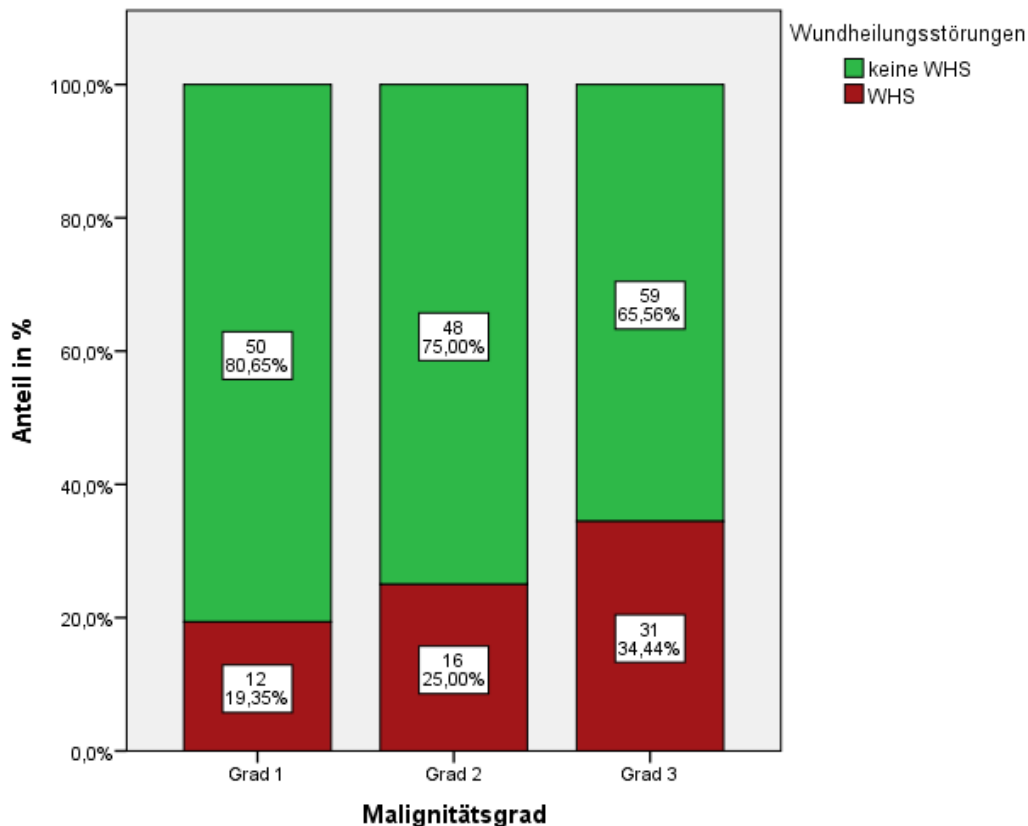
3.2.1 Initiales Grading nach UICC (dokumentiert: 220/234)

Grad 3 überwog mit 40 % (88 Fälle) leicht im Vergleich zu Grad 1 mit 29 % (63 Fälle) und Grad 2 mit 28 % (62 Fälle). Zwischenstufen beim Grading im Sinne von G1-2 bzw. G3-4 machten mit 2 % bzw. 1 % (5 bzw. 2 Fälle) nur einen sehr kleinen Anteil aus.

Zur besseren Übersichtlichkeit und aufgrund der kleinen Fallzahlen wurden im Folgenden Tumoren von Grad 1-2 dem Grad 2 zugezählt, entsprechend Tumoren des Grades 3-4 zu Grad 3 gerechnet.

Mit höherem Grad stieg auch der Anteil der Wundheilungsstörungen (vgl. Abbildung 12, S. 45). Bei Grad 1 entwickelten 19 % (n = 12) der Patienten Wundheilungsstörungen, bei Grad 2 25 % (n = 16) und bei Grad 3 34 % (n = 31). Für Grad 3 (zuzüglich Grad 3-4) ergab sich im Vergleich zu G1-Tumoren eine signifikant größere Anzahl an Wundheilungsstörungen ($p = 0,027$).

Abbildung 12: Wundheilungsstörungen in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad



3.2.2 Initiales Staging (dokumentiert: 219/234)

Eine Darstellung der differenzierteren Aufteilung in die Stadien 1a, 1b, 2a, 2b, 3 und 4 findet sich in Abbildung 13, S. 46. Im Weiteren wurden die Stadien 1a und 1b zu Stadium 1, entsprechend 2a und 2b zu Stadium 2 zusammengefasst.

Mit 57 % (n = 124) bildeten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Sarkome im Stadium 1 den größten Anteil, gefolgt von Stadium 3 mit 27 % (n = 59). Das Initialstadium 2 machte mit 11 % (n = 25) einen kleineren Anteil aus. Zum Zeitpunkt des initialen Stagings lag in 5 % (n = 11) bereits ein fortgeschrittenes Krankheitsbild im Sinne eines Stadium 4 vor.

Wie in Abbildung 14, S. 46 ersichtlich nahm der Anteil der Wundheilungsstörungen mit steigendem Stadium zu. Der höhere Anteil an Patienten mit Wundheilungsstörungen bei einem initialen Stadium 3 mit 36 % (n

= 21) im Vergleich zu Stadium 1 mit 20 % (n = 25) war signifikant ($p = 0,030$). Für Stadium 4 war dieser Zusammenhang sogar hochsignifikant ($p = 0,0011$), hier traten in 73 % (n = 8) Wundheilungsstörungen auf.

Abbildung 13: Initialstadium

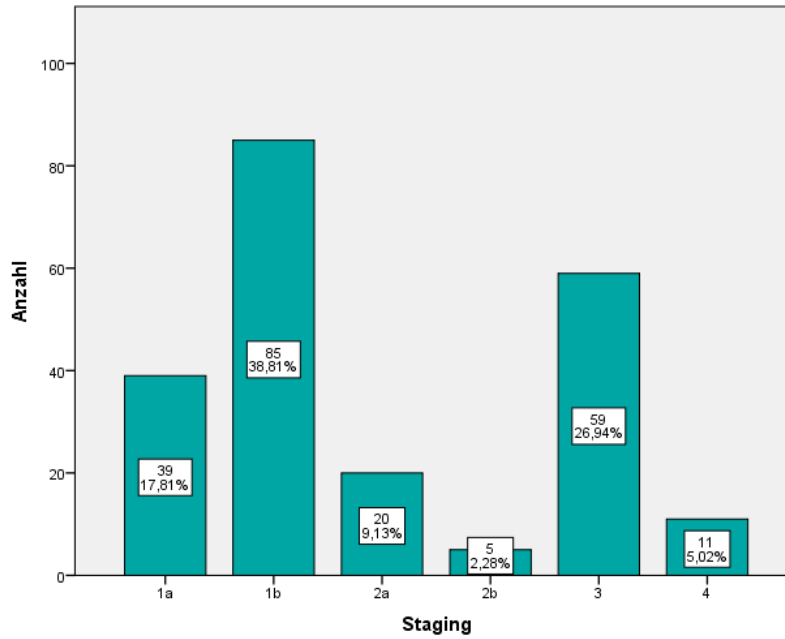
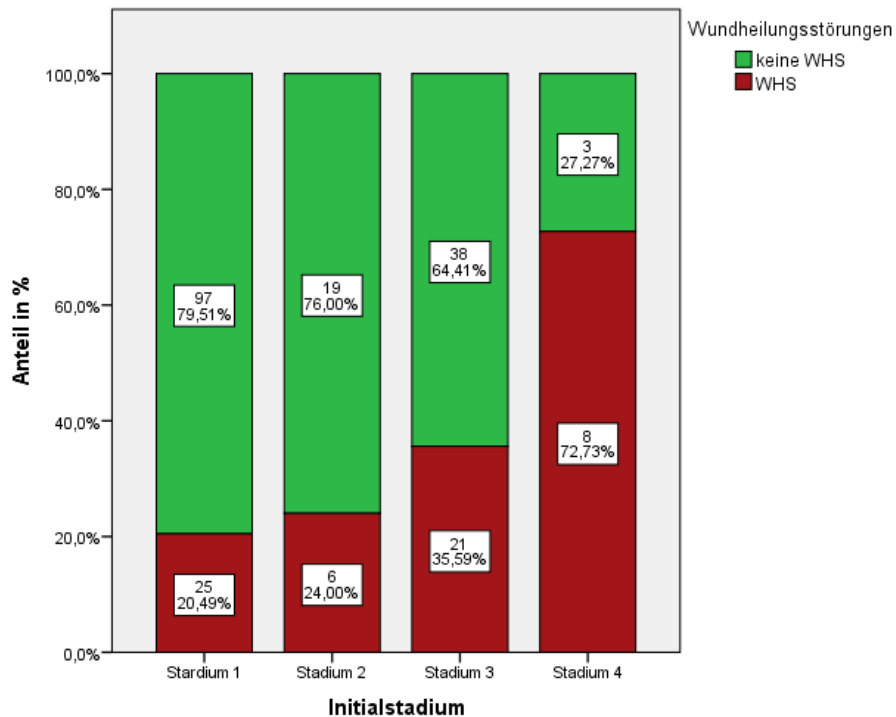


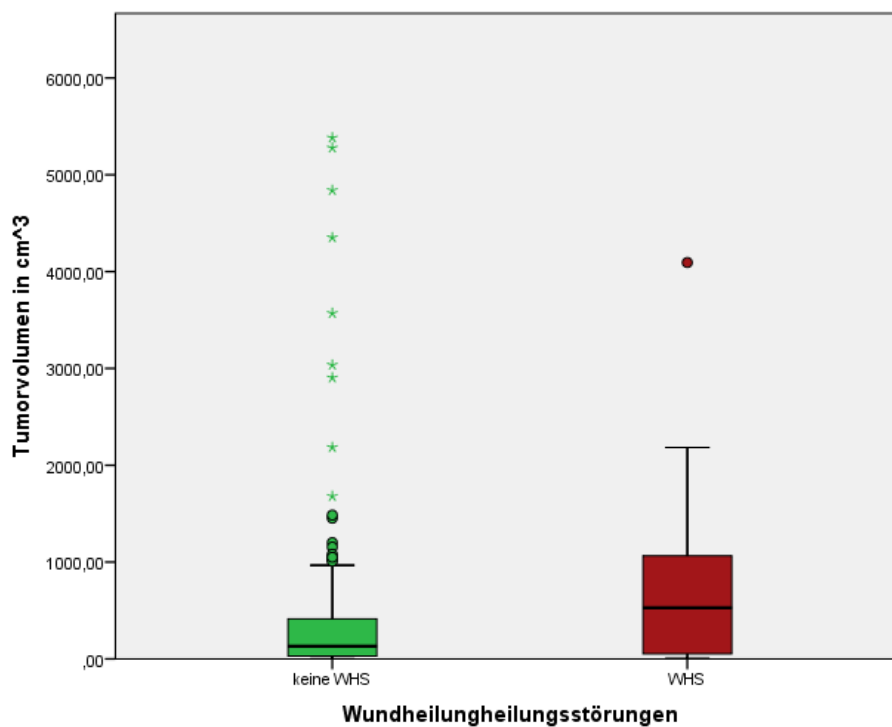
Abbildung 14: Wundheilungsstörungen in Abhängigkeit vom Initialstadium



3.2.3 Tumolvolumen (dokumentiert: 229/234)

Der Median des Tumolvolumens lag bei 162cm³ (Interquartilsbereich 626 cm³) das gemessene Volumen wies eine große Spannweite von 35615,3 cm³ auf. Und reichte von wenigen mm³ bis zu einem einzelnen Maximalwert von 35615,3 cm³. Patienten mit Wundheilungsstörungen hatten signifikant größere Tumoren ($p = 0,001$), vgl. Abbildung 15, S. 47.

Abbildung 15: Wundheilungsstörungen in Abhängigkeit vom Tumolvolumen
Zur besseren Darstellbarkeit wurde in dieser Abbildung ein Extremwert von 35616,0 cm³ weggelassen



3.2.4 Tumortiefe (dokumentiert: 230/234)

Mit 83 % ($n = 191$) wurde der überwiegende Anteil der Weichteilsarkome als tief liegend (vgl. Kap. 2.4.2, S. 33) klassifiziert.

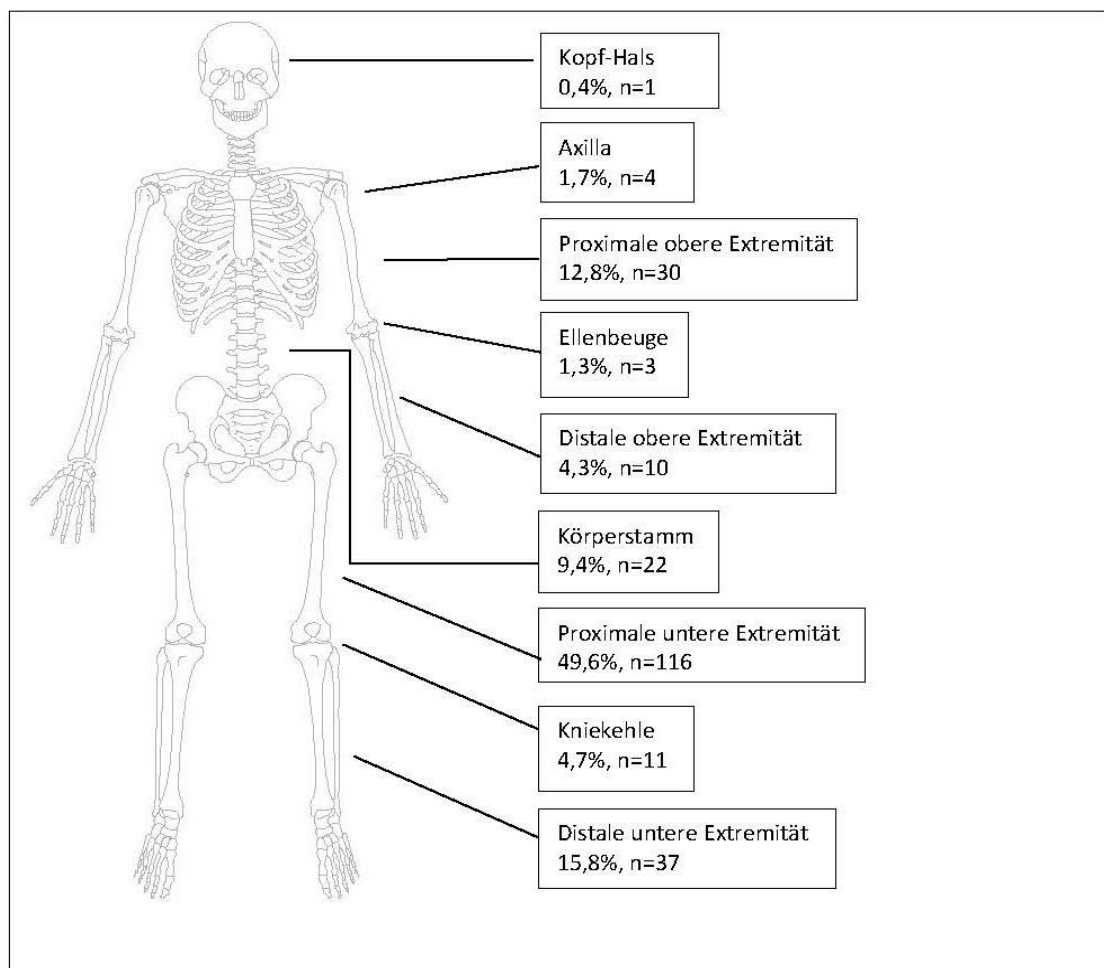
3.2.5 Tumorlokalisation (dokumentiert: 234/234)

Die häufigste Sarkomlokalisation war die proximale untere Extremität mit 50 % (n = 116) der Fälle. Es folgten die distale untere Extremität (16 %, n = 37) und die proximale obere Extremität (13 %, n = 30).

Eine genaue Aufschlüsselung der Lokalisationen findet sich in Abbildung 16, S. 48.

Ein höherer Anteil an Wundheilungsstörungen fand sich für keine Lokalisation.

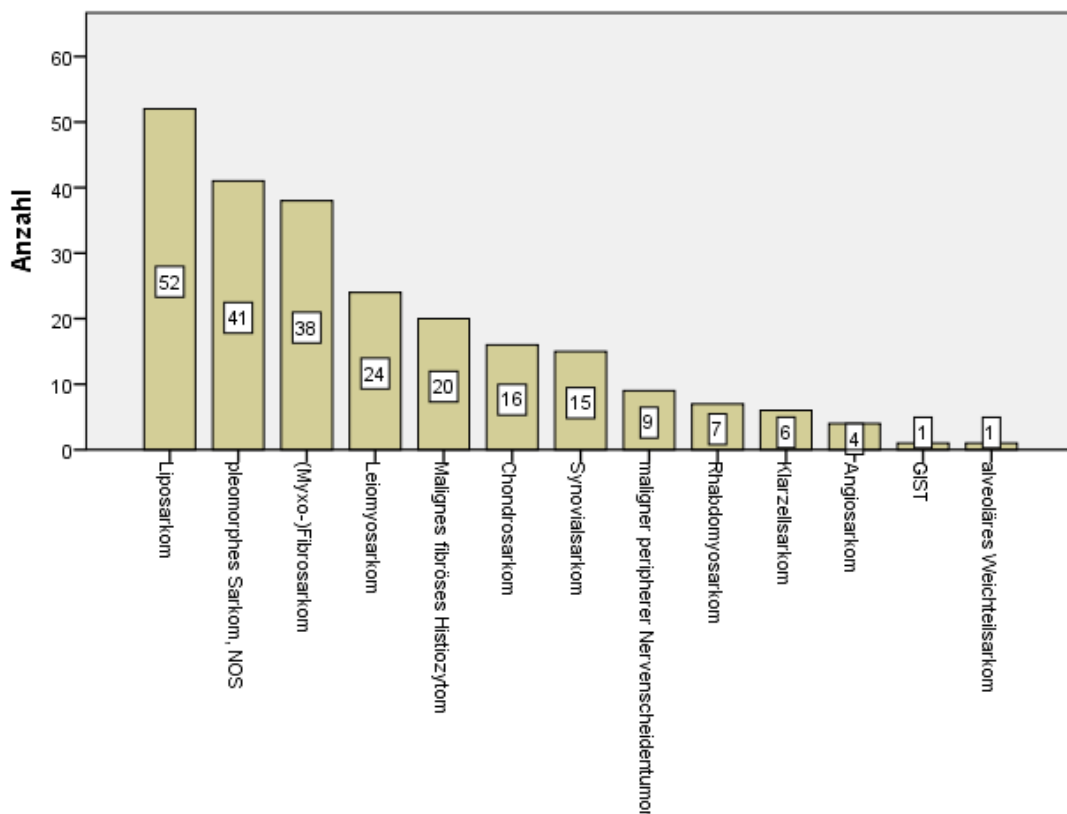
Abbildung 16: Verteilung der Sarkome über die unterschiedlichen Lokalisationen



3.2.6 Histologischer Subtyp (dokumentiert: 234/234)

Aufgrund der Vielzahl histologischer Subtypen seien die häufigsten vier genannt. Am häufigsten war das Liposarkom mit 22 % (52 Fälle), gefolgt vom NOS-Sarkom (18 % bzw. 41 Fälle), dem Fibrosarkom (16 % bzw. 38 Fälle) und dem Leiomyosarkom (10 % bzw. 24 Fälle).

Abbildung 17: Häufigkeit der einzelnen Subtypen



Heute wird das Maligne Fibröse Histiozytom (MFH) den pleomorphen/ NOS-Sarkomen zugeordnet. Entsprechend würde dadurch die Gruppe der NOS-Sarkome mit 61 Fällen den größten Teil darstellen. Zu berücksichtigen ist hier jedoch, dass durch Fortschritte im Bereich der Molekularpathologie viele Sarkome die früher als NOS-Sarkom oder MFH klassifiziert worden wären, heute einem spezifischen Subtyp zugeordnet werden können.

Die Häufigkeitsverteilung aller erfassten Sarkomentitäten ist in Abbildung 17, S. 49 dargestellt.

In deskriptiven Analysen zeigte sich kein eindeutig höherer Anteil an Wundheilungsstörungen für einen speziellen histologischen Subtyp.

Aufgrund der Vielzahl histologischer Subtypen und die teilweise sehr kleinen Fallzahlen wurde von einer genaueren Aussage bezüglich eines Einflusses der einzelnen Subtypen auf die Wundheilung abgesehen.

3.3 OP-Charakteristika

3.3.1 Art der durchgeführten Resektion (dokumentiert: 233/234)

Am häufigsten wurde eine vom Operateur als weit definierte Resektion durchgeführt (36 %, n = 82), in etwas geringerer Anzahl fanden Nachresektionen statt (27 %, n = 62). Es folgten radikale und marginale Resektion (19 %, n = 44 und 15 %, n = 35). Die Anzahl der intraläsional resezierten Sarkome war mit 4 % (n = 9) gering.

3.3.2 Perioperative Transfusionen (dokumentiert: 209/234)

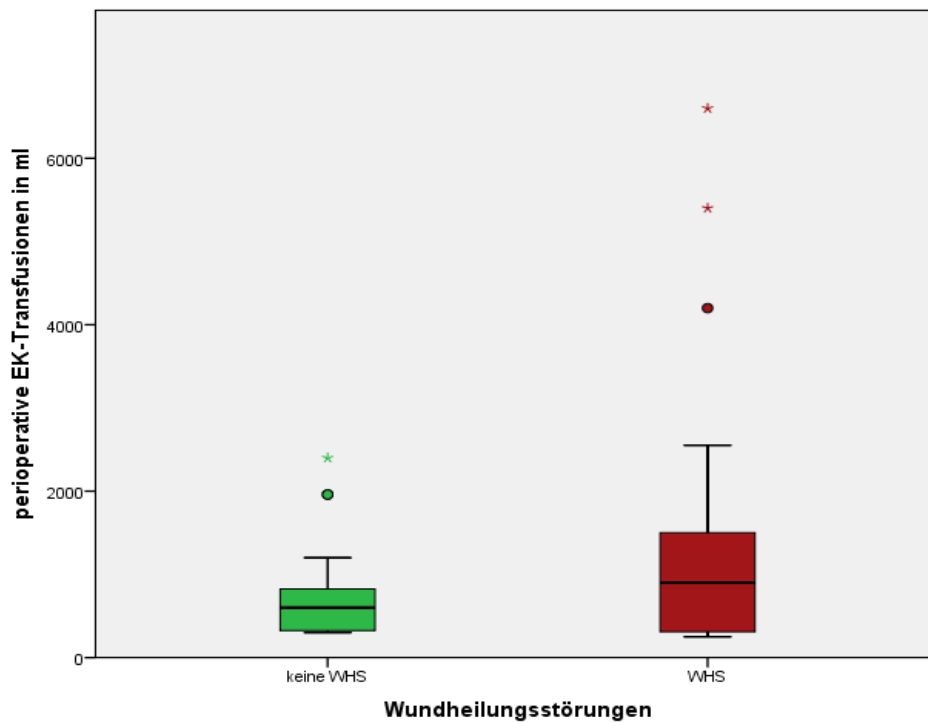
Der Großteil der Patienten (79 %, n = 175) erhielt perioperativ keinerlei Transfusion.

44 Patienten (21 %) erhielten Erythrozytenkonzentrate (EK) mit einem Median bei 650ml (Interquartilsabstand 897ml). Wie in Abbildung 18, S. 51 dargestellt, stieg mit der Transfusionsmenge auch der Anteil an Wundheilungsstörungen. Der Zusammenhang ist hochsignifikant ($p = 0,00093$).

29 Patienten (14 %) erhielten Fresh Frozen Plasma (FFP), nur in 3 Fällen geschah dies ohne Kombination mit anderen Blutprodukten. Der Median der Infusionsmenge lag bei 957ml (Interquartilsabstand 1572ml). Ähnlich der EK-Gabe ließ sich auch hier für steigende FFP-Infusionsmengen ein signifikant erhöhter Anteil an Wundheilungsstörungen erkennen ($p = 0,0074$).

Nur 4 Patienten (2 %) erhielten Thrombozytenkonzentrate, in Mengen von 220-1207ml. In allen Fällen geschah dies in Kombination mit massiven Transfusionen von EKs sowie FFP. Aufgrund der kleinen Fallzahlen wurde von weiteren statistischen Analysen bezüglich der Thrombozytenkonzentrat-Gabe als alleinigem Parameter abgesehen.

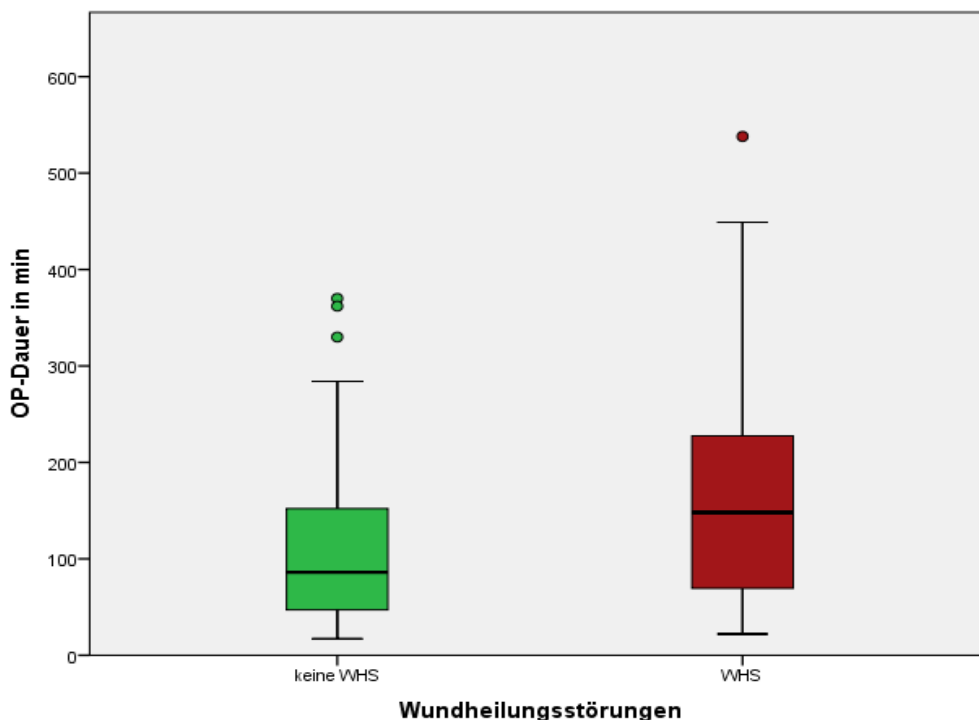
Abbildung 18: Wundheilungsstörungen bei Patienten, die EK-Transfusionen erhielten



3.3.3 Zeitdauer der Operation (dokumentiert: 218/234)

Der Median der OP-Dauer lag bei 107 Minuten (Interquartilsabstand 121,75min). Mit steigender OP-Dauer zeigte sich auch hier ein größerer Anteil an Wundheilungsstörungen (vgl. Abbildung 19, S. 52). Dieser Zusammenhang ist statistisch höchst signifikant ($p < 0,001$).

Abbildung 19: Wundheilungsstörungen in Abhängigkeit von der OP-Dauer



3.3.4 Minimaler Sicherheitsabstand (dokumentiert: 188/234) und mikroskopische Resektionsgrenzen (dokumentiert: 232/234)

Der minimale Sicherheitsabstand der Resektionsränder zum Tumorgewebe lag am häufigsten im Bereich von 1-5mm (55 %, n = 103) mit einem Median bei 2mm. In 40 Fällen (21 %) erreichte Tumorgewebe – im Sinne positiver mikroskopischer Resektionsgrenzen – die Resektionsränder.

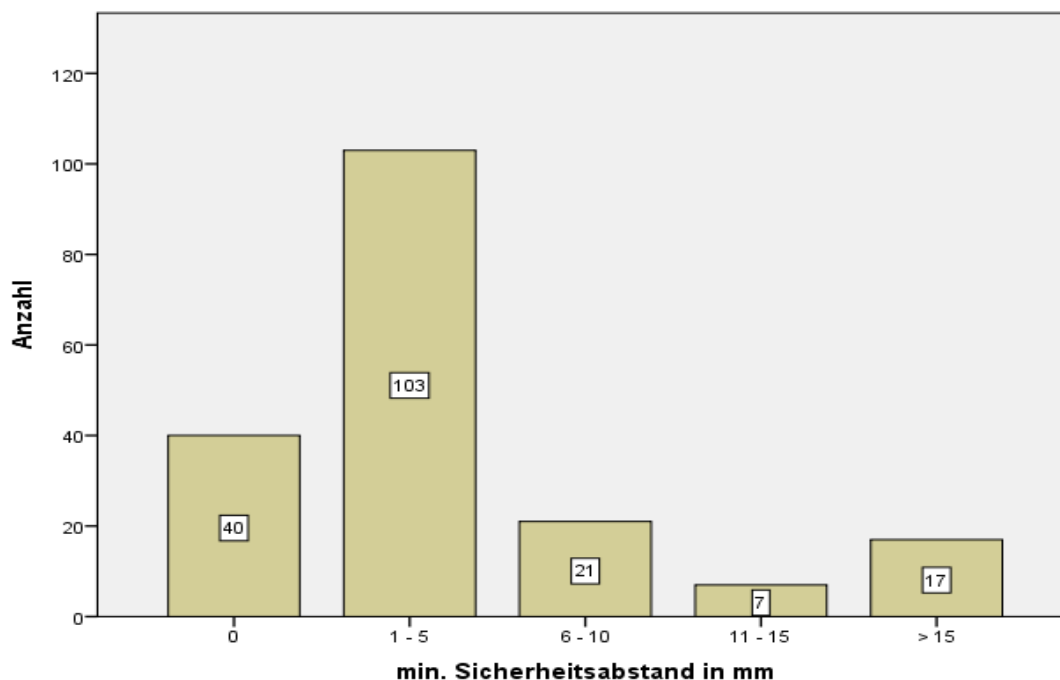
Bei einem kleinen Teil waren die Resektionsgrenzen unklar (3 %, n = 7) oder im Resektat kein Tumorgewebe mehr nachweisbar (5 %, n = 12), vgl. Abbildung 20, S. 53.

Es zeigt sich ein statistischer Trend für einen kleineren Sicherheitsabstand bei Patienten mit postoperativen Wundheilungsstörungen ($p = 0,0697$).

Patienten mit unklaren Resektionsgrenzen oder fehlendem Tumornachweis entwickelten im Vergleich zu Patienten mit positiven oder negativen

Resektionsgrenzen signifikant weniger Wundheilungsstörungen ($p < 0,05$). Aufgrund der kleinen Fallzahl und dadurch sehr begrenzten Aussagekraft wird dieser Zusammenhang im Weiteren nicht betrachtet.

Abbildung 20: minimaler Sicherheitsabstand nach Resektion



3.3.5 Primärer Resektionsstatus (dokumentiert: 231/234)

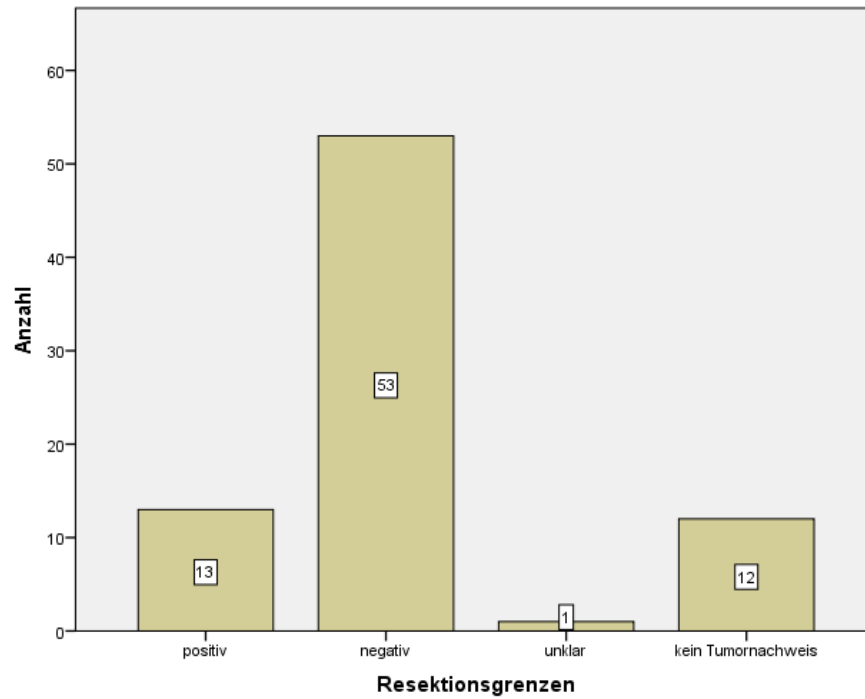
Bei der ersten Resektion erreichte in 39,4 % ($n = 91$) Tumorgewebe im Sinne einer R1- oder R2-Situation die Resektionsränder. Mit 76 % ($n = 69$) war der Großteil dieser primären R1 Resektionen in auswärtigen Krankenhäusern durchgeführt worden.

3.3.6 Nachresektion und endgültiger Resektionsstatus (dokumentiert: 232/234)

Bei 80 Patienten (35 %) wurde eine Nachresektion bei primärer R1 oder Rx-Situation durchgeführt. In 81 % ($n = 65$) konnte hierdurch sekundär eine R0-

Situation erreicht werden (negative Resektionsgrenzen in 53 Fällen, in 12 Fällen kein Tumornachweis), vgl. Abbildung 21, S. 54.

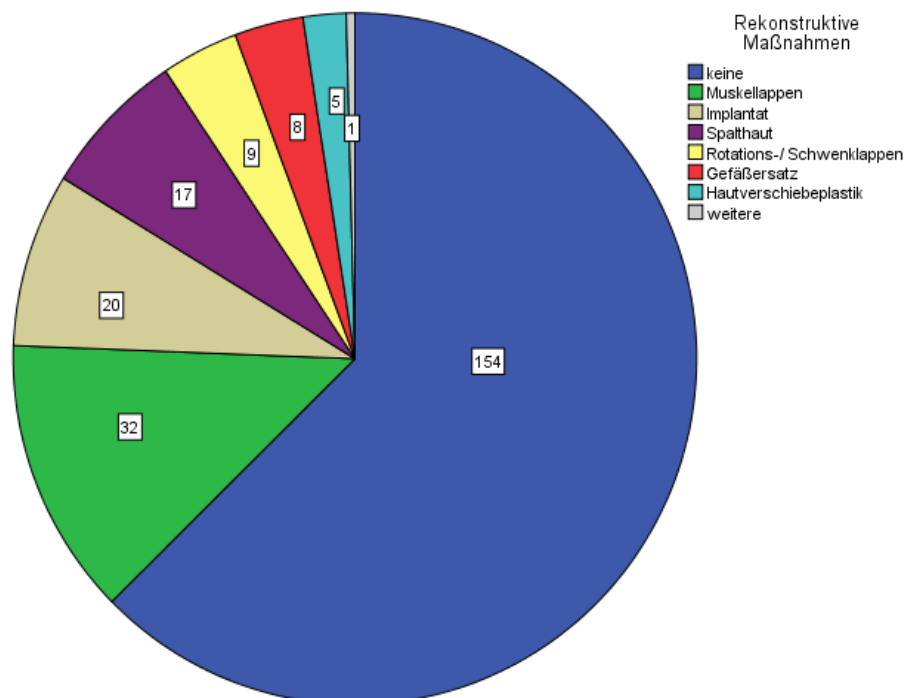
Abbildung 21: Resektionsgrenzen nach erneuter Resektion in der orthopädischen Klinik



3.3.7 Rekonstruktive Maßnahmen (dokumentiert: 230/234)

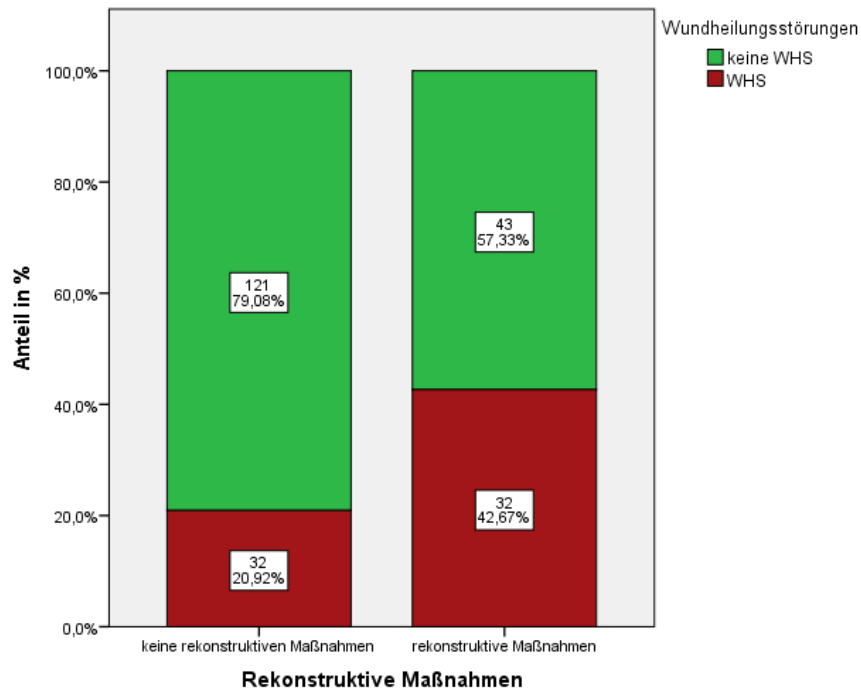
Bei 76 Patienten (33 %) wurden rekonstruktive Maßnahmen durchgeführt, bei 16 (7 %) von diesen wurden mehrere rekonstruktive Maßnahmen dokumentiert. Mit 42 % (n = 32) fanden Muskellappen Verwendung, gefolgt von Implantaten mit 26 % (n = 20) und Spalthauttransplantationen mit 22 % (n = 17), vgl. Abbildung 22, S. 55.

Abbildung 22: Rekonstruktive Maßnahmen



In der Gruppe mit rekonstruktiven Maßnahmen war der Anteil an Patienten mit Wundheilungsstörungen signifikant höher ($p < 0,001$). Nach Durchführung von rekonstruktiven Maßnahmen entwickelten knapp 43 % (n = 32) der Patienten Komplikationen bei der Wundheilung. Bei den anderen war dies nur in etwa 21 % (n = 32) der Fall, vgl. Abbildung 23, S: 56.

Abbildung 23: Wundheilungsstörungen in Abhängigkeit von rekonstruktiven Maßnahmen



3.4 Nicht operative Behandlungsmodalitäten

3.4.1 Chemotherapie (dokumentiert: 232/234)

Insgesamt erhielten 70 Patienten (30 %) eine Chemotherapie, 40 Patienten (17 %) wurden präoperativ behandelt, 24 Patienten (10 %) postoperativ und 6 Patienten (3 %) erhielten sowohl prä- als auch postoperativ eine Chemotherapie. Ein Chemotherapie bedingter Unterschied bezüglich der Wundheilungsstörungen konnte nicht gezeigt werden.

3.4.2 Radiotherapie (dokumentiert: 233/234)

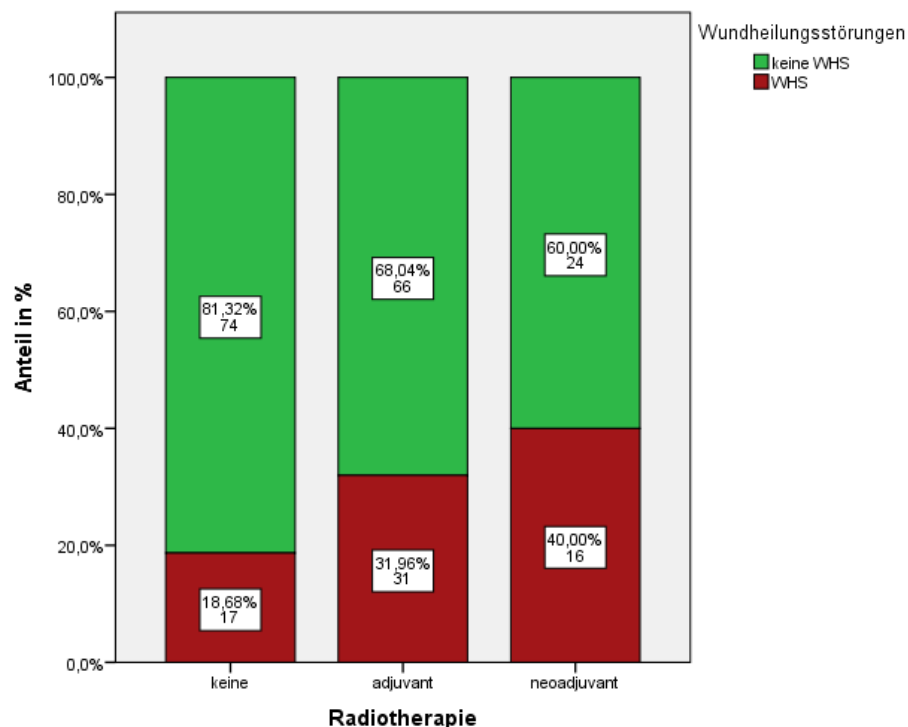
Bestrahlungszeitpunkt

Mit 60 % (n = 142) wurde die Mehrheit der Patienten bestrahlt. 44 % der Patienten (n = 102) erhielten die Radiotherapie postoperativ, 16 % (n = 37) präoperativ. Eine Kombination mit einer Chemotherapie fand bei präoperativer Behandlung in 28 Fällen, postoperativ in 27 Fällen statt.

3 Patienten (1 %) hatten sich im Vorfeld aufgrund eines anderen Malignoms einer Bestrahlung im Bereich der Sarkomlokalisierung unterzogen. Aufgrund der kleinen Fallzahl und einer ähnlichen Gewebeschädigung wurden diese Fälle im Folgenden der Gruppe mit neoadjuvanter Radiotherapie zugezählt.

In der Gruppe nicht bestrahlter Patienten kam es in 19 % (n = 17) postoperativ zu Wundheilungsstörungen. Vergleicht man diese Zahl an Wundheilungsstörungen mit den bestrahlten Patienten, fand sich mit 32 % (n = 31) ein signifikant höherer Anteil in der Gruppe mit adjuvanter Bestrahlung von 32 % (p < 0,05). Mit 40 % (n = 16) fand sich der höchste Anteil an Wundheilungsstörungen nach neoadjuvanter Radiotherapie (p < 0,05), vgl. Abbildung 24, S. 57.

Abbildung 24: Wundheilungsstörungen in Abhängigkeit von der Radiotherapie



Bestrahlungsdosis

Bei neoadjuvanter Radiotherapie wurden die Patienten im Mittel mit 50,5 Gy (SD 4,7 Gy) bestrahlt.

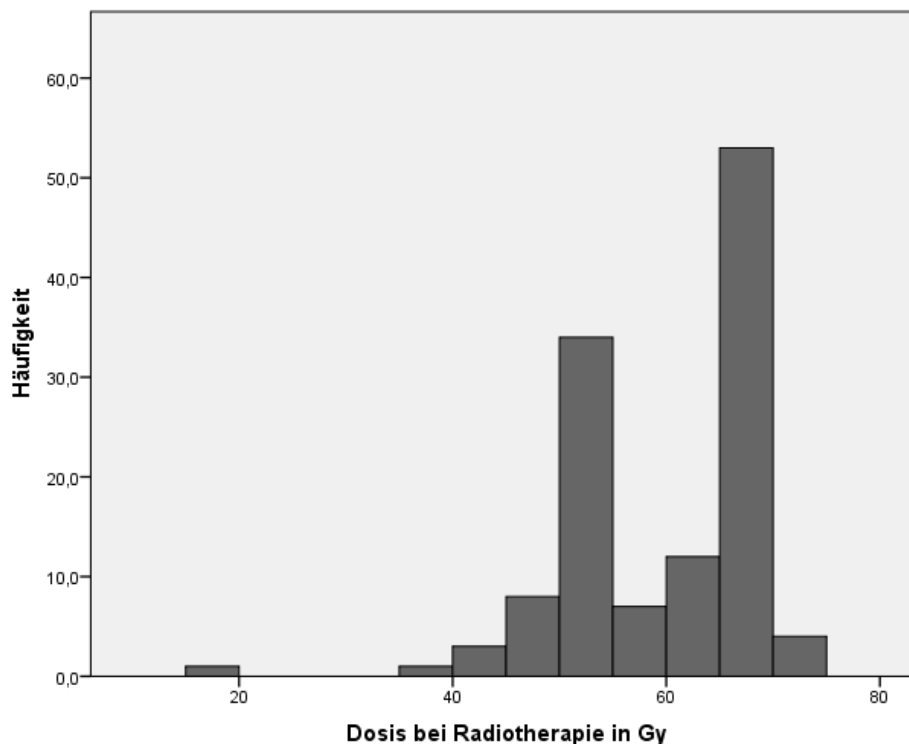
Die adjuvant radiotherapierten Patienten erhielten im Mittel eine Bestrahlungsdosis von 62 Gy (SD 9 Gy), wobei hier ein großer Anteil der Patienten (46 von 102) mit 66 Gy bestrahlt wurde, vgl. Abbildung 25, S. 58.

Die drei Patienten, bei denen das OP-Gebiet aufgrund einer anderen Krebserkrankung im Vorfeld bestrahlt worden waren erhielten 50 Gy, 54 Gy und 74 Gy.

Bei Betrachtung der Wundheilungsstörungen zeigte sich innerhalb der Gruppe bestrahlter Patienten kein Zusammenhang zwischen Bestrahlungsdosis und Wundheilungsstörungen.

Beim Vergleich aller Patienten hingegen fiel in der Gruppe mit Wundheilungsstörungen eine signifikant höhere Bestrahlungsdosis auf ($p < 0,05$).

Abbildung 25: Verteilung der Bestrahlungsdosen

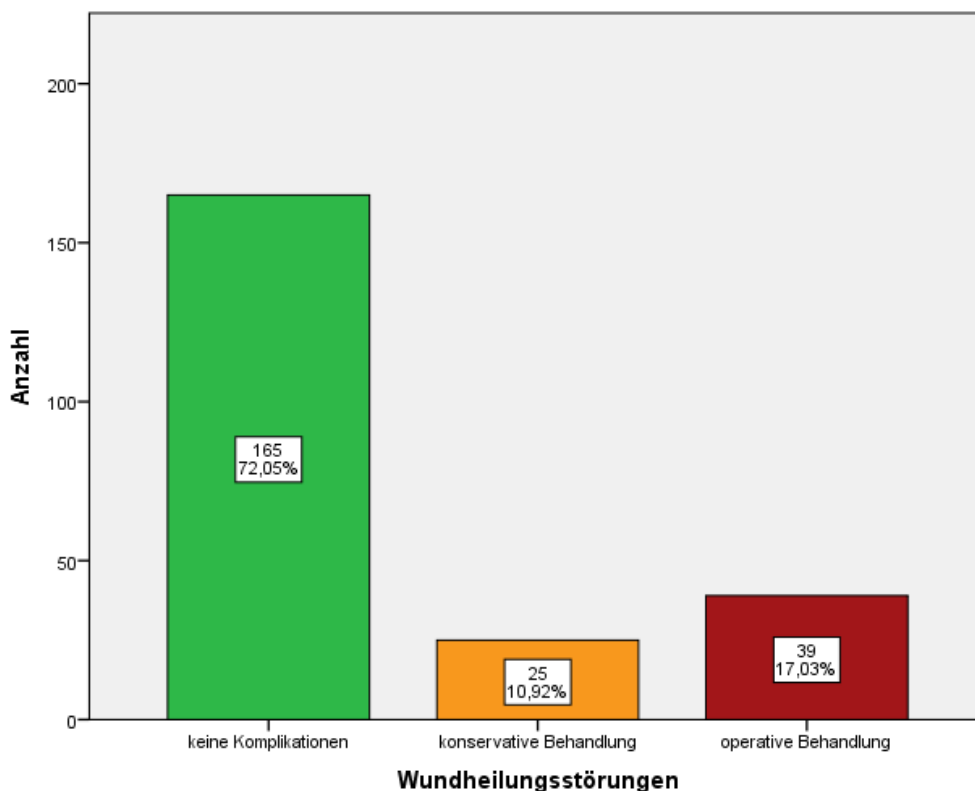


3.5 Postoperativer Verlauf

3.5.1 Wundheilungsstörungen (dokumentiert: 229/234)

Insgesamt entwickelten 64 Patienten (28 %) Wundheilungsstörungen. Bei 25 Patienten (11 %) wurden diese konservativ therapiert, entsprechend bei 39 Patienten (17 %) operativ, vgl. Abbildung 26, S. 59. Unter den operativ therapierten Wundheilungsstörungen war der Anteil an Patienten mit neoadjuvanter Bestrahlung deutlich höher, vgl. Kap. 3.6.2, S. 63.

Abbildung 26: Häufigkeit von Wundheilungsstörungen



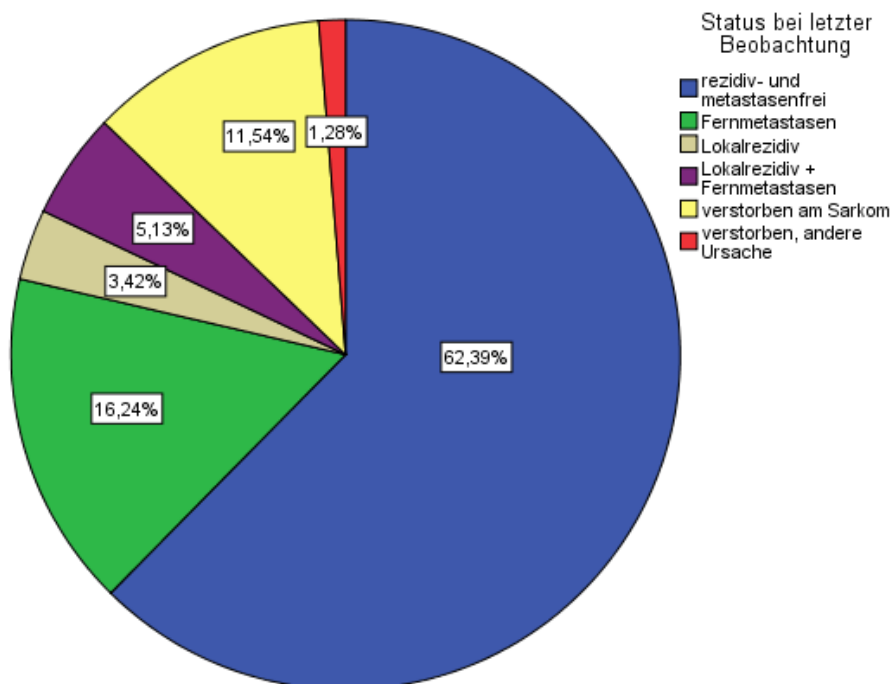
3.5.2 Beobachtungszeitraum/ Follow-up (dokumentiert: 234/234)

Der Median des Beobachtungszeitraums lag bei 29 Monaten (Interquartilsabstand 40,25 Mon.).

3.5.3 Status beim letzten Beobachtungszeitpunkt (dokumentiert: 234/234)

Die Mehrheit der Patienten (62 %, n = 145) lebte zum letzten Beobachtungszeitpunkt rezidiv- und metastasenfrei – hier ist jedoch nochmals zu erwähnen, dass zu dieser Gruppe auch Patienten bei Zustand nach erfolgreicher Resektion eines Rezidivs (12 %, n = 27) bzw. einer Metastase (6 %, n = 13) gezählt wurden (vgl. Kap. 2.4.5, S. 35). Zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung lebten 16 % (n = 37) der Patienten mit einer Fernmetastasierung, 3% (n=7) mit einem Lokalrezidiv und 5 % (n = 12) sowohl mit Lokalrezidiv als auch mit einer Fernmetastasierung. Verstorben waren zu diesem Zeitpunkt 13 % (n = 30) der Patienten – 12 % (n = 28) an den Folgen des Sarkoms und 1 % (n = 3) an einer anderen Ursache (1 Astrozytom, 1 rupturiertes Aortenaneurysma, 1 unbekannte Todesursache), vgl. Abbildung 27, S. 60.

Abbildung 27: Status zum letzten Beobachtungszeitpunkt

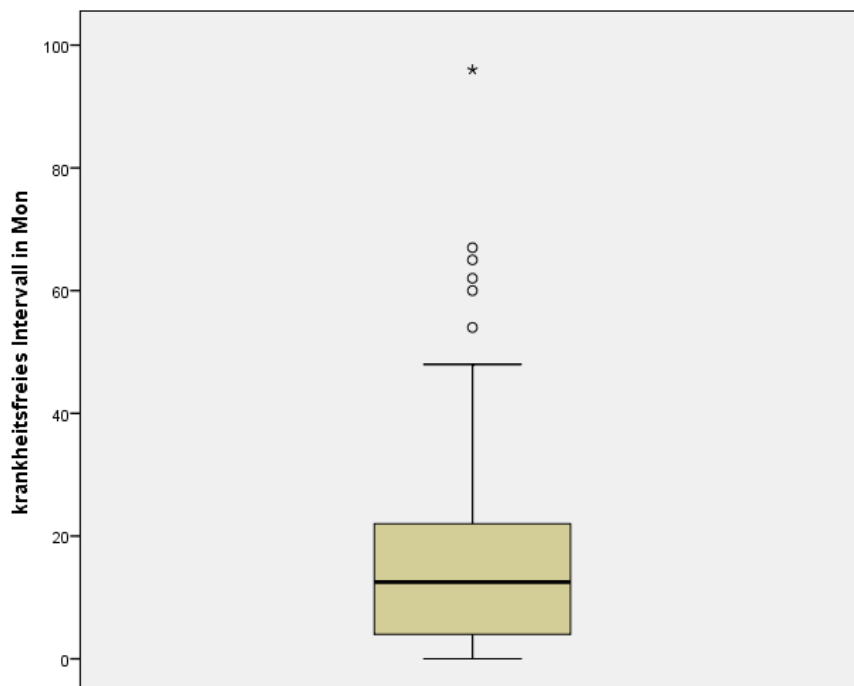


3.5.4 Metastasierung im Krankheitsverlauf (dokumentiert: 234/ 234)

Bei gut einem Drittel der Patienten (36 %, n = 85) traten innerhalb des Beobachtungszeitraumes Fernmetastasen auf. Bei 11 dieser Patienten waren diese schon zum Zeitpunkt des initialen Stagings bekannt geworden.

Das Intervall bis zum Auftreten einer Metastasierung lag bei den Patienten mit Initialstadium < 4 im Median bei 13 Monaten (Interquartilsabstand 19 Mon.), in Einzelfällen kam es jedoch auch nach jahrelangem krankheitsfreiem Verlauf zum Auftreten von Metastasen, vgl. Abbildung 28, S. 61.

Abbildung 28: Länge des krankheitsfreien Intervalls bis zum Auftreten von Metastasen
Ein Extremwert mit 289 Monaten wurde in dieser Abbildung nicht dargestellt



Patienten bei denen es im Verlauf zu einer Metastasierung kam, hatten in 36 % (n = 31) an Wundheilungsstörungen gelitten. Patienten bei denen bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt keine Filiarisierung nachweisbar war, hatten in 23 % (n = 33) postoperativ Wundheilungsstörungen entwickelt. Dieser Unterschied war signifikant, $p < 0.05$.

3.5.5 Lokalrezidive (dokumentiert: 234/234)

Bei einem Viertel aller betrachteten Patienten (25 %, n = 59) trat im Krankheitsverlauf ein Lokalrezidiv auf. Bei 3 dieser Patienten (1 %) kam es öfter als einmal zu einem Lokalrezidiv. Bei gut der Hälfte dieser Patienten (n = 30) trat im Krankheitsverlauf ebenfalls eine Metastasierung auf.

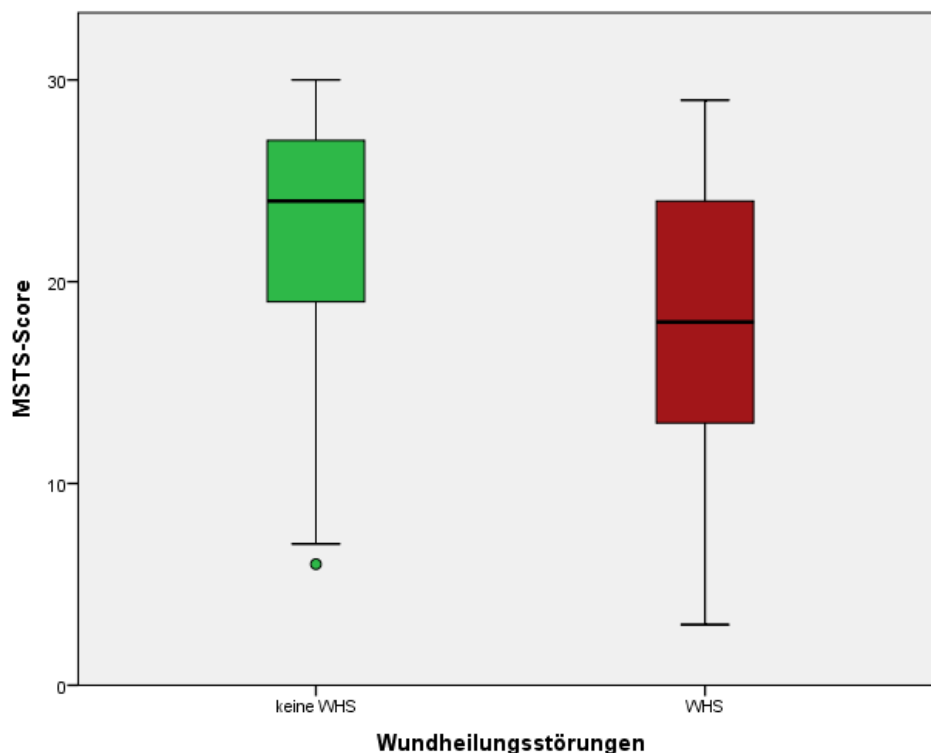
Das krankheitsfreie Intervall bis zum Rezidiv lag im Median bei 17 Monaten (Interquartilsabstand 31 Monate).

3.5.6 MSTS-Score (dokumentiert: 209/234)

Der Median des MSTS-Scores lag bei 23 Punkten (Interquartilsabstand 10 Punkte).

Bei den Patienten mit Wundheilungsstörungen fiel der MSTS-Score mit einem Median von 18 Punkten (Interquartilsabstand 11 Punkte) signifikant kleiner aus

Abbildung 29: Zusammenhang von Wundheilungsstörungen und MSTS-Score



als bei den Patienten mit komplikationslosem Wundheilungsverlauf. Bei diesen lag der Median bei 24 Punkten (Interquartilsabstand 8 Punkte), $p < 0,0001$ vgl. Abbildung 29, S. 62.

Auch bei Patienten nach neoadjuvanter Radiotherapie war der MSTS-Score signifikant niedriger als bei Patienten nach adjuvanter Radiotherapie, $p < 0,05$ (Median 20,5 vs. 23 Punkte).

3.6 Genauere Betrachtung von Einflussfaktoren auf die Wundheilung

3.6.1 Zusammenfassung der möglichen Einflussfaktoren

In univariaten Analysen zeigte sich für initiales Grading, initiales Staging, Radiotherapie, Bestrahlungsdosis, Tumolvolumen und Metastasierung im Krankheitsverlauf ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von Wundheilungsstörungen ($p < 0,05$).

Ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p < 0,01$) zeigte sich für initiales Staging (Stadium 1 vs. 4), perioperative EK-Transfusion, perioperative FFP-Transfusion, OP-Dauer und rekonstruktive Maßnahmen.

Ein statistischer Trend ($p \leq 0,1$) ergab sich für einen kleineren Sicherheitsabstand.

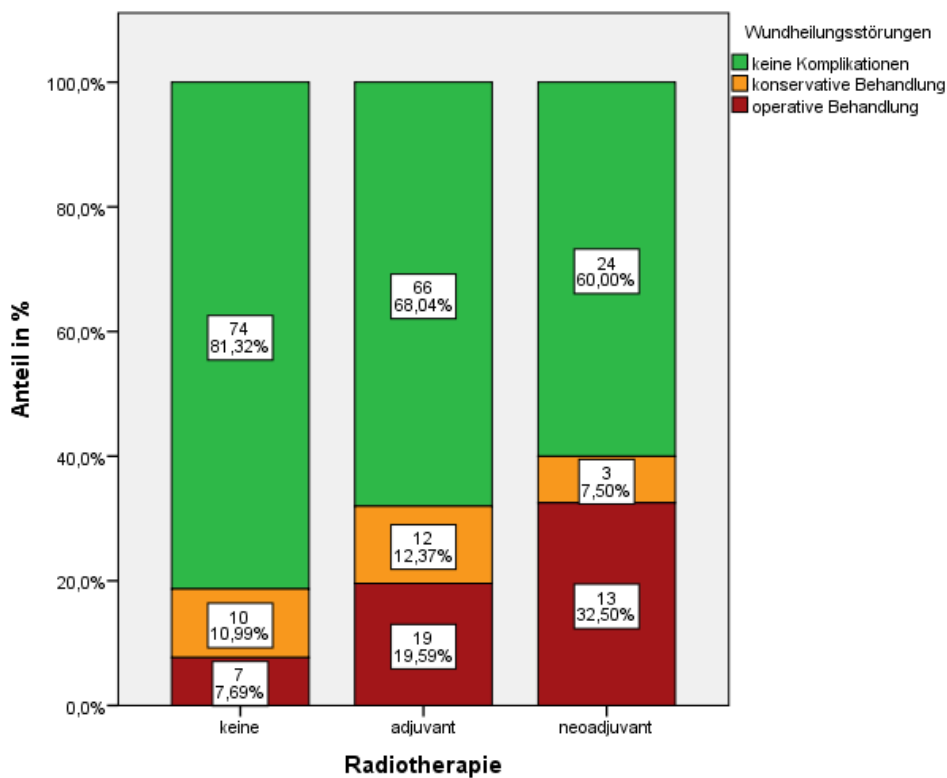
3.6.2 Unterschiede zwischen operativer und nicht operativer Therapie von Wundheilungsstörungen

Für einige Einflussfaktoren bestand ein erhöhtes Risiko für Wundheilungsstörungen, die eine operative Therapie nach sich zogen.

Bestrahlungszeitpunkt

Wie bereits beschrieben erhöhte sich in der Gruppe bestrahlter Patienten der Anteil an Wundheilungsstörungen. Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass nach neoadjuvanter Bestrahlung der Anteil an operativ therapierten Wundheilungsstörungen deutlich größer war. So waren dies 32,5 % (n = 13) nach neoadjuvanter Radiotherapie, 19,5 % (n = 19) nach adjuvanter Radiotherapie und 7,7 % (n = 7) bei Verzicht auf Bestrahlung. Der Anteil konservativ therapiertes Wundheilungsstörungen wurde währenddessen eher kleiner, vgl. Abbildung 30, S. 64.

Abbildung 30: konservativ und operativ therapierte Wundheilungsstörungen in Abhängigkeit vom Bestrahlungsmodus



Rekonstruktive Maßnahmen

Bei Patienten, die im Zuge der Tumorresektion mit rekonstruktiven Maßnahmen versorgt wurden, erhöhte sich der Anteil an operativ therapierten Wundheilungsstörungen signifikant von 9 % (n = 13) auf 35 % (n = 26), p = 0,001.

Der Anteil konservativ therapierter Wundheilungsstörungen veränderte sich nicht signifikant.

Metastasierung im Krankheitsverlauf

Dieser Zusammenhang fällt auch auf bei Patienten, die im Krankheitsverlauf eine Metastasierung entwickelten. Hier fand sich ebenfalls ein deutlich zunehmender Anteil an operativ therapierten WHS (11,8 %, n = 17 auf 25,8 %, n = 22).

3.6.3 Verteilung der erfassten Parameter über die Gruppen der Bestrahlungsmodalitäten

Beim Vergleich der Verteilungen der unterschiedlichen erfassten Variablen fanden sich in mehreren Fällen ungleiche Verteilungen über die Gruppen ohne, mit adjuvanter und mit neoadjuvanter Radiotherapie.

In folgenden Punkten fand sich eine ungleichmäßige Verteilung:

In der Gruppe nicht bestrahlter Patienten war der Anteil hochgradiger Tumoren kleiner als in der Gruppe mit Bestrahlung. Gleiches galt für das initiale Stadium.

In der Gruppe adjuvant bestrahlter Patienten fand sich ein deutlich größerer Anteil an Patienten mit primärer R1-Situation.

Patienten ohne oder nach adjuvanter Bestrahlung erhielten meist keine oder eine adjuvante Chemotherapie. Entsprechend war bei neoadjuvanter Radiotherapie eine neoadjuvante Chemotherapie häufiger.

Unter den neoadjuvant bestrahlten Patienten fand sich eine deutlich höhere Menge an verabreichten LAE- und FFP-Transfusionen.

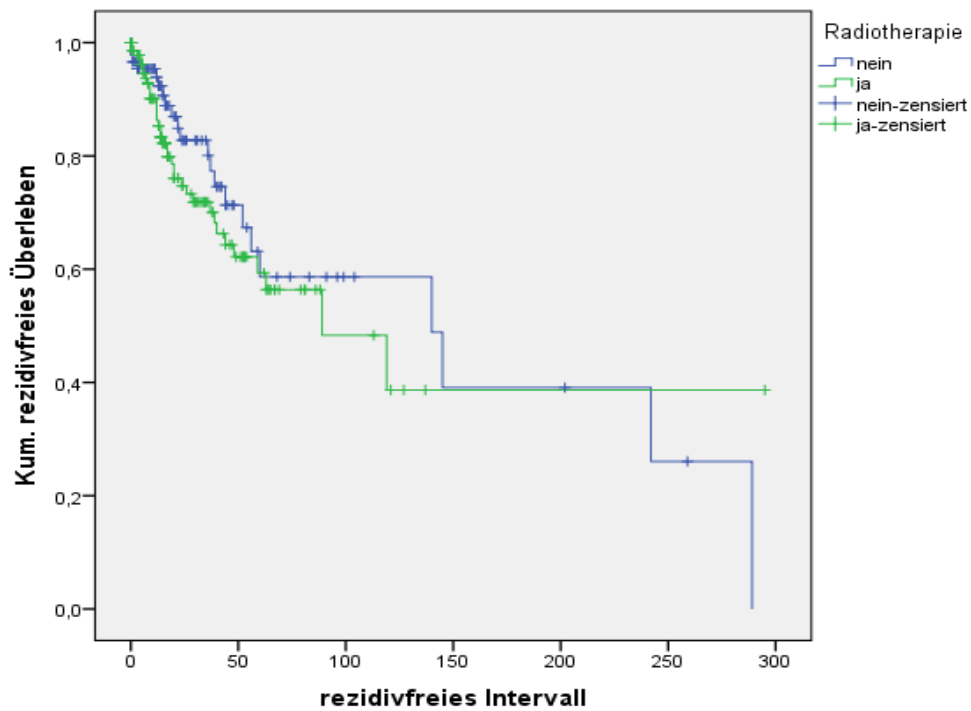
Die OP-Dauer war in der Gruppe neoadjuvant bestrahlter Patienten etwas höher. Auch fand sich in der Gruppe mit neoadjuvanter Bestrahlung ein etwas größerer Anteil an rekonstruktiven Maßnahmen.

Eine genaue Aufschlüsselung der unterschiedlichen Verteilungen findet sich in Tabelle 7, S. 107.

3.6.4. Bestrahlung und Lokalrezidivhäufigkeit

Sowohl die Rate an Lokalrezidiven als auch das krankheitsfreie Intervall bis zum Rezidiv unterschieden sich nicht in der Gruppe radiotherapierter und nicht radiotherapierter Patienten, vgl. Abbildung 31, S. 66. Entsprechend konnte durch die durchgeführte Bestrahlung trotz primär höhergradiger Tumore und einem größeren Anteil primärer R1 Situationen eine gute Lokalkontrolle erreicht werden.

Abbildung 31: Lokalrezidive mit vs. ohne Radiotherapie



3.6.5 Einflussfaktoren in multivariaten Datenanalysen

In der multivariaten Analyse mittels bivariater logistischer Regression zeigte sich nur für die Operationsdauer und die rekonstruktiven Maßnahmen ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem häufigeren Auftreten von Wundheilungsstörungen.

Für die Operationsdauer in Stunden lag das berechnete Odds Ratio (Exp(B)) bei 1,445 mit $p = 0,030$ und einem 95 %-Konfidenzintervall von 1,036 - 2,016.

Für die rekonstruktiven Maßnahmen lag das berechnete Odds Ratio (Exp(B)) bei 2,213 ($p = 0,027$, 95 %-Konfidenzintervall 1,095 – 4,474).

Keinen signifikanten Einfluss hatten nach dem Modell Alter, Tumolvolumen, perioperative Gabe an Erythrozytenkonzentraten sowie die Dosis der Radiotherapie. So lag hier das berechnete Odds Ratio/ Exp(B) nahe bei 1 mit einem entsprechen engen 95%-Konfidenzintervall. So lag das Odds Ratio im Detail beim Patientenalter bei 1,010 (95 %-Konfidenzintervall = 0,986 – 1,034), beim Tumolvolumen 1,000 (95 %-Konfidenzintervall = 1,000-1,000), bei der perioperativen Erythrozytenkonzentratgabe bei 1,000 (95 %-Konfidenzintervall = 1,000 – 1,001) und bei der Bestrahlungsdosis bei 1,013 (95 %-Konfidenzintervall = 0,937 – 1,096).

Mit einem Signifikanzniveau $> 0,05$ und einem breiten 95 %-Konfidenzintervall ließ sich für die weiteren betrachteten Faktoren anhand der binär logistischen Regression keine adäquate Aussage bezüglich ihres Einflusses auf die Wundheilung machen. So auch für die Frage nach dem Einfluss der unterschiedlichen Modalitäten der Radiotherapie. Für die neoadjuvante Radiotherapie ergab sich ein OR/ Exp(B) = 0,224 (95 %-Konfidenzintervall = 0,003-19,566), für die adjuvante Radiotherapie ein OR/ Exp(B) = 0,934 (95 %-Konfidenzintervall = 0,006 – 141,207).

4 Diskussion

Die Standardtherapie für hochmaligne Weichteilsarkome der Extremitäten ist die vollständige operative Resektion in Kombination mit einer Strahlentherapie [45-47].

Im Zuge dieses Behandlungsregimes werden häufig Wundheilungsstörungen beobachtet. Vor allem die Wahl des Bestrahlungszeitpunktes wird kontrovers diskutiert.

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Beantwortung der Frage, welche Faktoren die Wundheilung nach der Resektion eines Weichteilsarkoms beeinflussen. Insbesondere sollte der Einfluss des Bestrahlungszeitpunktes geklärt werden.

4.1 Diskussion der Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurde ein retrospektives Studiendesign gewählt. In medizinischen Fragen bietet diese Studienform neben der einfachen, schnellen Durchführbarkeit den Vorteil, aus ethischen Gesichtspunkten unproblematischer zu sein und findet deshalb häufig Anwendung. Jedoch gibt es entscheidende Nachteile im Vergleich zu prospektiven, randomisierten Studien.

Zu den Nachteilen retrospektiver Studien gehören potenzielle Mängel in den erfassten Daten. Informationen können nur aus vorliegenden Unterlagen oder Befragungen gewonnen werden. So kann es durch Unvollständigkeit oder falsche Erinnerungen bei Befragten (recall bias) zu Fehlangaben kommen. Auch eine Homogenität der Vergleichsgruppen ist durch fehlende Stratifizierung nicht zu gewährleisten. Ebenso fehlt eine Randomisierung. So sind auch – wie bereits beschrieben – in dieser Studie einige Patienten-, Tumor-, und Behandlungscharakteristika über den Gruppen der Bestrahlungsmodalitäten ungleich verteilt. So war im untersuchten Kollektiv beispielsweise das

Tumorzellen bei neoadjuvanter Bestrahlung mehr als doppelt so groß als bei adjuvanter Bestrahlung (303 cm³ vs. 130 cm³, vgl. Tab. 7, S.107, und Kap. 3.6.3, S. 66). Entsprechend ist eine sichere Hypothesenprüfung mit diesem Studiendesign nicht möglich [121]. Bei vergleichbaren Studien handelte es sich zumeist ebenfalls um retrospektive, nicht randomisierte Studiendesigns, seltener um prospektive [45, 76, 82, 122-125] oder randomisierte Studien [45, 54].

In der vorliegenden Arbeit wurden mit 234 Fällen im Zeitraum von 1995 – 2011 vergleichsweise viele Fälle über einen langen Zeitraum erfasst. Aufgrund der allgemein niedrigen Inzidenz von Weichteilsarkomen wurde zur Generierung einer möglichst großen Patientenzahl ein weiterer Zeitraum gewählt. Jedoch verändern sich über einen solchen Zeitraum mit Wissensstand und technischen Möglichkeiten auch Therapieleitlinien. So wurde Beispiels Weise eine Entscheidung zur neoadjuvanten Radiotherapie vor 20 Jahren weniger häufig getroffen als heute. Entsprechend wird die Vergleichbarkeit eingeschränkt. Vorliegende Vergleichsstudien zu Einflussfaktoren auf die Wundheilung stützen sich auf Fallzahlen zwischen 43 und 271 Patienten [54, 67-69, 74, 78, 84, 123, 126-132].

Auch wenn die Fallzahl in dieser Arbeit in Bezug auf die Vergleichsliteratur im oberen Bereich liegt, so ist sie dennoch zu klein um statistisch sichere Aussagen über kleinere Subgruppen der erfassten Population machen zu können.

Die Daten in dieser Studie wurden monovariat überwiegend mittels nicht-parametrischen Tests wie dem Chi-Quadrat- und Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. Die multivariate Analyse geschah mittels bivariater logistischer Regression (vgl. Kap. 2.5.4 Analytische Statistik, S. 39). Diese Analysemethoden entsprechen im Wesentlichen denen der Vergleichsliteratur [67-69, 74, 76, 78, 84, 124, 126, 128, 131].

Ein wesentliches Problem dieser statistischen Auswertung, insbesondere der multivariaten Analysen sind Korrelationen und Abhängigkeiten unterschiedlicher Variablen voneinander. Auf diese hin können die Daten zwar untersucht werden, dennoch sind sie vor allem bei medizinischen Fragestellungen kaum vermeidbar.

So ist z.B. bei größeren und höher malignen Tumoren häufiger eine neoadjuvante Therapie und eine größere Operation notwendig. Durch intervenierende Variablen kann es zu Scheinkorrelationen kommen.

Einige Faktoren, die Einfluss auf den Wundheilungsprozess haben könnten, wurden in dieser Arbeit nicht erfasst.

Peat et al. untersuchten in einer retrospektiven Analyse an 180 Patienten nach Extremitäten erhaltender Operation eines Weichteilsarkoms Einflussfaktoren auf die Wundheilung. Eine positive Raucheranamnese hatte in univariater Analyse einen signifikant negativen Einfluss auf die Wundheilung [69].

Aufgrund der lückenhaften Dokumentation blieb die Raucheranamnese in der vorliegenden Studie unberücksichtigt. In einer aktuellen Metaanalyse von Slump et al. ergaben sich Rauchen und Adipositas als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Wundheilungsstörungen [133]. Auch in einer retrospektiven Kohortenstudie von Lansu et al. waren eine positive Raucheranamnese, sowie Adipositas mit einem häufigeren Auftreten von Wundheilungsstörungen assoziiert. Untersucht wurden Patienten mit einem Weichteilsarkom der Extremitäten nach stattgehabter neoadjuvanter Bestrahlung und Resektion [130]. Auch Houdek et al. fanden einen Zusammenhang von starkem Übergewicht und dem Auftreten von Wundheilungsstörung der Resektion von Weichteilsarkomen im Bereich der oberen Extremitäten [134].

Peat et al. erfassten im Weiteren den Einfluss einer intraoperativen Ligatur großer Gefäße [69], was in dieser Studie ebenfalls unberücksichtigt blieb.

Zu den weiteren potenziellen und hier nicht erfassten Einflussfaktoren gehören Mangelernährung, postoperative Compliance und diverse präoperative Laborparameter wie Albumin, Hämoglobin und Leukozytenanzahl. Beispielsweise konnten Chmell et al. einen erhöhten Anteil an Wundheilungsstörungen bei präoperativ niedrigem Hämatokrit nachweisen, nicht jedoch für die präoperative Höhe von Albumin, Hämoglobin und Leukozyten [129].

In der vorliegenden Arbeit wurde lediglich eine Tumorage von oberflächlich und tief unterschieden, die genaue Entfernung zur Hautoberfläche blieb unberücksichtigt. Baldini et al. zeigten eine erhöhte Rate an Wundheilungsstörungen bei einer Tumornähe zur Hautoberfläche von unter 3mm [74]. In einer Studie von Moore et al. konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigt werden [126]. Die Publikation beider Arbeiten geschah nach Beginn der Datenerfassung für diese Arbeit.

Ebenfalls nicht erfasst wurde der präoperative Wundstatus, wie eine vorliegende Tumorexulzeration oder eine sichtbare Vorschädigung durch eine neoadjuvante Bestrahlung. In der prospektiven randomisierten Studie von O'Sullivan et al. zeigte sich diesbezüglich kein Einfluss auf die Wundheilungsstörungen [54]. Auch Kungsiada et al. konnten hier keinen Zusammenhang nachweisen [67].

Zusammengefasst blieben zwar einige potenzielle Prädiktoren unberücksichtigt, jedoch sind die vorliegenden Daten geeignet, wichtige Risikofaktoren zu identifizieren.

4.2 Wichtigste Ergebnisse im Literaturvergleich

4.2.1 Patientenkollektiv und Anzahl der Wundheilungsstörungen

Die Zusammensetzung des Patientenkollektives ist bezüglich Alter, Geschlecht, sowie den vorliegenden Tumorlokalisationen, -größe und Histologien mit denen der Literatur vergleichbar [41, 68, 69, 74, 128, 131].

In dieser Arbeit ergab sich ein Anteil von 28 % Wundheilungsstörungen. Der Anteil an operativ therapierten Wundheilungsstörungen lag in dieser Arbeit bei 17 %. Er war damit überraschender Weise höher, als der konservativ therapierte Anteil mit 11 %. Eine Ursache könnte in der besseren Dokumentation und retrospektiven Nachvollziehbarkeit von operativen Interventionen liegen. So ist gut denkbar, dass Patienten mit weniger schwerwiegenden

Wundheilungsstörungen nicht am Universitätsklinikum vorstellig wurden, sondern eine ärztliche Konsultation heimatnah oder im Zuge der Rehabilitation vorzogen. In der Literatur finden sich für Wundheilungsstörungen in vergleichbaren Szenarien Häufigkeiten zwischen 16-56 % [41, 63, 67-69, 76, 82-85, 128-131]. In einer aktuellen Metaanalyse von Slump et al. fand sich mit 30% ein ähnlicher Anteil an Wundheilungsstörungen wie in der vorliegenden Arbeit [133].

Hervorzuheben ist die stark voneinander abweichende Definition der Wundheilungsstörungen in den unterschiedlichen Arbeiten.

So erfassten beispielsweise Peat et al. nur die Störungen der Wundheilung, welche eine operative Behandlung notwendig machten. Entsprechend ergab sich der scheinbar niedrige Anteil von 17 % [69]. Dieser entspricht dem Anteil an operativ therapierten Wundheilungsstörungen in der vorliegenden Arbeit. Während die Rate bei Saddegh et al. mit 40 % bzw. 45 % an der unteren Extremität durch Mitberücksichtigung von Nekrosen, Infektionen und Hämatomen deutlich höher lag.

O'Sullivan et al. führten eine multizentrische, prospektive, randomisierte Studie mit 190 Patienten zum Vergleich von prä- und postoperativer Radiotherapie durch. Wundheilungsstörungen wurden definiert als notwendige Folgeoperation zur Wundbehandlung, invasive Behandlungen zur Wundbehandlung wie eine Seromaspirationen, Rehospitalisierung zur Wundbehandlung und die Notwendigkeit einer tiefen Wundtamponade für 120 Tage oder länger. 25,8 % aller Patienten entwickelten nach dieser Definition Wundheilungsstörungen, 10,4 % mussten operativ therapiert werden [41]. Auch wenn in dieser Arbeit die Definition von O'Sullivan nicht direkt übernommen wurde, ist sie doch vergleichbar angewandt worden.

4.2.2 Untersuchte Einflussgrößen

Alter und Geschlecht

Einen Einfluss des Geschlechts gab es weder in dieser, noch in vergleichbaren Studien [41, 63, 74, 126].

Ein Einfluss des Patientenalters konnte in dieser Arbeit ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Die Literatur bietet hierzu unterschiedliche Ergebnisse.

Kunisada et al. untersuchten an 43 Patienten nach neoadjuvanter Radiotherapie und anschließender Operation Einflussfaktoren auf die Wundheilung. 44 % der Patienten entwickelten Wundheilungsstörungen. Als einziger statistisch signifikanter Einflussfaktor ergab sich ein Alter von ≥ 40 Jahren [67]. Den nachteiligen Effekt eines Alters von ≥ 40 Jahren zeigten ebenfalls Skibber et al. [135] und Saddegh et al. für tief liegende Tumoren [84]. Auch in einer aktuellen retrospektiven Studie von Stevenson et al. zeigte sich ein Trend für mehr Wundheilungsstörungen bei höherem Patientenalter [131].

Meist konnte ein solcher Zusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden [41, 63, 69, 74, 126, 129].

Diabetes

In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen einem vorliegenden Diabetes und dem Auftreten von Wundheilungsstörungen festgestellt werden. Dies könnte an der kleinen Fallzahl liegen. Im Literaturvergleich ist der Einfluss des Diabetes mellitus nicht eindeutig. Ein Zusammenhang konnte gezeigt werden in der Metaanalyse von Slump et al. [133], durch Peat et al. [69], Kim et al. [70] und Baldini et al. [74], während dies in anderen Studien nicht der Fall war [63, 67-69, 123].

Tumorvolumen und -größe

In dieser Studie traten bei größeren Tumorumina häufiger Wundheilungsstörungen auf. Ein solcher Zusammenhang für Tumorvolumen bzw. den Querschnittsdurchmesser des Tumors wurde in der Vergleichsliteratur häufig nachgewiesen [41, 54, 65, 66, 69, 84].

So ermittelten beispielsweise Geller et al. in einer retrospektiven Untersuchung von 108 Patienten ein etwa doppelt so großes Tumorvolumen bei Patienten mit Wundheilungsstörungen [128]. Moore et al. zeigten für jeden zusätzlichen cm Tumordurchmesser eine Zunahme um 5,4 % bei dem Anteil der Wundheilungsstörungen [126].

Für diese Ergebnisse gibt es viele mögliche Erklärungen. Größere Tumoren hinterlassen nach einer Resektion eine größere Wundhöhle mit entsprechend größerem Risiko für die Entwicklung von Seromen und Hämatomen. Bei größeren Tumoren wird in der Regel eine größere und längere Operation notwendig. Bei einer Primärnaht steht diese eher unter größerer Spannung. Durch ausgedehnte Resektionen kommt es zu mehr Devaskularisation von verbleibendem Gewebe und einer ausgedehnteren Zerstörung des Lymphabflusses.

Tumorlokalisation

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich für keine Tumorlokalisation ein höherer Anteil an Wundheilungsstörungen.

Kunisada et al. und Baldini et al. konnten hier ebenfalls keinen Zusammenhang nachweisen [67, 74].

In anderen Studien wird von einem erhöhten Anteil an Wundheilungsstörungen bei Lokalisation an den unteren Extremitäten [63, 68, 84, 130, 133, 135, 136] bzw. im Bereich des Oberschenkels [54, 126], den Extremitäten im Vergleich zur Kopf-Hals-Region [123] oder den Extremitäten im Vergleich zum Körperstamm [132] berichtet.

Korah et al. untersuchten an 118 Patienten den Einfluss der Tumorlokalisierung auf das Outcome nach Resektion eines Weichteilsarkoms. Zwar gab es keinen Unterschied bezüglich Lokalkontrolle und metastasenfreiem Überleben, jedoch traten signifikant mehr Wundheilungsstörungen bei einer Tumorlokalisierung im Bereich der unteren Extremitäten auf. So waren Wundheilungsstörungen, die eine Operation notwendig machten in 4 % an den oberen und in 29 % an den unteren Extremitäten – vor allem im Bereich des Oberschenkels – lokalisiert [65].

In der Studie von Moore et al. zeigte sich besonders eine Tumorlokalisierung im Adduktorenkompartiment als risikoreich, jedoch nicht als unabhängiger Risikofaktor in der multivariaten Analyse. Als Begründung wurde der Hauptabfluss der Lymphwege durch dieses Kompartiment postuliert [126].

Initiales Grading

In univariaten Analysen zeigte sich in dieser Studie ein signifikant höherer Malignitätsgrad bei Patienten mit Wundheilungsstörungen. Ein solcher Zusammenhang ist gut erklärbar, da hochmaligne Tumore wenn möglich mit größerem Sicherheitsabstand entfernt werden und entsprechend eine größere Wundhöhle hinterlassen (vgl. Unterpunkt: Tumolvolumen, S. 73). Zudem werden sie häufiger mit neoadjuvanten oder adjuvanten Therapien versorgt und erhalten höhere Bestrahlungsdosen. So wurden auch in dieser Arbeit deutlich häufiger Patienten mit hochmalignen Tumoren bestrahlt. In der Vergleichsliteratur finden sich unterschiedliche Ergebnisse.

Bujiko et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie an 202 Patienten nach neoadjuvanter Radiotherapie und Operation Einflussfaktoren auf die Wundheilung. Der Malignitätsgrad konnte als ein solcher nachgewiesen werden, allerdings nur in univariaten Analysen [63].

Shui et al. untersuchten zwischen 1975 und 1990 in einer prospektiven randomisierten Studie die Rolle der Brachytherapie nach Extremitäten erhaltender Operation von Weichteilsarkomen. Unter den Patienten mit

höhergradigen Tumoren zeigte sich ein deutlich höherer Anteil an Wundheilungskomplikationen [137].

Moore et al. wiesen diesen Zusammenhang für höher maligne Tumoren ebenfalls nach [126].

In den Studien von Baldini et al. und O'Sullivan et al. konnte ein solcher Zusammenhang nicht nachgewiesen werden [41, 74].

Initiales Staging

Für ein initial höheres Tumorstadium ergab sich in dieser Studie ein größerer Anteil an Wundheilungsstörungen in univariaten Analysen. In das Stadium fließt die Ausdehnung des Primärtumors, der Malignitätsgrad, der Bezug zur Muskelfaszie, der Lymphknotenstatus sowie eine Fernmetastasierung ein (vgl. Kap. 1.1.4, S. 2).

Über den Zusammenhang von Wundheilungsstörungen mit Tumolvolumen und Tumorgrad wurde bereits diskutiert. Wie bei einem höheren Malignitätsgrad ist auch bei einem höheren initialen Stadium häufiger eine Bestrahlung und ggf. eine Chemotherapie indiziert und ein ausgedehnterer operativer Eingriff notwendig.

Für einen Einfluss von einer tiefen im Vergleich zur oberflächlichen Tumorumlage in Bezug zur Muskelfaszie, welche ebenfalls in das Tumorstadium einfließt, finden sich keine Anhaltspunkte in der Vergleichsliteratur [41, 74, 84, 126].

Rekonstruktive Maßnahmen

In dieser Arbeit ergab sich in mono- und multivariaten Analysen ein erhöhter Anteil an Wundheilungsstörungen bei Patienten, die rekonstruktive Maßnahmen zur Wiederherstellung der Extremitätenfunktion oder zum Wundverschluss erhalten hatten. Nach den Resultaten der bivariaten logistischen Regression wurde das Risiko etwa verdoppelt.

Über einen solchen Zusammenhang gibt es in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse.

Karthik et al. veröffentlichten 2018 Ergebnisse einer retrospektiven Studie mit 271 Patienten nach denen sich in monovariaten Analysen ein Trend für das häufigere Auftreten von Wundheilungsstörungen nach rekonstruktiven Maßnahmen zeigte [132].

Slump et al. stellten in einer retrospektiven Studie mit 897 Patienten mit einem Weichteilsarkom der Extremitäten einen erhöhten Anteil von Wundheilungsstörungen nach Lappenplastik fest (38% vs. 30,9% bei primärem Wundverschluss). In monovariaten Analysen war dieser Unterschied signifikant, blieb es jedoch nicht in der multivariaten Analyse. Auch waren Patienten, die mit einer Lappenplastik versorgt wurden im Durchschnitt älter, hatten eine fortgeschrittenere Erkrankung und wurden häufiger neoadjuvant therapiert [136].

Baldini et al. untersuchten an 103 Patienten nach präoperativer Radiotherapie und Operation Einflussfaktoren auf die Wundheilung. Wundheilungsstörungen wurden wie durch O'Sullivan et al. definiert. Sowohl in uni- als auch multivariaten Analysen ergab sich bei der Verwendung von gefäßgestielten Lappenplastiken und Spalthauttransplantaten ein höherer Anteil an Wundheilungsstörungen [74].

In den Studien von Cannon et al. [66], Tseng et al.[68] und Kungsiada et al. [67] zeigte sich kein Zusammenhang.

In der prospektiven randomisierten Studie von O'Sullivan et al. war nach präoperativer Radiotherapie ein Wundverschluss mittels rekonstruktiven Maßnahmen mit 37 % vs. 9 % zwar häufiger, ein Einfluss auf den Anteil der Wundheilungsstörungen zeigte sich jedoch nicht [41].

In einer retrospektiven Studie von Chan et al. wurden 117 Patienten untersucht, die nach neoadjuvanter Radiotherapie und weiter Resektion mit einem freien oder gestielten Lappen versorgt worden waren. Hier entwickelten 25% Wundheilungsstörungen, 14% benötigten eine weitere Operation [138].

Tseng et al. untersuchten an 173 vorbestrahlten Patienten Einflussfaktoren auf die Wundheilung. Patienten mit Risikofaktoren für eine beeinträchtigte Wundheilung wurden direkt mit rekonstruktiven Maßnahmen versorgt. In den Gruppen mit und ohne rekonstruktive Maßnahmen entwickelten die Patienten in je 32 % Wundheilungsstörungen [68].

Barwick et al. zeigten bei Patienten nach neoadjuvanter Bestrahlung und Wundverschluss mittels rekonstruktiven Maßnahmen einen geringeren Anteil an Wundheilungsstörungen, weniger Folgeeingriffe und einen häufigeren Extremitätenerhalt [139].

Bei Peat et al. ergab sich ein Trend zu einem geringeren Anteil an Wundheilungsstörungen nach Lappenplastik [69].

Bell et al. untersuchten in einer prospektiven nicht randomisierten Studie an 83 Patienten Einflussfaktoren auf die Wundheilung nach Operation eines Weichteilsarkoms. Betrachtet wurden nur Wundheilungsstörungen, die eine operative Therapie erforderten. Unterschieden wurden 3 Gruppen mit unterschiedlichen Behandlungsregimen. In allen Fällen wurden die Weichteilsarkome mittels weiter Resektion entfernt. Patienten in Gruppe 1 erhielten eine postoperative Radiotherapie, Patienten in Gruppe 2 eine präoperative Radiotherapie und Patienten in Gruppe 3 eine präoperative Radiotherapie und eine Rekonstruktion mittels gefäßgestieltem Lappen. In multivariaten Analysen waren lediglich die rekonstruktiven Maßnahmen ein statistisch signifikanter Einflussfaktor. Nach solchen zeigte sich ein geringerer Anteil an Wundheilungsstörungen, ein kürzerer Krankenhausaufenthalt und weniger operative Folgeeingriffe [76].

Chao et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie an 119 Patienten den Einfluss von neoadjuvanter vs. adjuvanter Radiotherapie auf mikrovaskuläre Lappenrekonstruktion. Ein Unterschied bezüglich der akuten Wundkomplikationen ergab sich nicht. Jedoch waren nach neoadjuvanter Therapie die Verlustraten freier Lappen geringer und es gab weniger Spätkomplikationen an der Empfänger-Stelle [140].

Ebenfalls fassten Kapalschinski et al. in einem Review zusammen, dass die zeitliche Abfolge von Bestrahlung und Chemotherapie keine Rolle für das operative Ergebnis der rekonstruktiven Maßnahmen spiele [141].

Zusammengefasst berichtet die aktuelle Literatur häufiger über einen positiven Effekt durch Wundverschluss mit Hilfe rekonstruktiver Maßnahmen. Mögliche Erklärungen sind eine Spannungsreduktion beim Wundverschluss, eine Verkleinerung der Wundhöhle und eine Wiederherstellung des Lymphabflusses [69, 76]. Zudem kann nach neoadjuvanter Bestrahlung das vorgeschädigte Gewebe entfernt werden und durch nicht-vorbestrahltes Gewebe ersetzt werden. Denkbar sind dadurch geringere bestrahlungsassoziierte Spätfolgen wie Ödeme und Fibrosen.

Die Ursachen für die gegensätzlichen Ergebnisse in dieser Arbeit sind vermutlich multifaktoriell. Durch die steigende Expertise sowohl im Bereich der Extremitäten erhaltenden Sarkomresektion als auch der plastischen Rekonstruktion steigt der Anteil an ausgedehnten Operationen die eine Rekonstruktion notwendig machen. Zudem sinkt auf der anderen Seite auch die Hemmschwelle zur Anwendung solcher.

Patienten die Kandidaten für eine Rekonstruktion sind, sind mit hoher Wahrscheinlichkeit Patienten, die ohnehin ein hohes Risiko für die Entwicklung von Wundheilungsstörungen haben. Sie haben häufiger initial fortgeschrittenere Tumoren, die eine ausgedehntere Operation und ergänzende Therapien erfordern.

Auch wurden in dieser Studie nicht nur rekonstruktive Maßnahmen die zum plastischen Wundverschluss dienen betrachtet, wie dies in der Vergleichsliteratur der Fall war. Es wurde in der gleichen Gruppe auch das Einbringen von Implantaten wie Tumorprothesen und Gefäßinterponaten erfasst. Durch eingebrachte Fremdkörper ist eher eine Beeinträchtigung der Wundheilung zu erwarten. Jedoch ergab sich auch bei getrennter Betrachtung kein wesentlicher Unterschied bezüglich des Auftretens von Wundheilungsstörungen. In dieser Studie wurde nicht erfasst, wie stark das zur

Rekonstruktion verwendete Gewebe von einer Bestrahlung vorgeschädigt war. Durch eine Vorschädigung des eingebrachten Gewebes könnten die in der Literatur beschriebenen positiven Effekte vermindert werden.

Allgemein besteht bei direkter Rekonstruktion unmittelbar im Anschluss an die Operation das potenzielle Risiko der Kontamination des eingebrachten Gewebes und der Spenderstelle. Aus diesem Grunde ist eine intraoperative Absprache mit einem erfahrenen Pathologen unabdingbar [76].

Perioperative Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma

In dieser Arbeit war der Zusammenhang zwischen perioperativer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bzw. Fresh Frozen Plasma (FFP) und dem Auftreten von Wundheilungsstörungen hochsignifikant.

Ähnliche Ergebnisse finden sich in der Literatur.

Chmell et al. untersuchten in einer retrospektiven Analyse mit 87 Patienten Einflussfaktoren auf die Wundheilung mit Hauptaugenmerk auf Ernährungsstatus und perioperative Transfusionen. Sie zeigten eine Assoziation von hohen Mengen an Transfusionen (>3 Einheiten) und einem erhöhten Anteil an Wundheilungsstörungen, jedoch nur in univariaten Analysen [129].

In den Arbeiten von Saddegh et al. und Skibber et al. hatte der perioperative Blutverlust einen negativen Einfluss auf die Wundheilung.

Weber et al. untersuchten in einer Studie mit 444 Patienten den Einfluss perioperativer Bluttransfusionen auf die Wundheilung nach Implantation von Hüfttotalendoprothesen. Patienten, die perioperative Transfusionen erhalten hatten, entwickelten häufiger Wundheilungsstörungen und mussten länger stationär behandelt werden. Diese Beobachtung war unabhängig vom Blutverlust [142].

Eine Ursache könnte darin liegen, dass ein hoher Transfusionsbedarf durch eine große Operation bei fortgeschrittenem Tumor bedingt ist. Entsprechend haben diese Patienten auch unabhängig von Bluttransfusionen ein hohes Risiko für eine gestörte Wundheilung.

Eine weitere Begründung für diesen Zusammenhang könnte in einer Immunmodulation durch die Transfusionen liegen.

In der Literatur sind immunmodulatorische Effekte durch große Mengen an Transfusionen beschrieben. So zeigte sich mit steigender Transfusionsmenge ein verlängertes Überleben von transplantierten Nieren und ein kürzeres Überleben von Patienten nach Entfernung unterschiedlicher Malignome [143-147]. Diesen Zusammenhang zeigten Rosenberg et al. auch für Weichteilsarkome. In ihrer Studie mit 156 Patienten war neben der Tumorgroße die einzige prognostische Variable mit Einfluss auf die Lokalrezidivrate der Empfang von Bluttransfusionen [144].

Präoperative Chemotherapie

In dieser Arbeit konnte kein Zusammenhang von Chemotherapie und Wundheilungsstörungen nachgewiesen werden. Eine Chemotherapie bewirkt eine Knochenmarksuppression und eine dadurch beeinträchtigte Immunantwort. Ein negativer Effekt auf die Wundheilung wäre bei neoadjuvanter Applikation entsprechend nachvollziehbar.

Dennoch wurde auch in der Vergleichsliteratur meist kein Zusammenhang zwischen beeinträchtigter Wundheilung und neoadjuvanter bzw. adjuvanter Chemotherapie nachgewiesen [63, 74, 126]. Nur Chmell et al. fanden einen solchen Zusammenhang [129].

Metastasierung im Krankheitsverlauf

Das häufigere Auftreten einer Metastasierung bei Patienten, die Wundheilungsstörungen entwickelt hatten ist gut nachvollziehbar. Diese

Patienten hatten – wie bereits beschrieben – häufiger hochmaligne Tumoren mit initial höherem Stadium. Entsprechend ist das Auftreten von Metastasen sehr wahrscheinlich in den zu Grunde liegenden schlechten Prognosefaktoren begründet.

Denkbar wäre auch ein immunmodulatorischer Effekt bei ausgedehnten Wundheilungsstörungen. So sind bei diesen Patienten häufiger Folgeeingriffe, Bluttransfusionen und verlängerte Krankenhausaufenthalte notwendig. Ein direkter Einfluss von Wundheilungsstörungen auf die Entwicklung von Fernmetastasen ist dennoch unwahrscheinlich.

Zeitdauer der Operation

Die Dauer der Operation war in der multivariaten Analyse ein unabhängiger Prädiktor für das häufigere Auftreten von Wundheilungsstörungen.

In der geläufigen Vergleichsliteratur findet sich kaum Betrachtung des Einflusses der OP-Dauer auf die postoperativen Wundheilungsstörungen bei Weichteilsarkomen. Lediglich Stevenson et al. Erfassten die OP-Dauer in ihren multivariaten Analysen, ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Wundheilungsstörungen wurde nicht nachgewiesen [131].

Allgemein wird in der Literatur über die Dauer eines operativen Eingriffes als Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Wundinfektionen berichtet [148-151]. Koski et al. zeigten in einer retrospektiven Analyse an 126 Patienten nach Operation einer Kalkaneusfraktur eine erhöhte Rate an Wundheilungsstörungen mit zunehmender OP-Dauer [152]. Al-Mudhaffar et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie an 30 Patienten über einen Zeitraum von 4 Jahren Einflussfaktoren auf die Wundheilung nach operativer Fixation von Kalkaneusfrakturen. Eine OP-Dauer von über zwei Stunden konnte als Risikofaktor für die Entstehung von Wundheilungsstörungen nachgewiesen werden [153].

Es gibt mehrere Erklärungen für den in der vorliegenden Studie beobachteten Zusammenhang. Je länger eine Wunde offen liegt, desto höher wird das Risiko einer Kontamination mit Keimen. Entsprechend kommt es dann wie beschrieben häufiger zu Infekten, mit negativem Einfluss auf die Wundheilung. Zudem wird bei längeren Operationen durch den Hakenzug die Mikrozirkulation insbesondere in den Wundrändern über einen längeren Zeitraum beeinträchtigt. Auch hierdurch ist ein negativer Einfluss auf die Heilung denkbar. Auch sind längere Operationen dann notwendig, wenn der Tumor weiter fortgeschritten ist, umliegende Strukturen infiltriert oder ausgedehnte Maßnahmen zur Wiederherstellung der Extremitätenfunktion notwendig sind. Entsprechend haben diese Patienten schon unabhängig von der Operationsdauer ein hohes Risiko für die Entwicklung von Wundheilungsstörungen.

Sicherheitsabstand

In dieser Studie zeigte sich ein statistischer Trend für einen kleineren Sicherheitsabstand bei Patienten mit Wundheilungsstörungen. Eine Begründung für dieses Ergebnis könnte sein, dass bei lokal fortgeschritteneren Sarkomen ein großer Sicherheitsabstand häufig schwieriger zu gewährleisten ist. Auch werden Patienten mit großen, ausgedehnteren Tumoren häufiger neoadjuvant bestrahlt.

Eine Beeinflussung der Wundheilung durch eventuell verbliebene Tumorzellen scheint in diesem Zusammenhang unwahrscheinlich, da sich kein Zusammenhang zwischen Wundheilungsstörungen und primärem oder endgültigem Resektionsstatus nachweisen ließ.

In der retrospektiven Studie von Stevenson et al. zeigte sich ein Trend für das häufigere Auftreten von Wundheilungsstörungen bei negativen Resektionsgrenzen. Als mögliche Erklärung wurde hier ein genannt, dass nach präoperativer Bestrahlung häufiger eine primäre R0 Situation erreicht werden kann. In dieser Gruppe jedoch auch der Anteil an Wundheilungsstörungen zunimmt [131].

Nachbeobachtungszeitraum

Der Median des Nachbeobachtungszeitraums lag bei 29 Monaten, jedoch mit einer hohen Spannweite. Die akuten postoperativen Wundheilungsstörungen treten meist innerhalb der ersten 6 Wochen postoperativ auf, bei Moore et al. beispielsweise im Median nach 21,5 Tagen [126, 130]. Bei Patienten mit kurzem Follow up besteht jedoch die Möglichkeit einer nicht ausreichenden Erfassung von chronischen Wundheilungsstörungen. Auch wurde die Zeitdauer bis zum definitiven Abheilen der Wunde nicht erfasst. Eine Assoziation der Länge dieses Zeitraumes und des funktionellen Outcomes sowie einer Beeinträchtigung der Lebensqualität liegt nahe. Interessant wäre, ob eine präoperative Radiotherapie einen negativen Einfluss auch auf die Behandlungsdauer bei Wundheilungsstörungen hat. In der Studie von Lansu et al. zeigten sich nur ein frühes Auftreten von Wundheilungsstörungen und das Rauchen, nicht jedoch die präoperative Bestrahlung als Risikofaktor für ein Bestehen der Wundproblematik > 120 Tage [130].

Auf den Zusammenhang von Nachbeobachtungszeitraum und funktionellem Ergebnis wird im Folgenden eingegangen, vgl. Kap. 4.2.3, S. 91.

4.2.3 Radiotherapie und Bestrahlungsdosis

Gründe für die Einführung der neoadjuvanten Radiotherapie sind eine präoperative Tumorverkleinerung und eine Erhöhung der Dichte der Pseudokapsel. Hierdurch kann auch in schwierigen Fällen eine Extremitäten schonende Operation ermöglicht werden [72, 77, 154]. Zudem sind kleinere Bestrahlungsfelder und Dosen notwendig, da der Tumor präoperativ noch vaskularisiert ist, wodurch es weniger Radiotherapie-resistente hypoxische Tumorzellen gibt [31, 58, 75, 76] (vgl. Kap. 1.1.6, S.18). Entsprechend gibt es in retrospektiven nicht randomisierten Studien häufig Probleme durch die stattgehabte Patientenauswahl („selection bias“). So sind auch in dieser Studie Patienten mit größeren Tumoren, längerer OP-Dauer, höherem Transfusionsbedarf und Anwendung rekonstruktiver Maßnahmen häufiger in der

Gruppe mit neoadjuvanter Therapie (vgl. Tab.7, S. 107 und Kap. 3.6.3 S. 66). Auch bekommen diese Patienten zusätzlich häufiger eine neoadjuvante Chemotherapie.

Der Anteil an Patienten, die Wundheilungsstörungen entwickelten unterschied sich deutlich zwischen den unterschiedlichen Behandlungsmodalitäten. Patienten ohne Bestrahlung entwickelten in 19 % Wundheilungsstörungen, Patienten mit adjuvanter Bestrahlung in 32 % ($p < 0,05$) und Patienten mit neoadjuvanter Bestrahlung einen noch höheren Anteil von insgesamt 40 % ($p < 0,05$).

Eine neoadjuvante Radiotherapie wurde in vielen Vergleichsstudien mit einer beeinträchtigten Wundheilung assoziiert [41, 55, 63-74, 85, 128, 131, 133, 136, 155-157]. Im Tierversuch zeigte sich eine Beeinträchtigung der Gefäßversorgung von Wunden und den mechanischen Eigenschaften des Gewebes [158-160].

Nach präoperativer Radiotherapie werden Raten an Wundheilungsstörungen von 15-44 % beobachtet [41, 55, 63-74, 126, 128].

Deutlich seltener konnte ein solcher Zusammenhang nicht nachgewiesen werden, so bei Chmell et al. [129]. Auch Bell et al. fanden mit einer Rate von 50 % Wundheilungsstörungen, sowohl in der Gruppe mit prä- als auch postoperativer Bestrahlung, keinen Unterschied. Jedoch entwickelte nur einer von fünfzehn Patienten nach präoperativer Radiotherapie und Wundverschluss mittels rekonstruktiven Maßnahmen Wundheilungsstörungen, die eine Operation notwendig machte [76].

Aber auch ohne neoadjuvante Bestrahlungen wird von mitunter hohen Raten an Wundheilungsstörungen berichtet. Die Angaben schwanken zwischen 6-42 % [41, 55, 69, 71, 84, 126, 161, 162]. Insbesondere bei komplizierten Resektionen kommt es auch ohne Bestrahlung zu hohen Raten an Wundheilungskomplikationen [84]. Beispielsweise untersuchten Skibber et al. in einer retrospektiven Analyse 100 Patienten nach Extremitäten erhaltender Operation und adjuvanter Bestrahlung. 34,4 % der Patienten entwickelten Wundheilungsstörungen – wobei in dieser Studie die Definition der

Wundheilungsstörungen eher weit gefasst war und auch Infektionen und Serome umfasste. Schwerwiegende Wundheilungsstörungen, die eine Rehospitalisation erforderten traten in weniger als 10 % auf [135].

Mit der vorliegenden Arbeit gut vergleichbar bezüglich Studiendesign und Patientenanzahl ist die Arbeit von Moore et al.. An 256 Patienten wurden in einer retrospektiven Studie Einflussfaktoren auf die Wundheilungsstörungen nach Weichteilsarkomresektion untersucht. Das Patientenkollektiv war bezüglich Alter, Geschlecht und initialem Tumorgrad und Entität vergleichbar. In der Studie von Moore et al. wurden etwas häufiger Sarkome in Bereich von Kopf und Körperstamm erfasst (14 vs. 9,8 %), zudem wurde in der Arbeit von Moore et al. mit 47 % häufiger die präoperative Radiotherapie gewählt, mit 24 % seltener die postoperative. Das Verhältnis war in dieser Arbeit genau umgekehrt (44 % postoperativ und 16 % präoperativ). Der Anteil an Wunden die primär mittels rekonstruktiven Maßnahmen verschlossen wurden war mit 27 % in beiden Arbeiten gleich hoch. Moore et al. definierten als Wundheilungsstörungen ein Débridement, notwendige Vakuumtherapie oder eine notwendige Folge-Operation. In multivariaten Analysen zeigten sich Diabetes, Zigarettenkonsum, Lokalisation in der proximalen unteren Extremität, ein BMI > 30 kg/m², steigender Tumordurchmesser und auch die präoperative Radiotherapie als signifikanter Prädiktor für die Entwicklung von Wundheilungsstörungen. Insgesamt entwickelten 17 % der Patienten Wundheilungsstörungen, 24 % nach neoadjuvanter Radiotherapie, 8% nach adjuvanter Radiotherapie und 14 % ohne Radiotherapie [126]. Die mit 32 % nach adjuvanter und 40 % nach neoadjuvanter Bestrahlung deutlich höheren Raten an Wundheilungsstörungen in der vorliegenden Arbeit liegen vermutlich in der unterschiedlichen Definition von Wundheilungsstörungen. Auch wurden in der Studie von Moore et al. mehr Sarkome in Bereich von Körperstamm und Kopf erfasst, in dieser Region kommt es seltener zu Wundheilungsstörungen (vgl. Kap. 3.2.5, S. 48).

In einer weiteren vergleichbaren Studie von 2018 untersuchten Stevenson et al. retrospektiv die Daten von 127 Patienten. Alle Patienten wurden Extremitäten erhaltend versorgt. Wundheilungsstörungen wurden entsprechend der Arbeit von

O`Sullivan et al. definiert (vgl. Kap. 4.2.1, S. 71). Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit erhielten alle Patienten eine Bestrahlung. Dies geschah zu etwa gleichen Teilen präoperativ (46%) und postoperativ (54%). Die Rate an Wundheilungsstörungen war mit denen der vorliegenden Arbeit vergleichbar. In der Gruppe präoperativ bestrahlter Patienten entwickelten bei Stevenson et al. 39,7% der Patienten Wundheilungsstörungen, in der vorliegenden Arbeit 40%. Bei postoperativer Radiatio waren dies bei Stevenson et al. nur 20% (32% in dieser Studie). Eine präoperative Bestrahlung war auch in der multivariaten Analyse unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Wundheilungsstörungen [131].

Peat et al. untersuchten in einer retrospektiven Analyse an 180 Patienten nach Extremitäten schonender Operation eines Weichteilsarkoms Einflussfaktoren auf die Wundheilung. Sowohl in mono- als auch multivariaten statistischen Analysen konnte ein Zusammenhang zwischen präoperativer Radiotherapie und Wundheilungsstörungen nachgewiesen werden. Der Anteil an Wundheilungsstörungen mit operativer Therapie lag bei 17 % [69].

O`Sullivan et al. untersuchten in einer prospektiven, randomisierten Studie des National Cancer Institute of Canada mit 190 Patienten den Einfluss von präoperativer versus postoperativer Radiotherapie. Die Patienten wurden vor Randomisierung stratifiziert nach Tumordurchmesser unter und über 10cm. Die Definition von Wundheilungsstörungen wurde bereits beschrieben (vgl. Kap. 2.4.5, S. 35). In der Gruppe mit präoperativer Radiotherapie zeigte sich mit 35 % ein signifikant höherer Anteil an Wundheilungsstörungen als nach postoperativer Radiotherapie mit 17 % [54]. Der mit 40 % und 32 % höhere Anteil an Wundheilungsstörungen in der vorliegenden Arbeit könnte in der etwas abweichenden Definition von Wundheilungsstörungen begründet sein.

Bei O`Sullivan et al. war bei postoperativer Radiotherapie der Anteil an nicht operativ therapierten Wundheilungsstörungen verhältnismäßig höher [41]. Eine ähnliche Verteilung der Bestrahlungsmodalitäten über operativ vs. nicht operativ therapierte Wundheilungsstörungen wurde auch in der vorliegenden Arbeit beobachtet. Bei adjuvanter Bestrahlung entwickelten 32 % der Patienten

Wundheilungsstörungen, etwa 39 % davon wurden konservativ therapiert. Bei O'Sullivan et al. lag in dieser Gruppe der Anteil konservativ therapierter Wundheilungsstörungen bei 69 %. In der Gruppe der neoadjuvant bestrahlten Patienten entwickelten in der vorliegenden Arbeit 40 % Wundheilungsstörungen. Von diesen wurden nur knapp 19 % konservativ behandelt. Bei O'Sullivan et al. waren dies mit 55 % zwar mehr, aber auch dort wurde fast die Hälfte der Patienten mit Wundheilungsstörungen erneut operiert.

Für diese Beobachtung gibt es mehrere Erklärungen. Es besteht die Möglichkeit, dass durch eine neoadjuvante Bestrahlung das Gewebe so stark vorgeschädigt wird, dass es häufiger zu schwerwiegenden Wundheilungsstörungen kommt, da die Wundheilung trotz konservativer Therapiemaßnahmen nicht suffizient funktioniert. Auch das stationäre Setting könnte eine Rolle spielen. Eine adjuvante Bestrahlung wird im Allgemeinen nach Abschluss der Wundheilung und damit auch nach Entlassung aus der stationären Behandlung begonnen. Eventuell ist die Hemmschwelle zur erneuten stationären Aufnahme und erneuten operativen Therapie höher. Alternativ könnte für diese Arbeit eine Erklärung auch darin liegen, dass adjuvante Bestrahlungen heimatnah durchgeführt werden und auch zu operierende Wundheilungskomplikationen andernorts therapiert und entsprechend nicht in dieser Studie erfasst wurden.

Über den allgemein hohen Anteil an operativ therapierten Wundheilungsstörungen in der vorliegenden Arbeit wurde bereits diskutiert (vgl. Kap. 4.3.1, S. 73).

Die Ergebnisse von Schwartz et al. sprechen gegen die Annahme, dass neoadjuvante Bestrahlungen insbesondere zu schwerwiegenden Wundheilungsstörungen führen. Sie untersuchten in einer retrospektiven Studie mit 79 Patienten Prädiktoren für Wundheilungsstörungen die sekundär mit einem gefäßgestielten Lappen versorgt werden mussten. Eine Assoziation zeigte sich nur für eine Lokalisation an der unteren Extremität und eine Gefäßbeteiligung. Keine Unterschiede gab es zwischen prä- und postoperativer Radiotherapie [78].

Auch zu diskutieren ist die Möglichkeit, dass solch schwerwiegende Wundheilungsstörungen durch einen frühen postoperativen Boost oder eine Brachytherapie verursacht werden. Eine differenzierte Betrachtung dieser Modalitäten wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Devisetty et al. fanden einen starken Zusammenhang zwischen einer Brachytherapie und Wundheilungsstörungen und weniger für externe Bestrahlung (EBRT) oder intraoperative Radiotherapie (IORT) [163]. Auch Ormsby et al. zeigten in einer prospektiven randomisierten Studie mit 48 % hohe Raten an Wundheilungsstörungen bei der Brachytherapie, wenn das Loading innerhalb des ersten bis fünften postoperativen Tages stattfand. Nach dem fünften postoperativen Tag zeigte sich kein Unterschied mehr zur Kontrollgruppe ohne Brachytherapie (14 % vs. 10 %) [124]. Bujko et al. fanden einen negativen Einfluss auf die Wundheilung von einem postoperativen Boost mittels Implantaten [63].

Auch der Zeitabstand zwischen Bestrahlung und Operation und dessen potenzieller Einfluss auf die Wundheilung wurden in dieser Studie nicht erfasst.

Griffin et al. untersuchten retrospektiv an 798 Patienten den Einfluss des Zeitabstandes zwischen neoadjuvanter Bestrahlung und Operation. Der Zeitabstand hatte nur einen minimalen Einfluss auf die Rate der Wundheilungsstörungen. Für einen Zeitabstand unter drei Wochen und über sechs Wochen war der Anteil etwas höher, was jedoch keine statistische Signifikanz erreichte [164].

In einem Review zu Wundheilung und Radiotherapie beschrieb Martha Tibbs, dass bei gleichen Dosen präoperativer Bestrahlung die Rate an Wundheilungsstörungen erst bei einem Zeitabstand zur Operation von über sechs Monaten abnimmt [165]. Ein solch langer Abstand in einem onkologischen Setting ist in der Regel nicht sinnvoll umsetzbar.

Entsprechend dieser Ergebnisse ist ein Bias durch den nicht erfassten Zeitabstand in der vorliegenden Arbeit unwahrscheinlich. Eine Verzögerung der

Resektion durch mögliche Folgen der neoadjuvante Therapie ist denkbar, Moore et al. konnten hier jedoch keinen signifikanten Effekt nachweisen [126].

Ein Zusammenhang zwischen Bestrahlungsdosis und Wundheilungsstörungen konnte in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden, jedoch wurde auch nur in wenigen Ausnahmefällen in größerem Ausmaß von den 50Gy bei neoadjuvanter bzw. 60-66Gy bei adjuvanter Bestrahlung abgewichen.

Moore et al. verwendeten gleiche Bestrahlungsdosen wie in der vorliegenden Arbeit und konnten keinen Einfluss der Bestrahlungsdosis auf das Auftreten von akuten Wundheilungsstörungen zeigen [126].

Auch in der weiteren Vergleichsliteratur erhielten Patienten bei neoadjuvanter Therapie meist um 50Gy und 60-66Gy bei adjuvanter Bestrahlung [69, 76, 126].

Einen anderen Ansatz untersuchten Lehane et al. in einer retrospektiven Studie mit 63 Patienten. Verglichen wurde eine neoadjuvante Chemotherapie nach dem modifizierten Eilber-Protokoll mit einer adjuvanten Radiotherapie. Das modifizierte Eilber-Protokoll beinhaltete eine niedrigere Bestrahlungsdosis (30 Gy) zusammen mit Doxorubicin als Radiosensitizer über einen verlängerten Zeitraum. Patienten in der Gruppe mit neoadjuvanter Therapie hatten häufiger tief liegende Tumoren, seltener Re-Resektionen und einen kürzeren Nachbeobachtungszeitraum. Weder bezüglich der Lokalkontrolle, noch dem Auftreten akuter Wundheilungsstörungen konnten Unterschiede nachgewiesen werden. Schwerwiegende Strahlen bedingte Spättoxizität (Grad 3-4) war häufiger in der Gruppe mit adjuvanter Therapie festzustellen [166]. Am Universitätsklinikum Tübingen wird in einem ähnlichen Behandlungsablauf Ifosfamid als Radiosensitizer verwendet.

Der Einfluss der Bestrahlungsdosis auf die Langzeitfolgen werden in Kapitel 1.2, S. 24 und Kapitel 4.3.3, S. 91 beschrieben.

Zuletzt ist auch der Einfluss der neoadjuvanten Bestrahlung auf die Wundheilung abhängig von der Lokalisation des Tumors unterschiedlich zu bewerten. In einer prospektiven Studie von O'Sullivan et al. wurden 40 Patienten mit Sarkomen der

Kopf-Hals-Region beobachtet. Alle wurden mittels präoperativer Radiotherapie und anschließender operativer Resektion therapiert. Bei gleichen Kriterien wie in der zuvor beschriebenen Studie von O`Sullivan et al. wurden hier nur in 20 % Wundheilungsstörungen beobachtet. Als Erklärung wurde die bessere Durchblutung im Kopf-Hals-Bereich im Vergleich zu den Extremitäten vorgeschlagen [123].

4.2.4 MSTS-Score

In dieser Arbeit erreichten Patienten, die Wundheilungsstörungen entwickelten, mit 18 vs. 24 Punkten signifikant kleinere Punktwerte im MSTS-Score (Musculoskeletal Tumor Society Rating) als Patienten mit komplikationsloser Wundheilung, $p < 0,0001$. Gleiches galt für Patienten nach neoadjuvanter Bestrahlung im Vergleich zu Patienten nach adjuvanter Bestrahlung mit 20 vs. 23 Punkte, $p < 0,05$ (vgl. Kap. 3.5.6, S. 62). Der MSTS Score wurde berechnet ab einem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 6 Monaten (vgl. Kap. 2.4.5, S. 36), eine weitere Verbesserung des funktionellen Ergebnisses ist auch über diesen Zeitraum hinaus zu erwarten. Jedoch blieb der Zusammenhang mit den Bestrahlungsmodi auch signifikant, wenn nur Patienten mit einem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens zwei Jahren betrachtet wurden.

Bekannt ist, dass Wundheilungsstörungen zu erheblicher Morbidität führen können [41, 63, 67, 69, 82-85]. Auch sind in der Literatur postoperative Komplikationen mit einem schlechterem funktionellen Ergebnis assoziiert [167]. Behandlungsassoziierte Morbidität kann zu physischer Behinderung und eingeschränkter Lebensqualität führen [54, 99].

In der randomisierten Studie von O`Sullivan et al. war die funktionelle Beeinträchtigung, gemessen mit dem MSTS-Score sechs Wochen nach der Operation bei Patienten nach präoperativer Bestrahlung größer. Patienten nach neoadjuvanter Bestrahlung erreichten im Mittel nur 21 Punkte, während Patienten nach adjuvanter Bestrahlung im Mittel 25 Punkte erreichten. Dies galt

auch für den TESS-Score (Toronto Extremity Salvage Score), mit dem der Grad der Behinderung bestimmt wurde und den SF-36 (Short Form-36 Bodily Pain Score), zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes [54].

Davis et al. untersuchten in einer Folgestudie zu dieser Studie von O'Sullivan et al. die Spätfolgen von prä- vs. postoperativer Bestrahlung. Betrachtet wurden 129 Patienten, die präoperativ mit 50Gy oder postoperativ mit 60Gy bestrahlt wurden. Als Langzeitfolgen wurden Fibrose, Gelenksteifheit und Ödeme zwei Jahre (21-27 Monate) nach Behandlung erfasst. Zur Quantifizierung der Funktion wurden MSTS- und TESS-Score ermittelt. Es gab signifikant mehr Fibrosen nach postoperativer Bestrahlung (48,2 % vs. 31,5 %). Auch waren Ödeme und Gelenksteife häufiger (23,3 % vs. 15,1 % und 23,2 % vs. 17,8 %), jedoch erreichte dieser Unterschied keine statistische Signifikanz. Die Langzeitfolgen nahmen mit der Größe des Bestrahlungsgebiets zu. Zudem hatten Patienten mit Langzeitfolgen niedrigere Ergebnisse in MSTS- und TESS-Score. Ein Unterschied zwischen prä- und postoperativer Radiotherapie bezüglich MSTS- und TESS-Score ergab sich nicht [59].

In einer anderen Arbeit untersuchten Davis et al. retrospektiv an 172 Fällen Prädiktoren für das funktionelle Ergebnis nach Extremitäten erhaltender Operation eines Weichteilsarkoms der unteren Extremitäten. Tumorgroße, Knochenresektion, Resektion motorischer Nerven und postoperative Komplikationen waren Prädiktoren für eine funktionelle Beeinträchtigung gemessen mit dem MSTS-Score. Der Grad der Behinderung gemessen mittels TESS-Score stieg bei großen, hochmalignen Tumoren und Resektion motorischer Nerven. Auf den allgemeinen Gesundheitsstatus, der mit dem SF-36-Score eingeschätzt wurde, hatten nur Alter und vorausgehende Operationen einen negativen Einfluss [101].

Diese Ergebnisse decken sich gut mit den Resultaten der vorliegenden Arbeit. Patienten mit präoperativer Bestrahlung entwickelten häufiger Wundheilungsstörungen. Zudem findet eine präoperative Bestrahlung insbesondere bei großen Tumoren mit Nähe oder Infiltration kritischer Strukturen wie Knochen, Nerven und Gefäßen Anwendung. Entsprechend ist gut denkbar,

dass so eine Amputation zwar vermieden werden kann, jedoch durch Resektion solcher Strukturen nur unter Einschränkung der anschließend verbleibenden Funktion.

Ein Zusammenhang von Bestrahlungsfeld bzw. -dosis und funktioneller Beeinträchtigung fand sich auch in anderen Studien. Stinson et al. zeigten einen erhöhten Anteil von Gelenkkontrakturen, wenn über 50 % des Gelenks im Bereich des Bestrahlungsfeldes lag. Auch war ein größeres Bestrahlungsfeld mit einem häufigeren Auftreten von Fibrosen assoziiert. Bei einer Bestrahlungsdosis über 63Gy fanden sich an den unteren Extremitäten häufiger moderate oder schwere Ödeme, zudem korrelierte eine höhere Bestrahlungsdosis mit mehr Schmerz, weniger Kraft und einem geringeren Bewegungsausmaß [60]. Robinson et al. zeigten eine Assoziation von Bestrahlungsdosen über 60 Gy mit einer schlechteren Funktion und häufigeren Fibrosen [43]. Auch in der Arbeit von Karasek et al. war mit zunehmender Größe des mit über 50Gy bestrahlten Volumens ein schlechteres funktionelles Ergebnis zu beobachten [42]. Zu beachten ist hier jedoch das Alter der drei Arbeiten die 1991 bzw. 1992 publiziert wurden. Bestrahlungsabläufe wurden seitdem modifiziert und verbessert und insbesondere die bildgebenden Verfahren ermöglichen heute eine bessere Planung und Überwachung im Rahmen einer Radiotherapie. So ist durchaus denkbar, dass hierdurch die langfristigen Folgen nach einer postoperativen Bestrahlung minimiert werden können, was die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit erklären könnte.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich bei Patienten mit rekonstruktiven Maßnahmen häufiger Wundheilungsstörungen. Davidge et al. untersuchten bei 247 Patienten das funktionelle Ergebnis nach Extremitäten erhaltender Operation. Verglichen wurden Wundverschluss mittels Lappenplastik und primärer Wundverschluss. Nach Lappenplastik erreichten die untersuchten Patienten niedrigere Punktwerte in MSTS- und TESS-Score. Allerdings war der Zusammenhang nur in univariaten Analysen signifikant. Zudem hatten Patienten, die mit einer Lappenplastik versorgt worden waren, größere und höhergradige Tumoren, die häufiger eine Resektion von Knochen- oder motorischen Nerven

erforderten und häufiger vorbestrahlt wurden [100]. Diese Ergebnisse entsprechen im Wesentlichen den Ergebnissen der vorliegenden Studie.

In dieser Studie wurde keine Unterscheidung von intraoperativem Boost und externer Bestrahlung gemacht. Kampen et al. fanden bei Betrachtung der intraoperativen Radiotherapie (IORT) gleiche Raten von Behandlungsmorbiditäten wie die Vergleichsliteratur für die externe Bestrahlung. Ein höheres IORT-Volumen war mit mehr Fibrosen assoziiert [168].

4.3 Übergreifende Prinzipien und Ausblick

Patienten, die aufgrund eines Weichteilsarkoms behandelt werden gehören zu einer Patientenpopulation, welche unabhängig vom Bestrahlungsmodus ein hohes Risiko für Wundheilungsstörungen hat. Häufig sind ausgedehnte Operationen auch mit Einbringung von Implantaten und weiteren rekonstruktiven Maßnahmen notwendig. Zudem erhalten viele Patienten ab Stadium IIb eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie.

Entsprechend ist es von großer Bedeutung, im individuellen Fall Risikofaktoren für eine postoperativ beeinträchtigte Wundheilung zu identifizieren und das therapeutische Vorgehen entsprechend schon im Vorfeld planen zu können. Wichtig ist in diesem Zusammenhang insbesondere eine gute präoperative Vernetzung von Radiologen, plastischen Chirurgen, Strahlentherapeuten und onkologischen Chirurgen.

Zur Auswahl von optimalem Bestrahlungszeitpunkt und –modalität ist ein differenzierter Entscheidungsprozess notwendig. Einige Betrachtungspunkte sind im Folgenden dargestellt.

Allgemein sind neben onkologischen Prognosefaktoren bei der Therapieentscheidung auch Allgemeinzustand, Alter und Nebenerkrankungen des betroffenen Patienten zu berücksichtigen.

Auch die Compliance des Patienten sollte in die Entscheidungsfindung einfließen. Bei einem präoperativen Therapieansatz ist ein Abschluss der Behandlungsmodalitäten auch bei geringerer Compliance sicherer zu gewährleisten. Da auch das Rauchen das Risiko für Wundheilungsstörungen [133] sowie deren protrahierten Verlauf erhöht [130], ist ein Verzicht auf den Nikotinkonsum zumindest bis zum sicheren Abschluss der Wundheilung ratsam. Eine präoperativ bestehende Adipositas wird im onkologischen Rahmen kaum kurzfristig zu ändern sein, jedoch ist eine möglichst optimale Einstellung von Nährstoffzufuhr und Blutzucker sicherlich sinnvoll [133].

Trotz des höheren Anteils an Wundheilungsstörungen gibt es Fälle, in denen die präoperative Bestrahlung zu bevorzugen ist, sowohl um eine funktionserhaltende, onkologische Resektion zu ermöglichen, als auch um die Spätfolgen einer postoperativen Bestrahlung zu umgehen.

So kann eine präoperative Bestrahlung insbesondere im Bereich von oberen Extremitäten, Kopf und Hals sinnvoll sein. Hier findet sich häufiger ein geringerer Abstand zwischen Tumor und wichtigen anatomischen Strukturen und weniger Gewebepuffer. Entsprechend ist eine onkologisch sichere Resektion mit anschließend guter Funktion schwieriger zu gewährleisten. Zudem sind Wundheilungsstörungen aufgrund der guten Durchblutung in diesem Bereich seltener [41, 123]. Auch würden die langfristigen Folgen einer postoperativen Bestrahlung in diesem Bereich funktionell eine größere Einschränkung bedeuten als an den unteren Extremitäten, wo diffizile feinmotorische Abläufe nicht so gefordert sind.

Da auch unter neoadjuvanter Bestrahlung ein Tumorprogress oder eine Filiarisierung auftreten können, sollten im Verlauf der Therapie engmaschige bildgebende Kontrollen erfolgen. Bei fehlendem Ansprechen oder Progress trotz Bestrahlung sollte zur sofortigen OP mit anschließender adjuvanter Weiterbehandlung gewechselt werden,

Bei multimorbiden Patienten mit allgemein schlechter Prognose, bei Patienten mit Tumoren in niedrigerem Initialstadium oder Patienten mit bestehender

Fernmetastasierung ist eher von einer präoperativen Bestrahlung abzusehen. Wenn indiziert ermöglicht eine postoperative Bestrahlung die gleiche Lokalkontrolle und gerade für ältere oder schwer erkrankte Patienten ist eine möglichst rasche postoperative Regeneration von Bedeutung.

Bei jüngeren Patienten mit ausgedehnten, lokal fortgeschrittenen Tumoren im Bereich der unteren Extremitäten ist eine präoperative Bestrahlung ggf. sinnvoll. Jedoch muss dann – insbesondere, wenn weitere Risikofaktoren wie eine lange Operation mit ausgedehnten Rekonstruktionen und großem Transfusionsbedarf hinzukommen – schon im Vorfeld eine Strategie für Wundheilungsstörungen entwickelt werden. Auch im Hinblick darauf, dass nach den Ergebnissen dieser Studie Wundheilungsstörungen auch im längerfristigen Intervall in Zusammenhang mit einem schlechteren funktionellen Ergebnis stehen. Insbesondere bei Patienten die mit entsprechender Risikokonstellation ist auch die engmaschige Nachsorge insbesondere im ersten Jahr postoperativ sinnvoll, um frühzeitig Wundheilungsprobleme identifizieren und suffizient therapieren zu können. Dies gilt auch, um Schritte für ein möglichst gutes funktionales Outcome initiieren zu können.

Zu diskutieren sind die primäre Rekonstruktion mittels freier Lappen und dadurch das Ersetzen des vorbestrahlten Gewebes. Eine prophylaktische Lappendeckung wird in der Literatur mehrfach vorgeschlagen [69, 129, 139, 169-171]. Auch hat eine Radiotherapie keinen entscheidenden Einfluss auf das operative Ergebnis von rekonstruktiven Maßnahmen [141] und auch freie Lappen mit mikrovaskulärer Rekonstruktion werden nicht beeinflusst [139, 140, 172, 173]. Weiter zu untersuchen wäre, wie radikal die Entfernung des vorbestrahlten Gewebes sein sollte.

Da nach den Ergebnissen dieser Arbeit Patienten nach Rekonstruktion häufiger Wundheilungsstörungen entwickelten, ist eine strenge Indikationsstellung sicher wichtig – Wundverschluss mittels rekonstruktiver Maßnahmen sollte Patienten mit Risikofaktoren vorbehalten sein.

Eine weitere Möglichkeit zur Minimierung der Wundheilungsproblematik könnte sein, Patienten mit Risikofaktoren zu identifizieren und anschließend das weitere Vorgehen interdisziplinär so zu planen, dass das Gewebe für die zukünftige Rekonstruktion möglichst wenig von der neoadjuvanten Bestrahlung betroffen ist. So untersuchten O'Sullivan et al. die Möglichkeit den Bereich für die spätere Rekonstruktion mittels IG-IMRT (intensity-modulated radiation therapy) bei der Bestrahlung auszusparen. Der Anteil an Wundheilungsstörungen war mit 30,5 % geringer als die 43 % in der randomisierten Studie des National Cancer Institute of Canada, jedoch erreichte dieser Unterschied keine statistische Signifikanz. Ebenso wurden bei gutem Funktionserhalt Spätschäden durch Radiotherapie vermindert, jedoch war auch dieses Ergebnis nicht signifikant. Die Notwendigkeit eines Gewebetransfers verringerte sich signifikant [174]. Auch in einer aktuellen Arbeit von Studer et al. fand sich ein geringerer Anteil an Wundheilungsstörungen nach IMRT. Prospektiv wurden 67 Patienten untersucht, die sich einer präoperativen IMRT unterzogen. Erfasst wurden die operativ therapierten Wundheilungsstörungen. Der Anteil lag bei nur 7% [175].

Auch die suffiziente und schnelle Therapie von Wundheilungsstörungen sollte schon im Vorfeld geklärt werden. Miller et al. empfehlen bei kleinen bestrahlungsassoziierten Wunden ein konservatives Vorgehen, bei größeren Wunden die komplette Entfernung und Deckung mit freien, vaskularisierten Lappen [113].

Siegel et al. führten bei bestrahlungsassoziierten Wunden nach Operation eines Weichteilsarkoms einen Vakuum-assistierten Wundverschluss durch und verglichen die Ergebnisse mit einer anschließend retrospektiv zusammengestellten Gruppe mit möglichst ähnlichen Charakteristika. Bei Behandlung mit Vakuum-Therapie zeigten sich ein signifikant kürzerer Krankenhausaufenthalt, eine kürzere Behandlungsdauer, eine geringere Anzahl operativer Folgeeingriffe und eine seltenere Notwendigkeit von Weichteilverschiebeplastiken [176].

Ähnlich positive Ergebnisse eines Vakuum assistierten Wundverschlusses zeigten kürzlich Bedi et al.. Für Patienten mit einem Weichteilsarkom der unteren

Extremitäten und nach neoadjuvanter Radiotherapie war der Vakuum assistierte Wundverschluss im Rahmen der Tumorsektion assoziiert mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für Wundheilungsstörungen [177].

Weiter zu untersuchen wäre die Möglichkeit einer prophylaktischen Vac-Therapie in Risikokonstellationen.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, die Bestrahlung in Dosis und Fraktionierung insbesondere bei Risikopatienten abzuändern. Mack et al. behandelte Patienten präoperativ nach dem modifizierten Eilber-Protokoll mit einer Kombination von Doxorubicin und einer kürzeren Radiotherapie mit insgesamt niedriger Dosierung (30 Gy) aber höherer Dosis pro Fraktion. Bei einer guten lokalen Kontrolle entwickelten nur 15 % der Patienten Wundheilungsstörungen [73]. Weitere Studien sind erforderlich, um zu ermitteln für welches Patientenkollektiv ein solcher Ablauf empfehlenswert wäre.

In Zukunft werden auch neue Prädiktoren untersucht werden, die eine immer individuellere Vorhersage über das Risiko der Entwicklung von Wundheilungsstörungen erlauben. Solche untersuchten beispielsweise Akudugu et al. in einer Studie mit 46 Patienten. 28 Patienten erhielten eine präoperative Radiotherapie, die anderen eine postoperative oder keine Bestrahlung. Mittels Hautbiopsie wurde der Zusammenhang von TGF- β -Aktivität, Radiosensitivität von Fibroblasten und Proliferation von Fibroblastenkulturen nach Bestrahlung mit der Wundheilungsantwort untersucht. Es zeigte sich ein statistischer Trend für eine nach Bestrahlung initial erhöhte Proliferationsfähigkeit der Fibroblasten bei Patienten, die Wundheilungsstörungen entwickelten [178]. Zur sicheren Identifikation solcher individuellen Prädiktoren ist weitere Forschung notwendig.

In Bezug auf die geläufige Vergleichsliteratur wurde in diese Arbeit erstmals die OP-Dauer als unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung von Wundheilungsstörungen identifiziert. Zur Reevaluation sind weitere Studien notwendig.

Auch wenn die Fallzahl in dieser Arbeit in Bezug auf die Vergleichsliteratur im oberen Bereich liegt, so ist sie dennoch zu klein, um statistisch sichere Aussagen

über kleinere Subgruppen machen zu können, wie z.B. für seltenere Tumorlokalisationen oder einzelne histologische Subtypen. Bedingt durch das seltene Auftreten von Weichteilsarkomen wären große multizentrische Studien zur Generierung höherer Fallzahlen notwendig. Zur sicheren Hypothesenprüfung ist ein prospektives, randomisiertes Studiendesign erforderlich.

5 Zusammenfassung

Weichteilsarkome sind eine sehr heterogene Gruppe maligner Neoplasien. Sie machen weniger als 1% aller jährlichen Tumorerkrankungen aus und treten in 60% im Bereich der Extremitäten auf. Als Standard für die Therapie von Patienten mit hochmalignen Sarkomen gelten heute die Extremitäten erhaltende Operation in Kombination mit einer Strahlentherapie.

Kontrovers diskutiert wird jedoch die Wahl des Bestrahlungszeitpunktes. Mit prä- und postoperativer Radiotherapie wird die gleiche Lokalkontrolle erreicht. Durch eine neoadjuvante Bestrahlung kann auch in schwierigen Fällen eine Extremitäten schonende Operation ermöglicht werden. Jedoch wird in der Literatur von einem erhöhten Risiko für Wundheilungsstörungen nach neoadjuvanter Bestrahlung berichtet, während bei einer adjuvanten Bestrahlung häufiger negative Langzeitfolgen beobachtet wurden.

Ziel dieser Studie war, an einem vergleichsweise großen Patientenkollektiv Prädiktoren für eine postoperativ beeinträchtigte Wundheilung zu identifizieren und zu reevaluieren. Insbesondere sollte der Einfluss des Bestrahlungszeitpunktes kritisch betrachtet werden.

Hierzu wurden retrospektiv die Daten von 234 Patienten erfasst, die im Zeitraum von 1995-2011 am Universitätsklinikum Tübingen aufgrund eines Weichteilsarkoms behandelt worden waren.

Insgesamt entwickelten 64 Patienten (28%) Wundheilungsstörungen. Bei 25 Patienten (11%) wurden diese konservativ therapiert, bei 39 Patienten (17%) operativ. 60% (n=142) der Patienten wurden bestrahlt. 44% der Patienten (n=102) erhielten die Radiotherapie postoperativ, 16% (n=37) präoperativ.

In der Gruppe nicht bestrahlter Patienten kam es in 19% (n=17) zu Wundheilungsstörungen. Dieser Anteil stieg signifikant nach adjuvanter Bestrahlung auf 32% (n=31, p=0.0388), nach neoadjuvanter Therapie sogar auf 40% (n=16, p=0.0496).

Im Weiteren zeigte sich in univariaten Analysen für initiales Grading, initiales Staging, Tumorzellen und Metastasierung im Krankheitsverlauf ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von Wundheilungsstörungen ($p < 0,05$). Ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p < 0,01$) ergab sich für perioperative EK- und FFP-Transfusion, OP-Dauer und rekonstruktive Maßnahmen.

In der anschließenden multivariaten Analyse waren nur die Dauer der Operation (Odds Ratio = 1,445; $p = 0,030$), sowie die rekonstruktiven Maßnahmen (Odds Ratio = 2,213; $p = 0,027$) unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von Wundheilungsstörungen.

Das funktionelle Ergebnis wurde mittels MSTS-Score beurteilt. Patienten mit Wundheilungsstörungen erreichten signifikant kleinere Punktwerte als Patienten mit komplikationslosem Wundheilungsverlauf ($p = 0,00004$).

Bedingt durch das retrospektive nicht randomisierte Studiendesign waren die Gruppen unterschiedlicher Bestrahlungsmodi nicht uneingeschränkt vergleichbar. So fand sich bei den neoadjuvant bestrahlten Patienten eine längere OP-Dauer, ein höherer Anteil rekonstruktiver Maßnahmen, eine größere Menge perioperativer Transfusionen und ein größeres Tumorzellen.

Zusammengefasst bleibt bei der Wahl des richtigen Bestrahlungszeitpunktes ein differenzierter Entscheidungsprozess notwendig. Ein neoadjuvantes Therapiekonzept kann insbesondere im Bereich von oberen Extremitäten, Kopf und Hals sinnvoll sein. Aufgrund der guten Durchblutung kommt es in diesem Bereich seltener zu Wundheilungsstörungen, während der fehlende Gewebepuffers eine onkologisch sichere Resektion mit anschließend guter Funktion schwieriger macht.

Auch an den unteren Extremitäten ist bei jüngeren Patienten mit ausgedehnten, lokal fortgeschrittenen Tumoren eine präoperative Bestrahlung zur Gewährleistung einer funktionserhaltenden Operation ggf. sinnvoll. Jedoch sollte dann – insbesondere bei weiteren Risikofaktoren – schon im Vorfeld eine Strategie für die Behandlung von Wundheilungsstörungen entwickelt werden.

6 Anhang

6.1 Kodierungsliste

Tabelle 4: Kodierungsliste

Kürzel	Erklärung	Skalentyp	Wertebereich	Einheit
ID	Patienten-ID	nominal	1-235	---
geschl	Geschlecht	nominal	1 = männlich 2 = weiblich	---
gebdatum	Geburtsdatum (dd.mm.yyyy)	---	---	---
Alter_ED	Patientenalter bei Erstdiagnose	stetig	0-100	Jahre
Datum_ED	Zeitpunkt der Erstdiagnose (mm/yy)	---	---	---
Datum_Tod	Todesdatum des Patienten, verstorben am Sarkom, je nach Auskunft mm/yyyy oder dd/mm/yyyy	---	---	---
jBeobzeit	Beobachtungszeitraum (von Datum_ED bis Todesdatum/ letztem Arztbrief oder Telefonat)	stetig	1-400	Monate
Status	Status bei letztem Beobachtungszeitpunkt	nominal	1 = rezidiv- und metastasenfrei 2 = Fernmetastasen 3 = Lokalrezidiv 4 = Lokalrezidiv + Fernmetastasen 5 = verstorben am Sarkom 6 = verstorben, andere Ursache	---
RF_1	Risikofaktor 1	nominal	1 = keine bekannt 2 = Diabetes mellitus 3 = andere Krebserkrankungen 4 = genetische Prädisposition 5 = paVK	---
RF_2	Risikofaktor 2	nominal	1 = 2 =	---
Grad	Initiales Grading	ordinal	1 = G1 2 = G2 2,5 = G2 bis 3 3 = G3 3,5 = G3 bis 4	---
Stadium	Initiales Staging (siehe unten)	ordinal	1 = 1a 2 = 1b	---

			3 = 2a 4 = 2b 5 = 3 6 = 4	
Vol	Tumorzvolumen - entnommen i.d.R. aus dem Pathologie-Bericht, wenn nicht angegeben Radiologie-Brief (Schnittbildgebung)	stetig		cm ³
Tiefe	Tumortiefe bezogen zur Muskelfaszie	ordinal	1 = oberflächlich 2 = tief	---
Lok	Tumorlokalisation	nominal	1 = Kopf-Hals 2 = distale obere Extremität 3 = proximale ober Extremität 4 = Körperstamm 5 = distale untere Extremität 6 = proximale untere Extremität 7 = Axilla 8 = Kniekehle 9 = Ellenbeuge	---
Subtyp	Tumorsubtyp	nominal	1 = pleomorphes Sarkom, NOS 2 = Liposarkom 3 = Leiomyosarkom 4 = Rhabdomyosarkom 5 = (Myxo-)Fibrosarkom 6 = Chondrosarkom 7 = Synovialsarkom 8 = maligner peripherer Nervenscheidentumor 9 = Angiosarkom 10 = Malignes fibröses Histiozytom 11 = alveoläres Wichteilsarkom 12 = GIST 13 = Klarzellsarkom 14 = Myxoides Sarkom 15 = andere	---
Operateur	Operateur bei onkologischer Resektion	nominal	1 = Kluba 2 = Rudert 3 = Böhm 4 = andere	---
Art	Art der durchgeführten Resektion	nominal	1 = Amputation 2 = en bloc Resektion 3 = Kompartment- Resektion	---

			4 = weite Resektion 5 = marginale Resektion 6 = Nachresektion 7 = intraläsionale Resektion	
Abstand	Minimaler Sicherheitsabstand der Resektionsränder zum Tumorgewebe	stetig		mm
Grenzen	Mikroskopische Resektionsgrenzen	ordinal	1 = positiv 2 = negativ 3 = unklar 4 = kein Tumornachweis im (Nach-) Resektat	---
lae	Menge an perioperativ gegebenen Erythrozytenkonzentraten	stetig		ml
ffp	Menge an perioperativ gegebenem fresh-frozen-plasma	stetig		ml
thrombos	Menge an perioperativ gegebenen Thrombozytenkonzentrationen	stetig		ml
OP_Dauer	Zeitdauer der Operation	stetig		Minuten
Reresektion	Reresektion durchgeführt	nominal	1 = ja 2 = nein	---
Rekonstr_1	1. plastische und/ oder rekonstruktive Maßnahmen	nominal	1 = keine 2 = Gefäßersatz 3 = Implantat 4 = Muskellappen 5 = Spalthaut 6 = Rotations-/ Schwenklappen 7 = Hautverschiebeplastik 8 = weitere	---
Rekonstr_2	2. plastische und/ oder rekonstruktive Maßnahmen	nominal	1 = keine 2 = Gefäßersatz 3 = Implantat 4 = Muskellappen 5 = Spalthaut 6 = Rotations-/ Schwenklappen 7 = Hautverschiebeplastik 8 = weitere	---
R1	primär R1-Resektion	nominal	1 = keine 2 = im Behandlungszentrum 3 = auswärtig	---

			4 = primär Rx	
Chemo	Chemotherapie	nominal	1 = keine 2 = neoadjuvant 3 = adjuvant	---
Radio	Radiotherapie	nominal	1 = keine 2 = neoadjuvant 3 = adjuvant 4 = Bestrahlung des OP-Feldes aufgrund anderer Krebserkrankung	---
Radio_Dosis	Bestrahlungsdosis	stetig	30 bis 80	Gy
Mets	Metastasierung im Krankheitsverlauf	nominal	1 = ja 2 = nein	---
Lokalrezidiv	Lokalrezidiv im Krankheitsverlauf	nominal	1 = ja 2 = nein 3 = mehrmals	---
Intervall	längstes krankheitsfreies Intervall in Monaten (Op-Datum – Zeitpunkt von Rezidiv/ Metastasen-Diagnose, oder bei Gesunden Op-Datum – letzter Beobachtungszeitpunkt)	stetig		Monate
Wundheilung	Wundheilungsstörungen	ordinal	1 = keine Komplikationen 2 = konservative Behandlung 3 = operative Behandlung	---
MSTS	MSTS-Score (siehe unten) nur erfasst, wenn mindestens 6 Monate langes Beobachtungsintervall	stetig?		---

6.2 MSTS-Score

Tabelle 5: Funktionelle Bewertung der oberen Extremität

	5 Punkte	4 Punkte	3 Punkte	2 Punkte	1 Punkte	0 Punkte
Schmerz	kein	Zs	bescheiden, nicht behindernd	Zs	mäßig, mäßig behindernd	stark, stark behindernd
Funktion	keine Einschränkung	Zs	Einschränkung bei Freizeitbeschäftigung	Zs	teilweise Einschr. im Beruf	absolute Einschränkung
Akzeptanz	begeistert	Zs	zufrieden	Zs	akzeptieren	unzufrieden
Handführung	unbegrenzt	Zs	nicht über Schulter o. keine Pro- u. Supination	Zs	nicht über Hüft- höhe	kein Heben möglich
Geschicklichkeit	keine Einschr.	Zs	Verlust von Feinmotorik	Zs	kein Zwicken	kein Greifen
Hebefähigkeit	normale Last	Zs	limitiert bei selbstständigem Heben	Zs	nur mit Unterstützung	selbst mit Unterst. unmöglich

Zs = Zwischenzustand

Tabelle 6: Funktionelle Bewertung der unteren Extremität

	5 Punkte	4 Punkte	3 Punkte	2 Punkte	1 Punkte	0 Punkte
Schmerz	kein	Zs	bescheiden, nicht behindernd	Zs	mäßig, mäßig behindernd	stark, stark behindernd
Funktion	keine Einschränkung	Zs	Einschränkung bei Freizeitbeschäftigung	Zs	teilweise Einschr. im Beruf	absolute Einschränkung
Akzeptanz	begeistert	Zs	zufrieden	Zs	akzeptieren	unzufrieden
Hilfsmittel	keine	Zs	Stock	Zs	1 Krücke	2 Krücken
Gehen	nicht limitiert	Zs	limitiert	Zs	im Raum	nur mit Hilfe
Gangbild	normal	Zs	geringe kosmet. Beeinträchtigung	Zs	große kosmet. Beeinträchtigung	großes Handicap

6.3 Parameterverteilung über Bestrahlungsmodi

Tabelle 7: Verteilung verschiedener Parameter über die Bestrahlungsmodi

	keine				Radiotherapie			adjuvant		
	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median	
Rekonstruktive Maßnahmen										
- Ja	62			21			71			
- Nein	29			19			28			
primäre R1-Resektion										
- keine	62			32			37			
- im										
Behandlungszentrum	3			5			14			
- auswärtig	23			3			43			
- primär Rx	3			0			6			
Grading										
- 1	43			5			15			
- 2	27			11			29			
- 3	16			20			54			
Staging										
- I	68			16			40			
- II	4			4			17			
- III	10			15			34			
- IV	3			1			7			
Chemotherapie										
- Keine	77			11			74			
- Neoadjuvant	4			24			12			
- Adjuvant	9			2			13			
- Neoadjuvant + Adjuvant	1			3			2			
Alter bei Erstdiagnose		55			57			58		
Tumorstadium			144,00			303,56			130,06	
OP-Dauer			74			163			108	
LAE			0			0			0	
FFP			0			0			0	

6.4 Zusammenfassung der Häufigkeitsverteilungen

Zur sinnvollen Darstellung und Übersichtlichkeit wurden Parameter mit vielen Subgruppen, ohne Zusammenhand mit der Häufigkeit der Wundheilungsstörungen wie z.B. die einzelnen histologischen Subgruppen nicht mit in der Tabelle aufgeführt. Hierzu sei auf die entsprechenden Kapitel in Kap. 3.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs, S. 42.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Häufigkeitsverteilungen über das Gesamtkollektiv sowie über die Gruppen mit und ohne Wundheilungsstörungen

Erfasster Parameter	Anzahl/ Median/ arithmetisches Mittel	Mit Wundheilungs- störungen	Ohne Wundheilungs- störungen
Geschlecht (Anzahl)			
- männlich	116	27%	73%
- weiblich	118	32%	68%
Alter (Mittel)	56,5 Jahre	59,3 Jahre	55,6 Jahre
Risikofaktoren (Anzahl)			
- Diabetes mellitus	18	39%	61%
- Tumorerkrankung in der Vorgeschichte	33	42,5%	57,5%
- Genetische Prädisposition für Krebserkrankungen	6	33%	67%
Initiales Grading (Anzahl)			
- Grad 1	63	19%	81%
- Grad 2	62	25%	75%
- Grad 3	88	34%	66%
Initiales Staging (Anzahl)			
- Stadium 1	124	20,5%	79,5%
- Stadium 2	25	24%	76%
- Stadium 3	59	36%	64%
- Stadium 4	11	73%	27%
Tumolvolumen (Median)	162cm ³	556 cm ³	130 cm ³
Tumortiefe			
- oberflächlich	43	35%	65%

- tief	191	29%	71%
perioperativer EK-Gabe			
- ja (Median)	44 (Median: 650ml)	35% (Median:	65% (Median: 600
- nein	190	900 ml)	ml)
		37%	63%
Perioperative FFP-Gabe			
- ja (Median)	29 (Median: 957ml)	64% (Median:	34% (Median:
- nein	205	957 ml)	1067 ml)
		33%	67%
OP-Dauer (Median)	107 min	148 min	86 min
Minimaler Sicherheitsabstand (Median)	2 mm	2 mm	2 mm
Primärer Resektionsstatus			
- primäre R1/ R2 Situation	91	59%	41%
- primär R0	143	27%	63%
Rekonstruktive Maßnahmen			
- ja	76	43%	57%
- nein	158	21%	79%
Chemotherapie			
- neoadjuvant	46	35%	65%
- adjuvant	30	20%	80%
- keine	164	30%	70%
Radiotherapie			
- neoadjuvant	37	40%	60%
- adjuvant	102	32%	68%
- keine	92	19%	81%
Lokalrezidive			
- ja	59	34%	66%
- nein	175	28%	72%
Metastasierung			
- ja	85, davon 11 mit initialem Stadium 4	36%	64%
- nein	149	23%	77%
MSTS-Score (Median)	23 Punkte	18 Punkte	24 Punkte

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus nach der DGHO bei V.a. WTS	8
Abbildung 3: große Weichteilschwellung im Bereich der rechten Adduktoren bei Liposarkom.....	9
Abbildung 2: Schwellung im Bereich des rechten M. biceps brachii bei pleomorphen NOS-WTS.....	9
Abbildung 4: MRT axial, T1-Wichtung, zeigt großes Liposarkom im Adduktorenkompartiment	10
Abbildung 5: CT axial mit großem NOS-Sarkom im Bereich des rechten Oberschenkels	11
Abbildung 6: Darstellung der Resektionsgrenzen nach Enneking et al. im linken Adduktorenkompartiment	15
Abbildung 7: Resektion eines Synovialsarkoms unter Mitnahme des linken distalen Femurs sowie Kniegelenks und anschließende Rekonstruktion mittels MUTARS-Endoprothese.....	17
Abbildung 8: Resektion eines Angiosarkoms unter Mitnahme der A. und V. femoralis superficialis und Rekonstruktion mit Dacron-Gefäßprothese ⁹	18
Abbildung 9: Rekonstruktion mit Mesh Graft Deckung nach Weichteilresektion am linken Kniegelenk unter adjuvanter Bestrahlung	28
Abbildung 10: Wundheilungsstörung im Bereich des rechten Kniegelenks mit Rötung und drohender Nahtdehiszenz	28
Abbildung 11: Zustandekommen des Patientenkollektivs.....	42
Abbildung 12: Wundheilungsstörungen in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad	45
Abbildung 13: Initialstadium.....	46
Abbildung 14: Wundheilungsstörungen in Abhängigkeit vom Initialstadium.....	46
Abbildung 15: Wundheilungsstörungen in Abhängigkeit vom Tumolvolumen.....	47
Abbildung 16: Verteilung der Sarkome über die unterschiedlichen Lokalisationen	48
Abbildung 17: Häufigkeit der einzelnen Subtypen.....	49
Abbildung 18: Wundheilungsstörungen bei Patienten, die EK-Transfusionen erhielten	51
Abbildung 19: Wundheilungsstörungen in Abhängigkeit von der OP-Dauer	52
Abbildung 20: minimaler Sicherheitsabstand nach Resektion	53
Abbildung 21: Resektionsgrenzen nach erneuter Resektion in der orthopädischen Klinik	54
Abbildung 22: Rekonstruktive Maßnahmen	55
Abbildung 23: Wundheilungsstörungen in Abhängigkeit von rekonstruktiven Maßnahmen	56
Abbildung 24: Wundheilungsstörungen in Abhängigkeit von der Radiotherapie.....	57
Abbildung 25: Verteilung der Bestrahlungsdosen	58
Abbildung 26: Häufigkeit von Wundheilungsstörungen.....	59
Abbildung 27: Status zum letzten Beobachtungszeitpunkt.....	60

Abbildung 28: Länge des krankheitsfreien Intervalls bis zum Auftreten von Metastasen	61
Abbildung 29: Zusammenhang von Wundheilungsstörungen und MSTS-Score	62
Abbildung 30: konservativ und operativ therapierte Wundheilungsstörungen in Abhängigkeit vom Bestrahlungsmodus.....	64
Abbildung 31: Lokalrezidive mit vs. ohne Radiotherapie	66

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histopathologische Grading-Systeme nach FNLCC und UICC	4
Tabelle 2: Kurzgefasste TNM-Klassifikation nach UICC/ AJCC 2016 für Tumoren an Extremitäten und oberflächlichem Stamm	4
Tabelle 3: Stadieneinteilung nach Brierley et al., TNM Classification of Malignant Tumours, 2016	4
Tabelle 4: Kodierungsliste	102
Tabelle 5: Funktionelle Bewertung der oberen Extremität	106
Tabelle 6: Funktionelle Bewertung der unteren Extremität	106
Tabelle 7: Verteilung verschiedener Parameter über die Bestahlungsmodi	107
Tabelle 8: Zusammenfassung der Häufigkeitsverteilungen über das Gesamtkollektiv sowie über die Gruppen mit und ohne Wundheilungsstörungen	108

9 Literaturverzeichnis

1. Jochen Schütte, S.B., Thomas Brodowicz, Viktor Grünwald, Silvia Hofer, Peter Hohenberger, Lorenz Jost, Bernd Kasper, Lars H. Lindner, Ron Pritzkeleit, Peter Reichardt, Meike Rassing, Christian Rothermundt, Marianne Sinn, Per Ulf Tunn, Eva Wardelmann, Bernhard Wörmann *Weichgewebssarkome (maligne Weichgewebstumoren) des Erwachsenen*. Stand: April 2019 Juni 2019].
2. Dürr, H., Y. Bakhshai, and P.-U. Tunn, *Chirurgische Therapie von Weichteilsarkomen der Extremitäten*. Der Onkologe, 2014. **20**(11): p. 1075-1087.
3. Enneking, W.F., S.S. Spanier, and M.A. Goodman, *Current concepts review. The surgical staging of musculoskeletal sarcoma*. The Journal of Bone & Joint Surgery, 1980. **62**(6): p. 1027-1030.
4. Orthopädie, D.G.f.O.u.o.C.B.d.Ä.f. *Weichteilsarkome, Leitlinien der Orthopädie*. 2002.
5. Issels, R., *Knochtumoren und Weichteilsarkome;Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Vol. 5. Auflage. 2011, München: Tumorzentrum München.
6. Fletcher, C.D.M., et al., *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. 2002: IARC Press.
7. Jemal, A., et al., *Cancer Statistics, 2010*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2010. **60**(5): p. 277-300.
8. Milgrom, D.P., et al., *Integrating therapies for surgical adult soft tissue sarcoma patients*. Translational gastroenterology and hepatology, 2018. **3**.
9. Rechl, H., et al., *Soft tissue carcinoma*. Der Orthopäde, 2006. **35**(12): p. 1269-1278.
10. Schlag, P.M., J.T. Hartmann, and V. Budach, *Weichgewebetumoren: Interdisziplinäres Management*. 2011: Springer Berlin Heidelberg.
11. Penel, N., et al., *Frequency of certain established risk factors in soft tissue sarcomas in adults: a prospective descriptive study of 658 cases*. Sarcoma, 2008. **2008**: p. 459386.
12. Fletcher, C.D.M., *The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification*. Histopathology, 2006. **48**(1): p. 3-12.
13. Rodriguez-Galindo, C., et al., *Ewing Sarcoma Family of Tumors*, in *Pediatric Bone and Soft Tissue Sarcomas*, A. Pappo, Editor. 2006, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 181-217.
14. Katenkamp, D., *Maligne Weichgewebstumoren: Betrachtungen zum diagnostischen Beitrag der Pathologie*. Dtsch Arztebl International, 2000. **97**(8): p. 452-.
15. Coindre, J.-M., *Grading of Soft Tissue Sarcomas: Review and Update*. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2006. **130**(10): p. 1448-1453.
16. Trojani, M., et al., *Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system*. Int J Cancer, 1984. **33**(1): p. 37-42.
17. Guillou, L., et al., *Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma*. Journal of Clinical Oncology, 1997. **15**(1): p. 350-62.
18. Ramanathan, R.C., et al., *Modified Staging System for Extremity Soft Tissue Sarcomas*. Annals of Surgical Oncology, 1999. **6**(1): p. 57-69.
19. 2016, M.B.a.A. *AJCC Cancer Staging System, 8th Edition: Update 2016 Juni 2019*].

20. Brierley, J.D., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours*. 2016: John Wiley & Sons.
21. Allander, S.V., et al., *Expression Profiling of Synovial Sarcoma by cDNA Microarrays: Association of ERBB2, IGFBP2, and ELF3 with Epithelial Differentiation*. *The American Journal of Pathology*, 2002. **161**(5): p. 1587-1595.
22. Andreou, D., et al., *The influence of tumor- and treatment-related factors on the development of local recurrence in osteosarcoma after adequate surgery. An analysis of 1355 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols*. *Annals of Oncology*, 2011. **22**(5): p. 1228-1235.
23. Gustafson, P., K.E. Dreinhofer, and A. Rydholm, *Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center: a comparison of quality of surgery in 375 patients*. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 1994. **65**(1): p. 47-50.
24. Gutierrez, J.C., et al., *Should Soft Tissue Sarcomas Be Treated at High-volume Centers?: An Analysis of 4205 Patients*. *Annals of Surgery*, 2007. **245**(6): p. 952-958.
25. Randall, R., et al., *Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 2018. **16**(5): p. 536-563.
26. Johnson, C.J., P.B. Pynsent, and R.J. Grimer, *Clinical features of soft tissue sarcomas*. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 2001. **83**(3): p. 203-205.
27. Crim, J.R., et al., *Diagnosis of soft-tissue masses with MR imaging: can benign masses be differentiated from malignant ones?* *Radiology*, 1992. **185**(2): p. 581-586.
28. Warbey, V.S., et al., *[18 F] FDG PET/CT in the diagnosis of malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type-1*. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2009. **36**(5): p. 751-757.
29. Bruns, J., et al., *Die Biopsie bei Tumoren des muskuloskeletalen Systems*. *Dtsch Arztebl*, 2008. **105**(27): p. 492-7.
30. Awad, N., et al., *Multidisciplinary Approach to Treatment of Soft Tissue Sarcomas Requiring Complex Oncologic Resections*. *Annals of vascular surgery*, 2018. **53**: p. 212-216.
31. Suit, H.D., et al., *Preoperative radiation therapy for sarcoma of soft tissue*. *Cancer*, 1981. **47**(9): p. 2269-74.
32. Suit, H.D., et al., *Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma*. *Cancer*, 1985. **55**(11): p. 2659-2667.
33. Alamanda, V.K., et al., *Predictors and clinical significance of local recurrence in extremity soft tissue sarcoma*. *Acta Oncologica*, 2013. **52**(4): p. 793-802.
34. Stotter, A., et al., *Role of compartmental resection for soft tissue sarcoma of the limb and limb girdle*. *British Journal of Surgery*, 1990. **77**(1): p. 88-92.
35. Papadopoulos, O., et al., *Soft-Tissue Sarcomas and Reconstruction Options: Twenty-two Years of Experience*. *Annals of Plastic Surgery*, 2006. **56**(6): p. 644-648.
36. Breitenseher, M., *Bildgebende Diagnostik und Therapie der Weichteiltumoren: mit pathologischer Klassifikation, Nuklearmedizin, interventioneller Therapie ; 21 Tabellen*. 2008: Thieme.
37. Trovik, C.S., et al., *Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register*. *European Journal of Cancer*, 2000. **36**(6): p. 710-716.
38. O'Donnell, P.W., et al., *The effect of the setting of a positive surgical margin in soft tissue sarcoma*. *Cancer*, 2014. **120**(18): p. 2866-2875.
39. Traub, F., et al., *Influence of unplanned excisions on the outcomes of patients with stage III extremity soft-tissue sarcoma*. *Cancer*, 2018. **124**(19): p. 3868-3875.

40. Lehnhardt, M., et al., *[Current state of neoadjuvant therapy of soft tissue sarcoma]*. *Chirurg*, 2011. **82**(11): p. 995-1000.
41. O'Sullivan, B., et al., *Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial*. *The Lancet*, 2002. **359**(9325): p. 2235-2241.
42. Karasek, K., L.S. Constine, and R. Rosier, *Sarcoma Therapy: Functional outcome and relationship to treatment parameters*. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 1992. **24**(4): p. 651-656.
43. Robinson, M.H., et al., *Limb function following conservation treatment of adult soft tissue sarcoma*. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 1991. **27**(12): p. 1567-1574.
44. Wilson, A.N., et al., *Local control of soft tissue sarcoma of the extremity: The experience of a multidisciplinary sarcoma group with definitive surgery and radiotherapy*. *European Journal of Cancer*, 1994. **30**(6): p. 746-751.
45. Pisters, P.W., et al., *Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma*. *J Clin Oncol*, 1996. **14**(3): p. 859-68.
46. Yang, J.C., et al., *Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity*. *Journal of Clinical Oncology*, 1998. **16**(1): p. 197-203.
47. Rosenberg, S.A., et al., *The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy*. *Annals of Surgery*, 1982. **196**(3): p. 305-315.
48. Gingrich, A.A., et al., *Neoadjuvant radiotherapy is associated with R0 resection and improved survival for patients with extremity soft tissue sarcoma undergoing surgery: a National Cancer Database Analysis*. *Annals of surgical oncology*, 2017. **24**(11): p. 3252-3263.
49. Pisters, P.W.T., et al., *Long-term Results of Prospective Trial of Surgery Alone With Selective Use of Radiation for Patients With T1 Extremity and Trunk Soft Tissue Sarcomas*. *Annals of Surgery*, 2007. **246**(4): p. 675-682.
50. Geer, R.J., et al., *MANagement of small soft-tissue sarcoma of the extremity in adults*. *Archives of Surgery*, 1992. **127**(11): p. 1285-1289.
51. Alektiar, K.M., et al., *Adjuvant radiotherapy for margin-positive high-grade soft tissue sarcoma of the extremity*. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 2000. **48**(4): p. 1051-1058.
52. Sadoski, C., et al., *Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues*. *Journal of Surgical Oncology*, 1993. **52**(4): p. 223-230.
53. Jebsen, N.L., et al., *Radiotherapy to Improve Local Control Regardless of Surgical Margin and Malignancy Grade in Extremity and Trunk Wall Soft Tissue Sarcoma: A Scandinavian Sarcoma Group Study*. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 2008. **71**(4): p. 1196-1203.
54. O'Sullivan, B., et al., *Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial*. *Lancet*, 2002. **359**(9325): p. 2235-41.
55. Pollack, A., et al., *Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas: a matter of presentation*. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 1998. **42**(3): p. 563-572.
56. Zagars, G.K., et al., *Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: A retrospective comparative evaluation of disease outcome*. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 2003. **56**(2): p. 482-488.

57. O'Sullivan, B., et al., *Five-year results of a randomized phase III trial of pre-operative vs post-operative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma*. J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2004. **22**(14_suppl): p. 9007-.
58. Nielsen, O.S., et al., *Preoperative and postoperative irradiation of soft tissue sarcomas: Effect on radiation field size*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 1991. **21**(6): p. 1595-1599.
59. Davis, A.M., et al., *Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma*. Radiotherapy and Oncology, 2005. **75**(1): p. 48-53.
60. Stinson, S.F., et al., *Acute and long-term effects on limb function of combined modality limb sparing therapy for extremity soft tissue sarcoma*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 1991. **21**(6): p. 1493-1499.
61. Mundt, A.J., et al., *Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: Clinical and radiobiological results*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 1995. **32**(4): p. 977-985.
62. Robinson, M.H., et al., *Is pre-operative radiotherapy superior to postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcoma?* Eur J Cancer, 1998. **34**(9): p. 1309-16.
63. Bujko, K., et al., *Wound healing after preoperative radiation for sarcoma of soft tissues*. Surg Gynecol Obstet, 1993. **176**(2): p. 124-34.
64. Cheng, E.Y., et al., *Soft tissue sarcomas: Preoperative versus postoperative radiotherapy*. Journal of Surgical Oncology, 1996. **61**(2): p. 90-99.
65. Korah, M.P., et al., *Anatomic Tumor Location Influences the Success of Contemporary Limb-Sparing Surgery and Radiation Among Adults With Soft Tissue Sarcomas of the Extremities*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2012. **82**(2): p. 933-939.
66. Cannon, C.P., et al., *Complications of combined modality treatment of primary lower extremity soft-tissue sarcomas*. Cancer, 2006. **107**(10): p. 2455-61.
67. Kunisada, T., et al., *Wound complications following pre-operative radiotherapy for soft tissue sarcoma*. Eur J Surg Oncol, 2002. **28**(1): p. 75-9.
68. Tseng, J.F., et al., *The effect of preoperative radiotherapy and reconstructive surgery on wound complications after resection of extremity soft-tissue sarcomas*. Ann Surg Oncol, 2006. **13**(9): p. 1209-15.
69. Peat, B.G., et al., *Wound-healing complications after soft-tissue sarcoma surgery*. Plast Reconstr Surg, 1994. **93**(5): p. 980-7.
70. Kim, B., et al., *An Effective Preoperative Three-Dimensional Radiotherapy Target Volume for Extremity Soft Tissue Sarcoma and the Effect of Margin Width on Local Control*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2010. **77**(3): p. 843-850.
71. Kuklo, T.R., et al., *Preoperative versus postoperative radiation therapy for soft-tissue sarcomas*. American journal of orthopedics (Belle Mead, N.J.), 2005. **34**(2): p. 75-80.
72. Brant, T.A., et al., *Preoperative irradiation for soft tissue sarcomas of the trunk and extremities in adults*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 1990. **19**(4): p. 899-906.
73. Mack, L.A., et al., *Preoperative Chemoradiotherapy (Modified Eilber Protocol) Provides Maximum Local Control and Minimal Morbidity in Patients With Soft Tissue Sarcoma*. Annals of Surgical Oncology, 2005. **12**(8): p. 646-653.

74. Baldini, E.H., et al., *Predictors for major wound complications following preoperative radiotherapy and surgery for soft-tissue sarcoma of the extremities and trunk: importance of tumor proximity to skin surface*. *Ann Surg Oncol*, 2013. **20**(5): p. 1494-9.
75. Ngan, S.Y., *Radiotherapy in soft tissue sarcoma of the extremities*. *Acta Orthop Scand Suppl*, 1997. **273**: p. 112-6.
76. Bell, R.S., et al., *Wound healing complications in soft tissue sarcoma management: comparison of three treatment protocols*. *J Surg Oncol*, 1991. **46**(3): p. 190-7.
77. Barkley, H.T., et al., *Treatment of soft tissue sarcomas by preoperative irradiation and conservative surgical resection*. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1988. **14**(4): p. 693-699.
78. Schwartz, A., et al., *Risk factors for significant wound complications following wide resection of extremity soft tissue sarcomas*. *Clin Orthop Relat Res*, 2013. **471**(11): p. 3612-7.
79. Eilber, F.C., et al., *Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas*. *Journal of clinical oncology*, 2001. **19**(13): p. 3203-3209.
80. Salah, S., et al., *Tumor necrosis and clinical outcomes following neoadjuvant therapy in soft tissue sarcoma: A systematic review and meta-analysis*. *Cancer treatment reviews*, 2018. **69**: p. 1-10.
81. MacDermid, D.M., et al., *Primary tumor necrosis predicts distant control in locally advanced soft-tissue sarcomas after preoperative concurrent chemoradiotherapy*. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2010. **76**(4): p. 1147-1153.
82. Bell, R.S., et al., *Complications and functional results after limb-salvage surgery and radiotherapy for difficult mesenchymal neoplasms: a prospective analysis*. *Can J Surg*, 1989. **32**(1): p. 69-73.
83. Goodnight, J.E., Jr., et al., *Limb-sparing surgery for extremity sarcomas after preoperative intraarterial doxorubicin and radiation therapy*. *Am J Surg*, 1985. **150**(1): p. 109-13.
84. Saddegh, M.K. and H.C. Bauer, *Wound complication in surgery of soft tissue sarcoma. Analysis of 103 consecutive patients managed without adjuvant therapy*. *Clin Orthop Relat Res*, 1993(289): p. 247-53.
85. Schray, M.F., et al., *Soft tissue sarcoma. Integration of brachytherapy, resection, and external irradiation*. *Cancer*, 1990. **66**(3): p. 451-6.
86. Gortzak, E., et al., *A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma*. *European Journal of Cancer*, 2001. **37**(9): p. 1096-1103.
87. Grobmyer, S.R., et al., *Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma*. *Annals of Oncology*, 2004. **15**(11): p. 1667-1672.
88. Pervaiz, N., et al., *A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma*. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2008. **113**(3): p. 573-581.
89. O'Connor, J.M., et al., *Adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma (STS): A meta-analysis of published data*. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. **26**(15_suppl): p. 10526-10526.
90. Woll, P.J., et al., *Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial*. *The lancet oncology*, 2012. **13**(10): p. 1045-1054.

91. Pasquali, S., et al., *The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial*. European Journal of Cancer, 2019. **109**: p. 51-60.
92. Issels, R.D., et al., *Effect of neoadjuvant chemotherapy plus regional hyperthermia on long-term outcomes among patients with localized high-risk soft tissue sarcoma: the EORTC 62961-ESHO 95 randomized clinical trial*. JAMA oncology, 2018. **4**(4): p. 483-492.
93. Suit, H.D., *Local control and patient survival*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 1992. **23**(3): p. 653-660.
94. Potter, D.A., et al., *Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas*. Journal of Clinical Oncology, 1985. **3**(3): p. 353-66.
95. Rydholm, A., et al., *PROGNOSIS FOR SOFT-TISSUE SARCOMA IN THE LOCOMOTOR SYSTEM*. Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Series A :Pathology, 1984. **92A**(1-6): p. 375-386.
96. Enneking, W.F., et al., *A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system*. Clinical orthopaedics and related research, 1993(286): p. 241-246.
97. Gerrand, C.H., et al., *The Influence of Anatomic Location on Functional Outcome in Lower-Extremity Soft-Tissue Sarcoma*. Annals of Surgical Oncology, 2004. **11**(5): p. 476-482.
98. Aljassir, F., et al., *Outcome after Pelvic Sarcoma Resection Reconstructed with Saddle Prosthesis*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2005. **438**: p. 36-41.
99. Davis, A.M., et al., *Function and Health Status Outcomes in a Randomized Trial Comparing Preoperative and Postoperative Radiotherapy in Extremity Soft Tissue Sarcoma*. Journal of Clinical Oncology, 2002. **20**(22): p. 4472-4477.
100. Davidge, K.M., et al., *Function and Health Status Outcomes Following Soft Tissue Reconstruction for Limb Preservation in Extremity Soft Tissue Sarcoma*. Annals of Surgical Oncology, 2010. **17**(4): p. 1052-1062.
101. Davis, A.M., et al., *Predictors of functional outcomes following limb salvage surgery for lower-extremity soft tissue sarcoma*. Journal of Surgical Oncology, 2000. **73**(4): p. 206-211.
102. Auböck, J., *Biologie der Wundheilung*, in *Manual der Wundheilung: Chirurgisch-dermatologischer Leitfaden der modernen Wundbehandlung*, T. Wild and J. Auböck, Editors. 2007, Springer Vienna: Vienna. p. 1-10.
103. Tautenhahn, J., O. Jannasch, and H. Lippert, *Wunde, Wundheilung, Wundbehandlung*. Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date, 2007. **1**(03): p. 201-215.
104. Guo, S. and L.A. Dipietro, *Factors affecting wound healing*. J Dent Res, 2010. **89**(3): p. 219-29.
105. Haubner, F., et al., *Wound healing after radiation therapy: Review of the literature*. Radiation Oncology, 2012. **7**(1): p. 1-9.
106. Dormand, E.L., P.E. Banwell, and T.E. Goodacre, *Radiotherapy and wound healing*. Int Wound J, 2005. **2**.
107. Herskind, C., M. Bamberg, and H.P. Rodemann, *The role of cytokines in the development of normal-tissue reactions after radiotherapy*. Strahlenther Onkol, 1998. **174**.
108. Schäffer, M., et al., *Differential Expression of Inflammatory Mediators in Radiation-Impaired Wound Healing*. Journal of Surgical Research, 2002. **107**(1): p. 93-100.
109. Illsley, M.C., et al., *Increased collagen production in fibroblasts cultured from irradiated skin and effect of TGF beta(1)- clinical study*. Br J Cancer, 2000. **83**.

110. Gu, Q., et al., *Expression of MMP1 in Surgical and Radiation-Impaired Wound Healing and Its Effects on the Healing Process*. 2002. **21**(1): p. 8.
111. Hom, D.B., et al., *Choosing the optimal wound dressing for irradiated soft tissue wounds*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1999. **121**.
112. Thom, S.R., *Hyperbaric oxygen – its mechanisms and efficacy*. Plastic and reconstructive surgery, 2011. **127**(Suppl 1): p. 131S-141S.
113. Miller, S.H. and R. Rudolph, *Healing in the irradiated wound*. Clin Plast Surg, 1990. **17**(3): p. 503-8.
114. Weiß, C., *Basiswissen Medizinische Statistik*. Vol. 5. Auflage. 2010, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Berlin.
115. Bortz, J. and G. Lienert, *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung, Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben*. Vol. 2. Auflage. 2003, Heidelberg: Springer-Verlag.
116. Duller, C., *Einführung in die Statistik mit EXCEL und SPSS, Ein anwendungsorientiertes Lehr- und Arbeitsbuch*. 2007, Heidelberg: Physika-Verlag.
117. Hilgers, R.-D., P. Bauer, and V. Scheiber, *Einführung in die Medizinische Statistik*. Vol. 1. Auflage. 2003, Heidelberg: Springer-Verlag.
118. Zürich, M.d.U., *Mann-Whitney-U-Test*. 2016.
119. Demleitner, M. *Testtheorie II*. gesehen 2016; Available from: <http://www.cl.uni-heidelberg.de/kurs/skripte/stat/html/page022.html>.
120. Böhm, P. and T. Rathjen. *Statistik mit SPSS*. 2009; Available from: <http://ffb.uni-lueneburg.de/ffb-files/File/SPSS/SS%2009/Statistik%20mit%20SPSS%20Folien%20SS%2009.ppt>.
121. Bertram, E. and E.H. Farthmann, *Necessity and field of application of retrospective analyses in a time of prospective controlled studies*. Langenbecks Archiv für Chirurgie. **355**(1): p. 393-397.
122. <Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma.pdf>.
123. O'Sullivan, B., et al., *Preoperative Radiotherapy for Adult Head and Neck Soft Tissue Sarcoma: Assessment of Wound Complication Rates and Cancer Outcome in a Prospective Series*. World Journal of Surgery, 2003. **27**(7): p. 875-883.
124. Ormsby, M.V., et al., *Wound complications of adjuvant radiation therapy in patients with soft-tissue sarcomas*. Ann Surg, 1989. **210**(1): p. 93-9.
125. O'Sullivan, B., et al., *Preoperative radiotherapy for adult head and neck soft tissue sarcoma: assessment of wound complication rates and cancer outcome in a prospective series*. World J Surg, 2003. **27**(7): p. 875-83.
126. Moore, J., et al., *Major wound complication risk factors following soft tissue sarcoma resection*. Eur J Surg Oncol, 2014. **40**(12): p. 1671-6.
127. Temple, C.L., et al., *Preoperative chemoradiation and flap reconstruction provide high local control and low wound complication rates for patients undergoing limb salvage surgery for upper extremity tumors*. J Surg Oncol, 2007. **95**(2): p. 135-41.
128. Geller, D.S., et al., *Soft tissue sarcoma resection volume associated with wound-healing complications*. Clin Orthop Relat Res, 2007. **459**: p. 182-5.
129. Chmell, M.J. and H.S. Schwartz, *Analysis of variables affecting wound healing after musculoskeletal sarcoma resections*. J Surg Oncol, 1996. **61**(3): p. 185-9.
130. Lansu, J., et al., *Time dependent dynamics of wound complications after preoperative radiotherapy in Extremity Soft Tissue Sarcomas*. European Journal of Surgical Oncology, 2019. **45**(4): p. 684-690.

131. Stevenson, M.G., et al., *Identification of predictors for wound complications following preoperative or postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma*. European Journal of Surgical Oncology, 2018. **44**(6): p. 816-822.
132. Karthik, N., et al., *Factors associated with acute and chronic wound complications in patients with soft tissue sarcoma with long-term follow-up*. American journal of clinical oncology, 2018. **41**(10): p. 1019-1023.
133. Slump, J., et al., *Risk factors for postoperative wound complications after extremity soft tissue sarcoma resection—A systematic review and meta-analyses*. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2019.
134. Houdek, M.T., et al., *Morbid Obesity Increases the Risk of Postoperative Wound Complications, Infection, and Repeat Surgical Procedures Following Upper Extremity Limb Salvage Surgery for Soft Tissue Sarcoma*. HAND, 2019. **14**(1): p. 114-120.
135. Skibber, J.M., et al., *Limb-sparing surgery for soft tissue sarcomas: wound related morbidity in patients undergoing wide local excision*. Surgery, 1987. **102**(3): p. 447-52.
136. Slump, J., et al., *Flap reconstruction does not increase complication rates following surgical resection of extremity soft tissue sarcoma*. European Journal of Surgical Oncology, 2018. **44**(2): p. 251-259.
137. Shiu, M.H., et al., *Brachytherapy and function-saving resection of soft tissue sarcoma arising in the limb*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. **21**(6): p. 1485-92.
138. Chan, L.W.M., et al., *Preoperative radiotherapy and wide resection for soft tissue sarcomas: achieving a low rate of major wound complications with the use of flaps. Results of a single surgical team*. Frontiers in Surgery, 2018. **4**: p. 79.
139. Barwick, W.J., et al., *Vascularized tissue transfer for closure of irradiated wounds after soft tissue sarcoma resection*. Ann Surg, 1992. **216**(5): p. 591-5.
140. Chao, A.H., et al., *The effect of neoadjuvant versus adjuvant irradiation on microvascular free flap reconstruction in sarcoma patients*. Plast Reconstr Surg, 2012. **129**(3): p. 675-82.
141. Kapalschinski, N., et al., *Plastic Surgery in the Multimodal Treatment Concept of Soft Tissue Sarcoma: Influence of Radiation, Chemotherapy, and Isolated Limb Perfusion on Plastic Surgery Techniques*. Front Oncol, 2015. **5**: p. 268.
142. Weber, E.W., et al., *Perioperative blood transfusions and delayed wound healing after hip replacement surgery: effects on duration of hospitalization*. Anesth Analg, 2005. **100**(5): p. 1416-21, table of contents.
143. Chesi, R., B. Borghi, and S. Lari, *Perioperative blood transfusions and survival in osteosarcoma*, in *Osteosarcoma in Adolescents and Young Adults: New Developments and Controversies*, G.B. Humphrey, et al., Editors. 1993, Springer US: Boston, MA. p. 25-28.
144. Rosenberg, S.A., et al., *Perioperative blood transfusions are associated with increased rates of recurrence and decreased survival in patients with high-grade soft-tissue sarcomas of the extremities*. Journal of Clinical Oncology, 1985. **3**(5): p. 698-709.
145. Foster, R.S., et al., *Adverse relationship between blood transfusions and survival after colectomy for colon cancer*. Cancer, 1985. **55**(6): p. 1195-1201.
146. Opelz, G., B. Graver, and P. Terasaki, *Originally published as Volume 1, Issue 8232 INDUCTION OF HIGH KIDNEY GRAFT SURVIVAL RATE BY MULTIPLE TRANSFUSION*. The Lancet, 1981. **317**(8232): p. 1223-1225.
147. OPELZ, G. and P.I. TERASAKI, *DOMINANT EFFECT OF TRANSFUSIONS ON KIDNEY GRAFT SURVIVAL*. Transplantation, 1980. **29**(2): p. 153-158.
148. Hedrick, T.L., et al., *Single-institutional experience with the surgical infection prevention project in intra-abdominal surgery*. Surgical infections, 2007. **8**(4): p. 425-436.

149. Owens, C.D. and K. Stoessel, *Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention*. Journal of Hospital Infection, 2008. **70, Supplement 2**: p. 3-10.
150. Hämäläinen, M., P. Raunio, and R. Von Essen, *Postoperative wound infection in rheumatoid arthritis surgery*. Clinical Rheumatology, 1984. **3(3)**: p. 329-335.
151. Campbell, D.A., Jr., et al., *Surgical Site Infection Prevention: The Importance of Operative Duration and Blood Transfusion*; Results of the First American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Best Practices Initiative. Journal of the American College of Surgeons. **207(6)**: p. 810-820.
152. Koski, A., H. Kuokkanen, and E. Tukiainen, *Postoperative Wound Complications after Internal Fixation of Closed Calcaneal Fractures: A Retrospective Analysis of 126 Consecutive Patients with 148 Fractures*. Scandinavian Journal of Surgery, 2005. **94(3)**: p. 243-245.
153. Al-Mudhaffar, M., C.V.R. Prasad, and A. Mofidi, *Wound complications following operative fixation of calcaneal fractures*. Injury, 2000. **31(6)**: p. 461-464.
154. Robinson, M.H., et al., *Preoperative radiotherapy for initially inoperable extremity soft tissue sarcomas*. Clinical Oncology, 1992. **4(1)**: p. 36-43.
155. Prosnitz, L.R., et al., *The treatment of high-grade soft tissue sarcomas with preoperative thermoradiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **45(4)**: p. 941-9.
156. Prendergast, B., et al., *Radiotherapy for soft tissue sarcoma of the proximal lower extremity*. Sarcoma, 2010. **2010**: p. 829498.
157. <Wound Complications in the Multimodality Treatment of Extremity and Superficial Truncal Sarcomas.pdf>.
158. Young, C.M.A., D. Phil, and J.W. Hopewell, *The effects of preoperative x-irradiation on the survival and blood flow of pedicle skin flaps in the pig*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 1983. **9(6)**: p. 865-870.
159. Devereux, D.F., H. Kent, and M.F. Brennan, *Time dependent effects of adriamycin and x-ray therapy on wound healing in the rat*. Cancer, 1980. **45(11)**: p. 2805-2810.
160. Archambeau, J.O., A. Ines, and L.F. Fajardo, *Correlation of the dermal microvasculature morphology with the epidermal and the endothelial population changes produced by single X ray fractions of 1649, 2231 and 2619 rad in swine*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 1985. **11(9)**: p. 1639-1646.
161. Alektiar, K.M., et al., *Adjuvant brachytherapy for primary high-grade soft tissue sarcoma of the extremity*. Annals of Surgical Oncology, 2002. **9(1)**: p. 48-56.
162. Grainger, M.F., et al., *Wound Complications Following Resection of Adductor Compartment Tumours*. Sarcoma, 2001. **5(4)**.
163. Devisetty, K., et al., *Low-Dose Neoadjuvant External Beam Radiation Therapy for Soft Tissue Sarcoma*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 2011. **80(3)**: p. 779-786.
164. Griffin, A.M., et al., *The Influence of Time Interval Between Preoperative Radiation and Surgical Resection on the Development of Wound Healing Complications in Extremity Soft Tissue Sarcoma*. Annals of Surgical Oncology, 2015. **22(9)**: p. 2824-2830.
165. Tibbs, M.K., *Wound healing following radiation therapy: a review*. Radiotherapy and Oncology, 1997. **42(2)**: p. 99-106.
166. Lehane, C., et al., *Neoadjuvant chemoradiation (modified Eilber protocol) versus adjuvant radiotherapy in the treatment of extremity soft tissue sarcoma*. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology, 2016: p. n/a-n/a.
167. Bell, R.S., et al., *Functional outcome in patients treated with surgery and irradiation for soft tissue tumours*. Journal of Surgical Oncology, 1991. **48(4)**: p. 224-231.

168. van Kampen, M., et al., *Correlation of intraoperatively irradiated volume and fibrosis in patients with soft-tissue sarcoma of the extremities*. International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics. **51**(1): p. 94-99.
169. Kane Iii, J.M., et al., *Large, deep high-grade extremity sarcomas: when is a myocutaneous flap reconstruction necessary?* Surgical Oncology, 1999. **8**(4): p. 205-210.
170. Heiner, J., V. Rao, and W. Mott, *Immediate Free Tissue Transfer for Distal Musculoskeletal Neoplasms*. Annals of Plastic Surgery, 1993. **30**(2): p. 140-146.
171. Abramson, D.L., et al., *Single-Stage, Multimodality Treatment of Soft-Tissue Sarcoma of the Extremity*. Annals of Plastic Surgery, 1997. **39**(5): p. 454-460.
172. Cohn, A.B., et al., *Free-Flap Reconstruction in the Doubly Irradiated Patient Population*. Plastic and Reconstructive Surgery, 2008. **122**(1): p. 125-132.
173. Townley, W.A., et al., *Reconstruction of sarcoma defects following pre-operative radiation: free tissue transfer is safe and reliable*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2013. **66**(11): p. 1575-9.
174. O'Sullivan, B., et al., *Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma*. Cancer, 2013. **119**(10): p. 1878-1884.
175. Studer, G., et al., *Preoperative IMRT for soft-tissue sarcoma of the extremities and trunk: low rate of wound complications*. Current orthopaedic practice, 2018. **29**(5): p. 466-470.
176. Siegel, H.J., et al., *Vacuum-assisted closure for radiation-associated wound complications*. J Surg Oncol, 2007. **96**(7): p. 575-82.
177. Bedi, M., et al., *Does Vacuum-assisted Closure Reduce the Risk of Wound Complications in Patients With Lower Extremity Sarcomas Treated With Preoperative Radiation?* Clinical Orthopaedics and Related Research®, 2019. **477**(4): p. 768-774.
178. Akudugu, J.M., et al., *Wound healing morbidity in STS patients treated with preoperative radiotherapy in relation to in vitro skin fibroblast radiosensitivity, proliferative capacity and TGF-beta activity*. Radiother Oncol, 2006. **78**(1): p. 17-26.

10 Erklärung zum Eigenanteil

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Orthopädischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Torsten Kluba durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Kluba (Chefarzt der Klinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, Städtisches Klinikum Dresden) und Priv.doz. Dr. med. Ingmar Ipach (Facharzt für Orthopädie am Klinikum Ingolstadt).

Die retrospektive Erhebung der Daten und das Follow-up zur Erfassung von Mortalität und MSTS-Score der 234 Patienten wurde von mir durchgeführt

Die statistische Auswertung geschah in Zusammenarbeit mit Frau Petra Wolf vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München, sowie die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Nehren, den 19.07.2019

Alena Matz

11 Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. T. Kluba für die Überlassung dieses interessanten Promotionsthemas und die freundliche, kontinuierliche Betreuung während der gesamten Arbeit. Vielen Dank für die intensiven Korrekturen und Anregungen.

Für die Betreuung und Hilfestellung insbesondere zu Beginn der Arbeit möchte ich mich bei PD Dr. med. I. Ipach bedanken.

Für die vielen hilfreichen Korrekturen und Denkansätze insbesondere zum Ende der Arbeit hin, gilt mein Dank auch PD Dr. Dr. med F. Traub.

Auch beim Team der orthopädischen Ambulanz und des medizinischen Archivs möchte ich mich für die Bereitstellung von Akten und Unterlagen bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt allen Patienten und Angehörigen die auch nach schwerer Erkrankung oder dem Tod eines nahen Verwandten bereit waren mit mir über den Krankheitsverlauf zu sprechen. Ohne diese Hilfe wäre eine Aktualisierung der Daten nicht möglich gewesen.

Im Weiteren möchte ich mich bei Frau Petra Wolf vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München, sowie die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen für die Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich meinem Mann danken, ohne ihn wären weder Studium noch Promotion auf diese Weise möglich gewesen. Auch danke ich unseren drei wunderbaren Kindern, die jeden kleineren oder größeren Rückschlag relativieren.

12 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Geburtsdatum 7. Januar 1989

Berufserfahrung

Seit 09/2016 **Assistenzärztin** an der Orthopädischen
Universitätsklinik Tübingen

Ausbildung

10/2008 - 12/2015 **Studium der Humanmedizin** an der Eberhard-
Karls-Universität Tübingen
12/2015 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M3
mündlich), Note „gut“
04/2014 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M2
schriftlich), Note „sehr gut“
08/2010 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung,
Note „sehr gut“

1999 - 2008 Christoph-Schrempf-Gymnasium Besigheim
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Note: 1,0)

Promotion

seit 04/2011 Arbeit an meiner Dissertation
„Wundheilungsstörungen nach operativer Therapie
von Weichteilsarkomen“ an der Orthopädischen
Universitätsklinik Tübingen
Doktorvater: Prof. Dr. med. T. Kluba

Praktika

Praktisches Jahr **Universitätsklinikum Tübingen**

03/2015 – 10/2015 Innere Medizin
- Kardiologie, Prof. Dr. Gawaz
- Sportmedizin, Prof. Dr. Nieß
- Geriatrie, Dr. Schnauder

10/2014 – 03/2015 Orthopädie (Wahlfach), Prof. Dr. Wülker

05/2014 – 10/2014 Chirurgie
- Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie, Prof. Dr. Königsrainer
- Neurochirurgie, Prof. Dr. Tatagiba

Famulaturen

09/2012 Psychiatrie in der Fachklinik Schönau
02/2012 – 03/2012 Allgemeinchirurgie und Unfallchirurgie am
Krankenhaus Bietigheim
08/2011 Innere Medizin am Krankenhaus Isny (im Allgäu)
02/2011 Orthopädie am Universitätsklinikum Tübingen

Pflegepraktika

03/2009 Gastroenterologie am Krankenhaus Bietigheim
07/2008 – 09/2008 Unfallchirurgie am Krankenhaus Bietigheim

Berufliche Erfahrung

05/2010 – 08/2013 **Tutorium** in den Fächern
- Anatomie (SS 2010)
- Neuroanatomie (WS 2010/2011)
- Innere Medizin/ Skills Lab (SS 2011 – SS 2013)

Außeruniversitäre berufliche Erfahrungen

08/2012 – 02/2013 Aushilfe in der Bäckerei Schneck (Tübingen-
Hagelloch)
04/2009 – 03/2010 Pflegehelferin im Haus am Mühlbach in Kirchheim
am Neckar
09/2006 – 02/2008 Nachhilfelehrerin (Englisch, Mathematik)

Besondere Kenntnisse

Sprachen Deutsch, Muttersprache
Englisch, sicher in Wort und Schrift
Französisch, Grundkenntnisse
EDV MS Office, SPSS, EndNote