

Aus der III. Medizinische Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Aufbau eines internen Sarkom-Registers  
der Universitätsmedizin Mainz

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Sergio Armando Zapata Bonilla  
aus Chetumal, Mexiko

Mainz, 2022

Tag der Promotion: 06. Dezember 2022

An Stephanie und Leonardo

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	7
<b>Abbildungverzeichnis</b> .....	8
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	9
<b>1. Einleitung</b> .....	10
<b>2. Literaturdiskussion</b> .....	11
2.1 Epidemiologie .....	11
2.2 Knochentumore .....	12
2.2.1 Osteosarkome .....	12
2.2.2 Chondrosarkome .....	13
2.2.3 Chordome .....	13
2.2.4 Riesenzelltumore des Knochens .....	14
2.3 Ewing Sarkom: .....	14
2.4 Weichteilsarkome: .....	15
2.4.1 Liposarkome .....	16
2.4.2 Leiomyosarkome .....	17
2.4.3 Fibrosarkome .....	18
2.4.4 Synovialsarkome .....	18
2.4.5 Pleomorphe Sarkome .....	19
2.4.6 Tenosynovialen Riesenzelltumore .....	20
2.4.7 Angiosarkome und andere Sarkomarten: .....	20
2.5 Stellenwert der Krebsregister .....	21
2.5.1. Europäische Kooperationsprojekte: .....	25
<b>3. Material und Methoden</b> .....	26
<b>4. Ergebnisse</b> .....	28
4.1 Daten zur Gesamtkohorte (n=445) .....	28
4.1.1 Kurative Therapien (n=407) .....	31
4.1.2 Palliative Therapien (n=38) .....	32
4.1.3 Klinik/Krankenhaus bei Erstdiagnose und Referenzpathologie .....	33
4.1.4 Resektionsstatus nach OP in der Gesamtkohorte .....	34
4.2 Knochensarkome (n=87) .....	35
4.2.1 Osteosarkome (n=25) .....	36
4.2.2 EWING/PNET Tumore (n=19) .....	37
4.2.3 Chondrosarkome (n=22) .....	39
4.2.4 Chordome (n=2) .....	39
4.2.5 Riesenzelltumore des Knochens (n=19) .....	40

4.3 Weichteilsarkome (n=358).....	40
4.3.1 Analyse nach Therapiekonzept. Palliative Vs. kurative Therapien in der Kohorte der WTS (n=335).....	41
4.3.1.1 kurative Therapien in der Kohorte der WTS (n=301).....	41
4.3.2. Beschreibung der Ergebnisse für einzelne Subentitäten .....	47
4.3.2.1 Liposarkome (n=94).....	47
4.3.2.2 Leiomyosarkome (n=46).....	49
4.3.2.3 Fibrosarkome (n=41).....	51
4.3.2.4 Pleomorphe Sarkome (UPS/MFH) (n=40).....	53
4.3.2.5 Angiosarkome (n=18) .....	54
4.3.2.6 Synovialsarkome (n=16).....	54
4.3 Riesenzelltumore (n = 42) .....	54
4.3.1 Riesenzelltumore des Knochens (n=19).....	54
4.3.2 Tenosynoviale Riesenzelltumore (n=23).....	55
4.4 Weitere Entitäten (n=80).....	55
<b>5. Diskussion</b> .....	56
5.1 Daten zu der Gesamtkohorte (n=445).....	56
5.1.1 Kurative Therapien (n=407) .....	57
5.1.2 Palliative Therapien (n=38) .....	58
5.1.3 Daten zur Referenzpathologie .....	58
5.1.4 Daten zum Resektionsstatus .....	60
5.2 Daten zu den Knochentumoren (n=87) .....	61
5.2.1.(klassische) Osteosarkome.....	61
5.2.2.Ewing-Tumore .....	62
5.2.4 Chordome .....	64
5.2.4 Riesenzelltumoren des Knochens.....	64
5.3 Daten zu den Weichteiltumoren (n=358).....	64
5.3.1 Palliative Vs. kurative Therapien in der Kohorte der WTS (n=335).....	64
5.3.1.2 Palliative Therapien in der Kohorte der WTS.....	65
5.3.2 Liposarkome .....	66
5.3.3. Leiomyosarkome .....	66
5.3.4 Fibrosarkome.....	67
5.3.5 Undifferenzierte Pleomorphe Sarkome / malignes fibröses Histiocytom .....	67
5.3.6 Angiosarkome .....	68
5.3.7 Synovial Sarkome.....	69
5.3.8 Andere WTS.....	70

5.4 Kohorte der Riesenzelltumoren .....	70
5.4.1 Riesenzelltumore des Knochens (n=19) .....	71
5.4.2 Tenosynoviale Riesenzelltumore / pigmentierte villonoduläre Synovitis .....	71
5.4 Flexibilität und Wandel eines Registers: .....	72
5.5 Stärke der Studie: .....	73
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	<b>76</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>77</b>
<b>8. Anhang</b> .....	<b>83</b>
<b>9. Danksagung</b> .....	<b>90</b>
<b>10. Lebenslauf</b> .....	<b>91</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AJCC.....	American Joint Committee on Cancer
BSTT.....	Bone and Soft Tissue Tumor Registry
BSC.....	Best supportive care
COSS.....	Cooperative Osteosarcoma Study Group
CS.....	Chondrosarkom
DDL.....	dedifferentiated Liposarcoma
DT.....	Desmoide Tumore
ED.....	Erstdiagnose
ES.....	Ewing Sarkom
FIGO.....	Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique
FNCLCC.....	Federation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer
FS.....	Fibrosarkom
GCTB.....	Giant cell Tumor of bone (Riesenzelltumore des Knochens)
GIST.....	Gastrointestinal Stroma Tumor
LMS.....	Leiomyosarkom
MDTB.....	multidisziplinäres Tumorboard
MFH.....	malignes fibröses Histiozytom
NCI.....	National Cancer Institut
OS.....	Osteosarkom (en)
PVNS.....	pigmentierte villonodulare Synovitis
RKI.....	Robert Koch Institut
RSZT.....	Riesenzelltumore
SEER.....	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SS.....	Synovialsarkom
SSG.....	Scandinavian Sarcoma Study Group
TKI.....	Tyrosinkinase-Inhibitor
UCT.....	Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen
UICC.....	Union for international Cancer Control
uLMS.....	uterines Leiomyosarkom
UPS.....	undifferenziertes pleomorphes Sarkom
WDL.....	well differentiated Liposarcoma
WHO.....	World Health Organisation
WTS.....	Weichteilsarkom(en)
ZfKD.....	Zentrum für Krebsregisterdaten

## Abbildungverzeichnis

1. OS nach Therapieziel (Gesamtkohorte n=445) .....	30
2. Balkendiagramm kurative Therapien .....	32
3. OS nach Metastasen bei ED (kurative Therapien n=407).....	32
4. Balkendiagramm palliative Therapien .....	33
5. Balkendiagramm Resektionstatus .....	34
6. Kreisdiagramm Subtypen in der Gruppe der „Knochensarkome“ .....	35
7. OS in der Gruppe der „Knochensarkome“ (n=87).....	36
8. PFS und OS nach Altersgruppe (Osteosarkome, n=18) .....	37
9. PFS und OS nach Metastasen bei ED (EWING, n=19) .....	38
10. Kreisdiagramm Subtypen in der Gruppe der Weichteilsarkome.....	40
11. OS in der Gruppe der Weichteilsarkome (n=358).....	41
12. PFS und OS nach Art kurativer Therapie (WTS, n=301) .....	42
13. Lokalisation der Rezidiven nach kurativer Therapie (WTS n=301).....	46
14. PFS und OS nach Stadium (WTS, n=301) .....	47
15. PFS und OS Liposarkome kurative Therapie.....	48
16. Balken Lokalisation der Rezidiv Liposarkome kurative Therapie.....	49
17. PFS und OS Leiomyosarkome kurative Therapie.....	50
18. Balken Lokalisation der Rezidiv Leiomyosarkome kurative Therapie.....	51
19. Balken Lokalisation der Rezidiv Fibrosarkome kurative Therapie.....	52
20. Balken Lokalisation der Rezidiv UPS/MFH kurative Therapie.....	53

## Tabellenverzeichnis

1. Demographische Charakteristika.....	28
2. Größe, Stadium und histologisches Grading .....	30
3. Referenzpathologie und Diagnoseklinik (kurative Therapien n=407).....	33
4. Größe und Malignitätsgrad nach ausgewählter Therapieart.....	44
5. Größe und Malignitätsgrad nach Zeitpunkt der Radiatio (neo-adjuvant vs. adjuvant).....	45

## 1. Einleitung

Sarkome sind bösartige Neubildungen, die von den mesenchymalen Zellen ausgehen. Mit einer Inzidenz von < 1% in der erwachsenen Bevölkerung gehören Sarkome zu den seltenen Tumorentitäten. Aufgrund ihres Ursprungs können diese Tumore in jedem Körperteil entstehen und lassen sich in mehr als 80 maligne histologische Subtypen unterteilen. Es handelt sich um eine sehr große Gruppe von topographisch und morphologisch unterschiedlichen Tumorarten. Diese Heterogenität bedeutet eine erhebliche diagnostische und therapeutische Herausforderung. Darüber hinaus erschwert diese Heterogenität den Erwerb von Expertise und erforderliche Kompetenzen in Diagnostik und Therapie. Die oben genannten Faktoren führen daher oft zur Verzögerung in der Diagnose und, als Konsequenz, der richtigen und prompten Einleitung einer spezifischen Therapie.

Die gegenwärtige Behandlung von Osteo- und Weichteilsarkomen basiert auf Ergebnissen von prospektiven Studien und Erfahrungen aus einzelnen institutionellen Serien und/oder länderspezifischen, nationalen Krebsregistrierungssystemen. Die Therapie erfolgt im Rahmen von multimodalen Konzepten überwiegend in spezialisierten Referenzzentren. Trotz dieser Maßgaben ist der Verlauf in fortgeschrittenen Stadien oft tödlich.

In Deutschland und auch weltweit mangelt es bisher an detaillierten epidemiologischen Daten. Vor allem die Untersuchung der einzelnen histologischen Subtypen ist unzureichend. Kliniken und Krankenhäuser in ganz Europa können sich an Organisationen, wie der Scandinavian Sarcoma Group (SSG) oder der Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS), wenden und sich Empfehlungen einholen oder gar mit diesen Institutionen kooperieren. Hierzulande gibt es seit 2007 die German Interdisciplinary Sarcoma Group, mit 9 Kooperationspartnern in Deutschland und Österreich. Stand 2020 gibt es in Deutschland weniger als 5 durch die deutsche Krebsgesellschaft zertifizierte Sarkomzentren.

### Ziel der Dissertation

Eine der größten Vorteile von Krebsregistern ist die Erstellung von umfassenden Datenbanken, welche bedeutsame Implikationen für die klinische Forschung seltener Tumorentitäten erzeugen können. Register sind wesentliche Informationsquellen für Forscher und Mediziner. In manchen Fällen, können die Daten auch als Kontrollgruppen für klinische Studien herangezogen werden. Der Aufbau von Expertise in der Behandlung von Sarkompatienten ist eine der wesentlichen Faktoren für das Überleben des einzelnen Patienten.

Ziel dieser Arbeit ist die Erfassung der wichtigsten epidemiologischen Daten, (z.B. Alter, Geschlechterverteilung, Einzelheiten zu Tumoren wie Größe, Lokalisation, histologischer Subtyp, usw.), Behandlungsmodalitäten, Überleben und prognostische Faktoren, von Sarkompatienten, die in der Universitätsmedizin Mainz behandelt werden oder worden sind.

## 2. Literaturdiskussion

### 2.1 Epidemiologie

Die epidemiologischen Daten für Osteosarkome (OS) und Weichteilsarkome (WTS) sind limitiert. Viele der veröffentlichten Daten zu diesen seltenen Tumoren basieren auf der Grundlage von einzelnen Fallserien, was Schwierigkeiten bei der Interpretation der Ergebnisse verursacht, da die Berichterstattung selektiv oder die Datensätze unvollständig sein können. Außerdem können die Behandlungsansätze unterschiedlich sein, sogar innerhalb derselben Institution (1).

Jedes Jahr schätzt die American Cancer Society die Zahl der Krebsneuerkrankungen und Todesfälle in den Vereinigten Staaten und stellt die neuesten Daten zu Krebsinzidenz, Mortalität und Überleben zusammen. Inzidenzdaten, die bis 2015 verfügbar sind, wurden vom Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER), dem National Program of Cancer Registries und der North American Association of Central Cancer Registries gesammelt. Daten zur Mortalität, die bis 2016 verfügbar sind, wurden vom National Center for Health Statistics (NCHS) gesammelt. Die Auflage von 2019 schätzte eine Inzidenz von ca. 3.500 neuen Fällen von Knochen- und Gelenkkrebs und 1.660 Todesfällen. Zudem schätzte dieses Register 12.750 neue Fälle von bösartigen Weichteiltumoren (inklusive des Herzens) und ca. 5.270 neue Todesfälle in 2019 (2).

Die Daten sind aufgrund der enormen Variabilität an Lokalisation und Histologie schwer zu vergleichen. Problematisch ist zudem, dass sich die Nomenklatur in den letzten Jahrzehnten stark verändert hat. Neue Erkenntnisse und technische Fortschritte haben ein besseres Verständnis für die Biologie der verschiedenen Tumore ermöglicht. Dies hat auch zu einer Umgestaltung der Klassifikationen von Sarkomen geführt, wodurch die Inzidenz und dementsprechend die Epidemiologie dieser Tumore beeinflusst wurde.

Insbesondere die Identifizierung neuer molekularer Veränderungen hat wesentlich zu einer tiefgreifenden Neustrukturierung der Klassifikation beigetragen. Die bevorstehende WHO-Klassifizierung von Tumoren des Knochen- und Weichgewebes wird interessanterweise damit beginnen, genetische Fusionen in die Nomenklatur einzubinden (3). Durch diese Umstrukturierung wurde zum Beispiel die Kategorie der undifferenzierten Rundzellsarkome deutlich minimiert. Ein weiteres Beispiel ist die Umbenennung durch die Weltgesundheitsorganisation (englischer Abkürzung: WHO) des sogenannten „malignen fibrösen Histiozytoms“, welches heute als „undifferenziertes pleomorphes Sarkom“ klassifiziert wird (4).

Wie oben bereits dargestellt, sind Daten zwischen verschiedenen Ländern und Sarkomentitäten divers, so dass sie am besten separat beschrieben werden. In unserer Arbeit haben wir zwischen Knochen- und Weichteiltumoren unterteilt. Wir werden zunächst die

wichtigsten Tumorentitäten beschreiben, mit Betonung von Entitäten mit erhöhter klinischer Relevanz.

## 2.2 Knochentumore

Zu den Knochentumoren zählen u. a.:

- Osteosarkome
- Chondrosarkome
- Chordome
- Die Riesenzelltumoren des Knochens (nicht mit den Riesenzelltumoren des Weichgewebes zu verwechseln, die eine unterschiedliche Biologie und klinisches Verhalten aufweisen) (5).

Osteosarkome und Chondrosarkome sind die häufigsten primären Knochenkrebsarten. Primäre Knochentumore sind rar, sie stellen laut Daten von EUROCARE weniger als 0,2% der malignen Neubildungen dar (6). Weichteilsarkome kommen im Vergleich zu Knochentumoren 8-10-mal häufiger vor. Außerdem haben verschiedene Knochentumoren unterschiedliche Inzidenzmuster. So treten z. B. Osteo- und Ewing-Sarkome häufiger in der 2. Dekade des Lebens auf und Chondrosarkome eher später (Ewing-Tumore werden oft den Knochentumoren zugeordnet, wobei der Ursprung der malignen Zellen nicht in den Knochen, sondern in den neuroektodermalen Zellen liegt). Die Inzidenz der jeweiligen Tumorarten liegt jedoch europaweit unter 0,3 pro 100.000 Einwohnern (7).

Primäre Osteosarkome und Ewing-Sarkome sind die mit Abstand am meisten untersuchten und diskutierten Subentitäten, vor allem bei jungen Erwachsenen. Über diese Erkrankungen liegen auch die meisten Informationen in der Fachliteratur vor. Der Grund dafür ist nicht nur die Häufigkeit, sondern auch die hohe Wahrscheinlichkeit einer Heilung. Die Komplexität und Intensität der Therapieprotokolle sowie die langfristige Morbidität nach erfolgten Behandlungen tragen dazu bei, den Schwerpunkt der Leitlinien genau hier zu setzen (7). In den USA zum Beispiel waren Osteo- und Ewing-Sarkome zwischen 2008 und 2014 für 2-3% aller neuen Krebsfälle bei Kindern und Jugendlichen mit einer 5-Jahres Mortalität zwischen 25-30% verantwortlich (2).

### 2.2.1 Osteosarkome

Osteosarkome gehen von Knochen und nur selten von Weichgewebe aus. Unbehandelt zeigen sie einen ungünstigen Verlauf mit hohen Raten an Metastasierung und/oder Fortschreiten der lokalen Erkrankung (8). Die Inzidenz ist bimodal. Es betrifft vor allem Jugendliche unter 20 Jahre, bei Jungen zwischen dem 15. und 19. Lebensjahr und bei Mädchen zwischen dem zehnten und 14. Lebensjahr, was mit dem Zeitraum der Pubertät

übereinstimmt. Einen zweiten Gipfel sieht man in der älteren Bevölkerung (> 75 Jahre) (9). Die Prädisposition des Osteosarkoms für das Pubertätsalter (Wachstumsschub) und den des maximalen Wachstums legen eine Korrelation mit schneller Knochenproliferation nahe. Eine Minderheit von Osteosarkomen wird durch Strahlenbelastung verursacht. Exposition gegenüber Alkylantien kann auch zur Entwicklung eines Osteosarkoms beitragen. Die Inzidenz des Osteosarkoms ist bei mehreren gut definierten erblichen Störungen im Zusammenhang mit Keimbahnveränderungen von Tumorsuppressorgenen, wie beim hereditären Retinoblastom und dem Li-Fraumeni-Syndrom, erhöht. Die aktuelle Klassifikation der WHO erkennt drei Hauptsubtypen des konventionellen Osteosarkoms: das osteoblastische, das chondroblastische und das fibroblastische Osteosarkom sowie zusätzliche histologische Varianten. Die aktuellste Version wurde im April 2020 veröffentlicht und beinhaltet die gleiche Struktur wie die in 2013 publizierte Edition (9,10). Das Kennzeichen der Diagnose ist die Proliferation von bösartigen mesenchymalen Tumorzellen und die Produktion von Osteoiden und/oder Knochen durch diese Tumorzellen.

### 2.2.2 Chondrosarkome

Das Chondrosarkom (CS) ist der Sammelbegriff für eine Gruppe heterogener, meist langsam wachsender, primär bösartiger Knochentumore, die durch die Bildung von hyalinen, knorpeligen neoplastischen Gewebe gekennzeichnet sind. Sie betreffen in erster Linie Erwachsene und sind nach dem osteogenen Sarkom der zweithäufigste solide Primärtumor des Knochens. CS haben eine Inzidenz von ca. 3 neuen Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr (11). Wie andere seltene Tumorentitäten sind Chondrosarkome durch eine Vielzahl an Herausforderungen für den Pathologen, Kliniker und Patienten charakterisiert. Chondrosarkome, die ohne Zusammenhang mit einer bereits bestehenden Läsion entstehen, werden als primär bezeichnet. Als sekundär werden sie benannt, wenn sie sich aus einem bereits bestehenden gutartigen Knorpeltumor wie zum Beispiel einem Enchondrom oder Osteochondrom entwickeln (12). Osteochondrome gehören zu den häufigsten gutartigen Knochentumoren. Das Risiko einer malignen Transformation zum sekundären peripheren Chondrosarkom wird auf 1% für sporadische Osteochondrome geschätzt. Unter den Chondrosarkomen sind verschiedene histologischer Subtypen beschrieben worden, von unterschiedlichem Malignitätsgrad und biologischem Verhalten. In dieser Arbeit haben wir uns auf maligne Tumoren konzentriert.

### 2.2.3 Chordome

Chordome sind extrem seltene Tumoren mit Ursprung in den Restzellen der Chorda dorsalis bei Patienten aller Altersgruppen. Bei Erstdiagnose befinden sich diese Tumoren bereits oft in lokal fortgeschrittenen Stadien. Das Tumorwachstum ist langsam, jedoch mit signifikanter

Morbidität aufgrund der fortgeschrittenen Infiltration der benachbarten Strukturen. Sie werden auf der Grundlage klinisch-pathologischer Merkmale und auf der Grundlage der Brachyurie-Expression diagnostiziert. Die Behandlung basiert auf chirurgischer Resektion und Strahlentherapie. Die lokalen Rezidivraten sind hoch, und die Strategie, Patienten hochmorbiden Resektionen zu unterziehen, wird in Einzelfällen zu Recht in Frage gestellt. Es gibt immer mehr Belege dafür, dass die Partikel-Ionen-Strahlentherapie eine wirksame Alternative ist, auch wenn bisher noch keine robusten vergleichenden Studien durchgeführt wurden. Die Rolle systemischer Behandlungen, insbesondere verschiedener Kinase-Inhibitoren, wird derzeit untersucht (9).

#### 2.2.4 Riesenzelltumore des Knochens

Die Riesenzelltumore des Knochens (GCTB) sind zwar benigne, aber lokal aggressive intramedulläre Tumore des Knochens, deren Potential für aggressives Wachstum schlecht vorhersagbar ist. Jedoch metastasieren diese Tumoren sehr selten (13). Sie machen etwa 5% bis 6% der primären Knochentumore aus und treten gewöhnlich in der Metaepiphysenregion der Röhrenknochen auf, können aber auch im Achsenskelett oder in den kleinen Knochen der Hände und Füße auftreten. Histologisch gesehen besteht der Riesenzelltumor des Knochens aus makrophagenähnlichen bis spindelförmigen mononukleären Zellen, die gewöhnlich von zahlreichen großen Osteoklasten durchsetzt sind. Ein zytogenetisches Merkmal ist das Vorhandensein von strukturellen Veränderungen der Telomere. In den letzten Jahren ist nachgewiesen worden, dass > 80% der Riesenzelltumoren *H3F3A*-Mutationen am Codon Gly34 aufweisen. Selten wandelt sich das GCTB in einen bösartigen sarkomatösen Tumor um, der ein Osteosarkom, ein Fibrosarkom oder ein undifferenziertes pleomorphes Sarkom sein kann. Die meisten malignen Riesenzelltumoren sind sekundär und folgen typischerweise einer Strahlentherapie (14). Das primäre maligne GCTB gilt als sehr selten.

#### 2.3 Ewing Sarkom:

Das Ewing-Sarkom (ES) und Ewing-ähnliche Sarkome sind hochaggressive rundzellige mesenchymale Neoplasien, die am häufigsten bei Kindern und jungen Erwachsenen auftreten. Es macht weniger als 1% aller Knochensarkome aus und betrifft vorwiegend (ca. 80% der Fälle) die Metaphyse der Röhrenknochen, mit einer Inzidenzspitze zwischen dem ersten und dem zweiten Jahrzehnt. Das Ewing-Sarkom kann auch bei Erwachsenen auftreten; in diesem klinischen Kontext tendiert es jedoch dazu, vorwiegend in den tiefen Weichteilen der paravertebralen Region und der proximalen Anteile der unteren und oberen Extremitäten aufzutreten. Viszerale Lokalisationen und das Auftreten als primäre Hautläsion sind eher selten. Makroskopisch erscheint der Tumor als große, multilobulierte Masse, die zu ausgedehnten Nekrosen und/oder Blutungen führt. Mikroskopisch gesehen besteht das

Ewing-Sarkom aus einer ausgeprägten monomorphen Rundzellpopulation, die vesikuläre Kerne mit fein verteiltem Chromatin und wenig Zytoplasma aufweist. Eine variable Anzahl von Rosetten (von spärlich bis zahlreich) ist nachweisbar und wird traditionell als Hinweis auf eine neuroektodermale Differenzierung interpretiert. Die mitotische Aktivität ist in der Regel hoch. Nekrosen sind meist immer vorhanden und können ausgedehnt sein (3).

Immunhistochemisch wird eine starke CD99-Membran-Immunopositivität bei praktisch allen Beispielen von ES beobachtet. Ein fehlender Nachweis von CD99 spricht stark gegen eine Diagnose eines ES. Die überwiegende Mehrheit der ES durch eine Fusion des EWSR1-Gens auf 11q24, das zur ETS-Familie (avian Erythroblastosis virus Transforming Sequence) der Transkriptionsfaktoren gehört, charakterisiert. Bei etwa 10% der Patienten wird EWSR1 jedoch mit anderen Mitgliedern der ETS-Familie fusioniert (darunter ist ERG ist die zweithäufigste, aber auch ETV1, ETV4 und FEV sind beschrieben worden) (15). EWSR1 und FUS scheinen funktionell austauschbar zu sein. Die Möglichkeit, diese genetischen Anomalien in der genetischen Untersuchung zu erkennen, hat die diagnostische Genauigkeit stark erhöht. Neben dem Ewing-Sarkom kennen wir derzeit drei weitere, ES-ähnliche Tumore: Rundzellsarkome mit EWSR1-Genfusion mit Nicht-ETS-Familienmitgliedern, CIC-rearrangierte Sarkome und BCOR-rearrangierte Sarkome. Interessanterweise neigen die meisten dieser Entitäten trotz signifikanter morphologischer Ähnlichkeit dazu, morphologische Merkmale aufzuweisen, die bei der Vorhersage der zugrundeliegenden molekularen Veränderung hilfreich sein können (3,16)

#### 2.4 Weichteilsarkome:

Viszeral und Weichteiltumoren des Erwachsenen weisen eine Inzidenz von 4-5 /100.000 Einwohnern in Europa auf. Sie beinhalten, wie vorher geschildert, mehr als 80 verschiedene histologische Subtypen, mit Abstand sind Liposarkomen und Leiomyosarkomen die häufigsten davon (jeweils weniger als 1/ pro 100.000 Einwohner im Jahr) (6,17). Die letzte Aktualisierung der WHO Klassifikation (ICD-0-3) fand 2020 statt (10). Sie beinhaltet detaillierte klinische, histologische und genetische Angaben. Insgesamt gibt es 12 Gruppen. Allgemein wird jede Gruppe in 4 Kategorien unterteilt, die dem biologischen Verhalten entsprechen: benigne, intermediär (lokal aggressiv), intermediär (selten metastatisch) und maligne. Zur Diagnose eines malignen Weichgewebstumors gehört eine Einschätzung des Malignitätsgrads. Die Aussage durch einen Pathologen zur Malignität ist insofern bedeutsam, weil es ein besserer Prädiktor für Metastasierung ist, als allein die Morphologie. Ferner, kann anhand der Einteilung besser vorhergesagt werden, wie sensibel der Tumor gegen Chemo- oder Radiotherapie sein wird (18). In Europa hat sich als Einstufungsschema das System der FNCLCC durchgesetzt. Hierbei werden für die Anzahl mitotischer Zellen, der Differenzierungsgrad und das Ausmaß der Nekrosen Punkte vergeben, aus deren Summe sich die Malignitätsgrad bzw. das Risiko

für Metastasierung ergibt. Dieses Gradingssystem stellt einen unabhängigen prädiktiven Faktor für die Entstehung von Metastasen bei ca. 90% der WTS dar. Allerdings muss man beachten, dass dieses System nicht bei allem WTS zu verwenden ist (z.B. epitheloide-, Klarzell- oder alveolare Weichteilsarkome und bei malignen Tumoren im Kindesalter) (19).

Zu den Weichteilsarkomen gehören alle Tumoren, deren Ursprung in den mesenchymalen Zellen der sogenannten Weichteilgewebe zu finden ist. Wie zu vermuten ist, können sie in beliebigen Körperteilen auftreten. Die Behandlung hängt nicht nur von der Biologie ab, sondern auch von den anatomischen Varianten. Es ist z.B. zu unterscheiden zwischen Tumoren, die retroperitoneal auftreten oder in Extremitäten wachsen.

Die Weichteilsarkome lassen sich ferner in zwei genetische Haupttypen unterteilen: Sarkome mit einfacher Genomik, die mit einer einfachen genomischen Veränderung assoziiert sind, und Sarkome mit komplexer Genomik, die durch komplexe Karyotypen und genomischen Profilen charakterisiert sind. Der letztgenannte Typ umfasst hauptsächlich Leiomyosarkome, maligne periphere Nervenscheidetumoren (MPNSTs) und pleomorphe Tumoren, die früher als maligne fibröse Histiocytozytome (MFH) bezeichnet wurden und Myxofibrosarcome (MFSs), pleomorphe Lipo-/Rhabdomyosarkome und echten undifferenzierten pleomorphen Sarkomen (UPS) entsprechen (20).

Eine ausführliche Auflistung aller Weichteiltumore geht über den Rahmen dieser Arbeit hinaus. Wir werden die häufigsten und wichtigsten Vertreter dieser Gruppe beschreiben.

Liposarkome sind Tumoren die aus Adipozyten, d.h. Fettzellen entstehen. Sie stellen die häufigste Variante dar. Leiomyosarkome sind Tumoren mit Ursprung in den glatten Muskelzellen, welche wiederum überall im Körper zu finden sind. Sie stellen die zweihäufigste Histologie dar. Andere Weichteilsarkome sind:

- Fibrosarkome und Myxofibrosarkome
- Angiosarkome (Tumoren der glatten Gefäßmuskulatur)
- Peripheren Nervenscheidetumoren
- Tenosynovialen Riesenzelltumoren (nicht mit den Riesenzelltumoren des Knochens zu verwechseln)
- Synovialsarkome
- Pleomorphe Sarkome

Die Datenlage über die Ätiologie der Weichteiltumoren ist limitiert. Umwelt, genetische sowie immunologische Faktoren, stattgehabte Verletzungen, familiäre Krebs-Syndrome und Infektionen u.a. könnten eine Rolle in der Entstehung dieser Tumoren spielen (21).

#### 2.4.1 Liposarkome

Liposarkome repräsentieren etwa 20% aller Sarkome in der erwachsenen Bevölkerung (50% der retroperitonealen Sarkome und ca. 25% der Extremitätensarkome, je nach Quelle) (22).

Die Tumoren enthalten Adipozyten verschiedener Differenzierungsgrade. Die WHO teilt die Liposarkome in 3 Gruppen und 5 Typen ein. Diese Einteilung berücksichtigt klinische, morphologische, immunhistochemische und genetische Charakteristika. Jede Gruppe ist durch spezifische genetische Alterationen, die mutmaßlich das Tumorwachstum treiben, definiert (23). Die überwiegende Mehrheit (60%) stellen gut- und dedifferenzierte Liposarkome (WDL/DDL) dar. WDL sind gut differenzierte Sarkome mit schwacher Infiltrations- und nahezu null Metastasierungspotential. Nichtsdestoweniger können sie, in ca. 10% der Fälle, weiter entarten und in ein DDL übergehen (24). Ein oberflächliches WDL wird auch atypisch lipomatöser Tumor genannt. Diese Tumoren sind nicht mit Lipomen (also die benigne Variante) zu verwechseln. Klinisch kann es herausfordernd sein, zwischen beiden Varianten zu unterscheiden. Tief gelegene, schnell wachsende und große (> 5 cm) Läsionen erfordern eine Überweisung in ein spezialisiertes Zentrum. DDL gelten üblicherweise als chemo- und radiosensibel (25). Die Tumore sind durch eine Amplifikation des Segments 12q13-15 charakterisiert, welche die MDM2 und CDK4 Onkogene beinhaltet. MDM2 ist in praktisch 100% der Patienten amplifiziert. CDK4 ist ein wichtiger Regulator des G1/S Checkpoint des Zellzyklus und wird in ca. 90% der Patienten mit MDM2 ko-amplifiziert. Die zweite und dritte Kategorie stellen die myxoiden und runderzelligen Liposarkome und noch seltener (ca. 5%) die pleomorphen Liposarkome (PLS) dar. Letztgenannte sind insgesamt aggressiver und neigen dazu, invasiver zu wachsen, rezidiert öfter und hat eine höhere Fernmetastasierungsrate (30-50%). Nicht überraschend, sprechen diese Tumoren in der Regel nicht auf Chemo- und Radiotherapie an. Für alle Gruppen ist die chirurgische Entfernung die bevorzugte Behandlung. Zahlreiche biologische Merkmale beeinflussen das Ansprechen auf die Systemtherapie, was die Empfehlungen für eine (neo-)adjuvante Therapie beeinflusst.

#### 2.4.2 Leiomyosarkome

Leiomyosarkome (LMS) sind maligne mesenchymale Tumore, welche Marker glatter Muskelzellen tragen. Sie repräsentieren 10 bis 20% aller neu diagnostizierten WTS bei Erwachsenen und sind somit eine der häufigsten Subtypen. Sie zeigen eine intrinsische Aggressivität mit einer hohen Rate an Fernmetastasen und reduziertem Erkrankungsspezifischen Überleben. Die Geschlecht-assoziierte Inzidenz hängt von der Lokalisation ab. Frauen stellen mit Abstand die Mehrheit der Patienten mit retroperitonealen (u.a. uterine LMS) und Vena Cava LMS dar, während bei Männern nicht-kutane Weichteillokalisierungen und kutanen LMS dominieren. Verglichen mit anderen WTS erscheinen LMS seltener in den Extremitäten. Die zytogenetischen und molekularen Veränderungen in LMS sind komplex und bis heute nicht vollständig definiert. Am häufigsten findet man Veränderungen in zwei Tumorsuppressorgenen, RB1(10q) und PTEN (13q). Z.B weisen Patienten mit vererbbaarem (angeborenem) Retinoblastoma einen Verlust des RB1 Tumorsuppressorgens und ein

kumuliertes Risiko von 13.1% für die Entwicklung eines LMS auf. In fast allen Fällen entwickeln sich LMS „de novo“ und nicht aus einer präexistenten Läsion (21). Wie bei fast allem WTS sind das histologische Grading, Tumorgöße und Tiefe die entscheidenden prognostischen Faktoren, inklusive des extrauterinen LMS. Diese Faktoren sind im AJCC Staging System berücksichtigt. Im Gegensatz hierzu wird für das Staging der uterinen (uLMS) das FIGO System verwendet, welche das histologische Grading nicht in Betracht zieht (26). Die häufigste Form unter allen LMS Subtypen ist uLMS, welches seinen Ursprung von den mesenchymalen Zellen der glatten Muskulatur der Gebärmutter hat. Die Inzidenz steigt bei Frauen mit Eintritt in die Wechseljahre an (ab ca. dem fünfzigsten Lebensjahr). An sich sind diese Tumoren aber auch selten und machen nur 1% der Tumoren des weiblichen Genitaltraktes und nur 3-7% der uterinen Tumoren aus. Die meistverwendete (Stanford) Kriterien für die histologische Diagnose sind Atypien, Nekrose und eine erhöhte Mitoserate. Östrogen- und Progesteron Rezeptoren sind in 40% bis 70% positiv und könnten prognostische Signifikanz haben (26).

#### 2.4.3 Fibrosarkome

Fibrosarkome bei Erwachsenen sind sehr seltene Weichteilsarkome, die von der WHO als "maligne Neubildung aus Fibroblasten mit variabler Kollagenproduktion und in klassischen Fällen durch eine "Fischgrätenarchitektur" definiert werden. Das FS bei Erwachsenen galt einst als das mit Abstand häufigste Weichteilsarkom bei Erwachsenen, und machte Berichten zufolge 66% aller Sarkome aus. Ihre Inzidenz ist in den letzten Jahrzehnten aus unterschiedlichen Gründen dramatisch zurückgegangen. Der Begriff FS bezieht sich heutzutage auf eine spezifische Entität, die definitionsgemäß eine Ausschlussdiagnose darstellt. Fibrosarkome bei Kindern sind hingegen eine unterschiedliche Entität (klinisch, pathologisch und genetisch) und werden in dieser Arbeit nicht diskutiert. FS der Erwachsene treten am häufigsten im mittleren und höheren Alter auf (Medianalter 50 Jahre), können aber auch selten bei Kindern auftreten. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Es betrifft am häufigsten die tiefen Weichteile der Extremitäten, des Rumpfes, des Kopfes und des Halses. Die große Mehrheit der FS-ähnlichen Läsionen im Retroperitoneum lassen sich letztlich als niedriggradige Formen eines dedifferenzierten Liposarkoms demaskieren (4). In der Pathologie setzen sich FS aus relativ monomorphen Spindelzellen zusammen, die per Definition nicht mehr als einen mäßigen Grad an Pleomorphismus aufweisen; Tumore, die einen höheren Grad an Pleomorphismus aufweisen, sollten als undifferenzierte pleomorphe Sarkome (siehe unten) klassifiziert werden.

#### 2.4.4 Synovialsarkome

Das Synovialsarkom (SS) ist ein seltener und hochmaligner Typ des Weichteilsarkoms. In den USA gibt es ca. 800 zu 1.000 neue Fälle im Jahr. Sie machen 8% bis 10% von allen

Weichteilsarkomen aus (27). Verglichen mit anderen WTS, können SS in jedem Lebensalter auftreten, jedoch betreffen sie überwiegend junge Personen zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr. Sie sind durch eine schlechte Prognose gekennzeichnet, mit einer erwarteten 5-Jahres-Überlebensrate bei erwachsenen Patienten zwischen 50% und 60% und einem 5-Jahres-Überleben ohne Metastasen zwischen 40% und 60%, je nach Quelle. Es werden jedoch auch Fälle mit einem indolenten Verhalten beschrieben. In der pädiatrischen Untergruppe ist ein indolenterer Verlauf zu erkennen, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 90% (28). Interessanterweise ist der Ursprung, trotz ihres Namens, nicht im synovialen Gewebe zu finden. Das SS wurde zunächst als eine biphasische Neoplasie beschrieben, das sowohl epitheliale als auch monomorphe Spindelzellkomponenten umfasst. Bisher konnte noch kein zellulärer Ursprung nachgewiesen werden, aber die aktuelle Forschung legt nahe, dass er sich aus primitiven mesenchymalen Zellen oder Myoblasten entwickelt (29). Das SS ist charakterisiert durch die pathognomonische t(X;18) (p11.2;q11.2)-Translokation, die eine Fusion des SS18-Gens auf Chromosom 18 mit einem der Synovialsarkom-X-(SSX)-Gene auf Chromosom X (gewöhnlich SSX1 oder SSX2) beinhaltet, was in mehr als 90% der SS beobachtet wird und in mehr als 90% der Ergebnisse zur Bildung von SS18-SSX-Fusionsonkogenen führt (30).

Die breite chirurgische Resektion des Tumors in Kombination mit Strahlenchemotherapie bei Patienten mit Hochrisikoerkrankungen (Grad 3, tief gelegen und größer > 5 cm) repräsentiert immer noch die Standardbehandlung der primären, lokalisierten SS.

#### 2.4.5 Pleomorphe Sarkome

Das „maligne fibröse Histiozytom“ (MFH) wurde erstmals 1964 beschrieben und repräsentierte eine Gruppe von WTS, die damals einer wahrscheinlichen fibrohistiozytischen oder fibroblastischen Abstammung zugeordnet wurden. Das MFH galt als die häufigste WTS des späten Erwachsenenalters und war mit einer Metastasierungsrate von 30% bis 35% und einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 65% bis 70% assoziiert (31). Sein genauer Ursprung war jahrelang umstritten und wurde trotz umfangreicher Bemühungen nie eindeutig identifiziert. Der Begriff MFH gilt heute als veraltete Terminologie und wurde durch das undifferenzierte pleomorphe Sarkom (UPS) ersetzt (20). Es stellt eine der häufigsten WTS überhaupt bei älteren Erwachsenen zwischen 50 und 70 Jahren dar (ca. 10%). Histologisch stellen UPS eine Ausschlussdiagnose auf der Grundlage einer fehlenden eindeutigen Differenzierungslinie nach sorgfältiger histologischer Untersuchung inkl. Molekularpathologie dar. UPS ist das Sarkom, welches den mesenchymalen Stammzellen am nächsten kommt. Trotzdem haben nur wenige Studien Licht in die Genomik von MFH/UPS gebracht und die Mechanismen der Onkogenese bei echtem UPS sind weiterhin unbekannt (20).

#### 2.4.6 Tenosynovialen Riesenzelltumore

Der Riesenzelltumor (RSZT) des Weichgewebes ist ein Tumor mit geringem bösartigen Potenzial, der zu lokalen Rezidiven neigt und selten Metastasen bildet. Histologisch ähnelt er dem Riesenzelltumor des Knochens und kann, als Weichteilanalogue des letzteren angesehen werden. Es entsteht vor allem in den synovial- ausgekleideten Gelenken, Schleimbeuteln oder Sehnenscheiden. Eine Minderheit der Fälle ist bösartig und nur 10% der Fälle sind als diffus klassifiziert (als pigmentierte villonoduläre Synovitis, PVNS, bekannt) (32). Es betrifft in erster Linie Menschen im Alter zwischen 20 und 50 Jahren (33). Die fortgeschrittene Varianten der Erkrankung können zu bedeutsamer Morbidität und Funktionsverlust führen (34). RSZT-Zellen sind durch eine Überexpression des koloniestimulierenden Faktors 1 (CSF-1) gekennzeichnet, die durch eine chromosomale Translokation von Chromosom 1p13 zu Chromosom 2q35 verursacht wird. Dies führt zur Fusion der kodierenden Region des CSF-1 mit der des Kollagen 6A3, was zur konstitutiven Expression von CSF-1 unter der Kontrolle der regulatorischen Elemente von Kollagen 6A3 führt (35). Der aktuelle Behandlungsstandard für die lokalisierte Erkrankung ist die chirurgische Resektion. Eine Strahlentherapie wird aufgrund von Spätfolgen nur selten eingesetzt. Bei Patienten mit diffuser Erkrankung ist eine Operation oft nicht durchführbar und viele Patienten mit diffuser Erkrankung müssen aufgrund eines Krankheitsrezidivs wiederholt operiert werden, was zu einer erhöhten Morbidität führt.

#### 2.4.7 Angiosarkome und andere Sarkomarten:

Angiosarkome sind aggressive, bösartige Tumoren vaskulären oder lymphatischen Ursprungs. Sie machen etwa 2% der Weichteilsarkome und ca. 5% der kutanen Weichteilsarkome aus (1). Ihre Inzidenz ist in den letzten 30 Jahren angestiegen, wobei es noch unklar ist, ob diese Steigerung mit anderen Faktoren zusammen hängt, wie zum Beispiel dem verstärkten Einsatz der Strahlentherapie, einem verbesserten medizinischen Verständnis, oder einer verfeinerten histopathologischen Charakterisierung. Sie haben eine ähnliche Verteilung zwischen den Geschlechtern, können sich in jedem Alter entwickeln und treten häufiger bei älteren Patienten auf, wobei die kutane Form am häufigsten bei älteren weißen Männern auftritt, meistens mit einer Vorgeschichte von erheblicher Sonnenexposition. Diese vaskulären Tumoren stammen von Endothelzellen ab. Tumore, welche direkt aus den großen Blutgefäßen oder dem Herzen entstehen sind selten. Die Behandlung ist in vielen Fällen herausfordernd und die Prognose ist meistens schlecht (36–38). Einige konservierte genetische Anomalien sind identifiziert worden, jedoch bis dato ohne bedeutsame diagnostische oder therapeutische Implikationen. Im Gegensatz zu den meisten WTS, ist das histologische Grading weniger zuverlässig als Prognosefaktor, denn selbst bei niedrigem Grading wurden Lokalrezidive und Fernmetastasen beschrieben. Die chirurgische Exzision mit breiten, mehrere Zentimeter breiten Rändern gilt als Goldstandard der Therapie bei

lokalisierten Erkrankungen und ist die einzige kurative Methode, aber dies ist besonders an Orten wie Kopf und Hals eine Herausforderung. Die Addition einer adjuvanten Bestrahlung kann in einige Fälle die lokale Kontrolle und das Überleben verbessern. Angiosarkome neigen außerdem dazu, stark infiltrativ zu sein und haben oft unentdeckte Satellitenherde außerhalb der Primärtumorstelle, was zu häufigen lokalen Rezidiven führt. Gegenwärtig existiert kein definitiver Behandlungsstandard für die systemische Therapie von Patienten, die sich in einer metastasierten Situation befinden.

Andere histologische Subtypen, obwohl sehr selten, stellen einen großen Anteil der neu diagnostizierten Sarkome. Eine Vielfalt an verschiedenen Entitäten sind bekannt, u.a. maligne periphere Nervenscheidetumoren, epitheloide Sarkome, Rhabdomyosarkome, gastrointestinale stromale Tumoren (englische Abkürzung: GIST), Kaposi-Sarkome, usw. Eine ausführliche Auflistung der Spezifitäten dieser Tumore ist nicht das Ziel dieser Arbeit. Zahlreiche Publikationen haben sich mit diesem Thema auseinandergesetzt (39–41). In dieser Arbeit haben wir diese seltene Entitäten unter dem Begriff „andere“ zusammengefasst. Die Desmoide Tumore (DT), auch als aggressive Fibromatose bekannt, sind aufgrund ihrer Rarität, unvorhersehbaren Verlauf und äußerst komplexen Genetik besonders hervorzuheben. Es handelt sich dabei um ist eine seltene, lokal invasive, nicht metastasierende, aber potentiell multifokale Proliferation von mesenchymalen Stammzellprogenitoren mit fibroblastischer Differenzierung. Es ist eine äußerst seltene Entität (Inzidenz 5-6 / 1 Million Einwohner pro Jahr). Es zeigt einen Inzidenzgipfel zwischen dem 30-40 Lebensjahr (42). DT können abdominal, retroperitoneal aber auch an Regionen von Kopf / Hals auftreten und umfassen zwei verschiedene klinisch-pathologische Entitäten. Die Mehrheit entsteht als sporadische Variante. In etwa 5-10% entstehen diese Tumore im Zusammenhang mit einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP) (43).

## 2.5 Stellenwert der Krebsregister

Aufgrund der relativ geringen Anzahl an Sarkompatienten und der komplexen, z.T. unterschiedlichen Behandlung der diversen Sarkomarten wird empfohlen, dass die Behandlung in spezialisierte Referenzzentren stattfindet. Die Fachkompetenz des Behandlungszentrums ist einer der wichtigsten Faktoren, die das Überleben der WTS-Patienten beeinflusst: Die Behandlung in spezialisierten multidisziplinären Teams ist von entscheidender Bedeutung, da für alle Bereiche der Diagnose und Behandlung eine bedeutsame Expertise gefordert wird (spezialisierte Radiologe, Pathologe, Chirurg, Strahlentherapeut und medizinischer Onkologe), um eine angemessene Behandlung zu gewährleisten. Diese Expertise wirkt sich nicht nur in der Adhärenz an die Empfehlungen der Leitlinien aus, sondern auch auf das Überleben der Patienten (44). Die gegenwärtige Behandlung von Sarkomen (OS und WTS) basiert neben Ergebnissen aus klinischen Studien

vor allem auf institutionellen Serien oder nationale Krebsregistern. Einer der Hauptnutzen von diesen Registern besteht in der Schaffung umfangreicher Datenbanken für Datenanalysen, die für die klinische Forschung von großer Bedeutung sind, denn die Register stellen Forschern und Klinikern wichtige Informationsquellen zur Verfügung und erleichtern in einigen Fällen die Bildung von Kontrollgruppen für klinische Studien. Weltweit kann die Behandlung von Sarkom-Patienten in einem Krankenhaus oder einer Klinik für Primärversorgung in der Onkologie durchgeführt werden, ohne dass spezifische Hinweise zur Art des erforderlichen multidisziplinären Teams oder zur Anzahl der behandelten Patienten vorliegen müssen. Umgekehrt muss in den skandinavischen Ländern sowie im Vereinigten Königreich das Management von Sarkom-Patienten in speziellen Referenzzentren durchgeführt werden. In den internationalen Leitlinien für die klinische Praxis wird ebenfalls empfohlen, dass Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines Sarkoms vor jeder Behandlung an ein Sarkomzentrum überwiesen werden sollten.

Eines der ältesten und bisher umfassendsten (Sarkom-) Register wurde 1986 in Skandinavien ins Leben gerufen. Das Ziel war eine große Datenbasis von Patienten aufzubauen, die gemäß den damaligen Leitlinien behandelt wurden und die Ergebnisse dann mit den Daten von Patienten, die in Nicht-Sarkomzentren (SSG) behandelt wurden, zu vergleichen. Zwischen 1986 und 1997 wurden 3152 Patienten registriert (45). Im Jahr 2011 betrug die Nummer von registrierten Patienten 6027 (46). Darauf basierend sind mehrere Projekte initiiert worden, mit immer spezifischeren Fragestellungen (z.B. Lokalrezidiven in WTS oder SS). Diese Daten kreieren eine Basis für die Entstehung von Leitlinien und Behandlungsprotokollen. Seitdem sind mehrere registerbasierte Publikationen veröffentlicht worden, welche demographische Parametern und prognostische Faktoren beschreiben (47). Obwohl die Daten seit langem bekannt sind und die Register schon längst aufgebaut wurden, wurde eine systematische und wissenschaftliche Validierung dieser Daten lange nicht durchgeführt. So wurde z.B. die nordische Kohorte erst 2018 validiert (48).

Daten von einer japanischen Publikation deuten darauf hin, dass man deutlich mehr und bessere Daten aus vorbestehenden Quellen erzeugen kann. Dort existiert seit den Fünfzigern das sogenannte BSTT (Bone and Soft Tissue Tumor Registry). Dieses Register erfasst allgemeine Daten der Patienten (Alter, Geschlecht, usw.) sowie der Tumoren (Ursprung, Histologie, Größe) als auch Daten bezüglich Therapie und Prognose. Die Teilnahme ist für durch den japanischen orthopädischen Verband zertifizierte Kliniken obligat und freiwillig für alle anderen. Trotz der Sorgfältigkeit und des Ausmaßes der Datenbank ist erstaunlicherweise bis 2017 keine systematische Analyse der Daten der Sarkompatienten durchgeführt worden. Ogura et al. verwendeten dieser Quelle um Daten des Zeitraums 2006-2012 zu generieren. Es konnten mehr als 8000 Patienten identifiziert werden. Sie konnten damit das Profil der Charakteristika und Behandlungen von Sarkompatienten in Japan darstellen (49). Ein weiteres

Vorteil gegenüber der SSG ist, dass die Daten auf Patienten basieren, die noch vor weniger als 10 Jahre und innerhalb eines kurz zurückliegenden Zeitraumes behandelt wurden, sodass die Therapiestrategien und die Tumorklassifikationen leichter auf heute übertragen werden können.

In den Vereinigten Staaten wurde in den Siebziger Jahren das SEER-Programm vom National Cancer Institute (NCI) zur Auswertung bevölkerungsbezogener Krebsstatistiken entwickelt. Die Datenbank umfasst 18 geographische Register, die etwa 28% der Bevölkerung der Vereinigten Staaten abdecken und somit exzellent repräsentativ sind. Eine bekannte Beschränkung der SEER-Datenbank ist die fehlende Möglichkeit, den Einsatz von Chemotherapie in den Analysen zu berücksichtigen. Nichtsdestotrotz stellt diese Datenbank eine enorme und hochwertige Informationsquelle dar. Jacobs et al. publizierten in 2015 eine Bewertung der Überlebenszeit in Extremitäten Sarkomen in den USA über einen Zeitraum von 20 Jahren (1991 bis 2010). Sie wollten feststellen, ob es Veränderungen in der Gesamtüberlebenszeit dieser Krankheit gegeben hat (47). Alle Daten wurden aus dem SEER Register entnommen. Sie konnten eine Kohorte von 15.382 erwachsenen Patienten im Alter von 17 Jahren und älter identifizieren, die im oben genannten Zeitraum mit Extremitäten WTS diagnostiziert wurden. Zu den untersuchten prognostischen Tumormerkmalen gehören die Tumorgroße, die anatomische Lokalisation (obere versus untere Extremität), die Metastasierung bei der Präsentation, der Tumorgrad und die Art des Sarkoms. Sie schlossen alle Patienten aus, die im Jahr 2004 oder später diagnostiziert wurden und ein unbekanntes AJCC-Stadium hatten, weil dieses erst nach 2004 in die SEER-Datenbank aufgenommen wurde. Die Anwendung von Strahlentherapie und Chirurgie wurde ebenfalls in die Analyse einbezogen. Die Mehrheit der Patienten in dieser Studie war 60 Jahre oder älter (50%). Tumore traten häufiger in der unteren Extremität (74%) als in der oberen Extremität (26%) auf. Sie konnten feststellen, dass sich die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate stetig von 28% im Zeitraum 1991-1996 auf 40% im Zeitraum 1997-2003 und auf 62% im Zeitraum 2004-2010 verbesserte. Die Inzidenz stieg während des Studienzeitraums leicht an, von 1,5/100.000 im Jahr 1991 auf 2,0/100.000 im Jahr 2010. Dies entspricht einer jährlichen prozentualen Veränderung von 1,2%.

Ein hervorragendes Beispiel für ein modernes Register ist das in Frankreich aufgebaute NETSARC. Dabei handelt es sich um ein landesweites Referenznetzwerk für das Management von Weichteilsarkomen, das in 26 Zentren Daten zu Klinik, Referenzpathologie, Therapie und Verlauf aller Sarkom-Patienten sammelt. Das Register wurde im Oktober 2009 vom INCa (Institut National du Cancer) und im Jahr 2010 von den zuständigen Behörden (CNIL) genehmigt (50,51). Stand Mai 2018 wurden bereits insgesamt 47.023 Patienten registriert. Diese Datenbank bildet einen wichtigen Baustein für epidemiologische und Beobachtungs-Studien. Es werden, wie in anderen Registern, Daten zu Geschlecht,

Histologie, Grad, Tiefe, Größe, Lokalisation, Behandlung, Rezidiv und Überleben erfasst. Die Daten sind den Forschern über eine Internetwebseite frei zugänglich. Seit den 10 Jahren seiner Existenz sind aus diesem Register viele interessante Studien zur Epidemiologie und Lage der Situation von Sarkompatienten entstanden. Ein besonderer Stellenwert hat die Erfassung der Daten vor und zur Durchführung von multidisziplinären Tumobords (MDTB). Jedes NETSARC-Zentrum organisiert eine MDTB, in der ein/e auf Sarkome spezialisierte(r) Pathologe(in), Radiologe(in), Chirurg(in), Strahlenonkologe(in), medizinische(r) Onkologe(in) und oft auch ein Molekularbiologe(in), Orthopäde(in) und Kinderarzt(in) versammelt sind. Alle Fälle von Sarkom- oder Sarkomverdacht-Patienten, die dem MDTB aller 26 Zentren vorgelegt wurden, wurden von einem Team von klinischen Forschungsassistenten unter der Aufsicht von drei koordinierenden Zentren (Centre Léon Bérard, Gustave Roussy, Institut Bergonié) in der Datenbank erfasst. Der Patient kann vor jedem diagnostischen Verfahren, vor der ersten Biopsie, vor der primären Operation, nach der primären Operation, bei einem Rückfall und/oder im Falle einer möglichen Aufnahme in eine klinische Studie vorgestellt werden. Patienten und Behandlungsdaten werden prospektiv dokumentiert und regelmäßig von eigens dafür vorgesehenen Studienkoordinatoren aktualisiert. Ein Monitoring der Aktivitäten der Zentren wird von den drei koordinierenden Zentren regelmäßig durchgeführt.

In Italien wurde 1997 das Italienische Netzwerk für Seltene Krebsarten (Rete Nazionale dei Tumori Rari) gegründet, das eine Datenbank aller klinischen Telekonsultationen und Einzelheiten der histologischen Revisionen zusammenstellte, die von mitwirkenden Referenzzentren für seltene solide Krebsarten bei Erwachsenen in Italien erhalten wurden. Im Laufe der Jahre wuchs sie auf 100 italienische Zentren für medizinische Onkologie an, diese Zentren waren jedoch nicht offiziell zertifiziert. Im September 2017 wurde ein neues Nationales Netzwerk für seltene Tumore mit einem offiziellen Zertifizierungsrahmen genehmigt, und derzeit ist jede italienische Region dabei, teilnehmende Zentren zu identifizieren (52).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass in allen vorgestellten Kohorten das Ziel ist, die Behandlungen, Ergebnisse und prognostische Faktoren von Sarkompatienten zu erfassen und auszuwerten.

In Deutschland ist die aktuelle Datenlage noch nicht weit entwickelt. Die Inzidenz ist nur auf Ebene der Bundesländer beschrieben, die Daten kamen aus der Datenbank von Versicherungen, es wurden ICD-10-Codes verwendet und leider fehlen Angaben zu Patienten mit fortgeschrittenen Stadien.

Das Robert Koch Institut (RKI) pflegt das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), das Daten aus regionalen bevölkerungsbezogenen Krebsregistern umfasst, die in jedem der 16 deutschen Bundesländer betrieben werden. Das ZfKD wurde auf der Grundlage des Bundeskrebsregisterdatengesetzes gegründet, das im August 2009 in Kraft getreten ist, und verpflichtet die Bundesländer, ein landesweites Krebsregister zu führen, das jährlich Daten an

das ZfKD überträgt (eine Beteiligung war jedoch nicht zwingend erforderlich, und nicht alle Länder trugen dazu bei). Die vom ZfKD erhobenen Daten sind in allen 16 Bundesländern verfügbar. Allerdings variieren der Registrierungsbeginn und die Vollständigkeit, mit der neue Krebsfälle aufgenommen werden, zwischen den Registern. Die Vollständigkeit wird durch den Vergleich des Mortalitäts-/Inzidenz-Verhältnis zu Referenzregionen geschätzt. Nach den aktuellen Schätzungen erreichten nur neun Bundesländer, darunter auch Rheinland-Pfalz, im Durchschnitt von 2003 (bzw. Beginn des Registers) bis 2012 eine geschätzte Vollständigkeit von mindestens 90% über alle Krebsarten zusammen, inklusive aller Sarkome (ICD-10 codes C40-C41 und C45-C49) (53).

Saltus et al. haben deutsche Krebsregisterdaten verwendet, die die Populationsbelastung von Erwachsenen-WTS (ausgenommen Kaposisarkome und GIST) beschreiben. Die Inzidenz in Deutschland betrug zwischen 2003-2012 6,1 pro 100,000 Einwohnern. Insgesamt wurden von den Tumorregistern in den 16 Bundesländern Deutschlands im Zeitraum 2003-2012 36,265 Fälle von WTS bei Erwachsenen identifiziert. Die überwiegende Mehrheit der Fälle (86%) wurde anhand der Tumorhistologie bestätigt (54).

#### 2.5.1. Europäische Kooperationsprojekte:

Mehrere bevölkerungsbezogene Registerkooperationen liefern Daten über WTS in Europa. Unter anderen kann man folgende Projekte hervorheben:

Das Projekt EURO CARE (Survival of Cancer Patients in Europe) umfasst Daten zu mehr als 21 Millionen Krebsdiagnosen, die von 116 Krebsregistern in 30 europäischen Ländern bereitgestellt werden; das Projekt RARE CARE (Surveillance of Rare Cancer in Europe) umfasst Daten aus 89 nationalen und regionalen bevölkerungsbezogenen Krebsregistern in 21 europäischen Ländern.

Die Europäische Union unterstützt nun die Organisation eines speziellen Europäischen Referenznetzwerks für Erwachsene mit seltenen soliden Tumoren (EURACAN), das sich zum Ziel gesetzt hat, das Wissen und die Fachkenntnisse (von >65 Referenzzentren in ≈18 Ländern) über zehn verschiedene seltene Krebsarten zentral zu sammeln, mit dem Ziel, die Möglichkeiten für Patienten zu verbessern, an klinischen Studien teilzunehmen und eine angemessene Behandlung und Betreuung durch multidisziplinäre Teams zu erhalten. Den Aufbau von europäischen Referenznetzwerken ist weiterhin in der Anfangsphase, wobei bereits einige wichtige Fortschritte erzielt werden konnten.

Fazit: es ist wichtig, ein genaueres Verständnis zur Epidemiologie des WTS bei Erwachsenen und insbesondere der fortgeschrittenen Erkrankung zu erhalten. Dies wird wichtige Informationen liefern, die nützlich sind, um den Wert einer neuen Behandlung für fortgeschrittene WTS bei Erwachsenen zu beurteilen.

### 3. Material und Methoden

Es handelt sich bei dieser Studie um eine retrospektive, deskriptive Arbeit. Dabei wurden alle Patienten mit malignen Knochen- oder Weichteiltumoren inklusive atypisch lipomatöser Tumoren und Riesenzelltumoren, die in der UCT-Ambulanz im Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.03.2021 vorstellig waren, systematisch registriert. In der UCT-Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz existiert eine Sarkomsprechstunde, welche interdisziplinär von Tumororthopäden und Internisten betreut wird. Unsere orthopädische Sprechstunde betreut gelegentlich konsiliarisch pädiatrische Patienten. In diesem Register wurden nur Patienten eingeschlossen, die bei Vorstellung 16 Jahre und älter waren.

Für unser Register haben wir ausschließlich maligne Tumoren oder Tumoren mit malignem Potenzial berücksichtigt. Daher wurden u.a. folgende Entitäten ausgeschlossen: Lipome, Fibrome, fibröse Dysplasien, Atherome, Zysten (inklusive aneurysmatische Knochenzysten). Enchondrome, Myxome, Epitheliome, Hämangiome, Chondroblastome und Weichteiltumore des peripheren Nervensystems (Neurinome, Neurofibrome, Schwannome) wurden in einem separaten Register erfasst. Ein Patient mit einem Plattenepithelkarzinom des Knochens wurde ebenfalls ausgeschlossen. Kaposi-Sarkome und GIST wurden hingegen eingeschlossen.

Als Quellen für die Daten dienten die Arztbriefe, die Tumorboardprotokolle und die Pathologieberichte. Umgekehrt wurden die Daten von Patienten nicht erfasst, wenn im Arztbrief die Diagnose mit dem Zusatz „Verdacht auf“ versehen wurde und wenn weder ein Tumorboard noch ein pathologischer Befund auffindbar waren.

Die Daten wurden in eine Excel®-Tabelle übertragen. Wir dokumentierten die wichtigsten demographischen Parameter wie Alter bei Erstdiagnose, Geschlecht, Diagnose nach Angaben des Arztbriefes und Diagnose nach Angaben des pathologischen Berichtes (wenn vorliegend). Die Nomenklatur in den Arztbriefen erfolgt in der Regel nach der WHO-Klassifikation. Wir stellen die Daten nach der Häufigkeit dar. Um die Interpretation und Darstellung der Daten zu vereinfachen, wurden die Ewing-Tumoren unter der Gruppe der „Knochentumore“ ausgezählt. Die GCTB wurden den Knochentumoren zugeordnet, während die TS-RZT den Weichteiltumoren zugeordnet wurden. Für die Analyse der kurativen Therapien in der WTS-Kohorte wurden die RSZT nicht berücksichtigt. Die gesamte Kohorte der Riesenzelltumoren (sowohl ossäre als auch mesenchymale) wurde dann separat beschrieben. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe vom SPSS®-Software von IBM (Version 26.0). Zur Veranschaulichung der Frequenzen wurden Diagrammen und Kreuztabellen erstellt. Die Daten zu PFS und OS wurden mit Hilfe Kaplan-Meier Kurven dargestellt.

Das Vorliegen einer metastasierten Erkrankung bei Erstdiagnose (ED) wurde mithilfe einer dichotomen Variable beschrieben (Metastasen/keine Metastasen bei ED).

Für die Dokumentation der Lokalisation unterteilten wir die Patienten in folgende Gruppen: 1) Extremitäten, 2) Achsenskelett, 3) Kopf/Hals, 4) Thorax inkl. Thoraxwand, 5) Abdomen inkl.

kleinem Becken und Urogenitalorganen des Mannes und 6) gynäkologische Sarkome inkl. Brust.

Die Angaben zu den Therapiearten bezieht sich auf die primäre Behandlung, welche Behandlung zuerst angeboten und durchgeführt wurde. Die multimodale Behandlungen (Chirurgische Entfernung plus einer additiven Therapie) dokumentierten wir als „OP + RT“ (Operation plus Radiotherapie) oder „OP + ChT +/- RT“ (Operation + Chemotherapie plus/minus einer Radiotherapie). Zudem wurde der Zeitpunkt der additiven Therapie in Bezug auf die Operation dokumentiert: adjuvant, neo-adjuvant oder perioperativ. Die Dokumentation der Resektionsstatus erfolgte aus den pathologischen Berichten (wenn vorhanden) oder Angaben in den Arztbriefen.

Die TNM-Klassifikation erfolgte nach Dokumentation im Arztbrief, Tumorboardprotokoll oder pathologischem Bericht. Es wurde nicht berücksichtigt, ob die Klassifikation nach der 7. oder 8. Auflage der UICC erfolgte.

## **4. Ergebnisse**

Vom 01.01.2016 bis 31.03.2021 wurden 491 Patienten identifiziert, welche die Einschlusskriterien erfüllten (>16 Jahre alt bei Erstvorstellung in der Sprechstunde, malignes OS oder WTS oder Atypisch Lipomatöser Tumor oder Riesenzelltumor). Im September 2021 waren die Daten von 445 Patienten vollständig erfasst und bereit für die Analyse.

### **4.1 Daten zur Gesamtkohorte (n=445)**

In Tabelle 1 sind die Charakteristika der Patienten dargestellt. Die Inzidenz war leicht zum männlichen Geschlecht verschoben mit 238 (53,5%) männlichen und 207 (46,5%) weiblichen Patienten. Das Durchschnittsalter bei ED war 52,6 Jahre (5-92). 121 Patienten (27,2 %) waren bei Erstdiagnose über 65 und 19 (4,3%) über 85 Jahre alt. In 358 (80,4%) Fällen handelte es sich um Weichteilsarkome und um Knochentumoren (inkl. Ewing-Tumore) in 87 (19,6%) Fällen. Die häufigsten Entitäten waren Liposarkome (n=94; 21,1%), gefolgt von Leiomyosarkomen (n=46; 10,3%) und Fibrosarkomen (n=41; 9,2%). In der Kategorie der Knochentumore waren die Osteosarkome (n=25; 5,6% der Gesamtkohorte), gefolgt von Chondrosarkomen (n= 22; 4,9%) und Ewing-Tumoren (n=19; 4,3%) mit Abstand am häufigsten. Die Verteilung der unterschiedlichen histologischen Subtypen wird separat ausführlich analysiert. Etwas mehr als die Hälfte aller Sarkome (n= 271; 60,9%) waren primär in den Extremitäten lokalisiert. Es zeigte sich eine deutlich höhere Inzidenz in den unteren Extremitäten im Vergleich zu den oberen (n=207; 76,4% Vs. n=64; 23,6%). Die Verteilung der Seiten, rechts oder links, war sehr ähnlich (n= 132; 48,7% Vs. n=139; 51,3%). Bei 24 Patienten (5,4%) war die Lokalisation des Sarkoms das axiale Skelett, bei 22 (5,0%) der Bereich Kopf und Hals, bei 33 (7,4%) der Thorax, bei 77 (17,3%) abdominell und in 17 (3,8%) Fälle handelte es sich um Tumoren mit einer primär gynäkologischen Lokalisation. In einem einzigen Fall (0,2%) war die Primärlokalisation unbekannt.

**Tabelle 1. Demographische Charakteristika**

<b>Charakteristika</b>	<b>n (%)</b>
<b>Geschlecht</b>	
Männlich	238 (53,5)
Weiblich	207 (46,5)
<b>Alter bei ED</b>	
Durchschnitt	52,6

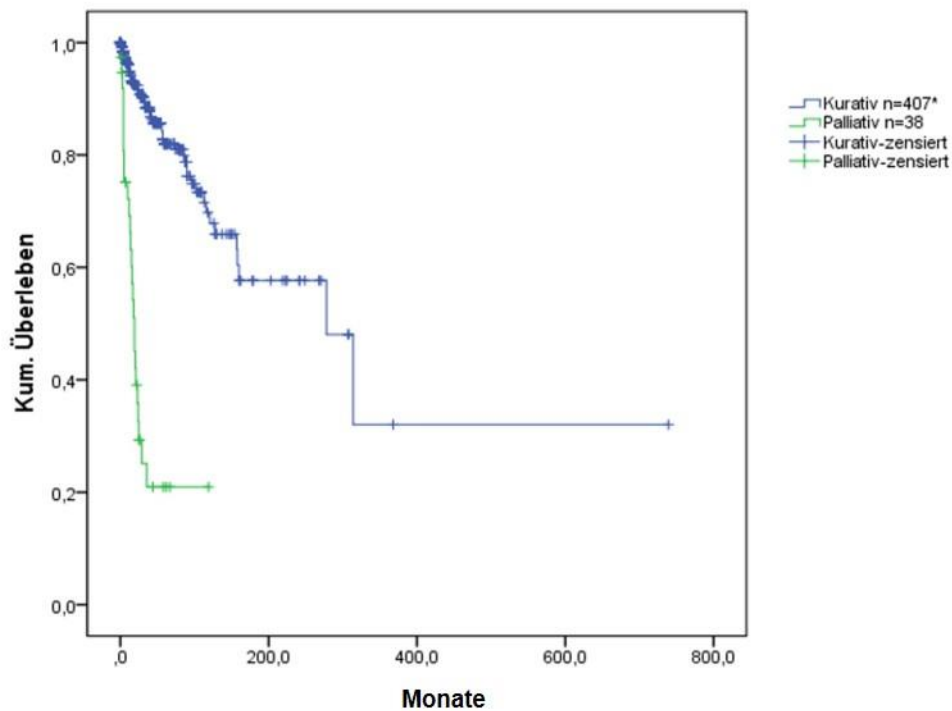
<b>Alterverteilung</b>	
0-18	20 (4,5)
19-65	304 (68,3)
> 65	113 (25,4)
> 85	8 (1,8)
<b>Histologie</b>	
Weichteiltumoren	358 (80,4)
Knochentumoren	87 (19,6)
<b>Anatomische Lokalisation*</b>	
Extremitäten	271 (60,9)
Axiales Skelett	24 (5,4)
Kopf-Hals	22 (4,9)
Rumpf inkl. Thorax	33 (7,4)
Abdomen inkl. Kleinbecken	77 (17,3)
Gynäkologisch inkl. Brust	17 (3,8)

\*in einem Fall (0.2%) konnte keine Primärlokalisation nachgewiesen werden

Die überwiegende Mehrheit der Therapien (n= 403; 90,6%) wurden primär in kurativer Intension durchgeführt. Bei 38 Patienten (8,5%) wurde primär eine Therapie in palliativer Absicht eingeleitet und bei 4 Patienten (0,9%) konnte keine Angabe zum primären Therapieziel gefunden werden, entweder war dieses aus der Akte nicht nachvollziehbar oder es wurde keine Therapie durchgeführt. Abbildung 1 zeigt das Gesamte Überleben (OS) der Gesamtkohorte nach Therapieziel.

Bei 65 Patienten (14,6%) wurden Metastasen bei Erstdiagnose entdeckt. Die Präsenz von Metastasen war in der Gesamtkohorte unabhängig vom Therapieziel prognostisch ungünstig (siehe Anhang, A1).

Eine detaillierte Analyse zu Überleben und progressionsfreiem Überleben sowie Ansprechens auf verschiedene Therapiemodalitäten ist in den jeweiligen Subkapiteln nach Subentitäten aufgeführt.



**Abbildung 1. OS in der Gesamtkohorte nach Therapieziel.** \*Zu den kurativ behandelten Patienten wurden 4 Patienten ohne erkennbares Therapiekonzept mitgezählt (s. Text).

In Tabelle 2 ist die Tumorgröße nach der TNM-Klassifikation sowie die Stadieneinteilung und das histologische Grading nach FNCLCC gezeigt. Anhand der angegebenen Daten in den Arztbriefen, Tumorboards und histopathologischen Befundberichten war in etwas weniger als der Hälfte der Fälle keine Aussage zum T-Status (189; 42,5%), Stadium (186; 41,8%) und oder histologischen Grad (174; 39,1%) möglich.

**Tabelle 2. Größe, Stadium und histologisches Grading**

	n (%)	
	Kurativ (n= 407)	Palliativ (n=38)
<b>T-Status</b>		
Keine Angabe	166 (40,8)	23 (60,5)
1	60 (14,7)	3 (7,9)
2	117 (28,7)	10 (26,3)
3	32 (7,9)	0 (0)
4	29 (7,1)	0 (0)
x	3 (0,7)	2 (5,3)
<b>Stadium nach UICC*#</b>		

Keine Angabe	172 (42,3)	14 (36,8)
I	66 (16,2)	2 (5,3)
II	44 (10,8)	0 (0)
III	100 (24,6)	0 (0)
IV	25 (6,1)	22 (57,9)
<b>Histologischer Grad nach FNCLCC*</b>		
Keine Angabe	150 (36,9)	24 (63,2)
G1	71 (17,4)	2 (5,3)
G2	67 (16,5)	4 (10,5)
G3	119 (29,2)	8 (21,1)

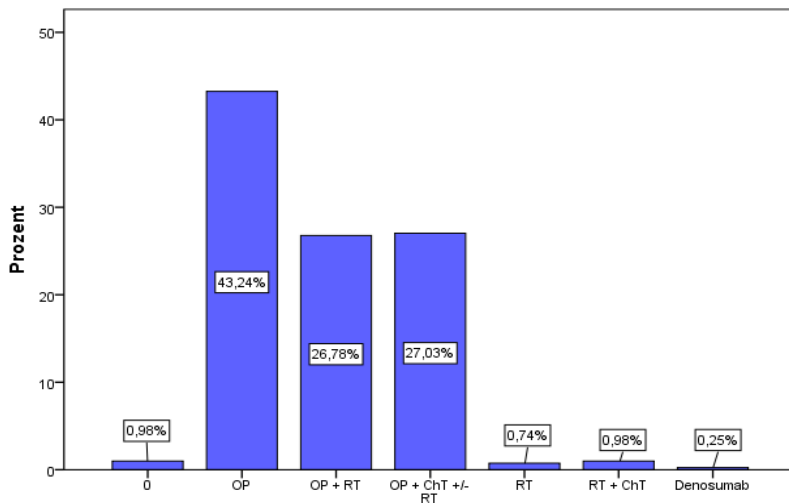
\*Es wurde nicht berücksichtigt, ob die Klassifikation nach der 7. oder 8. Auflage des UICC erfolgte

#UICC: Union for international Cancer Control

+FNCLCC: Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer

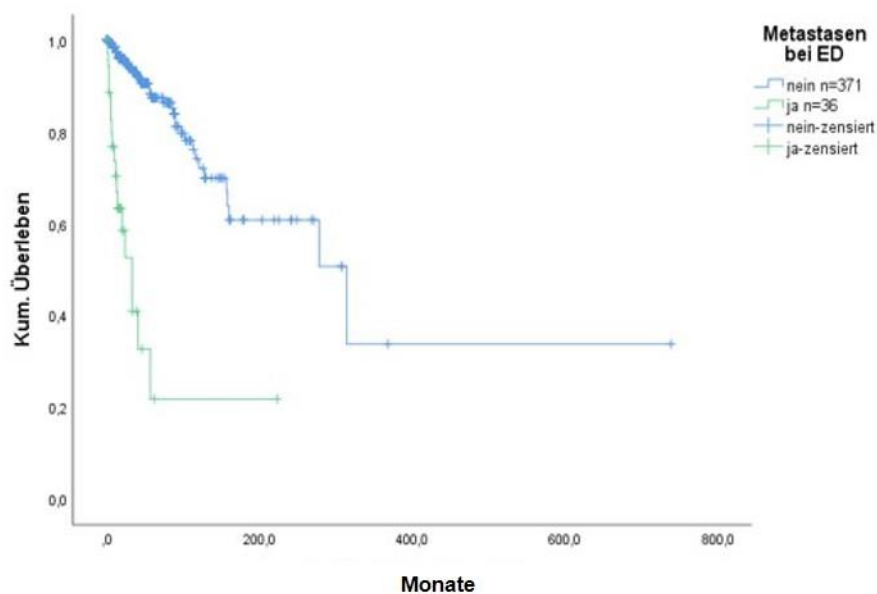
#### 4.1.1 Kurative Therapien (n=407)

Abbildung 2 zeigt die Prozentzahl der Therapieansätze mit kurativem Ziel. 176 (43,7%) Patienten wurden primär chirurgisch behandelt. Bei 109 Patienten (27,0%) wurde zudem eine Bestrahlung durchgeführt (OP+ RT). Davon waren 13 neo-adjuvant und 90 adjuvant. In 6 Fälle wurde die Bestrahlung als additive Maßnahme (z.B. zur Behandlung einer isolierten Metastase) durchgeführt und weder als neo-adjuvant noch adjuvant einzuordnen. Insgesamt erhielten 110 Patienten (27,3%) eine Chemotherapie vor oder nach der Operation mit oder ohne eine synergistische Radiatio (OP + ChT +/- RT). 3 Patienten (0,7%) erhielten eine alleinige Radiatio als kurative Behandlung. Bei 4 Patienten (1,0%) wurde eine kombinierte u/o sequentielle Radio-Chemotherapie in kurativer Absicht durchgeführt. 1 Patient (0,3%) mit einem tenosynovialen Riesenzelltumor erhielt Denosumab als alleinige kurative Maßnahme. Bei der Erstdiagnose wurden bei 36 Patienten Metastasen (8,8%) beschrieben. Das Vorhandensein von Metastasen bei Erstdiagnose war prognostisch ungünstig (Abbildung 3).



**Abbildung 2. Prozentzahl und Frequenzen der durchgeführten Therapien mit kurativem Ziel.**

0: Keine Angabe; OP: Chirurgie; RT: Radiotherapie; ChT: Chemotherapie

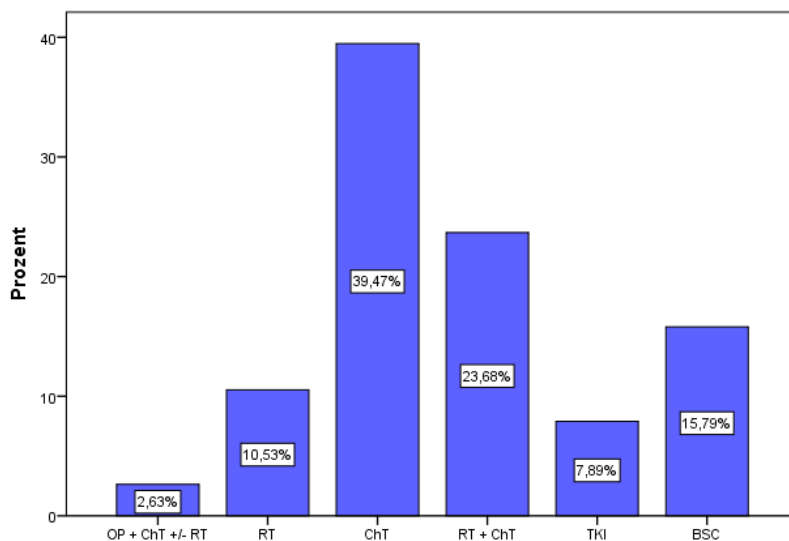


**Abbildung 3. OS nach Vorhandensein von Metastasen unter den kurativ behandelten Patienten**

#### 4.1.2 Palliative Therapien (n=38)

In Abbildung 4 sind die durchgeführten Therapien mit palliativem Ziel dargestellt. Die Mehrheit dieser Behandlungen bestanden aus Chemotherapie (n=15; 39,5%) gefolgt von sequentieller u/o kombinierter Radio + Chemotherapie (n=9; 23,7%). 6 Patienten (15,8%) wurden direkt nach der Erstdiagnose lediglich mit supportiven Maßnahmen im Sinne einer „best supportive care“ Strategie behandelt. In 4 Fällen (10,5%) wurde eine alleinige palliative Radiatio durchgeführt. 3 Patienten (7,9%) wurden mit einem TKI behandelt und 1 Patient (2,6%) bekam

eine multimodale perioperative Behandlung mit Chemotherapie als palliative Maßnahme. Bei der Erstdiagnose wurden bei 29 Patienten (76,3%) Metastasen beschrieben.



**Abbildung 4. Prozentzahl und Frequenzen der durchgeführten Therapien mit palliativem Ziel.** OP: Chirurgie; RT: Radiotherapie; ChT: Chemotherapie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; BSC: „best supportive care“

#### 4.1.3 Klinik/Krankenhaus bei Erstdiagnose und Referenzpathologie

Tabelle 3 zeigt Daten zur Durchführung einer Referenzpathologie in Abhängigkeit von der Klinik bei Erstdiagnose für primär kurativ behandelte Patienten (n=407). In 249 (61,2%) Fällen erfolgte die Diagnose an der Universitätsmedizin Mainz und in 128 (31,4%) wurde die Diagnose auswärtig gestellt. Bei 30 (7,4%) Fälle gab es keine Angaben zum Ort der ED oder es war anhand der Dokumentation nicht nachvollziehbar, wo die Diagnose erfolgte. Insgesamt fand in 123 (30,2%) Fälle eine Beurteilung durch eine Referenzpathologie statt. Bei 128 (31,4%) Fällen lagen keine Angaben vor und bei 156 Fällen (38,3%) wurde keine Referenzpathologie veranlasst.

Bei den Patienten, die in Mainz diagnostiziert wurden, erfolgte eine Referenzpathologie in 98 (39,4%) Fällen, während in externe Klinik diese in 24 (18,8%) Fällen veranlasst wurde. In Mainz fanden wir keine Angabe zur Durchführung einer Referenzpathologie in 5 (2,0%) Fällen. In den externen Zentren war die Anzahl mit 94 (73,4%) Fällen höher.

**Tabelle 3. Referenzpathologie und Diagnoseklinik (kurative Behandlungen)**

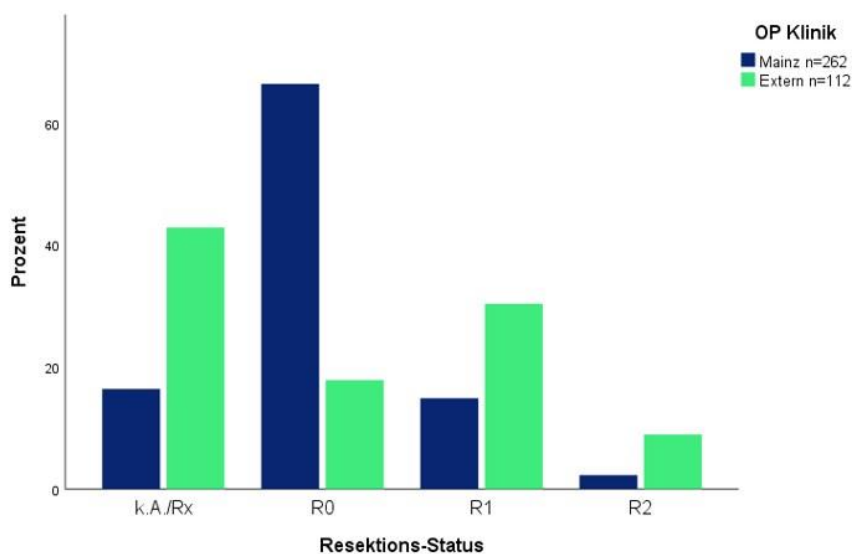
	Diagnose Klinik (%)		
	k.A.	Mainz	Extern

Referenz Pathologie	k.A.	29 (96,7)	5 (2,0)	94 (73,4)
	Ja	1 (3,3)	98 (39,4)	24 (18,8)
	nein	0 (0,0)	146 (58,6)	10 (7,8)
Gesamt (100%)		30	249	128

Bei den 38 primär palliativ behandelten Patienten fand insgesamt in 11 (28,9) Fälle eine Referenzpathologie statt. In Mainz wurde diese bei 8 (32,0%) der Patienten veranlasst, in den externen Zentren fand eine Referenzpathologie in 2 (28,6%) Fällen statt (siehe Anhang, A2).

#### 4.1.4 Resektionsstatus nach OP in der Gesamtkohorte

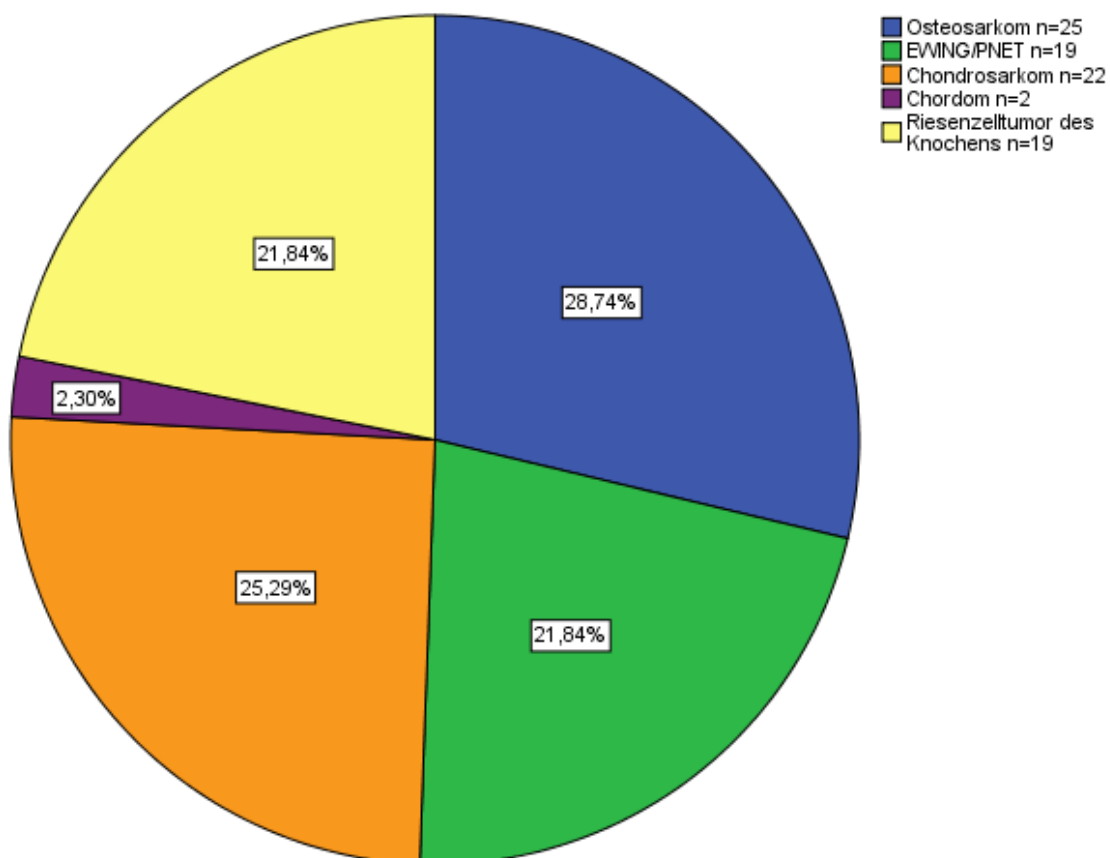
In Abbildung 5 ist der Resektionsstatus nach OP-Klinik dargestellt. Insgesamt wurden 396 Patienten in der Gesamtkohorte operiert, entweder als primäre Behandlung oder im Rahmen eines multimodalen Konzeptes. Davon erfolgten 395 (99,7% der operierten Patienten) im Rahmen einer kurativ intendierten Behandlung. Lediglich 1 Patient wurde trotz palliativer Intention operiert. 262 Patienten wurden in Mainz operiert, davon, wurde in ca. 2/3 (n=174; 66,4%) eine vollständige Resektion mit ausreichenden Sicherheitsabstand dokumentiert. In 39 Fälle wurde eine R1-Resektion dokumentiert. in 14 von diesen Fällen erfolgte eine 2. Operation und in 10 von diesen Fällen konnte eine R0 Situation in der Nachresektion erreicht werden, sodass insgesamt bei 184 Patienten eine R0-Situation vorlag (70,2%). 112 Patienten wurden in externen Kliniken operiert. Eine R0-Resektion wurde hier in 20 Fällen (17,6%) und eine R1-Resektion in 34 (30,4%) Fälle dokumentiert. Die Nummer der nicht dokumentierte Resektionsränder unterschied sich stark zwischen den extern und den in Mainz operierten Patienten (42,9% fehlenden Angaben Extern Vs. 16,4% in Mainz)



**Abbildung 5. Resektionsstatus nach OP Klinik.** Hier sind die Patienten mit fehlenden Angaben zur OP-Klinik ausgeblendet. Für die entsprechende Kreuztabelle siehe Anhang (A3).

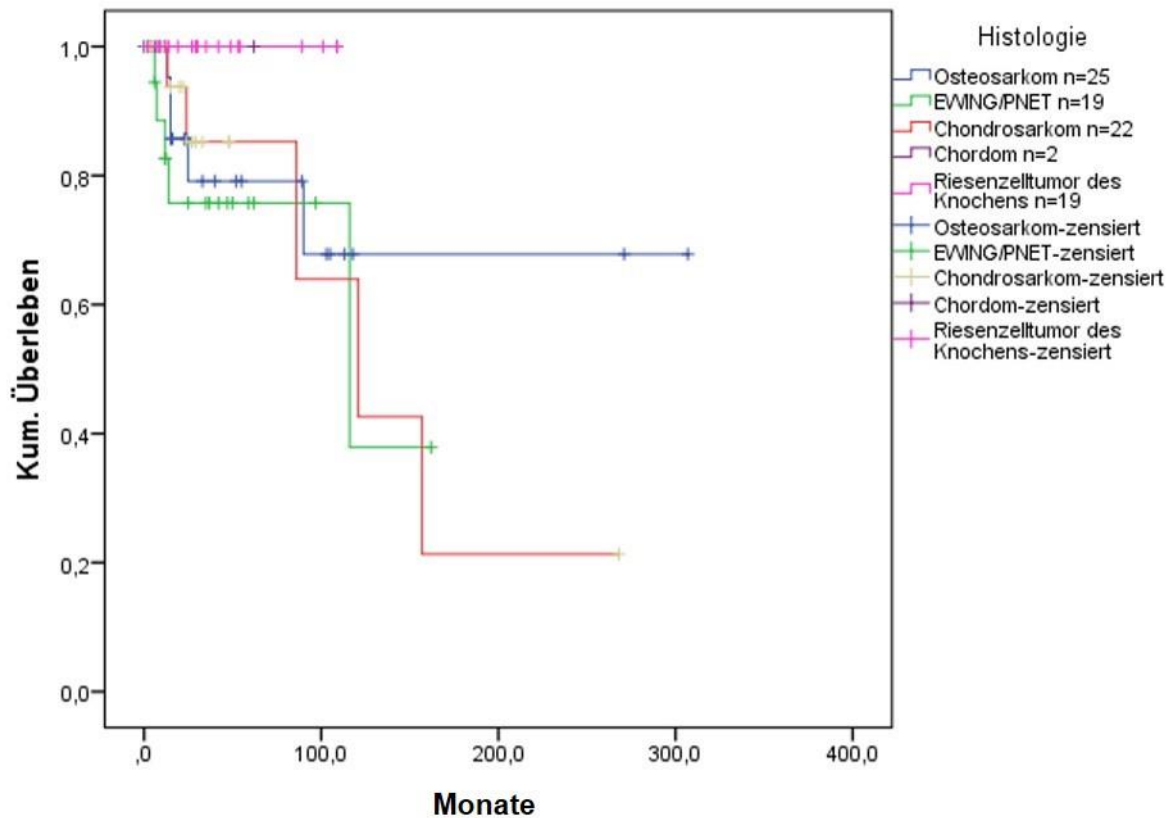
#### 4.2 Knochensarkome (n=87)

Knochensarkome setzen sich wie erwähnt überwiegend aus den Entitäten Osteo- (28,7%) und Chondrosarkome (25,3%) sowie Ewing-Tumore (21,8%) zusammen. Abbildung 6 zeigt die Verteilung der verschiedenen Subtypen. Die Verteilung dieser Tumoren ist in Abbildung 6 abgebildet. Knochensarkome wurden in unserer Studie häufiger bei Männern (n=48; 55,2%) als bei Frauen (n=39; 44,8%) beobachtet. Sie traten am häufigsten in der Altersgruppe von 19-65 Jahren auf (n=68; 78,2%) und waren am häufigsten in den Extremitäten lokalisiert (n= 55; 63,2%).



**Abbildung 6. Verteilung der Subtypen in der Subgruppe der sog. „Knochensarkome“**

Abbildung 7 zeigt das Gesamtüberleben innerhalb der verschiedenen histologischen Subtypen. Insgesamt hatten die GCTB die beste Prognose, allerdings bei der kürzesten Nachbeobachtungszeit (medianes Follow up: 44,2 Monate; KI 3,0-118,0).

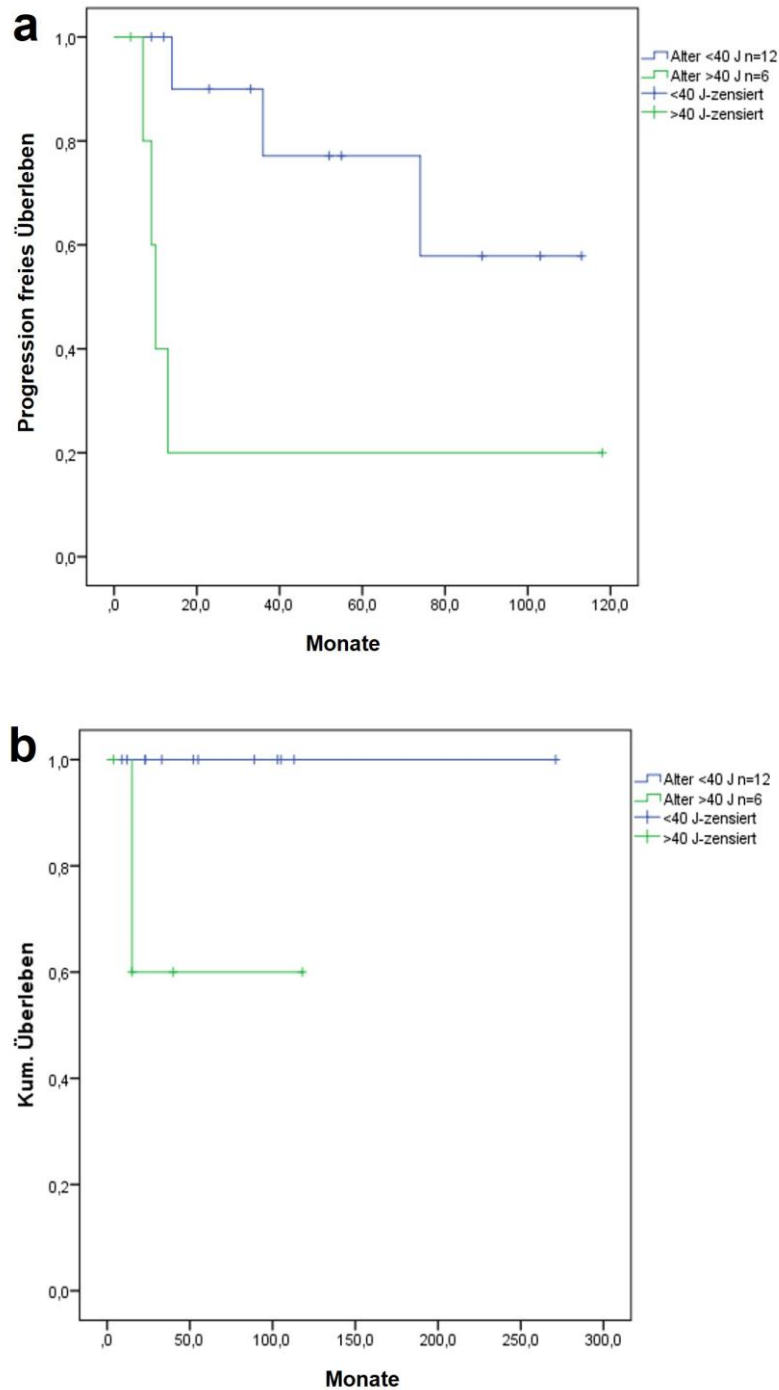


**Abbildung 7. OS in der Gruppe der Knochensarkome**

#### 4.2.1 Osteosarkome (n=25)

Es wurden insgesamt 25 (klassische) Osteosarkome mit einer medianen Beobachtungszeit von 64,0 Monate (0 - 319 Mo.) erfasst. Diese waren fast gleichmäßig zwischen Männer (n=12; 48%) und Frauen (n=13; 52%) verteilt. Wir erkannten eine bimodale Inzidenz mit einem Gipfel rund um das 20. Lebensjahr und einem Zweiten rund um das 60. Lebensjahr. In mehr als der Hälfte der Fälle (n=15; 60%) waren sie an den Extremitäten lokalisiert. Die Mehrheit der Patienten wurden überwiegend in kurativer Absicht multimodal mit OP + ChT (+/- RT) behandelt (n=18; 72%). Diese Therapie erfolgte analog des EURAMOS- (Patienten unter 40 Jahre) oder EUROBOSS-Protokolls (Patienten über 40 Jahre). Das gesamte und progressionsfreie Überleben war sehr unterschiedlich zwischen beiden Gruppen (Abbildung 8). Bei etwas mehr als der Hälfte der interdisziplinär therapierten Patienten (10/18; 55,6%) konnten nach dem chirurgischen Eingriff mehr als 10% vitale Tumorzellen nachgewiesen werden (Regressionsgrad nach Salzer-Kuntschick IV oder mehr). Das Erreichen eines guten Remissionsgrades durch die präoperative Chemotherapie spielte keine signifikante Rolle für die Prognose (siehe Anhang, A4). 4 Patienten (16%) wurden lediglich primär operiert, ohne weitere additive Maßnahmen. 2 Patienten (8%) erhielten eine additive Bestrahlung und eine (4%) wurde ohne Operation schlicht mit Chemotherapie behandelt.

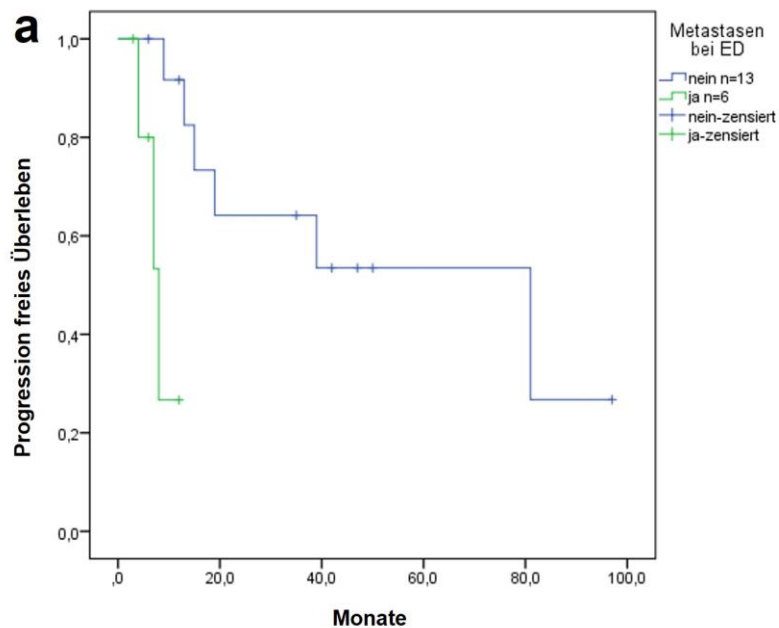
Bei 4 der 25 Patienten (16%) wurden bereits bei Erstdiagnose Metastasen entdeckt. Die Präsenz von Metastasen trug ebenfalls signifikant zu der Prognose bei (medianes OS 158,9 Vs. 18,3 Monate).

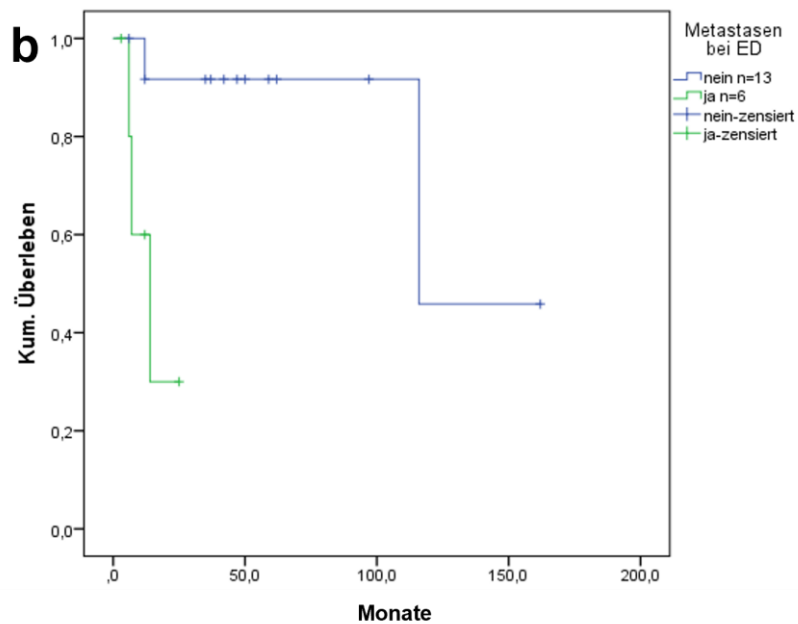


**Abbildung 8a (PFS) und 8b (OS).** Unterschied nach Alter in der Gruppe der Osteosarkome, die eine multimodale Behandlung mit perioperativer Therapie bekommen haben

#### 4.2.2 EWING/PNET Tumore (n=19)

Es wurden insgesamt 19 EWING-Tumore / Tumore der PNET-Familie mit einer medianen Beobachtungszeit von 45,0 Monaten (4,0-162,0 Mo.) erfasst. Männer (n=11; 57,9%) waren öfter als Frauen (n=8; 42,1%) repräsentiert. Im Altersverteilungsmuster erkennt man, ähnlich wie bei den Osteosarkomen, eine bimodale Inzidenz mit einem Gipfel rund um das 20. Lebensjahr und einem Zweiten rund um das 60. Lebensjahr. Die häufigsten Lokalisationen waren die Extremitäten (n=10; 52,6%) und das Achsenskelett (n=4; 21,1%). Diese Tumore wurden auch überwiegend in kurativer Absicht multimodal therapiert (n=13; 68,4%). Lediglich 2 (10,5%) Patienten wurden bereits bei Erstdiagnose als palliativ eingestuft und dementsprechend konservativ behandelt. Bei 6 Patienten (31,6%) wurden bereits bei Erstdiagnose Metastasen entdeckt. Das gesamt und progressionsfreie Überleben wurde in diese Gruppe vor allem durch das Alter und Vorhandensein von Metastasen bei ED bestimmt (Abbildung 9).





**Abbildung 9a (PFS) und 9b (OS).** Vorhandensein von Metastasen bei ED in der EWING-Sarkomen

#### 4.2.3 Chondrosarkome (n=22)

Es wurden insgesamt 22 Chondrosarkome mit einer medianen Beobachtungszeit von 46,5 Monaten (2,0-268,0 Mo.) erfasst. Ca. 2/3 der Fälle wurden bei Männer diagnostiziert (n=14; 63,6%). Erwachsene zwischen das 19. und 65. Lebensjahr waren mit Abstand die häufigste Altersgruppe. Wie bei den vorherigen Knochensarkomen waren die Extremitäten die häufigste Lokalisation (n=18; 81,8%). Bis auf eine Ausnahme wurden alle Chondrosarkome in kurativer Intention behandelt (n=21; 95,5%). Die Therapie bestand in diesen Fällen in der chirurgischen Entfernung. 4 Patienten (18,2%) erhielten zudem eine adjuvante Radiatio (OP + RT) und 2 Patienten (9,1%) bekamen eine perioperative Chemotherapie (OP + RT +/- RT). Die Angaben zur Größe, Grading und Stadium waren unzureichend für eine Überlebensanalyse dokumentiert. Jedoch sahen wir einen prognostischen Unterschied, wenn Metastasen bereits bei ED vorhanden waren (medianes PFS 82,8 Vs. 11,0 / medianes OS 158 Vs. 20,3).

#### 4.2.4 Chordome (n=2)

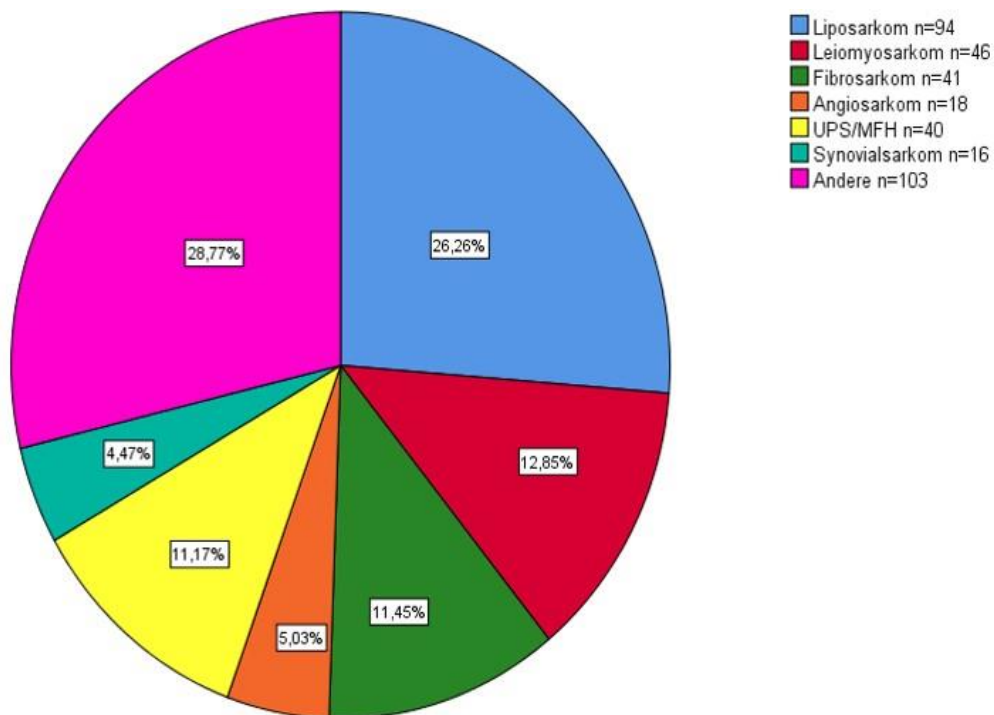
Chordome machten 2,3% der Knochentumoren aus. Die mediane Beobachtungszeit betrug 34,0 Monate (6,0-62,0 Mo.). Beide Fälle (100%) waren männlich und in der 6. Dekade des Lebens. Beide Tumore waren im axialen Skelett lokalisiert (100%) und wurden initial in kurativer Intention operiert. 1 Patient (50%) bekam primär eine adjuvante Radiatio. Daten zu Tumorgröße, Grading und Stadium waren nicht vorhanden. Metastasen bei der Erstdiagnose wurden bei keinen der beiden Fällen (0%) dokumentiert.

#### 4.2.5 Riesenzelltumore des Knochens (n=19)

Diese werden separat zusammen mit den mesenchymalen Riesenzelltumoren beschrieben.

#### 4.3 Weichteilsarkome (n=358)

Unter den Weichteiltumoren sahen wir erwartungsgemäß am häufigsten Lipo- (26,3%), Leiomyo- (12,8%) und Fibrosarkome (11,5%). In Graphik 4 ist die Verteilung dieser Tumoren dargestellt. Weichteilsarkome wurden in unserer Studie etwas häufiger bei Männern (53,1%; n=190) als bei Frauen (n=168; 46,9%) beobachtet. Sie traten am häufigsten in der Altersgruppe von 19-65 Jahre auf (n=236; 65,9%), wobei die Gruppe der 66-85-Jährigen nicht unbedeutend war (n= 109; 30,4%). Die häufigste Lokalisation war in den Extremitäten (n= 216; 60,3%), gefolgt von abdominell gelegenen Tumoren (n=76; 21,2%).<sup>1</sup>

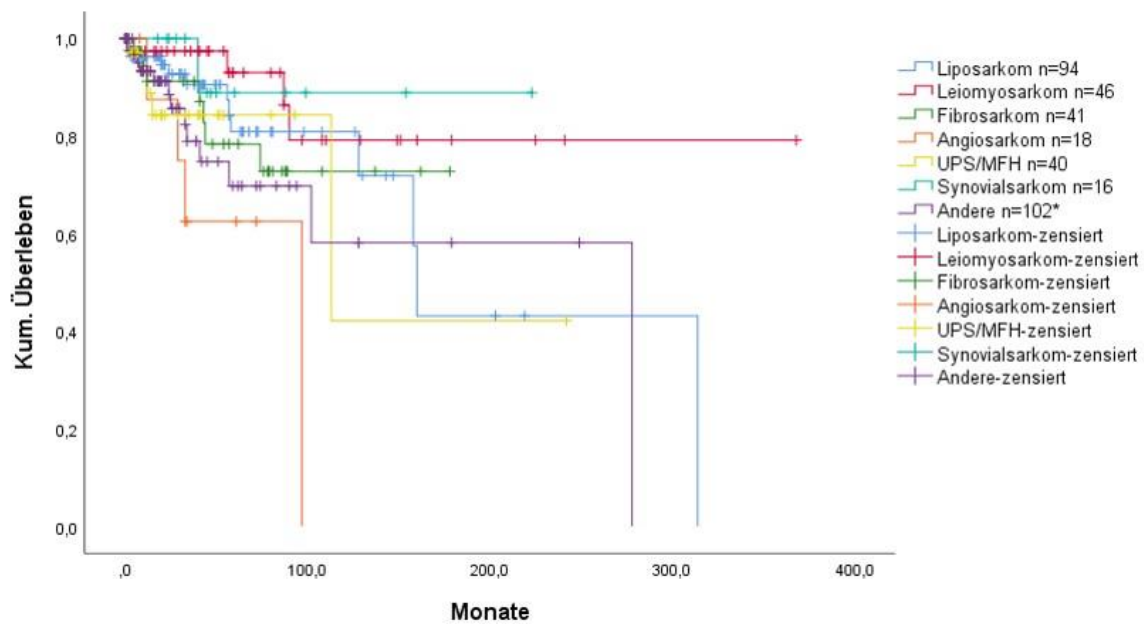


**Abbildung 10. Verteilung der Subtypen in der Subgruppe der Weichteilsarkome.** Eine ausführliche Auflistung der Subtypen in der Kategorie „Andere“ befindet sich im Anhang (A5).

Abbildung 11 zeigt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der verschiedenen Histologien. Angiosarkome (medianes Follow up: 28,1 Monate; 4,0-98,0) hatten hier die schlechteste Prognose<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Dabei sind sowohl retroperitoneal als auch viszerale Tumoren umfasst.

<sup>2</sup> Die tenosynoviale Riesenzelltumore (medianes Follow up: 28,7 Monate; 0,0-308,0) und die Desmoidtumore (medianes Follow up: 142,3 Monate; 1,0-811,0) hatten mit Abstand die bessere Prognose. Hier sind beide unter „andere“ umfasst.



**Abbildung 11.** OS nach Subtypen in der Kohorte der WTS. \*Zur Vereinfachung der Darstellung wurde in der Kurve einer Langzeitüberlebender mit Desmoid-Tumor und einem OS von 739 Monate nicht berücksichtigt (n=300).

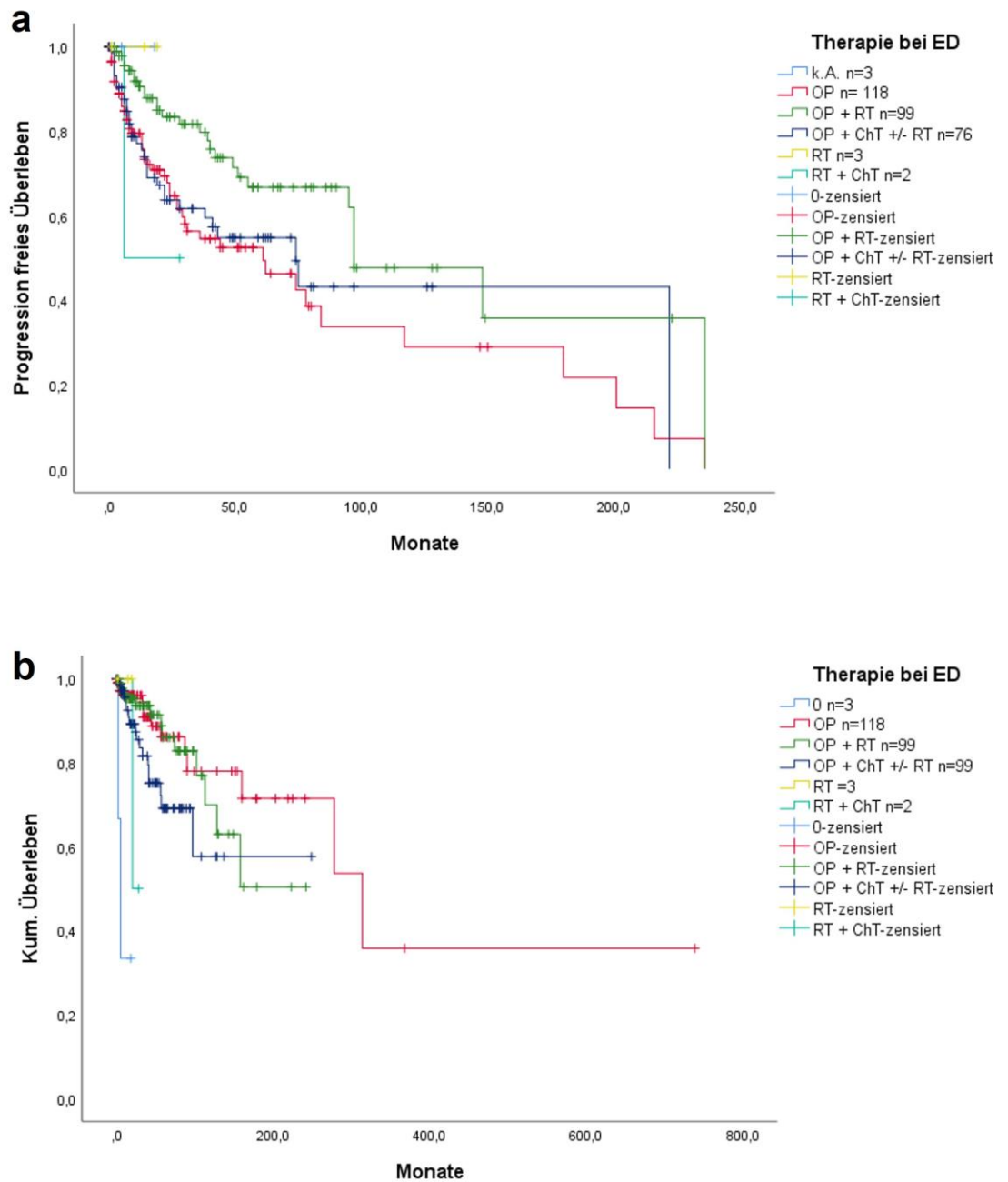
#### 4.3.1 Analyse nach Therapiekonzept. Palliative Vs. kurative Therapien in der Kohorte der WTS (n=335<sup>3</sup>)

Innerhalb der analysierten Fällen<sup>3</sup> wurden in der Subgruppe der WTS 301 (89,9%) kurativ und 34 (10,1%) palliativ behandelt.

##### 4.3.1.1 kurative Therapien in der Kohorte der WTS (n=301<sup>4</sup>)

<sup>3</sup> In der Analyse der Therapiemodalitäten in der Kohorte der Weichteilsarkome analysierten wir die Daten von 335 Patienten, hier wurden die tenosynovialer Riesenzelltumoren ausgerechnet.

<sup>4</sup> Die Prozentzahl der durchgeführten Therapien in dieser Kohorte wird als Balkendiagramm im Anhang dargestellt (A6).



**Abbildung 12a (PFS) und 12b (OS).** Kurativ intendierte Therapiemodalitäten in der Gruppe der WTS.

Abbildung 12 zeigt das progressionsfreie- sowie das kumulative Überleben bezogen auf die durchgeführte Therapie bei den kurativ behandelten Weichteilsarkomen. Tabelle 5 zeigt die Verteilung des T-Status und das histologische Grading in der gleichen Patientengruppe. Abbildung 13 zeigt den Prozentzahl sowie die Lokalisation der Rezidive bezogen auf die ausgewählte Therapiemodalität.

**OP:** 118/301 (39,2%) Patienten wurden primär chirurgisch behandelt. Bei diesen 118 Patienten handelte es sich bei 28 (23,7%) um G1 Tumore und bei 49 (41,5%) um G2-3 Tumore. In 41 (34,8%) Fälle war das histologische Grading entweder nicht dokumentiert oder

nicht zutreffend. Hinsichtlich Tumorgöße handelte es sich bei 50 (42,4%) der operierten Fälle um T1-2 und um 18 (15,3%) um T3-4 Tumore. Lediglich 1 (0,8%) Fall wurde als Tx klassifiziert. In 49 (41,5%) Fällen war die Tumorgöße nicht dokumentiert.

In dieser Gruppe wurden 70 (59,3%) komplette Remissionen beobachtet. Ca. 40% der Patienten erlitten jedoch ein Rezidiv, in 16 (13,6%) Fällen lokoregional und in 32 (27,1%) mit Nachweis von Fernmetastasen.

**OP + RT:** Bei 99/301 Patienten (32,9%) wurde eine Bestrahlung (ohne Chemotherapie) durchgeführt. Bei diesen 99 Patienten handelte es sich in 34 (34,4%) Fällen um G1 Tumore und bei 52 (52,5%) Fällen um G2-3 Tumore. In 13 (13,1%) Fällen war das histologische Grading entweder nicht dokumentiert oder nicht zutreffend. Hinsichtlich Tumorgöße handelte es sich bei 55 (55,6%) der operierten Fälle um T1-2 und bei 22 (22,2%) um T3-4 Tumore. 2 (0,2%) Fälle wurden als Tx klassifiziert. In 20 (20,2%) Fällen war die Tumorgöße nicht dokumentiert. Wir trennten diese Gruppe für die Analyse weiter nach dem Zeitpunkt der Radiatio in Bezug auf die OP (adjuvante Vs. neo-adjuvante Behandlungen, s. Tabelle 5):

- Von 99 der dokumentierten Behandlungen erfolgten 80 (80,8%) adjuvant und nur 13 (13,1%) neo-adjuvant. In 6 (6,1%) Fällen war die Behandlung zwar dokumentiert, aber es war aus der Akte nicht nachvollziehbar wann die Radiatio stattfand (vor oder nach der OP).
- Von den 80 dokumentierten adjuvanten Behandlungen handelte es sich um bei 30 (37,5%) Fällen um G1 Tumore und bei 39 (48,8%) Fällen um G2-3 Tumore. In 11 (13,7%) Fällen war das histologische Grading entweder nicht dokumentiert oder nicht zutreffend. Bei 48 (60,0%) der adjuvanten Bestrahlungen handelte es sich um T1-2 und bei 14 (17,5%) um T3-4 Tumore. 1 (1,2%) Fall wurde als Tx klassifiziert und in 17 (21,3%) weiteren Fällen war die Tumorgöße nicht dokumentiert.
- Bei den 13 dokumentierten neo-adjuvanten Behandlungen handelte es sich bei 2 (15,4%) um G1 Tumoren und bei 10 (76,9%) Fällen um G2-3 Tumore. Bei 1 (7,6%) Fall war das histologische Grading entweder nicht dokumentiert oder nicht zutreffend. Bei 3 (23,1%) Patienten mit neo-adjuvanter Bestrahlungen handelte es sich um T1-2 und bei 8 (61,5%) um T3-4 Tumore. 1 (7,7%) Fall wurde als Tx klassifiziert und in einem (7,7%) weiteren Fall war die Tumorgöße nicht dokumentiert.

In der Gesamtgruppe, unabhängig vom Zeitpunkt der Bestrahlung, erreichten 56 (56,6%) der Patienten eine komplette Remission an, 18 (18,2%) Patienten hatten ein lokoregionäres und 25 (25,2%) Fernmetastasen.

**OP + ChT (+/- RT):** Insgesamt erhielten 76/301 Patienten (25,2%) eine perioperative Behandlung mit Chemotherapie (+/- additive Radiotherapie). Bei diesen 76 Fällen handelte es

sich 3 (4,0%) um G1 Tumoren und bei 58 (76,3%) um G2-3 Tumore. In 15 (19,7%) Fällen war das histologische Grading entweder nicht dokumentiert oder nicht zutreffend. In Bezug auf Tumorgöße handelte es sich bei 38 (50,0%) der operierten Fälle um T1-2 und bei 15 (19,7%) um T3-4 Tumore. In 23 (30,3%) Fälle war die Tumorgöße nicht dokumentiert.

Es wurde insgesamt ein vollständiges Ansprechen in 50 (65,8%) Fällen beschrieben, 13 (17,1%) Patienten erlitten ein lokoregionäres Rezidiv und in 13 Fällen (17,1%) wurden Fernmetastasen bei Rezidiv beschrieben.

3/301 Patienten (1,0%) erhielten eine alleinige Radiatio als kurativer Behandlung. Bei 2/301 Patienten (0,7%) wurde eine kombinierte u/o sequentielle Radio-Chemotherapie in kurativer Absicht durchgeführt. Bei 3/301 Patienten (1,0%) konnte keine Angabe zur Art der kurativen Therapie gefunden werden oder diese war in der Akte nicht nachvollziehbar.

**Tabelle 4. Verteilung von Größe und Malignitätsgrad in Abhängigkeit von der ausgewählten Therapie bei ED**

Therapie bei ED		T-Status						Gesamt
		k.A.	T1	T2	T3	T4	Tx	
OP	0	37	2	0	0	1	1	41
	G1	5	5	11	3	4	0	28
	G2	3	3	9	3	1	0	19
	G3	4	10	10	3	3	0	30
	Gesamt	49	20	30	9	9	1	118
OP + RT	0	9	2	1	0	0	1	13
	G1	3	6	17	5	3	0	34
	G2	5	2	7	3	1	1	19
	G3	3	5	15	4	6	0	33
	Gesamt	20	15	40	12	10	2	99
OP + ChT +/- RT	0	11	0	2	1	1	0	15
	G1	1	1	1	0	0	0	3
	G2	1	3	12	3	2	0	21
	G3	10	3	16	3	5	0	37
	Gesamt	23	7	31	7	8	0	76
RT	0	2	0	0	0	0	0	2
	G2	0	0	0	0	1	0	1
	Gesamt	2	0	0	0	0	0	3
RT + ChT	0	1	0	0	0	0	0	1

	<b>G2</b>	1	0	0	0	0	0	1
	<b>Gesamt</b>	2	0	0	0	0	0	2
<b>Gesamt**</b>	<b>0</b>	62	4	3	1	2	2	74
	<b>G1</b>	9	12	29	8	7	0	65
	<b>G2</b>	10	8	28	9	5	1	61
	<b>G3</b>	17	18	41	11	14	0	101
	<b>Gesamt</b>	98	42	101	29	28	3	301

\*In 3 Fälle war die Therapiemodalität aus der Akte nicht nachvollziehbar. Diese sind hier nicht gezeigt.

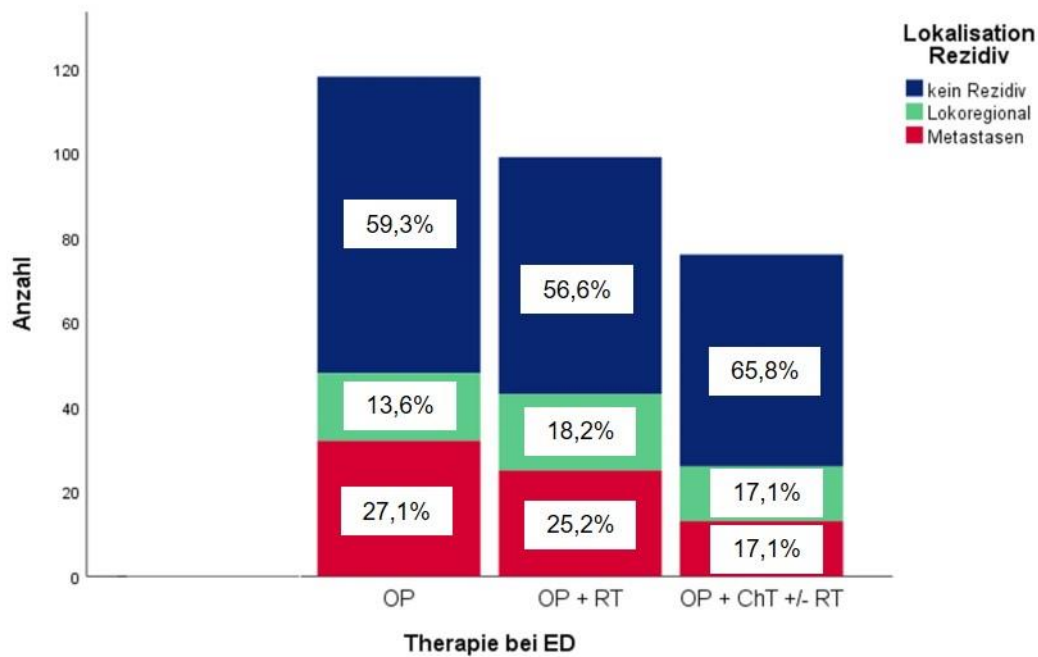
# Unter Gesamt ist die kumulative Anzahl von Patienten in alle Kategorien umfasst. Inklusive die oben genannte 3 Fälle.

**Tabelle 5. Tumorgröße und Malignitätsgrad nach Zeitpunkt der Radiatio (Neo-adjutant Vs. adjutant)**

Zeitpunkt der Radiatio		T-Status						Gesamt
		k.A.	T1	T2	T3	T4	Tx	
<b>Neo-adjutant</b>	<b>0</b>	1	0	0	0	0	0	1
	<b>G1</b>	0	1	0	1	0	0	2
	<b>G2</b>	0	1	0	2	0	1	4
	<b>G3</b>	0	0	1	0	5	0	6
	<b>Gesamt</b>	1	2	1	3	5	1	13
<b>Adjutant</b>	<b>0</b>	7	2	1	0	0	1	11
	<b>G1</b>	3	5	15	4	3	0	30
	<b>G2</b>	5	1	6	1	1	0	14
	<b>G3</b>	2	5	13	4	1	0	25
	<b>Gesamt</b>	17	13	35	9	5	1	80
<b>Gesamt**</b>	<b>0</b>	9	2	1	0	0	1	13
	<b>G1</b>	3	6	17	5	3	0	34
	<b>G2</b>	5	2	7	3	1	1	19
	<b>G3</b>	3	5	15	4	6	0	33
	<b>Gesamt</b>	20	15	40	12	10	2	99

\*In 6 Fälle war der Zeitpunkt der Bestrahlung aus der Akte nicht nachvollziehbar. Diese sind hier nicht gezeigt.

# Unter Gesamt ist die kumulative Anzahl von Patienten in alle Kategorien umfasst. Inklusive die oben genannte 6 Fälle.



**Abbildung 13. Lokalisation der Rezidive bezogen auf die Therapie bei ED.** Hier sind die häufigsten Therapiemodalitäten gezeigt. Andere Arten von Therapien wie TKIs, alleinige RT oder alleinige ChT wurden hier nicht berücksichtigt.

Weder Grading noch Tumorgroße trugen als Einzelparameter entscheidend zu einem Unterschied in PFS und OS bei kurativ behandelten Weichteilsarkomen bei (Daten siehe Anhang, A7 und A8). Jedoch spielte das dokumentierte Stadium eine prognostische Rolle: so war Stadium I in Bezug auf PFS prognostisch besser als die Stadien II-IV und die Stadien I-II für OS ebenfalls prognostisch günstiger als die Stadien III-IV (Abbildung 14).

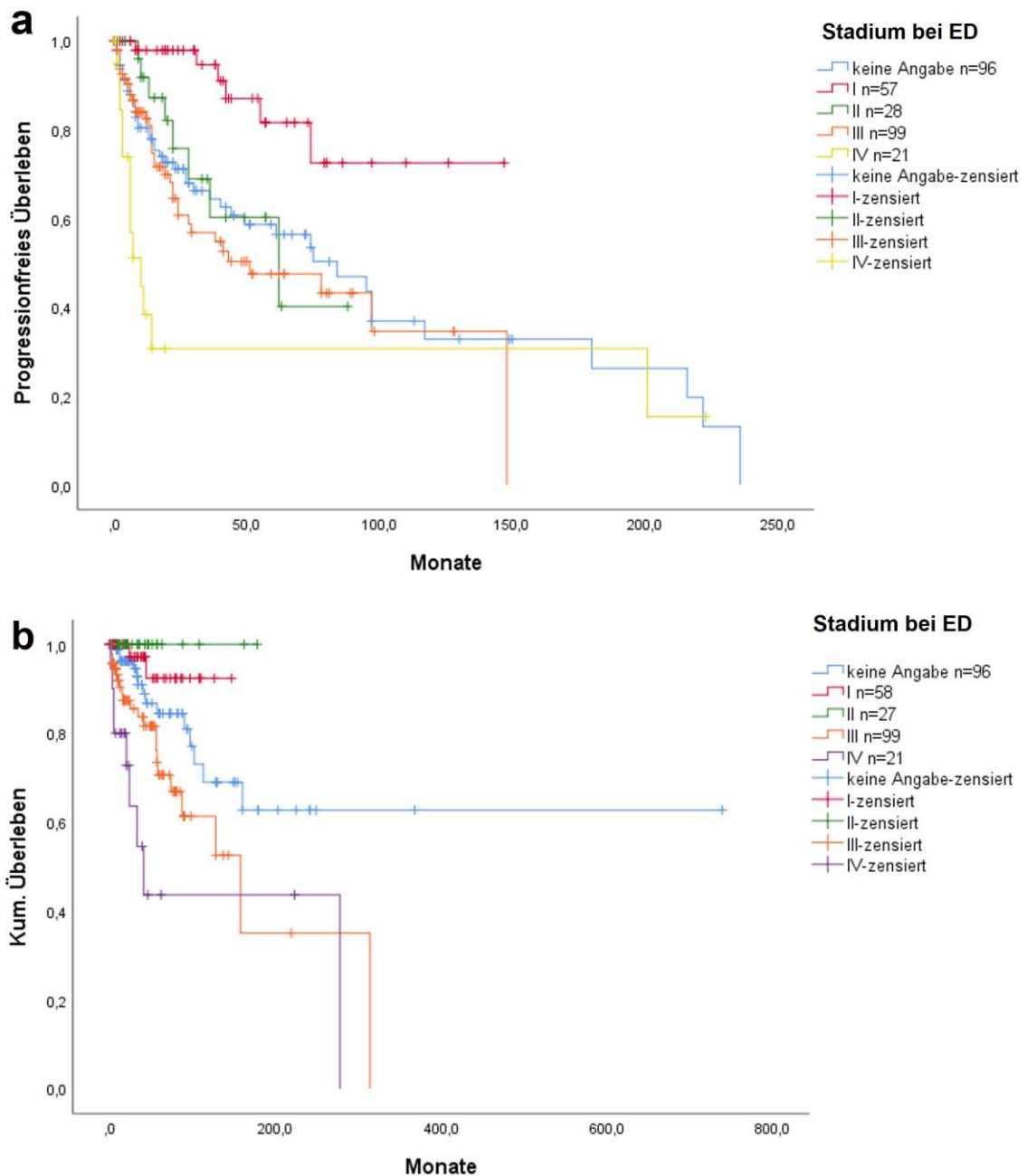


Abbildung 14a (PFS) und 14b (OS). Nach angegeben Stadium bei ED.

### 4.3.2. Beschreibung der Ergebnisse für einzelne Subentitäten

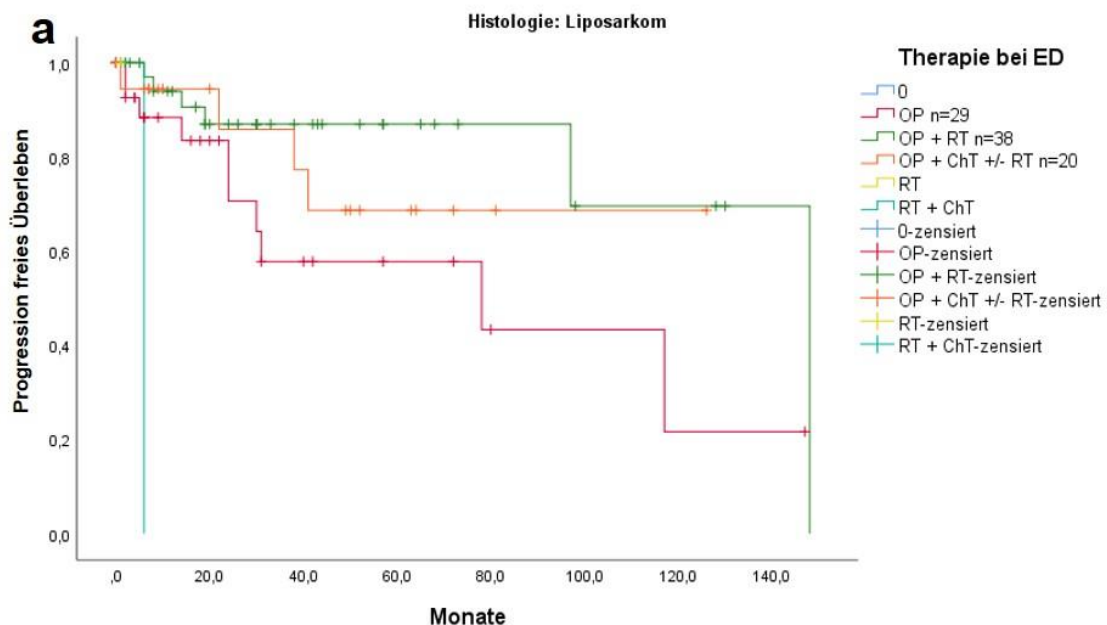
#### 4.3.2.1 Liposarkome (n=94)

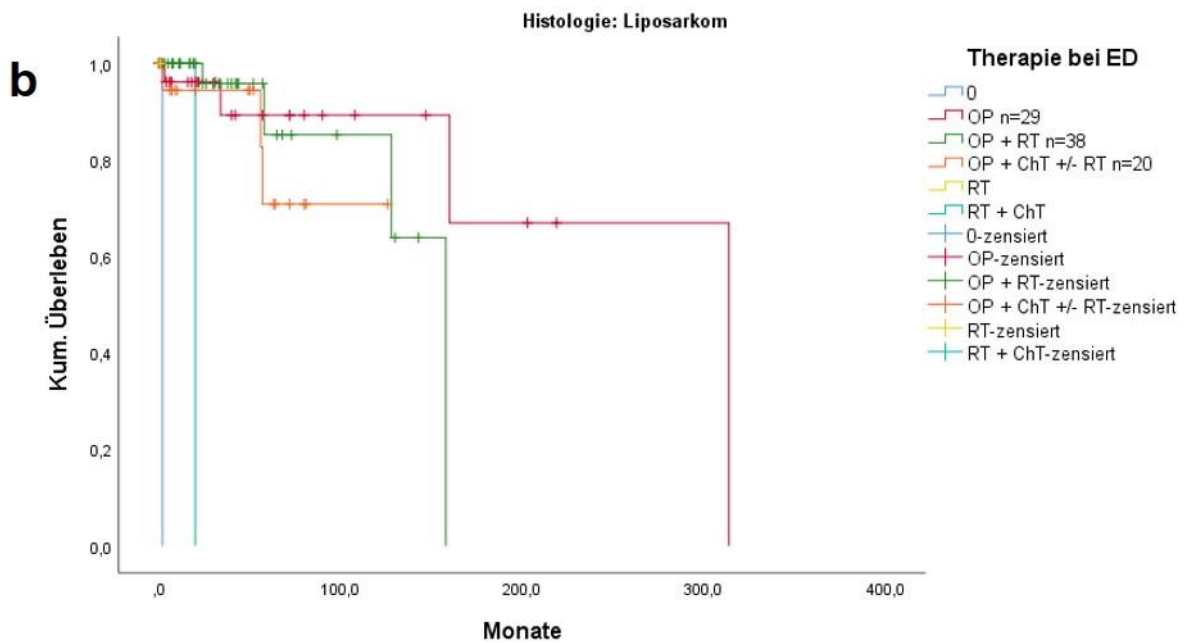
Es wurden insgesamt 94 Liposarkome mit einer medianen Beobachtungszeit von 46,2 Monaten (0,0-314,0 Mo.) erfasst. Männer (n=59; 62,8%) waren häufiger betroffen als Frauen (n=35; 37,2%). Das mediane Alter betrug 58 Jahre (17-91). Mehr als 90% waren entweder in den Extremitäten (n=62; 66,0%) oder abdominell (n=26; 27,7%) lokalisiert. Andere Lokalisation waren eher Seltenheiten. Palliative Therapien waren die Ausnahme, lediglich 4 Patienten

(4,3%) wurden primär nach diesem Konzept behandelt; dementsprechend wurden fast alle Liposarkome (n = 90; 95,7%) in kurativer Absicht behandelt.

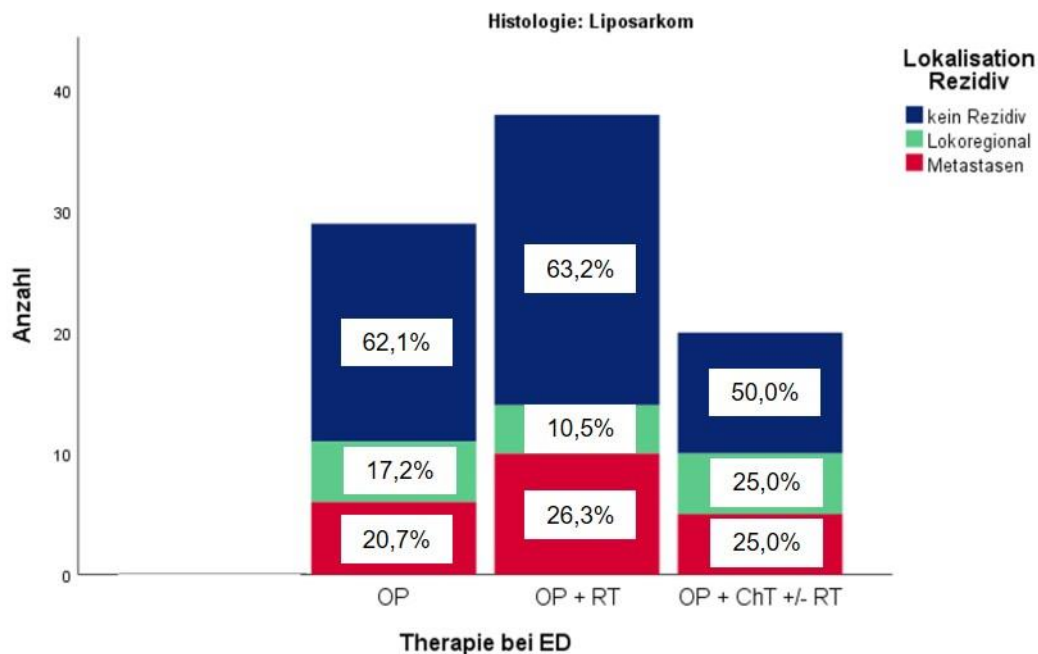
Eine alleinige chirurgische Sanierung erfolgte in 29 (32,2%) der kurativ behandelten Fälle. In dieser Gruppe wurde eine anhaltende Remission in 18 (62,1%) Fällen beschrieben während weitere 11 Patienten ein Rezidiv erlitten: 5 (17,2%) lokoregionär und 6 (20,7%) mit Fernmetastasen.

Die häufigste kurativ durchgeführte Behandlung bestand aus OP + RT in 38 Fällen (42,2%). In dieser Gruppe wurde eine anhaltende Remission in 24 (63,2%) Fällen beschrieben, 10 Patienten erlitten ein Rezidiv: 4 (10,5%) lokoregionär und 10 (26,3%) mit Fernmetastasen. In etwa ein Fünftel der Fälle (n=20; 22,3%) wurde eine OP + ChTh +/- RT durchgeführt. In dieser Gruppe wurde eine anhaltende Remission in 10 (50,0%) Fällen beschrieben während 10 Patienten ein Rezidiv erlitten: 5 (25,0%) lokoregionär und 5 (25,0%) mit Fernmetastasen. Bei 9 Patienten (9,6%) wurden bereits bei Erstdiagnose Metastasen entdeckt. Die entsprechende PFS und OS Kurven bezogen auf die Therapie sind in Abbildung 15 dargestellt. Abbildung 16 zeigt die Rezidiv-Analyse bezogen auf die gewählte Therapiemodalität.





**Abbildung. 15a (PFS) und 15b (OS)** bezogen auf die durchgeführten kurativen Therapien in der Subgruppe der Liposarkome.



**Abbildung 16.** Anzahl der Rezidive bezogen auf die durchgeführten kurativen Therapien in der Subgruppe der Liposarkome.

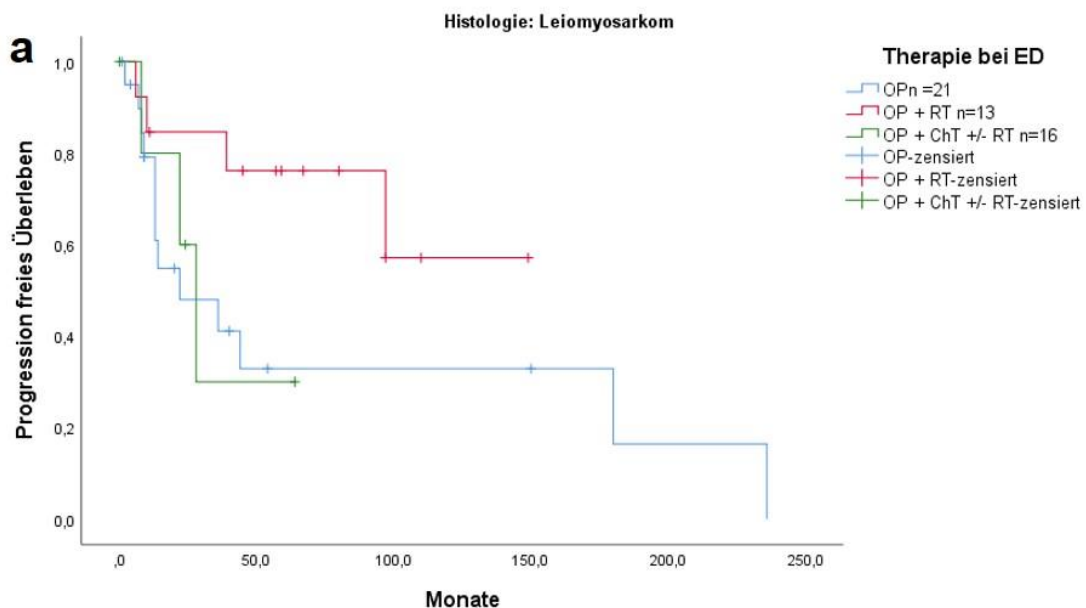
#### 4.3.2.2 Leiomyosarkome (n=46)

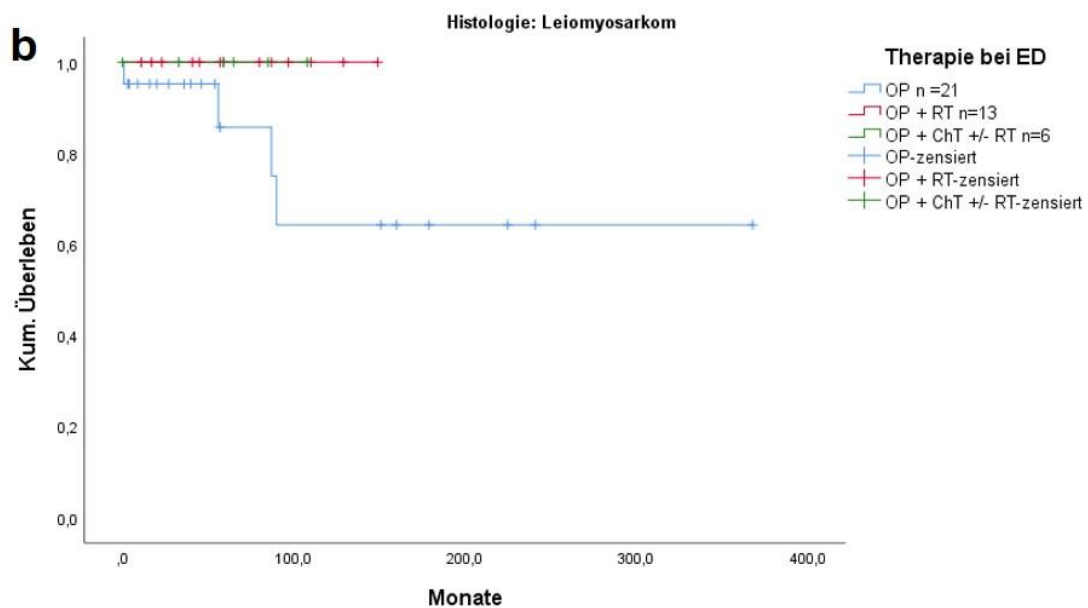
Es wurden insgesamt 46 Leiomyosarkome mit einer medianen Beobachtungszeit von 74,2 Monaten (1-368 Mo.) erfasst. Dabei handelte es sich in lediglich 6 (13%) Fällen um uterine

Leiomyosarkome. Alle Leiomyosarkome waren nahezu gleichmäßig zwischen Männer (n=21; 45,7%) und Frauen (n=25; 54,3%) verteilt. Ca. 70% der Erkrankungen traten bei Patienten < 65 Jahre alt auf. Das mediane Alter betrug 58,5 Jahre (19-91). Der Inzidenzgipfel befand sich rund um das 60. Lebensjahr, Fast Zweidrittel (63%) waren entweder im abdominellen oder gynäkologischen (Kleinbecken) Bereich lokalisiert. 40 (87%) Patienten wurden im Rahmen eines kurativen Konzeptes behandelt und 6 (13%) in palliativen Intention.

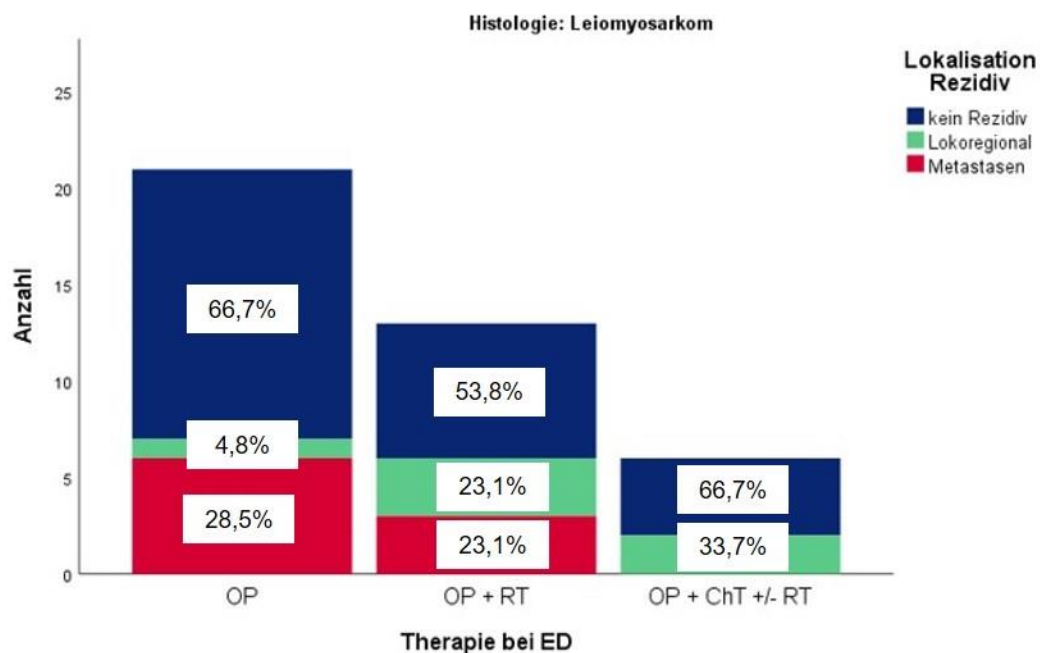
Die häufigste kurative Behandlung bestand in der alleinigen chirurgischen Resektion (n=21; 52,7%). In dieser Gruppe wurde eine anhaltende Remission in 14 (66,7%) Fälle beschrieben, 1 (4,8%) Patient hatte ein lokoregionäres und 6 (28,5%) Patienten ein Fernrezidiv. Eine OP + RT wurde bei 13 Patienten (32,5%) durchgeführt. In 12 von diesen 13 Patienten (92,3%) erfolgte die Bestrahlung als Adjuvanz. In dieser Gruppe wurde eine anhaltende Remission in 7 (53,8%) Fälle beobachtet, während ein lokoregionäres Rezidiv in 3 (23,1%) und ein Rezidiv mit Nachweis von Fernmetastasen in 3 (23,1%) im Verlauf entdeckt wurde. 6 Patienten (15%) erhielten OP + ChT +/- RT. Zweidrittel (4; 66,7%) zeigten eine anhaltende Remission, hingegen erlitten 2 (33,3%) ein lokoregionäres Rezidiv. Es wurden keine Fernmetastasen im Rezidiv beobachtet.

Die palliative Therapie war in 4/6 Patienten (66,7%) eine Chemotherapie. Bei 8 Patienten (17,4%) wurden bereits bei Erstdiagnose Metastasen entdeckt. Die entsprechende PFS und OS Kurven bezogen auf die Therapie sind unter Abbildung 17 dargestellt. Abbildung 18 zeigt die Rezidiv-Analyse bezogen auf die gewählte Therapiemodalität.





**Abbildung 17a (PFS) und 17b (OS)** bezogen auf die durchgeführten kurativen Therapien in der Subgruppe der Leiomyosarkome.

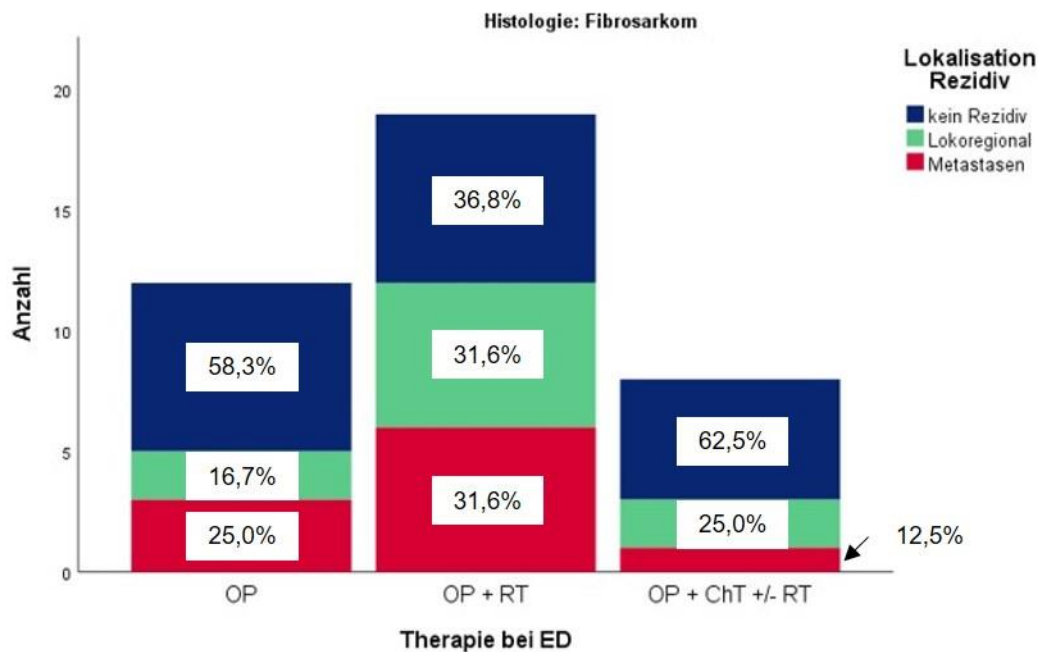


**Abbildung 18.** Anzahl der Rezidive bezogen auf die durchgeführten kurativen Therapien in der Subgruppe der Leiomyosarkome.

#### 4.3.2.3 Fibrosarkome (n=41)

Es wurden insgesamt 41 Fibrosarkome mit einer medianen Beobachtungszeit von 52,7 Monaten (5-178 Mo.) erfasst. Die Geschlechtsverteilung war gleichmäßig zwischen Männer (n=20; 48,8%) und Frauen (n=21; 51,2%). Das mediane Alter in dieser Gruppe war 60 Jahre

(24-92). Diese Sarkome traten am häufigsten in der Altersgruppe von 19-65 Jahren auf (n=22, 53,7%), wobei die Gruppe von 66-85 Jahren ebenfalls häufig vertreten war (n=17; 41,5%). Wir erkannten 3 Altersgipfeln: um das 40., das 60. und das 80. Lebensjahr. Die Mehrheit (n=34; 82,9%) der Tumore war an den Extremitäten lokalisiert. 39 (95,1%) Patienten wurden im Rahmen eines kurativen Konzeptes behandelt und 2 (4,9%) in primär palliativer Intention. Die häufigste kurative Behandlung war eine OP + RT in 19 Fällen (48,7%), gefolgt von der alleinigen Operation (n=12; 30,8%). Die Radiatio erfolgte postoperativ in 15/19 (78,9%) Patienten als Adjuvanz. 8 (20,5%) Patienten erhielten eine OP + ChT +/- RT. Beide Patienten, welche primär palliativ behandelt wurden erhielten eine Chemotherapie. Bei 3 Patienten (7,3%) wurden bereits bei Erstdiagnose Metastasen entdeckt. Abbildung 19 stellt die Anzahl der Rezidive bezogen auf die Therapie in dieser Subgruppe dar. In der Gruppe der alleinige OP wurden 7 (58,3%) anhaltende Remissionen beobachtet bei 2 (16,7%) lokoregionären Rezidiven und 3 (25,0%) metastasierten Erkrankungen im Rezidiv. In der Gruppe OP + RT wurden 7 (36,8%) Remissionen gesehen, während 6 (31,6%) Patienten ein lokoregionäres und weitere 6 (31,6%) ein metastasiertes Rezidiv zeigten. In der Gruppe der perioperative Chemotherapie +/- RT erreichten ca. Zweidrittel (6; 62,5%) der Patienten ein anhaltendes Ansprechen und es wurden 2 (25,0%) lokoregionäre Rezidive beobachtet. 1 (12,5%) Patient entwickelte ein Rezidiv mit Fernmetastasen. Die entsprechende PFS und OS Kurven bezogen auf die Therapie sind im Anhang (A9) dargestellt.

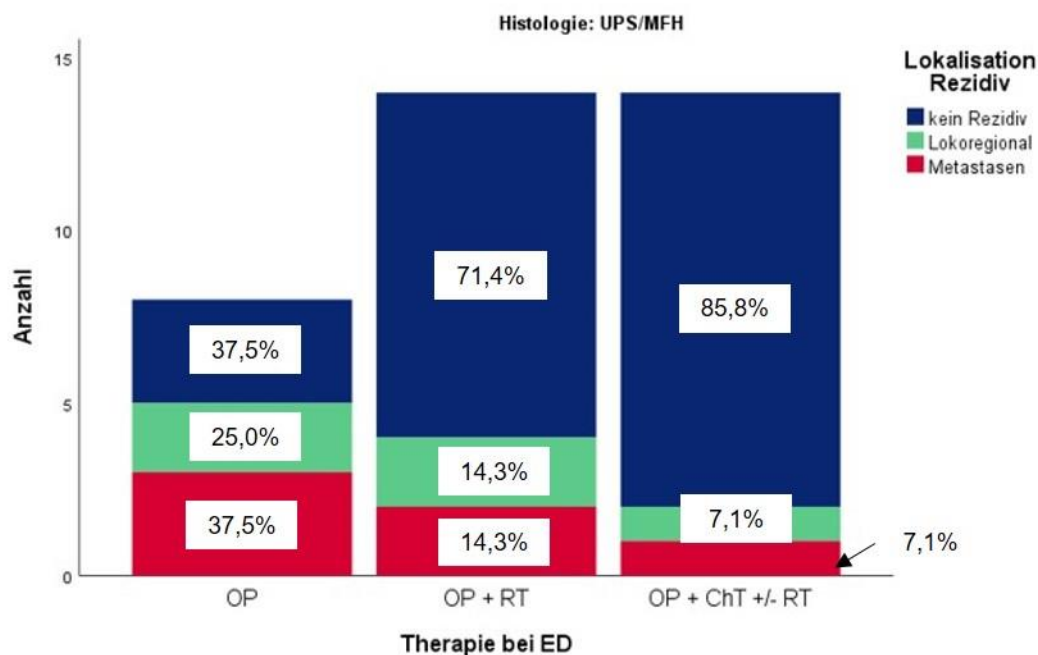


**Abbildung 19.** Anzahl der Rezidiven bezogen auf die durchgeführten kurativen Therapien in der Subgruppe der Fibrosarkome.

#### 4.3.2.4 Pleomorphe Sarkome (UPS/MFH) (n=40)

Es wurden insgesamt 40 UPS/MFH mit einer medianen Beobachtungszeit von 30,4 Monaten (2-1243 Mo.) erfasst. Die Geschlechtsverteilung war eher zum männlichen Geschlecht geneigt (n=26; 65%). Das mediane Alter betrug 63 Jahre (24-90). Diese Tumore waren mehrheitlich an den Extremitäten lokalisiert (n=27; 67,5%). 36 (90,0%) Patienten wurden im Rahmen eines kurativen Konzeptes behandelt und 4 (10,0%) mit palliativer Intention.

Eine alleinige chirurgische Resektion wurde in 8 (22,2%) Fällen unternommen. Bei 3 (37,5%) wurde eine anhaltende Remission beschrieben. 5 Patienten hatten ein Rezidiv: 2 Patienten (25,0%) lokoregionär und 3 (37,5%) mit Nachweis von Fernmetastasen. Die häufigste kurative Behandlung war multimodal: 14 (38,9%) Patienten erhielten eine OP + RT, meist adjuvant (11/14; 78,6%). 10 (71,4%) von diesen Patienten zeigten eine anhaltende Remission, unabhängig vom Zeitpunkt der Radiotherapie, 2 (14,3%) zeigten ein lokoregionäres und weitere 2 (14,3%) ein metastasiertes Rezidiv. Ebenfalls 14 (38,9%) Patienten erhielten eine kurativ intendierte OP + ChT +/- RT. In dieser Gruppe wurde ein komplettes und anhaltendes Ansprechen in 12 (85,8%) Patienten gesehen, während 2 Rezidiven beobachtet wurden: 1 (7,1%) lokoregionär und 1 (7,1%) mit Nachweis von Fernmetastasen. Die palliativen Therapien waren mannigfaltig. 20% der Patienten hatten Metastasen bereits bei Erstdiagnose. Abbildung 20 stellt die Anzahl der Rezidive bezogen auf die Therapie in dieser Subgruppe dar. Die entsprechende PFS und OS Kurven bezogen auf die Therapie sind im Anhang (A10) dargestellt.



**Abbildung 20.** Anzahl der Rezidive bezogen auf die durchgeführten kurativen Therapien in der Subgruppe der UPS/MFH.

#### 4.3.2.5 Angiosarkome (n=18)

Es wurden insgesamt 18 Angiosarkome mit einer medianen Beobachtungszeit von 28,2 Monaten (4-98 Mo.) erfasst. Die Geschlechtsverteilung war zum weiblichen Geschlecht geneigt (n=12/18; 66,7%). Das mediane Alter betrug 64 Jahre (38-86). Angiosarkome waren ubiquitär lokalisiert, am häufigsten jedoch im Thorax- (n=7; 38,9%) gefolgt von Abdominalbereich<sup>5</sup> (n=5; 27,8%). 8 Patienten (44,4%) hatten Metastasen bereits bei Erstdiagnose. 10 (55,6%) Patienten wurden kurativ behandelt, 8 (44,4%) in palliativer Intention. Bei den kurativen Behandlungen handelte es sich in 50% (5/10) um eine reine chirurgische Behandlung, bei den anderen 5 Fällen (50%) erfolgte die Behandlung in der Form einer OP + ChT +/- RT. In der Hälfte der palliativen Therapien (4/8, 50%) wurde eine Chemotherapie verabreicht. In 2 Fällen (25%) wurden Chemo- und Radiotherapie kombiniert. Ein Patient (12,5%) erhielt eine OP + ChT +/- RT trotz palliativen Therapiekonzepts und ein weiterer Patient (12,5%) wurde primär mit einer „BSC“ Strategie behandelt.

#### 4.3.2.6 Synovialsarkome (n=16)

Es wurden insgesamt 16 Synovialsarkome mit einer medianen Beobachtungszeit von 60,2 Monaten (2-223 Mo.) erfasst. Die Geschlechtsverteilung war zum männlichen Geschlecht geneigt (n=11/16; 68,8%). Das mediane Alter betrug in dieser Gruppe 45,5 Jahre (16-82). Diese Tumore waren fast ausschließlich in den Extremitäten lokalisiert (n=14/16; 87,5%). Nur 2 (12,5 %) Patienten hatten Metastasen bereits bei Erstdiagnose. In 15/16 (93,8%) erfolgte die Behandlung primär in kurativer Absicht. Die häufigste kurative Behandlung bestand in einer additiven Chemotherapie nach der Operation (6/15, 40%), gefolgt von OP + RT in 4 Fälle (26,7%) und OP in weitere 4 Fälle (26,7%). Ein kurativ behandelte Patient (6,7%) wurde nicht operiert, sondern mit ChT + RT behandelt. Der einzige primär palliativ behandelte Patient (1/1, 100%) wurde ebenfalls nicht operiert, sondern mit ChT + RT behandelt.

### 4.3 Riesenzelltumore (n = 42)

Wir fanden einen beträchtlichen Anteil von Riesenzelltumoren in der Gesamtkohorte; Insgesamt 42 Fälle (9,4% der Gesamtkohorte), 19 ossäre und 23 mesenchymale (sogenannte tenosynoviale RZT). Insgesamt hatten sie das beste PFS und OS bei einer Beobachtungszeit von 28,7 Monaten (0,0-308,0 Mo.). Die Therapie bestand in nahezu alle Fälle aus der chirurgischen Exzision.

#### 4.3.1 Riesenzelltumore des Knochens (n=19)

---

<sup>5</sup> In der Lokalisationen Abdomen und Thorax sind sowohl viszeral, retroperitoneal oder auch vaskulär entstandene Tumoren umfasst

Es wurden insgesamt 19 Riesenzelltumore des Knochens mit einer medianen Beobachtungszeit von 44,4 Monaten (3,0-118,0 Mo.) erfasst. Die Verteilung war gleichmäßig zwischen beide Geschlechter (männlich n=9; 47,4% / weiblich n=10; 52,6%). 12 (63,2%) Fälle waren an den Extremitäten und 7 (36,8%) im Achsenskelett lokalisiert. Die Gruppe der 19-65-Jährigen war am häufigsten repräsentiert (n=16; 84,2%). Die Behandlung erfolgte immer kurativ intendiert (100%). 18 Patienten (94,7%) erhielten eine alleinige chirurgische Sanierung. In einem Fall (5,3%) erfolgte eine adjuvante Radiotherapie und in einem anderen Fall (5,3%) wurde eine perioperative Chemotherapie empfohlen. Ein Patient (5,3%) erhielt Denosumab als einzige therapeutische Maßnahme. Erwartungsgemäß wurde das Vorhandensein von Metastasen in keinem Fall beschrieben (0%).

#### 4.3.2 Tenosynoviale Riesenzelltumore (n=23)

Wir dokumentierten insgesamt 23 TS-RZT mit einer medianen Beobachtungszeit von 28,2 Monaten (0-308 Mo.). Die Geschlechtsverteilung war eher zum weiblichen Geschlecht geneigt (n=16; 69,6%). Die Altersverteilung zeigte ein statistisch normales Verteilungsmuster, fast alle Patienten (n=21; 91,3%) waren zwischen 19-65 Jahre alt. Alle (100%) dieser Tumore traten in den Extremitäten auf. Alle Patienten wurden kurativ behandelt. Die Behandlung bestand in einer alleinigen chirurgischen Resektion in 91,3% der Fälle. In unsere Kohorte dokumentierten wir einen einzigen Fall, welcher eine adjuvante Radiatio erhielt. Ein Patient (4,3%) erhielt keine Therapie. Keiner der 23 Patienten hatte Metastasen bei Erstdiagnose.

#### 4.4 Weitere Entitäten (n=80)

Anderen Entitäten waren in unserer Kohorte in kleinerer Anzahl vertreten: 10 Rhabdomyosarkome, 10 Desmoidtumore und 60 „andere“, u.a. GIST, periphere Nervenscheidentumore, Dermatofibrosarcoma protuberans und solitäre fibröse Tumore / Hämangioperizytome. Eine ausführliche Auflistung ist im Anhang aufgeführt.

## **5. Diskussion**

In der hier präsentierten Arbeit haben wir die Daten aller seit 2016 in der UCT-Ambulanz behandelten Sarkompatienten erfasst und dokumentiert. Hierfür wurden von allen Patienten Arztbriefe, Tumorboardprotokolle, OP- und Pathologieberichte systematisch ausgewertet. Aufgrund des methodischen Vorgehens hat unsere Kohorte spezifische Eigenheiten. So sind etliche Sarkomtypen in unserer Kohorte unterrepräsentiert, beispielweise primär retroperitoneal lokalisierte Weichteiltumore. So ist z.B. die Frequenz an Leiomyosarkomen etwas niedriger als die in der Literatur berichtetet (ca. 10 % vs. 20%) (26). Die ungleichmäßige Verteilung der Lokalisation zu Gunsten der Extremitäten und die niedrige Frequenz von abdominellen Tumoren lässt sich dadurch erklären, dass die Mehrheit der lokalisierten retroperitonealen Sarkome primär in unserer chirurgischen Abteilung behandelt werden. Dies ist an sich keine Besonderheit unseres Klinikums: so wurden z.B. auch in der Publikation von Ogura et al. die Subgruppe von uterinen Leiomyosarkomen und retroperitonealen Sarkomen unverhältnismäßig wenig dokumentiert (49). Diese Beobachtung legt aber nahe, eine einheitliche Registerlösung zu implementieren.

### **5.1 Daten zu der Gesamtkohorte (n=445)**

Unsere sozio-demographischen Daten spiegeln ansonsten die Ergebnisse von anderen Kollegen wider. In der bereits zitierten Studie von Saltus et al (54) verteilten sich die Sarkomdiagnosen gleichmäßig auf Männer und Frauen; das mediane Alter lag bei 65 Jahren, und 26 % der Patienten waren 75 Jahre oder älter. Insgesamt waren die häufigsten histologischen Kategorien das Leiomyosarkom (19%), Liposarkom (16%), Sarkom nicht anderweitig spezifiziert (NOS) (14%), fibroblastisch/myofibroblastisch Sarkom (12%), fibrohistiozytäres Sarkom (10%) und Tumore unklarer Differenzierung (9%). Die Häufigkeiten waren anderen Registern sehr ähnlich. Die häufigsten anatomischen Lokalisationen des Primärtumors waren die untere Extremität (20%), Rumpf (15%), Kopf oder Hals (12%), Sonstiges (11%) und obere Extremitäten (8%), alle andere Lokalisationen machten 36% aus. Die Verteilung zwischen Weichteil- und Knochentumore war ebenfalls konsistent mit den anderweitig publizierten Inzidenzen, wobei diese grobe Unterteilung selten miteinander verglichen wird und eher als zwei separate Entitätsgruppen analysiert werden. Daher werden auch separate Leitlinien für jede Gruppe durch die verschiedenen Fachgesellschaften erstellt (7,17).

Wie erwartet beobachteten wir einen signifikanten Überlebensunterschied zwischen Patienten, welche kurativ behandelt wurden im Vgl. zu Patienten, welche im Rahmen einer palliativen Therapie behandelt wurden. Die Angabe der Therapiekonzepte bezieht sich entweder auf die erste Behandlung die, nach Vorstellung in unserer Sprechstunde und nach Diskussion in unserem Tumorboard, angeboten wurde oder auf die erste dokumentierte Behandlung, falls

der Patient in einem externen Klinikum oder im Ausland diagnostiziert und primär behandelt wurde. In dieser Kohorte liegt eine eher ungleichmäßige Verteilung in Bezug auf kurative und palliative Therapieintention zugunsten der kurativen Ansätze vor. Einige der Patienten erlitten im Verlauf ein inoperables Rezidiv der Erkrankung und wurden in weiteren Verlauf mit einer palliativen Systemtherapie behandelt.

Die Präsenz von Metastasen bei Erstdiagnose in unserer Kohorte war prognostisch relevant und ist in Einklang mit der gegenwärtigen Literatur (55). Ein erhebliches Problem stellte jedoch die mangelhafte Dokumentation der TNM-Klassifikation sowie der Stadien-Einteilung und bei einigen Entitäten des Malignitätsgrads nach FNCLCC dar. Wir fanden bei ca. der Hälfte der Patienten keine Angaben zu diesen wichtigen Parametern. In anderen nationalen Krebsregistern liegt der Anteil von nicht dokumentierten Daten zu Tumorgöße oder Stadium bei bis zu 80%. Auch die Diagnose wird erstaunlicherweise häufig nicht korrekt dokumentiert. Im NETSARC-Register hatten 11.239 von 47.023 Patienten rückblickend tatsächlich gar keine Sarkomdiagnose, sondern waren gutartige Tumore, wie Lipome, oder Karzinome und Lymphome (50).

Diese Gesamtkohorte von 445 Patienten repräsentiert ein sehr buntes Kollektiv verschiedener Tumoren mit diverser Biologie, weshalb wir die Kohorte für die weitere Analyse Subgruppen unterteilten.

#### 5.1.1 Kurative Therapien (n=407)

Die vollständige chirurgische Entfernung eines Sarkoms stellt nach wie vor den Eckstein einer kurativen Behandlung dar. Bei der Resektion muss der Operateur einen ausreichenden Sicherheitsabstand zu tumorfreiem Gewebe anstreben. Je nach Malignitätsgrad und oder Größe eines Tumors ist eine additive Maßnahme im Sinne einer Radio u/o Chemotherapie in das Behandlungskonzept zu integrieren. Sarkompatienten der Universitätsmedizin Mainz wurden weitgehend nach diesem Konzept behandelt. Unsere Daten sind konsistent mit diesem Konzept. So wurde die Mehrheit der Patienten operiert und bei den größeren und aggressiveren Tumoren wurden weiteren Maßnahmen getroffen. Eine vollständige Analyse der Faktoren, welche zu der Entscheidung für eine Radio- oder Chemotherapie geführt haben, ist für die Gesamtkohorte nicht sinnvoll, denn in diesen „bunten Strauß“ sind Tumoren umfasst, die eine sehr divergente Biologie haben und unterschiedlich behandelt werden. Interessant ist es, dass 36 Patienten (8,8%) einer kurativen Behandlung angeboten bekommen haben, obwohl sie Metastasen bereits bei Erstdiagnose hatten. Es handelte sich in diesen Fällen v.a. um isolierte, kleinere Metastasen, fast immer in der Peripherie der Lungen lokalisiert. Diese Patienten haben nach Resektion aller Tumorherde eine sekundäre Chance auf Heilung.

### 5.1.2 Palliative Therapien (n=38)

Wenn eine Therapie in kurativer Absicht nicht angeboten werden kann, spricht man von einer palliativen Therapie. Die Gründe warum keine Heilungsmöglichkeit besteht, können sehr unterschiedlich sein. Zum Beispiel, falls ein Tumor zu groß für eine komplette Resektion ist, anatomisch sehr ungünstig liegt oder bereits in mehreren Körperteilen gestreut hat, ist die Chance auf eine vollständige Heilung meist nicht umsetzbar. Es ist auch der Fall, wenn die kurative Option (i.e. OP) sehr mutilierend erscheint oder mit erheblichen funktionellen Folgen zu rechnen ist. In diesen Fällen wird eine Symptom-orientierte Behandlung (i.e. palliativ) empfohlen. Erwartungsgemäß hatten in unsere Studie etwas mehr als 75% der Patienten, welche palliativ behandelt wurden, bereits Metastasen bei Erstdiagnose. Das Ziel dieser Behandlung ist dann eine Verlängerung des Überlebens durch Stabilisierung des Tumorwachstums bei geringstmöglichen Nebenwirkungen. Klassischerweise besteht diese Therapie aus einer Chemotherapie. In unserer Kohorte spiegelt sich dieses Konzept wider.

Es fällt auf, dass sehr wenige Patienten primär als „palliativ“ eingestuft wurden. Wir haben bereits erklärt, dass sich die dichotomische Teilung der Therapieziele auf die Art der primär empfohlenen Behandlung bezog. Eine mögliche Erklärung dafür könnte eine „Selektion“ von Patienten sein, welche an einem großem Zentrum mit Indikation zur Operation vorgestellt werden, während Patienten mit palliativer Therapiesituation häufig bei niedergelassenen Kollegen behandelt werden. Dieses Vorgehen würde aber dem allgemein konsentierten Konzept einer Zentrumsbehandlung von Sarkompatienten widersprechen.

### 5.1.3 Daten zur Referenzpathologie

Wie bereits erwähnt setzt die histopathologische Diagnose von Sarkomen spezielle Kenntnisse und technische Ausstattungen voraus, die nicht in jeder Klinik oder jedem Institut verfügbar sind. Aufgrund der Seltenheit der Sarkomsubtypen ist es sinnvoll, die Diagnose in pathologischen Instituten mit bewährter diagnostischer und klinischer Erfahrung, sogenannten Referenzzentren, bestätigen zu lassen. Diese Praxis hat sich in den letzten Jahren bewährt und wird weltweit durchgeführt, allerdings nicht immer einheitlich. In unseren Quelldaten fanden wir insbesondere bei den Patienten, welche initial extern diagnostiziert oder behandelt wurden, wenig Hinweise auf die Durchführung einer Referenzpathologie.

Die Aussage durch den Pathologen zur Malignitätseinstufung ist jedoch bedeutsam, weil sie entscheidende Hinweise für das Auftreten einer Metastasierung liefert. Wie bereits erwähnt, wird in Europa am häufigsten als Einstufungsschema das System nach FNCLCC angewendet; dieses stellt bei ca. 90% der WTS einen unabhängigen prädiktiven Faktor für die Entstehung von Metastasen dar (19).

In der Mainzer Kohorte wurde eine Referenzpathologie in 24,1% der kurativ behandelten Fälle angefordert. Ob diese eine Befundänderung ergab, ließ sich aus der Dokumentation nicht

immer nachvollziehen und wurde nicht systematisch in unserem Register erfasst. Im Gegensatz dazu wurde eine Referenzpathologie lediglich in 5,9% der extern diagnostizierte Fällen veranlasst. Die Daten für die palliativen Behandlungen waren sehr ähnlich (21,0% in Mainz Vs. 5,3% Extern). Unsere Daten zeigen somit, dass die Durchführung einer Referenzpathologie nicht etabliert ist, es hat aber den Anschein, dass das Hinzuziehen eines Referenzpathologen zuletzt zugenommen hat. Wann eine Referenzpathologie zwingend durchgeführt werden soll, ist unseres Wissens in Deutschland nicht bindend geregelt, wird jedoch von nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen. Ein sehr gutes Beispiel findet man in Frankreich. Dort ist seit 2010 eine Referenzpathologie bei allen neu diagnostizierten Sarkomen vorgeschrieben (50). Eine der größten Herausforderungen stellte die morphologische Klassifikation der Tumoren dar: die korrekte und spezifische Einordnung hängt von der Erfahrung des zuständigen Pathologen ab. Bei seltenen Krebsarten, wie den Sarkomen, ist diese Einordnung selbst für Experten aus den Referenzzentren oft nicht leicht. Hierzu ein Beispiel aus unserer Kohorte: Ein junger Patient wurde initial 2018 mit einem lokalisierten Fibrosarkom diagnostiziert. Die Referenzpathologie bestätigte diese Diagnose. Er wurde operiert und adjuvant bestrahlt. In 2019 kam es zum Auftreten eines multifokalen Rezidivs. Eine erneute Biopsie sowie eine erneute Referenzpathologie wurden durchgeführt und die Diagnose wurde zu einem Osteosarkom geändert. Der Patient wurde dann leitliniengemäß behandelt und ist seit ca. 9 Monaten Rezidiv-frei (01/2022).

Eine Re-Klassifikation von Tumoren, wie in dem beschriebenen Beispiel, findet nicht nur auf die mikroskopischer, morphologischer Ebene statt; die Entwicklung der Wissenschaft und Technik hat die Verfügbarkeit neuer diagnostischer Verfahren ermöglicht. Es ist aus anderen Studien bekannt, dass die Anwendung von molekulargenetischer Methoden die diagnostische Genauigkeit verbessert. Die molekulare Testung kann die Diagnose in bis zu 14% der Fälle modifizieren (56,57). Manche Sarkome sind auf genetischer Ebene durch bestimmte Translokationen charakterisiert, wie oben bereits dargestellt (18). Ein Beispiel dieses Phänomens stellte ein junger Patient dar, welcher initial als einer lokalisierten Langerhanszell-Histiozytose eingestuft wurde. Nach mehrfachen frustranen lokalen Behandlungen, wurde aus einer erneuten Referenzpathologie mit Fusionsanalyse die Diagnose eines Tumors der EWING-Familie gestellt. Der Patient wurde dann nach einem EWING-konformen Protokoll behandelt.

Beide Fälle waren initial in unserem Datensatz mit der „falschen Diagnose“ geführt und im Verlauf neu kodiert, da die Diagnoseänderung während der Laufzeit dieser Arbeit stattgefunden hat. Nach unserem Kenntnisstand werden solche Beobachtungen in den großen Datenbanken in der Regel nicht berücksichtigt. Dies führt dazu, dass die Patienten 2 Mal registriert werden, bei der Seltenheit einzelner Entitäten kann dies durchaus in großen Datenbanken zu Fehlinterpretationen führen.

#### 5.1.4 Daten zum Resektionsstatus

Wir haben schon erwähnt, dass die chirurgische Entfernung des Tumors der Eckpfeiler der Behandlung der Sarkome darstellt. Konsequenterweise erwarteten wir auch einen hohen Anteil operierter Patienten in unserem Datensatz. In dieser Auswertung spielte das Ziel der Therapie primär keine Rolle, wobei die durchgeführten Therapien jedoch nahezu ausschließlich in kurativer Absicht durchgeführt wurden (99,7%). Die Rate von R0 Resektionen ist in Mainz 70% ist besser als in der publizierten Literatur (58,59). Allerdings sind publizierte Daten mit unseren Daten aufgrund der Heterogenität innerhalb der Entitäten nicht direkt vergleichbar. Dass die R0-Resektionsrate bei den extern operierten Patienten deutlich geringer ist, könnte sich durch die größere Expertise der Operateure in Mainz als Zentrum erklären, jedoch spielt hier auch die mangelhafte Datenlage eine Rolle (keine Angaben in 42,9% Fälle in Mainz Vs. 16,4% Extern). In einer interessanten Arbeit analysierten Blay et al. die Daten von mehr als 30.000 Patienten und mehr als 150 verschiedene histologischen Subtypen aus dem bereits zitierten NETSARC Database. Sie fanden u.a. dass die Rate von R0 Resektionen fast doppelt so hoch war, wenn die primäre Resektion in einem Referenzzentrum erfolgte (56,7% Vs 29,5%)(58). Bonvalot et al. fanden ähnliche Unterschiede in einer Subkohorte des gleichen Datensatzes als sie die operierten retroperitonealen Sarkome analysierten (R0 Rate 41,9% Vs 12,3% zugunsten primärer Resektion in einem Referenzzentrum)(59).

Im Gegensatz zur Dokumentation von anderen Erkrankungen, stellt die Variabilität der Sarkome einen hohen diagnostischen Aufwand dar, zum Teil ist dies auch technisch bedingt. Zum Beispiel kann nach einer OP die Proben fragmentiert in der Pathologie ankommen, so dass eine Aussage zur Resektionsränder kaum oder gar nicht möglich ist. Oft stellen sich die Patienten in der Sprechstunde mit einem bereits langen und komplexen Krankheitsverlauf oder erst sehr spät nach Vorliegen der finalen Referenzpathologie vor. Die sogenannte Whoops!-OP sind ebenfalls keine Seltenheit. So bezeichnet man eine OP in der geplant war, eine „Vorwölbung“ oder benigne Neubildung zu entfernen. Überraschenderweise (daher den Begriff „Whoops“) wird dann aber eine maligne Raumforderung im OP-Präparat diagnostiziert. Die Interpretation der Befunde und die Festlegung des Behandlungskonzepts sollten deshalb immer nach Diskussion in einem interdisziplinären Tumorboard erfolgen.

Wir dokumentierten einen Fall, wo trotz einer palliativen Therapiesituation operiert wurde. Es handelte sich hierbei um einen 55-jährigen Mann mit einem kardial lokalisierten Angiosarkom. Nach der OP erfolgte eine palliative Chemotherapie. Leider entwickelte der Patient binnen 3 Monaten und unter der 1. Linie ein multifokales Rezidiv und starb nach mehreren Therapielinien 20 Monaten später.

## 5.2 Daten zu den Knochentumoren (n=87)

In unserer Datenbank zeigt sich eine ähnliche Häufigkeit und histologische Verteilung wie publizierten Studien (60). Die Überlebensdaten zeigen die intrinsische Aggressivität dieser Tumoren. Mit Abstand überlebten am meisten die Patienten mit GCTB, was zu erwarten war denn es in der Natur diese Tumoren liegt: sie tendieren selten zu einem aggressiveren Verlauf in Gegensatz zu anderen Arten von Knochentumoren wie zum Beispiel die klassischen Osteosarkome. Allerdings hatten diese Tumore die kürzeste Nachbeobachtungszeit, was aus unserer Sicht an einer nicht systematischen Nachsorgestrategie liegen kann.

### 5.2.1.(klassische) Osteosarkome

Die Prädisposition der Osteosarkome für die Röhrenknochen und der bi-modale Inzidenzgipfel spiegelte sich in unseren Daten wider. Interessanterweise fanden wir, dass nur ca. 70% der Patienten primär leitliniengemäß mit perioperativer Chemotherapie behandelt wurden (EURBOSS oder EURAMOS, je nach Alter). Wir fanden zudem eine erhebliche Differenz im Überleben zwischen den jüngeren und älteren Osteosarkom Patienten. Diese Daten sind nicht konsistent mit der publizierten Literatur: in kürzlich publizierten Daten berichten Ferrari et al. von sehr ähnlichen 5-Jahren Überlebensraten von Patienten, die nach EUROBOSS (>40 J) behandelt wurden, im Vergleich zu jüngeren Patienten (5- Jahres Überlebensrate von 66% Vs. 71%) (61,62). Die Erklärung ist multifaktoriell, zum einen könnte es an den 2016-2019 noch fehlenden Referenzstrukturen liegen, einige Patienten wurden mit einem gewissen zeitlichen Verzug am Zentrum vorgestellt. Im Gegenteil zu der publizierten Literatur fanden wir auch keinen Überlebensunterschied bei den Patienten, welche nach einer OP einen besseren Remissionsgrad erreicht haben (Anzahl der noch vitalen Zellen nach Chemotherapie im OP-Präparat). Dies lässt sich mit einer geringen Fallzahl in unserer Kohorte erklären, z.T. wurde der Remissionsstatus auch nicht erfasst. In der Gesamtkohorte der Osteosarkome wurden bei 4/25 Patienten Metastasen entdeckt. Der Nachweis von Metastasen trug nicht zu einem schlechteren Überleben bei. Auch hier sind die Daten aufgrund der geringen Fallzahl mit Vorsicht zu interpretieren. Zudem berichteten wir von Patienten, welche nur operiert oder mit Chemotherapie behandelt wurden, was beides nicht den Leitlinien entspricht. In den Fällen der operierten Patienten handelte es sich um ein sehr heterogenes Kollektiv. Diese Patienten wurden meist zunächst in externen Kliniken behandelt, es gibt i.d.R. keine Angabe zur Referenzpathologie. Die Daten zum Resektionsstatus fehlen in allen Fällen. Ein Patient erlitt ein Frührezidiv und ist nach mehreren palliativen Therapielinien verstorben. In diesem Fall wurde eine teils chondroblastische Differenzierung beschrieben, der Primärbefall im Thoraxrumpf lokalisiert. Bei einem anderen Fall konnte eine komplette Remission über >5 Jahre dokumentiert werden. Es gibt 2 Patienten welche eine Bestrahlung erhalten haben. In

einem Fall handelt es sich um den berichteten Fall, welcher initial als Fibrosarkom eingestuft wurde. In diesem Fall bestand die Primärbehandlung in der chirurgischen Entfernung und einer adjuvanten Radiotherapie. Erst im Rezidiv wurde die Diagnose in ein Osteosarkom revidiert und die richtige Behandlung mit perioperativer Polychemotherapie angeboten. Ein weiterer anekdotischer Fall wurde initial im Ausland (Krisengebiet) lediglich mit Chemotherapie behandelt (Carboplatin und Etoposid), ohne Erfolg. Einen weiteren interessanten Fall stellte ein junges Mädchen dar, die ein Osteosarkom sekundär nach einer Behandlung für ein Retinoblastom im Kindesalter entwickelte. Die Behandlung erfolgte fachgerecht mit einem multimodalen Konzept inkl. Polychemotherapie.

11 Patienten erlitten einen Rückfall der Erkrankung nach Erstlinientherapie. Diese Rezidive waren überwiegend lokal u/o pulmonal lokalisiert, was der Natur der Erkrankung entspricht (63). Die Behandlung von OSen wird prinzipiell durch die anatomische Lage und das Vorhandensein von Metastasen bei ED bestimmt. Bei ungefähr 15% der Patienten sind bereits im konventionellen Röntgenbild Lungenmetastasen zu erkennen. Metastasen können auch in Knochen und seltener in Lymphknoten auftreten. Goldstandard ist eine vollständige chirurgische Resektion aller nachweisbaren Tumorherde sowie eine Kombinationschemotherapie. Die Chemotherapie-Schemata sollten mehrere oder alle der folgenden vier Medikamente beinhalten: Doxorubicin, hochdosiertes Methotrexat mit sog. Leukovorin-„Rescue“, Cisplatin und Ifosfamid. Eine neo- und adjuvante Polychemotherapie ist zu bevorzugen, da sie die Operabilität verbessern kann und ggf. die Vorbereitung einer geeigneten Prothese für den einzelnen Patienten ermöglicht. Die Wahl des aufgeschobenen definitiven chirurgischen Verfahrens sollte die anatomische Lage des Primärtumors, seine Beziehung zu benachbarten Strukturen, (wie Gefäße und Nerven), Alter und Wachstumspotential des Patienten (v.a. bei Kindern und Jugendlichen) berücksichtigen (8).

### 5.2.2.Ewing-Tumore

Erwartungsgemäß war die Mehrzahl von Patienten mit Ewing-Tumoren bei ED unter 30 Jahre. Aus der Literatur ist bekannt, dass die 5-Jahres-Gesamtüberlebenszeit bei lokalisierter Erkrankung derzeit bei etwa 75% liegt, während sie bei metastasierten Patienten auf ca. 30% sinkt. In unserer Patientengruppe spielten vor allem das Alter und das Vorhandensein von Metastasen eine bedeutsame Rolle in der Überlebensprognose, konsistent mit der publizierten Literatur (16). Ebenfalls aus der Literatur ist bekannt, dass auch das gesamte Tumolvolumen von Bedeutung ist, diese Daten wurden in unserem Datensatz nicht erfasst, da sich Angaben hierzu aus der vorhandenen Dokumentation nicht eruieren ließen. In Zukunft soll es für weitere Analysen systematisch erfasst werden. Die Behandlung dieser Tumoren erfolgt ebenfalls in einem multimodalen Konzept, wo die chirurgische Resektion des Primärtumors das Hauptziel ist (60). Die Behandlung in unserem Zentrum erfolgte analog der EWING 2008-Studie mit

Polychemotherapie, chirurgische Resektion und ggf. Radiatio. In der Kohorte fanden wir interessante Einzelfälle. 3 Patienten hatten einen extraskelletalen Befall bei Vorstellung. Die Prognose des extraskelletalen ES ist nach wie vor schlecht; unter multimodaler Therapie (d.h. chirurgische Resektion und/oder Strahlentherapie und Chemotherapie) hat sich allerdings das Langzeitüberleben von weniger als 10% auf etwa 30 bis 40% erhöht. Ein besonders interessanter Fall war die Diagnose eines extraskelletalen PNET-Tumors bei einem 26-jährigen Patienten mit primär intrakraniellenm Befall. Der Patient wurde chirurgisch versorgt, dann adjuvant mit einer Polychemotherapie behandelt und befindet sich erfreulicherweise seit mehr als 2 Jahren in der tumorfreien Nachsorge. Ein weiterer Patient erhielt seine Therapie ganz oder teilweise in einem anderen Klinikum. Lediglich ein Patient wurde primär operiert. Die Vorbehandlungen erfolgten in einem auswärtigen Krankenhaus. Die Patientin wurde in metastasierter Situation nach insgesamt 4 Therapielinien vorstellig.

### 5.2.3 Chondrosarkome

Unsere sozio-demographischen Daten zu Chondrosarkomen korrelieren mit den Beschreibungen in der Fachliteratur. Die überwiegende Mehrheit (mehr als 90%) der Chondrosarkome (ungefähr 90%) sind niedrig- bis mittelgradig differenzierte Tumore (Grad 1 oder 2), die ein indolentes Wachstumsverhalten und ein geringes Metastasierungspotenzial aufweisen (64). Ein Rezidiv oder der Nachweis von Metastasen bei Erstdiagnose ist mit einer schlechten Prognose assoziiert, da Chondrosarkome in der Regel sowohl strahlen- als auch chemotherapieresistent sind. Dies ist eine Folge der zugrundeliegenden Tumorbiologie: schlechte Vaskularisierung, langsame Teilungsrates und hyaline knorpelige Matrix, die den Zugang von Medikamenten zu den Tumorzellen verhindert. Dies betrifft ca. 5-10% der Chondrosarkome, die einen histologischen Grad 3 aufweisen. Was die Behandlung betrifft bleibt die chirurgische Resektion mit oder ohne Strahlentherapie der Eckpfeiler der Therapie. In dieser Subgruppe konnten wir einige interessante Fälle beobachten. Ein Patient stellte sich initial im metastasierten Stadium vor, es wurde daher auf eine primäre chirurgische Behandlung verzichtet. Es handelte sich um einen 49-jährigen, männlichen Patienten mit ausgedehnter osteolytischer Metastasierung des Chondrosarkoms bei ED. Der Patient wurde initial mit Chemotherapie und Bestrahlung, danach mit dem Tyrosin-Kinase-Inhibitor Sunitinib behandelt. Die Umsetzung neuer biologischer Erkenntnisse in der therapeutischen Anwendung deutet darauf hin, dass verbesserte Behandlungen für Patienten mit Chondrosarkomen, für die eine chirurgische Behandlung allein nicht ausreicht, bald zur Routine werden könnten. Die Identifizierung von *IDH1*- und *IDH2*-Mutationen beim Chondrosarkom hat dazu geführt, dass diese mit neuen, spezifisch entwickelten Wirkstoffen gezielt behandelt werden, obwohl die Wirksamkeit und die zukünftige Rolle solcher Wirkstoffe noch unklar sind (9). Ein weiterer Patient aus unserer Kohorte erhielt bei großer Tumorlast

bereits von Anfang an eine perioperative Chemotherapie und erlitt leider binnen 8 Monate nach Beginn der Behandlung ein multifokales Rezidiv. In diesem Fall wurde im Rahmen einer individuellen Fallentscheidung einer Immuntherapie mit Pembrolizumab versucht (65). Dieser Patient trug auch eine *IDH*-Mutation. Bei Abschluss der Datenerfassung für diese Arbeit war eine gezielte Therapie mit einem *IDH*-Inhibitor im Gespräch.

#### 5.2.4 Chordome

Bei einem Patienten erfolgte eine in sano Resektion, der Patient ist bis heute rezidivfrei. Im zweiten Fall handelte es sich um einen multipel vorbehandelten Patienten, der nach initialer OP in 2013 multiple Rezidive erlitten hat und nach insgesamt 4 Therapielinien das Therapiekonzept auf eine bestmögliche symptomatische Behandlung begrenzt wurde.

#### 5.2.4 Riesenzelltumoren des Knochens

Die ausführliche Diskussion dieser Gruppe ist unter 5.4. zu finden.

#### 5.3 Daten zu den Weichteiltumoren (n=358)

Die Gruppe der Weichteiltumore beinhaltet eine bunte Mischung aus verschiedenen Entitäten. Das Verteilungsmuster entsprach den beschriebenen Literaturangaben (66). Die hier präsentierten Überlebensdaten spiegeln ebenfalls das bekannte biologische Verhalten der verschiedenen Entitäten, sowie deren üblichen Verlauf wider. In Abbildung 10 sind die TS-RZT unter dem Begriff „Andere“ erfasst. Diese Kategorie hat eine der schlechtesten Prognosen, jedoch, wenn man die TS-RZT allein analysieren würde, hätten sie das beste und längste Überleben unter den WTS. Sie wurden deshalb in der Analyse der kurativen Therapien ausgeschlossen, um ein Selektionsbias zu meiden. Die besten Überlebensdaten in unserer Arbeit zeigen sich für die häufigste Weichteilsarkome: die Lipo- und Leiomyosarkome. Für diese Sarkome, wie bereits erwähnt, gibt es in der Literatur am meisten Daten. Für unsere Kohorte ist anzumerken, dass die uterinen Leiomyosarkome, vor allem die lokalisierten und lokal fortgeschritten, deutlich unterrepräsentiert sind. Dass Patienten mit Angiosarkomen die schlechteste Prognose zeigten, betont nur die äußerst aggressive Natur dieser Tumoren und die medizinische Herausforderung in der Behandlung (67).

#### 5.3.1 Palliative Vs. kurative Therapien in der Kohorte der WTS (n=335)

Fast alle Therapien wurden in Mainz initial in kurativer Absicht unternommen. Dementsprechend ist die Anzahl der chirurgischen Behandlungen sehr hoch in Bezug auf die Systemtherapie. Aufgrund verschiedener Faktoren wie Malignitätsgrad und Größe des Tumors sind in der Regel bi- oder trimodale Therapien nötig. Wir analysierten die Faktoren, die zu der Entscheidung für die eine oder andere Art von Therapie führten.

Eine Vielzahl der Patienten wurde operiert, dabei handelte es sich überwiegend um kleinere Tumoren (T1-T2) unterschiedlichen Malignitätsgrads. Die Tumoren der Patienten, welche auch bestrahlt wurden hatten ähnliche Charakteristika, wobei sie im Vergleich zum rein operativen Vorgehen etwas größer und maligner waren. Letztlich konnte man erkennen, dass die Entscheidung für eine additive Chemotherapie im Wesentlichen auf dem Malignitätsgrad basierte. Die Gruppe der Patienten, welche OP + RT bekommen haben, ließ sich weiter nach dem Zeitpunkt der durchgeführten Bestrahlung unterteilen. Hier stachen 2 Merkmale besonders heraus: 1. die überwiegende Mehrheit wurde adjuvant bestrahlt, also nach dem chirurgischen Angriff und 2. die Tumore welche neo-adjuvant behandelt wurden, also vor dem chirurgischen Angriff, waren in der Regel größer und aggressiver.

In der durchgeführten Gesamt- und progressionsfreies Überlebensanalyse fiel auf, dass weder Grading noch Tumorgöße entscheidend für die Prognose waren, viel mehr für die Entscheidung für eine Therapiemodalität, wie oben diskutiert. Hingegen war das initiale klinische Stadium prognostisch. Die Daten zeigen auch, dass durch Intensivierung der Therapie bei zunehmender Malignität der Überlebensnachteil für diese Patientengruppe ausgeglichen werden kann.

Die Auswertung der Daten wurde durch eine lückenhafte Dokumentation in den Quellen erschwert. Bei einer erheblichen Anzahl der Patienten konnten keine Angaben zu den untersuchten Parametern (Größe, Malignitätsgrad, Stadium) erhoben werden. Die Bedeutung dieser fehlenden Daten haben wir in 5.1.3 ausgiebig diskutiert.

#### 5.3.1.2 Palliative Therapien in der Kohorte der WTS

Die palliativen Therapien in dieser Gruppe bestanden in der Mainzer Kohorte erwartungsgemäß am häufigsten aus Chemotherapie, in der Regel ein Anthrazyklin, wobei einigen Patienten auch eine reine Palliation direkt nach Diagnosestellung angeboten wurde. In Einzelfällen wurde eine lokale Therapiestrategie verfolgt, z.B. Radiatio und in noch weniger Fälle wurde im Rahmen eines individuellen Behandlungskonzeptes eine andere Art von Systemtherapie durchgeführt, zum Beispiel eine Behandlung mit TKI. Drei Patienten erhielten direkt einen TKI als Erstbehandlung in unserer Klinik. Ein spannendes Beispiel stelle eine junge (27 Jahre) Patientin dar, die primär extern aufgrund eines metastasierten neuroektodermalen gastrointestinalen Tumors diagnostiziert und vorbehandelt wurde. Die Behandlung bei uns erfolgte initial mit Crizotinib, im Verlauf wurden mehrere Therapieansätze inklusive Chemotherapeutika, Metastasektomien und eine Kombination aus gezielten Therapien mit Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Pazopanib und Alectininb (nach Empfehlung von DKTK-MASTER) versucht. Nach insgesamt 6 Therapielinien verstarb die Patientin. Bei dem Patienten, bei welchem trotz palliativer Therapiesituation eine multimodale Therapie angesetzt

wurde, handelte es sich um den bereits diskutierten Fall eines primären kardialen Angiosarkoms.

### 5.3.2 Liposarkome

In Übereinstimmung mit Literaturangaben waren Liposarkome in unserer Kohorte der Weichteiltumoren am häufigsten vertreten. Anders als in der Literatur beschrieben war allerdings die überwiegende Mehrheit der Liposarkome in unserer Kohorte an den Extremitäten und viel weniger im retroperitonealen Raum. In den Literaturangaben findet man ein umgekehrtes Verhältnis, wo in der Regel retroperitoneal lokalisierte Tumore etwa 50% ausmachen und ca. 25% an den Extremitäten lokalisiert sind (22). Das hier beobachtete Verhältnis lässt sich damit erklären, dass retroperitoneal lokalisierte Sarkome primär durch unsere allgemeinchirurgische Abteilung behandelt werden und daher in diesem Register nur selten erfasst wurden. In der Regel erfolgte eine Vorstellung in der UCT-Ambulanz erst im Rezidiv.

Die Lokalisation war überwiegend lokoregional und/oder pulmonal metastasiert. Dieses biologische Verhalten entspricht der beschriebenen Literatur. Wir hatten bereits erwähnt, dass die WHO die Liposarkome in 3 Gruppen und 5 Typen unterteilt (23). Die überwiegende Mehrheit (60%) sind gut- und dedifferenzierte Liposarkome (WDL/DDL) und gelten üblicherweise als Chemo- und radiosensibel (24)(25). Die zweite Kategorie sind myxoide und rundzellige Liposarkome (MRCL). Histomorphologisch kann man hier myxoide (MLS) und/oder rundzellige (RCL) Anteile erkennen. Das RCL ist invasiver als das MLS, und je mehr sich das Verhältnis zum rundzelligen Phänotyp verschiebt, desto schlechter ist die Prognose (68). 95% der MRCL weisen die spezifische Translokation t(12;16)(q13;p11) auf, welche in dem Fusionsprotein, FUS-DDIT3 (auch TLS-CHOP genannt) resultiert (69). Der Rest (ca. 5%) hat eine t(12;22) (q13;q12) Fusion, welche das EWSR1-DDIT3 Fusionsprotein ergibt. Beide Proteine fungieren als diagnostische Marker. Die dritte und seltenste Gruppe (ca. 5%) sind die Pleomorphen Liposarkome (PLS). Dieses Liposarkom ist insgesamt aggressiver: es neigt dazu, invasiver zu wachsen, rezidiert öfter und hat eine höhere Fernmetastasierungsrate (30-50%). Nicht überraschend, sprechen diese Tumoren in der Regel schlecht auf Chemo- und Radiotherapie an. Die Tumor-assoziierte Mortalität beträgt ca. 50% (25). Zytogenetisch zeigen die Tumoren komplex aneuploide Karyotypen und genomische Amplifikationen u/o Deletionen.

### 5.3.3. Leiomyosarkome

In unserer Kohorte sahen wir weniger Leiomyosarkomen als üblicherweise in der Literatur beschrieben. Diese Beobachtung hat auch mit der Besonderheit unseres Zentrums zu tun, da

uterine Leiomyosarkome von unserer gynäkologischen Abteilung betreut und operiert werden. Sie waren jedoch weiterhin eine der häufigsten histologischen Subtypen.

Die Geschlechtsverteilung in dieser Gruppe war insgesamt leicht zu Gunsten des weiblichen Geschlechtes mit einem Ratio von ca. 5 : 4,2. Wenn der Befall außerhalb des Abdomens stattfand, waren jedoch männlichen Patienten häufiger vertreten. Stadieneinteilung und Tumorgrading war problematisch für die Auswertung aufgrund der hohen Heterogenität in diesem Subtyp von Sarkomen. Das FIGO System zieht das histologische Grading nicht in Betracht (26). Wir fanden daher sehr heterogene Angaben zu Stadium und Grading. Das war auch unabhängig davon, ob es sich um eine uLMS handelte oder nicht. Dazu kam das Problem der insuffizienten Dokumentation, denn, wie bereits erwähnt sind das histologische Grading, Tumorgröße und Tiefe die entscheidenden prognostischen Faktoren. Je nach Lokalisation und Ursprung des jeweiligen Leiomyosarkoms, werden 2 verschiedene Staging-Systeme berücksichtigt.

#### 5.3.4 Fibrosarkome

In dieser Gruppe beobachteten wir auch eine ungleichmäßige Verteilung der Lokalisation des Tumors, so waren mehr als 80% in den Extremitäten lokalisiert. Da weniger als 10% Metastasen bei ED hatten, wurde in dieser Gruppe primär eine kurative Behandlung mit vollständiger Exzision angeboten. Die Art der Behandlungen wich nicht von den Empfehlungen der Leitlinien ab und war weniger individuell ausgerichtet als bei anderen Subtypen. Wir diskutierten bereits einen Fall, wo, nach initialer Diagnose (und frustraner Behandlung) eines Fibrosarkoms, eine Re-Klassifizierung als Osteosarkom erfolgte.

#### 5.3.5 Undifferenzierte Pleomorphe Sarkome / malignes fibröses Histiozytom

Diese interessante Subgruppe war ebenfalls in großer Zahl vertreten, wobei eine richtige Einschätzung der Inzidenz dieser Tumoren mit einigen Herausforderungen verbunden ist. Eine dieser Schwierigkeiten ist, dass die Nomenklatur sich mit der Zeit veränderte. Dieser Tumor ist ein Beispiel dafür, wie sich konzeptionelle Veränderungen auf die relative Inzidenz der verschiedenen WTS in den letzten Jahren ausgewirkt haben. Ursprünglich als "malignes Histiozytom und fibröses Xanthom", "malignes fibröses Xanthom" und "Fibro-xanthosarkom", bezeichnet, wurde das maligne fibröse Histiozytom zunächst als eine histiozytäre Neoplasie betrachtet, die eine fakultative fibroblastische Differenzierung aufweist. In einer Reihe wichtiger Studien wurde gezeigt, dass in der Gruppe der malignen fibrösen Histiozytome auch andere Tumorarten repräsentiert waren. In der Folge ist die Inzidenz des malignen fibrösen Histiozytoms dramatisch zurückgegangen, und die Bezeichnung "undifferenziertes pleomorphes Sarkom" wurde stattdessen für die Gruppe pleomorpher Sarkome empfohlen,

bei denen es keine Hinweise auf eine spezifische Differenzierung gibt (4). Jedoch finden wir, dass diese Daten die reale Inzidenz der Tumoren in unserer Klinik widerspiegelt.

Aus der Literatur ist bekannt, dass Patienten mit fortgeschrittenem UPS im Vergleich zu anderen histologischen WTS Subtypen die schlechteste Prognose haben (70). In dieser Arbeit zeigen wir, dass Angiosarkome ein noch schlechteres Überleben hatten, jedoch war das Überleben für diese Gruppe auch sehr begrenzt und das unabhängig vom Tumorstadium. Eine chirurgische Entfernung, durchgeführt von einem erfahrenen Chirurgen, mit weiten Rektionsabständen plus unterstützende Strahlentherapie bleibt, genau wie bei allen anderen WTS, der Behandlungsstandard in der nicht metastasierten Situation. Da es sich bei der Mehrzahl dieser Tumoren um hochgradige Tumore handelt, ist eine perioperative Chemotherapie ebenfalls eine Option. Extrapoliert aus den Fallreihen anderer hochgradiger Weichteiltumore ist Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit Ifosfamid bis heute die Therapie der ersten Wahl. Medikamente wie Trabectedin, Gemcitabin und Docetaxel sowie Pazopanib haben ebenfalls Aktivität im fortgeschrittenen Stadium gezeigt. Die Tatsache, dass bei den kurativ intendierten Behandlungen eher selten eine alleinige Operationen durchgeführt und stattdessen fast immer eine additive Therapie verwendet wurde, spricht für die Malignität dieser Tumoren. So wurde hier viel öfter eine Chemotherapie als additive Maßnahme als bei anderen Entitäten verabreicht. Die Rate der bei Erstdiagnose metastasierten Patienten war ebenfalls höher als in anderen Subentitäten. Die Anwendung anderer Therapiearten wie Tyrosinkinase-Inhibitoren wurde auch in unserer Kohorte beobachtet, jedoch nicht als primäre Therapie. Mit den erhobenen Daten erkannten wir im Verlauf 3 Patienten mit UPS, welche im Rezidiv mit Pazopanib behandelt wurden. Obwohl diese Daten die hier präsentierte Analyse nicht beeinflussen, sind sie doch ein Beispiel des Stellenwerts des Registers und lässt uns weitere Subgruppen erkennen, um neue Fragestellungen zu generieren.

### 5.3.6 Angiosarkome

Die Gruppe der Angiosarkome stach besonders wegen ihrer Aggressivität heraus. Man erkannte bereits bei Erstdiagnose eine hohe Anzahl metastasierter Patienten im Vergleich zu den anderen Entitäten und dementsprechend war die Häufigkeit der primär palliativen Therapie deutlich höher als in anderen Subentitäten. Die Überlebensprognose war ebenfalls die schlechteste unter den WTS. Die von uns erhobenen Daten ähneln den publizierten Daten aus der Fachliteratur, vor allem wenn sie mit der SEER-Kohorte verglichen werden (71). Zhang und Kollegen führten eine retrospektive Analyse der klinisch-ätiologischen Merkmale, Behandlungen und Ergebnisse einer Serie von 68 Patienten mit primärem Angiosarkom in China über einen Zeitraum von 27 Jahren (Januar 1990-Juni 2017) durch. Die Lokalisation und Herkunft der Tumore war sehr unterschiedlich. 40 Patienten hatten bereits eine metastasierte Erkrankung. 37 Patienten wurden allein mit einer Operation behandelt, 3

erhielten allein eine Strahlentherapie, 5 eine Chemotherapie und 16 erhielten eine multimodale Behandlung: 5 eine Operation plus Strahlentherapie, 3 eine Operation plus Chemotherapie, 4 eine Operation plus interventionelle Therapie, 2 eine Chemoradiotherapie, 1 eine Strahlentherapie und interventionelle Therapie und 1 eine Operation plus Chemoradiotherapie und gezielte Therapie. Fünf Patienten erhielten eine rein palliative Behandlung. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit metastasiertem Angiosarkom betrug 6,6 Monate und war damit deutlich kürzer als die von Patienten mit lokalisierter Erkrankung anderer Entitäten (72). Am interessantesten waren jedoch die Daten aus der Subkohorte der kardialen Angiosarkome, deren Überlebenszeit nur 3,0 Monate betrug und somit signifikant kürzer als die von Patienten mit Angiosarkomen an anderen Stellen war. In der multivariaten Analyse fand die Gruppe auch, dass eine kardiale Lokalisation ein unabhängiger Prognosefaktor war. In unsere Kohorte dokumentierten wir lediglich einen Fall eines kardialen Angiosarkoms. Es handelte sich um einen 57-jährigen Mann. Nach einer ausgiebigen kardialen Operation inklusive Myokardrekonstruktion wurde eine Polychemotherapie in palliativer Intention angeschlossen. Nach insgesamt 6 Therapielinien inklusive am Ende einer metronomischen Therapie mit Cyclophosphamid verstarb der Patient 19 Monaten nach Diagnosestellung.

Wie wir aus der Literatur wissen, stehen den behandelnden Ärzten mehrere aktive zytotoxische und zielgerichtete (teilweise hochwirksame) Therapieoptionen zur Verfügung. Derzeit werden Anthrazyklin-basierte Schemata als Erstlinienbehandlung der fortgeschrittenen Angiosarkome eingesetzt. Im Gegensatz zu praktisch allen anderen WTS-Subtypen sind Angiosarkome besonders empfindlich gegenüber Taxanen. Die Monotherapie mit Paclitaxel gilt als aktive Behandlung von Angiosarkomen und wird häufig in erster oder zweiter Linie bei metastasierter Erkrankung eingesetzt. Andere therapeutische Möglichkeiten stellen zum Beispiel Tyrosin-Kinase-Inhibitoren wie Sorafenib dar. Weitere Ansätze werden untersucht: Basierend auf präklinischen Daten weiß man zum Beispiel, dass Angiosarkome adrenerge Rezeptoren hoch exprimieren und dass man diese Rezeptoren gezielt mit Wirkstoffen wie Propranolol hemmen kann. In der Literatur finden sich mehrere Fallberichte, welche auf Aktivität hinweisen (37). Im Allgemeinen bleibt das metastasierte Angiosarkom trotzdem meist unheilbar.

### 5.3.7 Synovial Sarkome

Wir sahen Ähnlichkeiten in dieser Gruppe mit der bereits kommentierten UPS. Ebenfalls waren diese Tumoren in unserer Kohorte mehr in den Extremitäten lokalisiert (aufgrund unserer orthopädischen Sprechstunde), ebenfalls waren sie primär in kurativer Absicht behandelt und ebenfalls mit einer höheren Anzahl von durchgeführten Chemotherapien. Die Überlebensprognose war ebenfalls eine der schlechtesten. Diese Beobachtungen sind aus der Literatur bekannt. Bei Synovialsarkomen ist die Tumorgöße in den meisten Serien ein

wichtiger prognostischer Faktor (27). Darüber hinaus kann die Tumorlokalisation die Prognose beeinflussen, mit einem schlechteren Ergebnis bei Tumoren, die aus anderen anatomischen Bereichen als den Extremitäten stammen. Unsere Kohorte erfasste fast ausschließlich Patienten mit Befall der Extremitäten. Wie bereits erwähnt, haben diese Tumoren ein erhebliches Metastasierungspotential. In den meisten Fällen sind die Metastasen in der Lunge lokalisiert (bis zu 80%), obwohl Metastasen auch in Lymphknoten, Knochen und Leber entstehen können(73–75). Nur 2 unserer Patienten wurden bei Erstvorstellung als metastasiert klassifiziert, wir konnten jedoch im Verlauf einen Rückfall bei 10 Patienten dokumentieren (62,5%). Einmal metastasiert, ist eine kurative Behandlung kaum noch möglich, mit Ausnahme der späten und resektablen, oligometastatischen Erkrankung. Im Vergleich zu anderen WTS sind SS relativ chemosensibel. In der Erstlinienbehandlung ist eine Behandlung mit Doxorubicin (bei fitten Patienten als Kombination mit Ifosfamid) Standard. Die Mehrheit (75%) unserer Patienten erhielten eine multimodale Therapie. In 4 (25%) wurde eine alleinige additive Radiotherapie als ausreichend erachtet. Wenn einer Chemotherapie erfolgte (8 Fälle: 50%) wurde diese mit Doxorubicin und HD-Ifosfamid durchgeführt. Als zweiten u/o späteren Therapielinien stehen Pazopanib und Trabectedin zur Verfügung. Neue Ansätze zur Behandlung des metastasierten Stadiums werden derzeit sowohl präklinisch als auch klinisch untersucht, darunter andere Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren, epigenetische Modulatoren, Verbindungen, die die DNA-Reparatur stören, und Immuntherapie. (73) In unserer Kohorte erhielten insgesamt 5 Patienten eine Behandlung mit Pazopanib, 3 Trabectedin, 2 Patienten erhielten diese als sequentielle Therapielinie. Andere TKIs kamen nicht im Einsatz.

#### 5.3.8 Andere WTS

Unter den Begriff „andere“ wurde eine sehr bunte Mischung von heterogenen Tumoren umfasst, diese wurden ebenfalls sehr mannigfaltig klassifiziert und therapiert.

Eine Interessante Gruppe stellten die Desmoidtumore dar. In der Mainzer Kohorte konnten wir in dem gegebenen Zeitraum 10 Patient\*innen erfassen. Die Therapien und Verläufe jedes einzelnen Falls würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Es handelt sich jedoch um sehr wertvolle Informationen, die uns künftig eine bessere Datenanalyse ermöglichen werden und zu einer Verbesserung des Verständnisses dieser Erkrankungen führen wird. Die häufigsten primären Lokalisationen sind die Bauchwand, Gliedmaßen, und der Mesenterialbereich, die Tumoren entstehen hauptsächlich bei Frauen im gebärfähigen Alter (43). Früher war die Operation der Standard, in den letzten Jahren hat sich jedoch ein Paradigmenwechsel hin zu einer „watch & wait Strategie“ oder konservativeren Behandlung vollzogen. Die Therapie dieser Tumore ist in einer neu entstandenen Leitlinie beschrieben (42).

#### 5.4 Kohorte der Riesenzelltumoren

Wir fanden eine beträchtliche Anzahl von Riesenzelltumoren in unserer Kohorte, sowohl mesenchymaler als auch ossärer Ursprung. Verhältnismäßig waren diese Tumore etwas mehr in unsere Daten als in den publizierten Fallreihen vertreten (5,76). Eine Erklärung hierfür ist sicher das besondere Interesse und vorliegende Kompetenz in der hiesigen Tumororthopädie. In der Überlebensanalyse schnitten diese Tumoren viel besser im Vergleich zu anderen Entitäten ab, wobei man hier noch zwischen den Knochen- und mesenchymalen Varianten unterscheiden muss.

#### 5.4.1 Riesenzelltumore des Knochens (n=19)

Alle 19 Fälle wurden in unsere Klinik diagnostiziert. Alle Tumoren der Kohorte waren lokalisiert, was gutartigen Charakter von RZT betont. Der Eckpfeiler der Behandlung ist die vollständige chirurgische Entfernung. Dies ist durch die periartikuläre Lage des Tumors häufig erschwert. Mehrere neo- oder adjuvante Therapien inklusive Strahlen- und Chemotherapie sind untersucht worden (32). In unsere Fallreihe wurde in einem einzigen Fall nach der operativen Sanierung eine adjuvante Bestrahlung durchgeführt. Selten kommt es zu aggressiven Verläufen: Ein Patient erlitt ein multifokales Rezidiv nach initialer chirurgischer Behandlung mit dokumentierter R0 Resektion. Diese trat binnen 4 Monate nach der OP auf. Der Patient entwickelte einen pulmonalen Progress und zeigte einen raschen, aggressiven Verlauf der metastasierten Erkrankung. Obwohl es sich um eine Rarität handelt, gibt es Daten für solche Verläufe. Etwa 1% bis 6% der benignen Tumore metastasieren, am häufigsten in die Lunge. Obwohl normalerweise indolent, können Metastasen die Lungenfunktion beeinträchtigen und gelegentlich tödlich verlaufen (76). Die metastatischen Läsionen sind histologisch identisch mit den primären Läsionen. Das mittlere Intervall zwischen dem Auftreten des Tumors und dem Nachweis von Lungenmetastasen beträgt etwa 18 bis 24 Monate. Der natürliche Verlauf metastasierter Läsionen ist nicht vorhersagbar (77). Da die Riesenzellen den RANK-Rezeptor überexprimieren, wurde Denosumab, ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch an RANKL bindet, durch die FDA zugelassen. Diverse Studien haben gezeigt, dass die Behandlung mit Denosumab zu sehr guten Ansprechraten geführt hat (78). In unserer Kohorte hat 1 Patient Denosumab erhalten. Aus der Dokumentation ist das Ansprechen auf die Therapie nicht nachvollziehbar.

#### 5.4.2 Tenosynoviale Riesenzelltumore / pigmentierte villonoduläre Synovitis

Informationen zu Epidemiologie und Verlauf dieser Patienten stammt meist aus Fallreihen der Chirurgie (33). Zuverlässige Daten für die medizinische Behandlung dieser Patienten sind dringend erforderlich, trotz der bereits erwähnten Fortschritte zum Verständnis der Biologie. Der derzeitige Behandlungsstandard ist die chirurgische Resektion. Allerdings ist bei einigen Patienten eine Operation technisch nicht durchführbar, insbesondere wenn die Tumoren an

Stellen lokalisiert sind, in welche eine Resektion nur mit erheblichen funktionellen Folgen oder gar mit einem Verlust der Extremität (Amputationen) einhergehen würde. Zudem neigen diese Tumore häufig zu Rezidiven Daher ist die Entwicklung von systemischen Wirkstoffen gegen TGCT ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Darüber hinaus hat die konventionelle zytotoxische Chemotherapie nur einen eingeschränkten Stellenwert. Etliche Substanzen und zielgerichtete Therapien wie Imatinib sind untersucht worden. Cassier et al. berichteten von einer Stabilisierung der Erkrankung in 20/27 Patienten sowie ein Ansprechen nach RECIST in 5/27 Fällen (ORR 19%, 1 CR, 4 PR) (79). Der CSF-1R-Inhibitor Pexidartinib hat kürzlich eine FDA-Zulassung zur Behandlung der Riesenzelltumoren erhalten. Die Daten der Studie von Tap et al. belegen eine gute Wirksamkeit in der Monotherapie Vs. Placebo (ORR 39% Vs. 0%) (80). In unserer Kohorte wurde ein einziger Fall additiv bestrahlt. Die Bestrahlung stellt zwar die häufigste adjuvante Therapie in dieser Art von Tumoren dar, allerdings ist ihr Stellenwert aufgrund der bis jetzt mäßigen Evidenz noch umstritten. Sie scheint jedoch die Rezidivrate positiv zu beeinflussen (81).

#### 5.4 Flexibilität und Wandel eines Registers:

Register sind und sollen dynamisch bleiben. Daten können ergänzt und im Verlauf erneut ausgewertet werden. So wurde es z.B. bei SSG für Extremitäten und Rumpf Sarkomen gemacht. Da diese Tumoren primär chirurgisch zu versorgen sind, wurden die Daten der Operationen erfasst und lediglich registriert, ob eine Chemo- oder Radiotherapie verabreicht wurde. Seit 2005 wurden die Daten bezüglich diese Behandlungsmodalitäten erweitert und man konnte z.B. die Bestrahlungsfraction oder die Dosierung der Chemotherapie dokumentieren (46). Künftig werden wir das Register umgestalten. Basierend u.a. auf der vorher genannten NETSARC-Datenbank, wollen wir die schnelle Auswertung folgender Aspekte ermöglichen:

- eine umfassende Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz von Sarkom-Patienten in unserer Klinik. Am besten werden Verknüpfungen zwischen einer pathologischen und dieser klinischen Datenbank hergestellt.
- die stetige Dokumentation der Diagnose- und Erstbehandlungsverfahren
- die Dokumentation der klinischen Verläufe, insbesondere der Überlebensrate und das Auftreten von Rezidiven und
- die Überwachung der Durchführung einer Referenzpathologie sowie die Adhärenz an die Empfehlungen der geltenden klinischen Leitlinien.

Unsere Datenbank enthält aktuell einen begrenzten Satz von Daten, welcher Patientencharakteristika, Tumoreigenschaften, Operation, Rückfall und Überleben beschreibt. Verbessert werden müssen unter anderen die Dokumentation des primär behandelnden Zentrums (wo die erste OP durchgeführt wurde), sowie mögliche sekundäre Operationen und

die Qualität der Resektion inklusive die exakte Dokumentation der Resektionsränder (R-Status). Wie bei anderen Datenbanken (siehe z.B. NETSARC; SSG) ist es für die Zukunft geplant, die Anzahl der obligatorischen Datensätze nach und nach zu erweitern, die bei der Interpretation des klinischen Falls erfasst werden müssen, um die Beantwortung neuer Fragestellungen zu ermöglichen. Es ist wichtig zu erwähnen, dass es sich hier nicht um eine klinische Studie handelt, sondern um rein epidemiologische Beobachtungen. Dabei haben diese Daten allerdings einen enormen Stellenwert als Basis für die Entwicklung von zukünftigen klinischen Studien.

Diese Serie gehört unserem Wissen nach zu den größten retrospektiven Serien von Sarkom-Patienten, die auf nationaler Ebene gesammelt wurden und zeigt den Stand der Umsetzung von Praxisleitlinien für Sarkome in der Klinik. U.a. bietet eine Behandlung, die ab Diagnosestellung in Referenzzentren durchgeführt wird, eine größere Chance auf Krankheitsfreiheit und OS. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine frühzeitige Überweisung, das Management und die Behandlung im Referenzzentrum die Qualität der ersten Operation verbessert, das Risiko einer Re-Operation verringert und das Überleben auf ein Niveau verbessert, das mit einer neuen therapeutischen Intervention nie erreicht wurde.

#### 5.5 Stärke der Studie:

Obwohl bevölkerungsbezogene Krebsregister gut geeignet sind, die Inzidenz und das Überleben im Zusammenhang von WTS zu untersuchen, werden die Daten in der Regel mit einer erheblichen Zeitverzug dokumentiert und ausgewertet. Zudem werden einige Daten, die akademisch interessant sind oder sein können, nicht routinemäßig erfasst, da sie als epidemiologisch oder sozio-demographisch nicht relevant erachtet werden (z.B. das Vorhandensein bestimmten Mutationen oder die genauere Benennung verschiedenen zielgerichtete Therapien wie Tyrosinkinase-Inhibitoren). Ein Vorteil unserer Arbeit ist, dass wir eine Maske etabliert haben, die ständig gepflegt werden kann, und daher dynamisch und aktiv bleibt und uns bessere und aktuellere Daten zu unseren Patienten ermöglicht. Dazu erheben wir mehr klinisch- sowie forschungsrelevante Daten zu den Patienten und Tumoren als die herkömmliche Registermasken erlauben und das auch zeitnäher.

Wie in jeder Studie mit codierten Daten könnten jedoch eventuell aufgetretene Codierungsfehler zu einigen falsche Klassifizierungen von Patienten führen. Wir haben diese Bias vermieden, indem keine ICD-Codes verwendet wurden, bzw. die Diagnose im histologischen Befund überprüft wurden. Obwohl sehr aufwändig und nicht ressourcenschonend, repräsentieren unsere Daten ein akzeptables follow-up.

Die Mainzer internistisch-orthopädische Kohorte ist zwar in der Erfassung aller Patienten, welche an der UM wegen eines Sarkoms behandelt wurden, begrenzt, eine Stärke der Arbeit ist jedoch dass wir einzelne histologische Entitäten erfasst und validiert haben. Uns ist nur eine

einzigste bevölkerungsbezogene europäische Studie bekannt, in der die Inzidenz von WTS nach histologischem Typ angegeben wurde. Eine Registerstudie unter Verwendung von Daten des niederländischen Krebsregisters (2006-2011) schloss 2.709 Patienten mit STS ein (ohne Kaposi-Sarkom, GIST, Uterussarkom und Hautsarkom) und schätzte die gesamte jährliche altersstandardisierte Inzidenzrate auf 2,7 pro 100.000 Einwohner (82).

Zuletzt finden wir, dass die Entität „undifferenziertes pleomorphes Sarkom“ in unsere Kohorte gut repräsentiert ist. Es handelt sich um eine der häufigsten Subtypen in der aktuellen WHO-Klassifikation, jedoch wird das UPS in vielen der zitierten retrospektiven Analysen selten aufgeführt. Dieser Subtyp wurde wahrscheinlich innerhalb der Kategorien Fibrohistiozytom, zu denen das ehemalige maligne fibröses Histiozytom gehörte, und undifferenzierte/unklassifizierte Sarkome erfasst.

### 5.7 Schwäche der Studie:

Insgesamt gab es einen hohen Anteil fehlender Informationen über Tumorgrad und -stadium zum Zeitpunkt der Diagnose. So konnten wir bei ca. 50% der Fälle keine Angaben zum UICC Stadium bei Erstdiagnose finden. Auch die Angaben zu Tumorgröße, der sogenannte T-Status, fehlte in etwas mehr als der Hälfte. Dies ist ein bekanntes Problem und spiegelt die Erfahrung anderer Register wider. Saltus et al. berichten über fehlenden Informationen zum Stadium bei der Diagnose (UICC) bei 27.646 Fällen (81,8%). Die Stadien I, II, III und IV wurden in deren Kohorte nur für 2.081 (6,2%), 833 (2,5%), 1.024 (3,0%) und 2.219 (6,6%) Fälle angegeben. Der Tumorgrad bei der Diagnose fehlte bei 15.167 Fällen (44,9%). Die Grade 1, 2 und 3 wurden für 4.267 (12,6%), 5.038 (14,9%) und 9.331 Fällen (27,6%) angegeben (54).

Die Erfassung der Daten erfolgte nicht intuitiv anhand des ICD-Codes (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision). Die molekulare und genetische Diagnostik ist in diesen Codes nicht verankert, sie finden jedoch in der WHO-Klassifikation Erwähnung. Diese Codes werden in der Regel durch die interne Tumordokumentation zur Identifikation und Auswahl der Patienten verwendet und spielen eine wesentliche Rolle in der Dokumentation epidemiologischer Daten in den nationalen Tumordatenbanken. Zudem muss betont werden, dass die ICD-10-Codes bei Sarkomen nur die anatomische Lokalisation widerspiegelt, z.B. Uterus oder Darm, und nicht die Histologie, was die Charakterisierung durch die Tumordokumentation erschwert. Diese Klassifikation unterschätzt daher die tatsächliche Inzidenz und Prävalenz. Zum Beispiel schätzten Toro et al (83) in einer umfassenden Analyse der Daten aus dem bereits erwähnten SEER-Programm der USA, dass weniger als die Hälfte (47,9%) aller Fälle von WTS auf Bindegewebe zurückzuführen sind; die restlichen WTS-Fälle waren anderweitig lokalisiert wie Haut, Uterus, Retroperitoneum, Magen und Dünndarm. Auch in einer von der West Midlands Cancer

Intelligence Unit (WMCIU) im Vereinigten Königreich durchgeführten Studie stammten nur 41% aller WTS-Fälle direkt von Bindegewebe ab; die übrigen WTS-Fälle stammten von weiblichen Genitalorganen, der Haut, den Verdauungsorganen, dem Retroperitoneum oder Peritoneum oder anderen Stellen (54).

All dies erschwerte eindeutig die Erfassung der Patienten, allerdings führte dies auch zu einer exakten Validierung der Histologie, wie oben diskutiert. Dieses Vorgehen ist leider nicht ressourcenschonend und äußerst zeitintensiv. Eine bessere Struktur, vor allem für die Suche und Selektion der Patienten sowie Erfassung von Patientendaten, wird benötigt.

Diesen Prozess könnten wir künftig durch die Verwendung von ICD-O-3-Codes optimieren, denn damit können WTS umfassender erkannt werden als unter Verwendung von ICD-10-Codes. ICD-O-3-Codes bestehen aus drei Teilen:

- 1) den Topographie Code (anatomischer Ursprung),
- 2) den Morphologie Code (spezifiziert die Histologie), und
- 3) den Verhältnis Code (z.B. maligne, in situ, benigne oder ungewiss).

Des Weiteren tragen manche Entitäten irreführende Namen. Als Beispiel kann man das Synovialsarkom nennen, denn der Ursprung des Tumors ist nicht in der Synovia lokalisiert sondern kann an jeder Stelle des Körpers entstehen (84). Ein weiteres Beispiel stellt die Unterscheidung der extraabdominalen Desmoid-Fibromatose von der Fibrosarkomen nach aktuellem Wissenstand dar (4).

Eine weitere Schwäche ist, dass es sich um eine sehr heterogene unizentrische Kohorte aus Patienten von nur zwei Fachrichtungen handelt. Manche Entitäten sind daher, wie oben diskutiert, über- bzw. unterrepräsentiert.

## 6. Zusammenfassung

Sarkome sind selten Tumore, welche aufgrund ihre Heterogenität besonders schwer zu charakterisieren sind. Sie haben ihren Ursprung in mesenchymalen Zellen des Körpers und können in jedem Organ oder jeder Körperregion auftreten. Alle Altersgruppen sind davon betroffen. Die Diversität an histologischen Subentitäten sowie die hohe Variabilität der Lokalisation erschwert häufig die systematische Erfassung und eine genaue Charakterisierung. Etliche Entitäten zeigen einen indolenten Verlauf, im lokalisierten Stadium sind diese Sarkome häufig heilbar. Andere Subtypen sind eher aggressiverer Natur und tendieren zur Metastasierung. Bei fast allen Entitäten gilt die endgültige Entfernung durch eine operative Behandlung als der Standard der Therapie. In der oligo- und metastasierten Situation können mehrere Therapieansätze in Betracht gezogen werden, u.a. Strahlen- und Chemotherapie sowie andere systemische Therapien. Die Komplexität der Behandlung erfordert eine multimodale und interdisziplinäre Kooperation unter Einbeziehung zahlreicher Fachrichtungen. Das Ansprechen ist für die diversen Entitäten unterschiedlich. Der wissenschaftliche Fortschritt der letzten Jahre ermöglicht uns ein besseres Verständnis des biologischen Verhaltens für einige Sarkome und hat zu neuen Therapieansätzen geführt. Der Verlauf in der metastasierten Situation ist trotz all dieser Fortschritte weiterhin meist letal.

In den letzten 30 Jahren sind viele Register und Datenbanken entstanden, um mehr und bessere statistische und klinische Daten zu erfassen. Diese Daten sollten dazu dienen, neue und bessere Therapiestrategien zu entwickeln. Trotz umfangreicher Datenerfassung sind validierte Daten weiterhin spärlich vorhanden oder wurden erst vor kurzem publiziert.

Bei diesem Projekt handelt es sich um eine deskriptive, retrospektive Arbeit. Wir erfassten Daten von Sarkompatienten in unserer Institution über 4 Jahre. Unsere Daten sind größtenteils konsistent mit der publizierten Literatur zu diesem Thema. Die Anzahl der häufigsten Entitäten spiegeln die bekannten epidemiologischen Daten wider. In anderen Fällen, insbesondere bei seltenen Entitäten sind unsere Daten aufgrund der eingeschränkten Fallzahl eher von Einzelfallcharakter, jedoch trotzdem wertvoll, da sie einen Überblick über die aktuelle Situation im Universitätsklinikum Mainz verschaffen, einen Vergleich mit größeren Kohorten ermöglichen und unser Verständnis für diese äußerst heterogene Erkrankungsgruppen verbessern. Leider waren die retroperitonealen gynäkologischen und urologischen Sarkome sowie Kopf/Hals-Tumore größtenteils unterrepräsentiert.

Dieses Register kann als Baustein für künftige prospektive Studien benutzt werden. Es vereinfacht die Identifizierung der verschiedenen Subtypen und gibt solide Daten zu Prognose, Überleben und Rezidiv. Mit dem Aufbau dieses Registers steht eine Plattform zur Prüfung der leitliniengerechten Therapie an der UM und zum Vergleich der Behandlungserfolge mit anderen Zentren zur Verfügung. Das Register bildet außerdem die Basis zur Beantwortung neuer wissenschaftlicher Fragestellungen sowie zur Entwicklung innovativer Studienkonzepte.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Young RJ, Brown NJ, Reed MW, Hughes D, Woll PJ. Angiosarcoma. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):983–91.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34.
3. Sbaraglia M, Righi A, Gambarotti M, Dei Tos AP. Ewing sarcoma and Ewing-like tumors. *Virchows Arch.* 2020;476(1):109–19.
4. Folpe AL. Fibrosarcoma: A review and update. *Histopathology.* 2014;64(1):12–25.
5. Lee JC, Liang CW, Fletcher CDM. Giant cell tumor of soft tissue is genetically distinct from its bone counterpart. *Mod Pathol.* 2017;30(5):728–33.
6. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE project. *Eur J Cancer.* 2013 Feb;49(3):684–95.
7. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS–ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021; 32(12):1250-1536.
8. Meltzer PS, Helman LJ. New Horizons in the Treatment of Osteosarcoma. *N Engl J Med.* 2021;385(22):2066–76.
9. Whelan JS, Davis LE. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and chordoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(2):188–93.
10. WHO. WHO Classification of Tumours: Soft Tissue and Bone Tumours. World Health Organization. 2020.
11. Chow WA. Chondrosarcoma: Biology, genetics, and epigenetics [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research.* 2018;7(0):1826.
12. Shmookler B, Bickels J, Jelinek J, Sugarbaker P, Malawer M. Bone and Soft-tissue Sarcomas: Epidemiology, Radiology, Pathology and Fundamentals of Surgical Treatment. In: *Musculoskeletal Cancer Surgery.* 2006.
13. Liede A, Bach BA, Stryker S, Hernandez RK, Sobocki P, Bennett B, et al. Regional Variation and Challenges in Estimating the Incidence of Giant Cell Tumor of Bone. *J Bone Jt Surg.* 2014 Dec;96(23):1999–2007.
14. Skubitz KM. Giant cell tumor of bone: current treatment options. *Current treatment options in oncology.* 2014; 15(3):507-8.
15. Pappo AS, Dirksen U. Rhabdomyosarcoma, ewing sarcoma, and other round cell sarcomas. *J Clin Oncol.* 2018;36(2):168–79.
16. Riggi N, Suvà ML SI. Ewing's Sarcoma. *N Engl J Med.* 2021;384(2):154–64.
17. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, et al. Soft tissue and

- visceral sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol.* 2021; 32(11):1348-1365.
18. Katenkamp D, Katenkamp K. Pathologie der Weichgewebssarkome. *Onkologe.* 2009;15(4):352–8.
  19. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Doussal V Le, Collin F, Ranchre D, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: A study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers sarcoma group. *Cancer.* 2001;91(10):1914–26.
  20. Widemann BC, Italiano A. Biology and management of undifferentiated pleomorphic sarcoma, myxofibrosarcoma, and malignant peripheral nerve sheath tumors: State of the art and perspectives. *J Clin Oncol.* 2018;36(2):160–7.
  21. Zacher M, Heppt M V., Brinker TJ, Hayani KM, Flaig MJ, Berking C. Primary leiomyosarcoma of the skin: a comprehensive review on diagnosis and treatment. *Med Oncol.* 2018;35(10):1–9.
  22. Yang L, Chen S, Luo P, Yan W, Wang C. Liposarcoma: Advances in cellular and molecular genetics alterations and corresponding clinical treatment. *J Cancer.* 2020;11(1):100–7.
  23. Crago AM, Dickson MA. Liposarcoma: Multimodality Management and Future Targeted Therapies. *Surgical Oncology Clinics of North America.* 2016; 25(4):761-73.
  24. Thway K, Jones RL, Noujaim J, Zaidi S, Miah AB, Fisher C. Dedifferentiated Liposarcoma: Updates on Morphology, Genetics, and Therapeutic Strategies. *Advances in Anatomic Pathology.* 2016; 23(1):30-40.
  25. Jones RL, Lee ATJ, Thway K, Huang PH. Clinical and molecular spectrum of liposarcoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(2):151–9.
  26. George S, Serrano C, Hensley ML, Ray-Coquard I. Soft tissue and uterine leiomyosarcoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(2):144–50.
  27. Stacchiotti S, Van Tine BA. Synovial sarcoma: Current concepts and future perspectives. *J Clin Oncol.* 2018;36(2):180–7.
  28. Ferrari A, de Salvo GL, Brennan B, van Noesel MM, De Paoli A, Casanova M, et al. Synovial sarcoma in children and adolescents: The European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005). *Ann Oncol.* 2015; 26(3): 567-72.
  29. El Beaino M, Araujo DM, Lazar AJ, Lin PP. Synovial Sarcoma: Advances in Diagnosis and Treatment Identification of New Biologic Targets to Improve Multimodal Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(8):2145–54.
  30. Hale R, Sandakly S, Shipley J, Walters Z. Epigenetic targets in synovial sarcoma: A mini-review. *Front Oncol.* 2019;9(OCT):1–9.

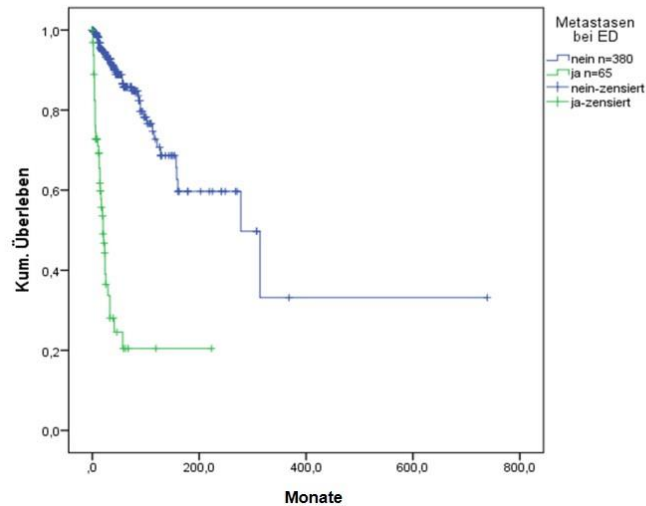
31. Le Doussal V, Coindre JM, Leroux A, Hacene K, Terrier P, Bui NB, et al. Prognostic factors for patients with localized primary malignant fibrous histiocytoma: A multicenter study of 216 patients with multivariate analysis. *Cancer*. 1996; 77(9):1823-30.
32. Gouin F, Noailles T. Localized and diffuse forms of tenosynovial giant cell tumor (formerly giant cell tumor of the tendon sheath and pigmented villonodular synovitis). *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017;103(1):S91–7.
33. Ozben H, Coskun T. Giant cell tumor of tendon sheath in the hand: Analysis of risk factors for recurrence in 50 cases. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):1–8.
34. Gelhorn HL, Tong S, McQuarrie K, Vernon C, Hanlon J, MacLaine G, et al. Patient-reported Symptoms of Tenosynovial Giant Cell Tumors. *Clin Ther*. 2016; 38(4): 778-93.
35. Benner B, Good L, Quiroga D, Schultz TE, Kassem M, Carson WE, et al. Pexidartinib, a novel small molecule csf-1r inhibitor in use for tenosynovial giant cell tumor: A systematic review of pre-clinical and clinical development. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:1693–704.
36. Huang J, Mackillop WJ. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer*. 2001; 92(1): 172-80.
37. Florou V, Wilky BA. Current and Future Directions for Angiosarcoma Therapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(3):14.
38. Locker GY, Doroshow JH, Zwelling LA, Chabner BA. The clinical features of hepatic angiosarcoma: A report of four cases and a review of the English literature. *Medicine*. 1979; 58(1): 48-64.
39. Cesarman E, Damania B, Krown SE, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1):9.
40. Haybaeck J, Roessner A. Malignant round cell tumors: The Ewing sarcoma and beyond. *Pathologie*. 2020;41(2):116–22.
41. Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, Grasso SA, Issack PS, Duarte DA, et al. Gastrointestinal stromal tumors: A comprehensive review. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(1):144–54.
42. Alman B, Attia S, Baumgarten C, Benson C, Blay JY, Bonvalot S, et al. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer*. 2020;127:96–107.
43. Penel N, Chibon F, Salas S. Adult desmoid tumors: Biology, management and ongoing trials. *Curr Opin Oncol*. 2017;29(4):268–74.
44. Derbel O, Heudel PE, Cropet C, Meeus P, Vaz G, Biron P, et al. Survival impact of centralization and clinical guidelines for soft tissue sarcoma (A prospective and exhaustive populationbased cohort). *PLoS One*. 2017; 12(2): e0158406.
45. Bauer HCF, Alvegård TA, Berlin Ö, Erlanson M, Gustafson P, Kivioja A, et al. The

- Scandinavian Sarcoma Group Register. *Acta Orthop Scand*. 1999 Jan 31;70(sup285):41–4.
46. Trovik C, Bauer HCF, Styring E, Sundby Hall K, Vult Von Steyern F, Eriksson S, et al. The Scandinavian Sarcoma Group Central Register: 6,000 patients after 25 years of monitoring of referral and treatment of extremity and trunk wall soft-tissue sarcoma. *Acta Orthop*. 2017;88(3):341–7.
  47. Jacobs AJ, Michels R, Stein J, Levin AS. Improvement in overall survival from extremity soft tissue sarcoma over twenty years. *Sarcoma*. 2015; 2015: 279601.
  48. Berner K, Zaikova O, Johannesen TB, Hall KS, Bruland ØS. Validity and completeness of the Scandinavian Sarcoma Group Central Register by comparison with a nationwide cohort of patients with osteosarcoma in Norway. *J Surg Oncol*. 2018;118(1):246–7.
  49. Ogura K, Higashi T, Kawai A. Statistics of soft-tissue sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan. *J Orthop Sci*. 2017;22(4):755–64.
  50. Blay JY, Honoré C, Stoeckle E, Meeus P, Jafari M, Gouin F, et al. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. *Ann Oncol*. 2019; 30(7): 1143-1153.
  51. Gantzer J, Di Marco A, Fabacher T, Weingertner N, Delhorme J, Brinkert D, et al. Conformity to Clinical Practice Guidelines at Initial Management in Adult Soft Tissue and Visceral Tumors since the Implementation of the NetSarc Network in Eastern France. *Oncologist*. 2019;24(8): e775-e783.
  52. Trama A, Badalamenti G, Baldi GG, Brunello A, Caira M, Drove N, et al. Soft tissue sarcoma in Italy: From epidemiological data to clinical networking to improve patient care and outcomes. *Cancer Epidemiol*. 2019;59(March): 258–64.
  53. Ressing M, Wardelmann E, Hohenberger P, Jakob J, Kasper B, Emrich K, et al. Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: Sarcoma incidence and histological subtypes in Germany. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1–11.
  54. Saltus CW, Calingaert B, Candrilli S, Lorenzo M, D'yachkova Y, Otto T, et al. Epidemiology of adult soft-Tissue sarcomas in Germany. *Sarcoma*. 2018;2018(1): 5671926.
  55. Meyer M, Seetharam M. First-Line Therapy for Metastatic Soft Tissue Sarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(1):6.
  56. Italiano A, Di Mauro I, Rapp J, Pierron G, Auger N, Alberti L, et al. Clinical effect of molecular methods in sarcoma diagnosis (GENSARC): a prospective, multicentre, observational study. *Lancet Oncol*. 2016 Apr 1;17(4):532–8.
  57. Schaefer IM, Cote GM, Hornick JL. Contemporary sarcoma diagnosis, genetics, and genomics. *J Clin Oncol*. 2018;36(2):101–10.
  58. Blay JY, Soibinet P, Penel N, Bompas E, Duffaud F, Stoeckle E, et al. Improved survival

- using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2852–9.
59. Bonvalot S, Gaignard E, Stoeckle E, Meeus P, Decanter G, Carrere S, et al. Survival Benefit of the Surgical Management of Retroperitoneal Sarcoma in a Reference Center: A Nationwide Study of the French Sarcoma Group from the NetSarc Database. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(7):2286–93.
  60. Casali PG, Bielack S, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(August):iv79–95.
  61. Ferrari S, Bielack SS, Smeland S, Longhi A, Egerer G, Sundby Hall K, et al. EURO-B.O.S.S.: A European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: Outcome in primary high-grade osteosarcoma. *Tumori J.* 2018 Jan 27;104(1):30–6.
  62. Smeland S, Bielack SS, Whelan J, Bernstein M, Hogendoorn P, Krailo MD, et al. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur J Cancer.* 2019;109:36–50.
  63. Ritter J, Bielack SS. Osteosarcoma. *Ann Oncol.* 2010;21(SUPPL. 7):320–5.
  64. Gelderblom H, Hogendoorn PCW, Dijkstra SD, van Rijswijk CS, Krol AD, Taminiau AHM, et al. The Clinical Approach Towards Chondrosarcoma. *Oncologist.* 2008;13(3):320–9.
  65. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, Van Tine BA, Schuetze SM, Hu J, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1493–501.
  66. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(July):iv51–67.
  67. Sturm EC, Marasco IS, Katz SC. Multidisciplinary Management of Angiosarcoma – A Review. *Journal of Surgical Research.* 2021;257:213-220.
  68. Qi Y, Hu Y, Yang H, Zhuang R, Hou Y, Tong H, et al. Establishing a patient-derived xenograft model of human myxoid and round-cell liposarcoma. *Oncotarget.* 2017;
  69. Kanojia D, Nagata Y, Garg M, Lee DH, Sato A, Yoshida K, et al. Genomic landscape of liposarcoma. *Oncotarget.* 2015; 6(40): 42429-44.
  70. Reichardt P. Soft tissue sarcomas, a look into the future: Different treatments for different subtypes. In: *Future Oncology.* 2014; 10(8 Suppl):s19-27.
  71. Zhang C, Xu G, Liu Z, Xu Y, Lin F, Baklaushev VP, et al. Epidemiology, tumor characteristics and survival in patients with angiosarcoma in the United States: A

- population-based study of 4537 cases. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(12):1092–9.
72. Zhang ZY, Cheng YJ, Gong XL, Ge YP, Bai CM, Wang XJ, et al. Characteristics and outcomes of primary angiosarcoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2019; 41(9):693-697.
  73. Desar IME, Fleuren EDG, van der Graaf WTA. Systemic Treatment for Adults with Synovial Sarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(2):13.
  74. Gazendam AM, Popovic S, Munir S, Parasu N, Wilson D, Ghert M. Synovial sarcoma: A clinical review. *Curr Oncol*. 2021;28(3):1909–20.
  75. Aytekin MN, Öztürk R, Amer K, Yapar A. Epidemiology, incidence, and survival of synovial sarcoma subtypes: SEER database analysis. *J Orthop Surg*. 2020;28(2):1–12.
  76. Palmerini E, Picci P, Reichardt P, Downey G. Malignancy in Giant Cell Tumor of Bone: A Review of the Literature. *Technol Cancer Res Treat*. 2019;18:1–9.
  77. Sobti A, Agrawal P, Agarwala S, Agarwal M. Giant cell tumor of bone - An overview. *Arch Bone Jt Surg*. 2016;4(1):2–9.
  78. Matcuk GR, Patel DB, Schein AJ, White EA, Menendez LR. Giant cell tumor: Rapid recurrence after cessation of long-term denosumab therapy. *Skeletal Radiol*. 2015; 44(7):1027-31.
  79. Cassier PA, Gelderblom H, Stacchiotti S, Thomas D, Maki RG, Kroep JR, et al. Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis. *Cancer*. 2012;118(6):1649–55.
  80. Tap WD, Gelderblom H, Palmerini E, Desai J, Bauer S, Blay JY, et al. Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumour (ENLIVEN): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394(10197):4778-487.
  81. Griffin AM, Ferguson PC, Catton CN, Chung PWM, White LM, Wunder JS, et al. Long-Term outcome of the treatment of high-risk tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis with radiotherapy and surgery. *Cancer*. 2012;118(19):4901–9.
  82. H.J. Hoekstra, B.G.H. Bongers, W.T.A. Van der Graaf, et al. Soft tissue sarcoma care in the Netherlands: Epidemiology, patterns of care and outcome data. *Eur J Cancer*. 2013; 49: 877.
  83. Toro JR, Travis LB, Hongyu JW, Zhu K, Fletcher CDM, Devesa SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the Surveillance, Epidemiology and End Results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer*. 2006; 119(12):2922-30.
  84. Vanhoenacker FM, Parizel PM, Gielen J. Imaging of soft tissue tumors. *Imaging Soft Tissue Tumors*. 2017;(March 2017):1–666.

## 8. Anhang



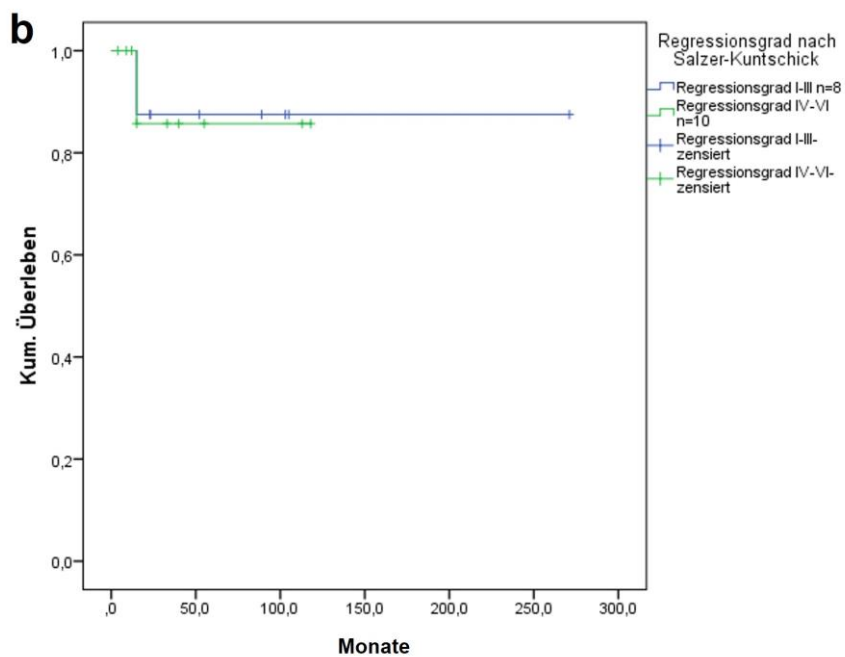
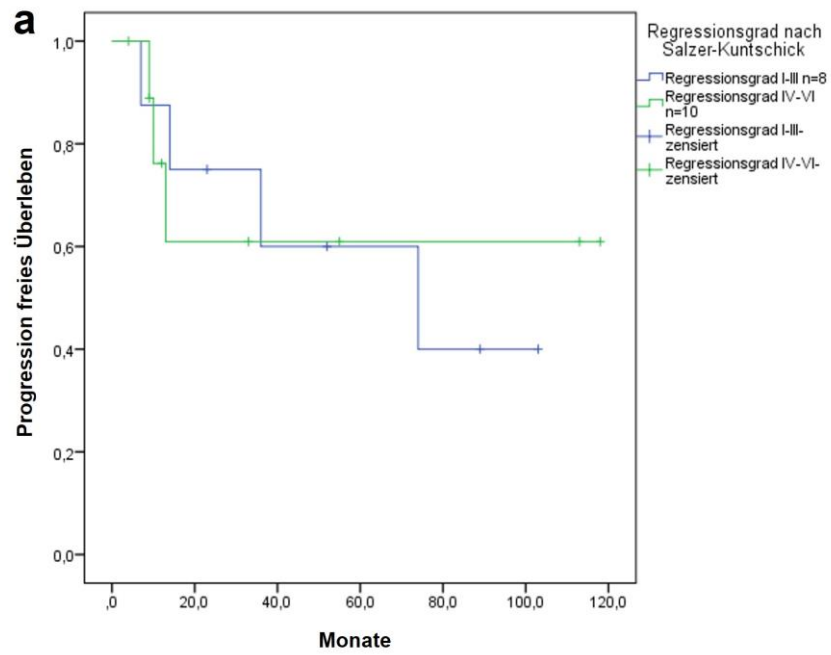
### A1. OS Gesamtkohorte nach Vorhandensein von Metastasen bei ED

### A2. Referenzpathologie und Diagnoseklinik (palliative Behandlungen)

		Diagnose Klinik (%)		
		k.A.	Mainz	Extern
Referenz Pathologie	k.A.	5 (83,3)	2 (8,0)	5 (71,4)
	Ja	1 (16,7)	8 (32,0)	2 (28,6)
	Nein	0 (0,0)	15 (60,0)	0 (0,0)
Gesamt (100%)		6	25	7

### A3. Resektionsstatus nach OP Klinik (kurative Therapie)

		OP Klinik (%)		
		k. A.	Mainz	Extern
Resektionsstatus	k.A./Rx	18 (85,7)	43 (16,4)	48 (42,9)
	R0	3 (14,3)	174 (66,4)	20 (17,9)
	R1	0 (0)	39 (14,9)	34 (30,4)
	R2	0 (0)	6 (2,3)	10 (8,8)
Gesamtsumme (100%)		21	262	112

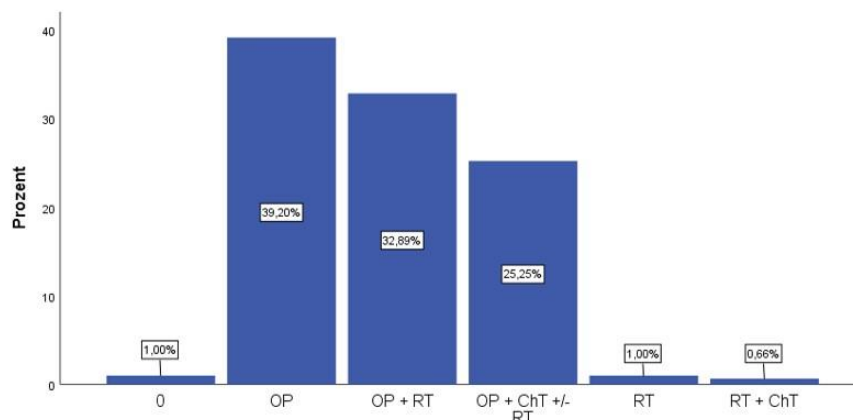


A4a (PFS) und A4b (OS). Nach Regressionsgrad in der Gruppe der Osteosarkome

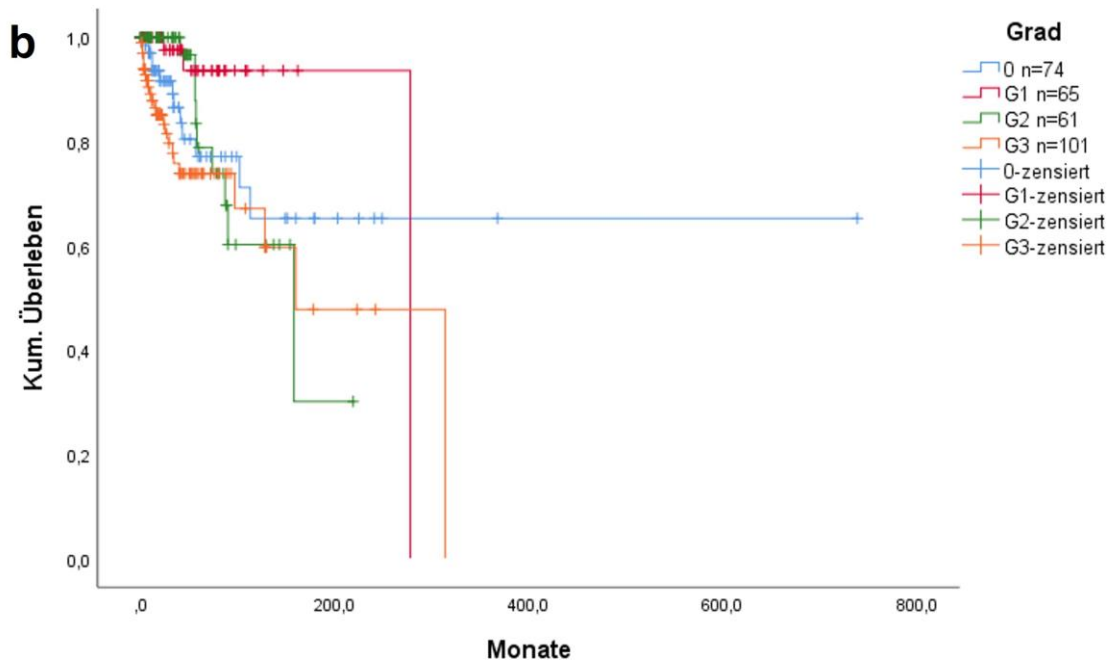
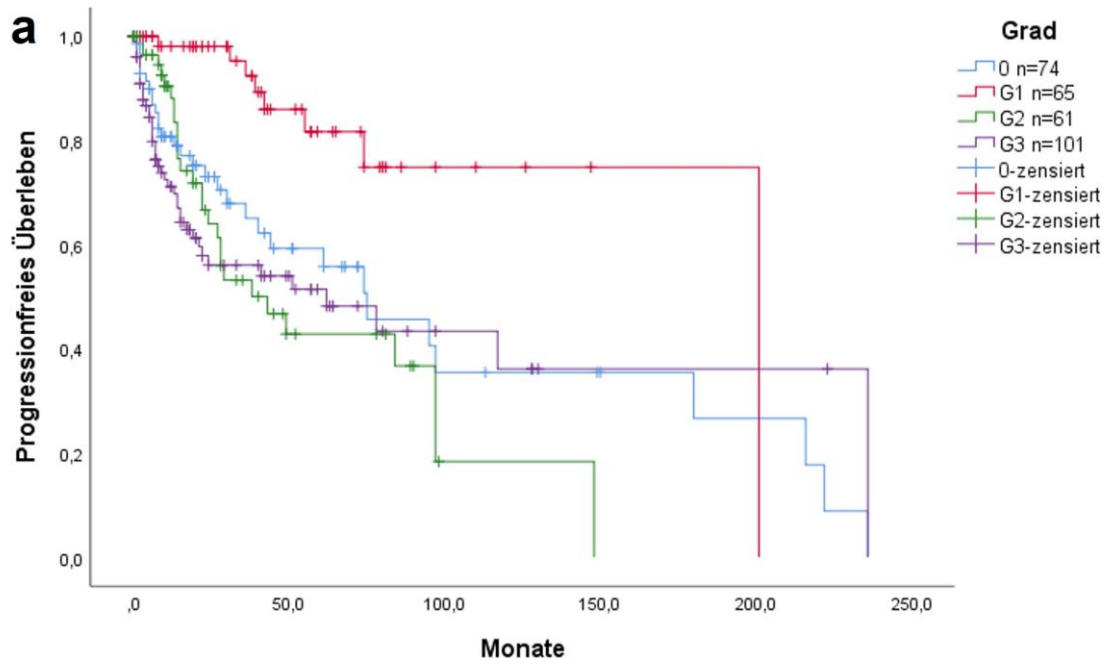
#### A5. „Andere“ Weichteilsarkome in Abbildung 10

Sarkomart	Anzahl
Tenosynovialer Riesenzelltumor (TS-RZT)/ Pigmentierte villonoduläre Synovialitis (PVNS)	23
Dermatofibrosarcoma Protuberans	10
Desmoid-Tumor	10
Rhabdomyosarkom	10
Sarkom „NOS“ (nicht näher bezeichnet)	10
Solitärer Fibröser Tumor (SFT)/Hämangioperizytom	7
„Maligner Mesenchymaler Tumor“*	5*
Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST)	4
Epithelioides Sarkom	3
Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)	3
Klarzellsarkom	3
Spindelzelliges Sarkom	3
Alveoläres Weichteilsarkom (ASPS)	2
Kaposi Sarkom	2
Langerhans-Zell-Histiozytose	2
Phylloides Tumor	2
Desmoplastischer klein-rundzelliger Tumor (DSRCT)	1
Endometriales Stromasarkom	1
Gliosarkom	1
Sarkomatoides Nierenzellkarzinom	1
<b>Gesamtzahl</b>	<b>103</b>

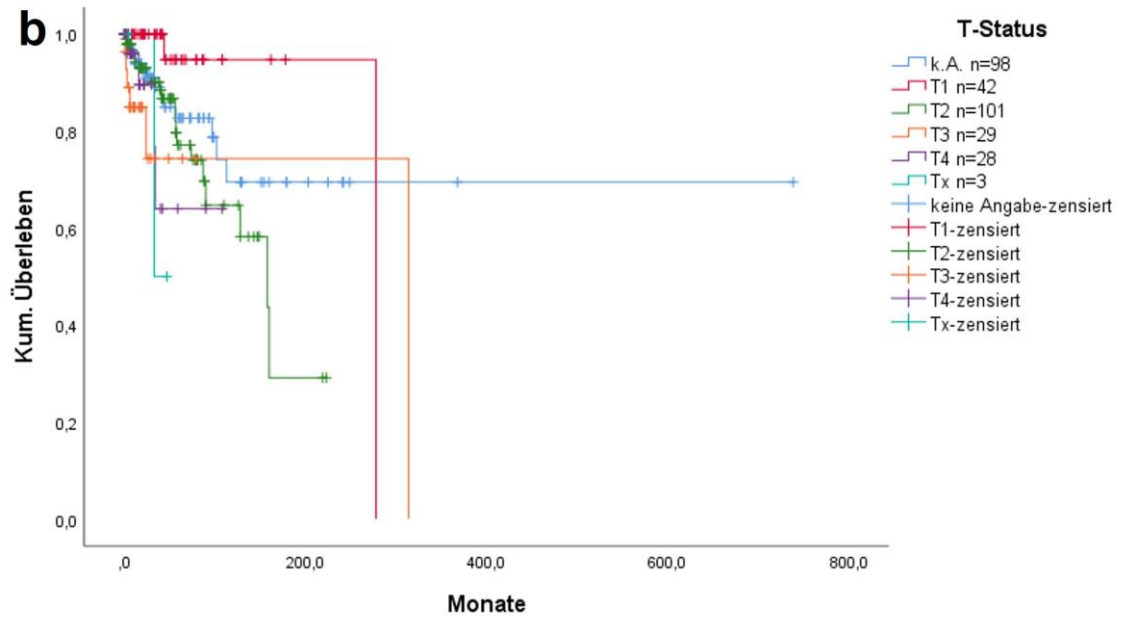
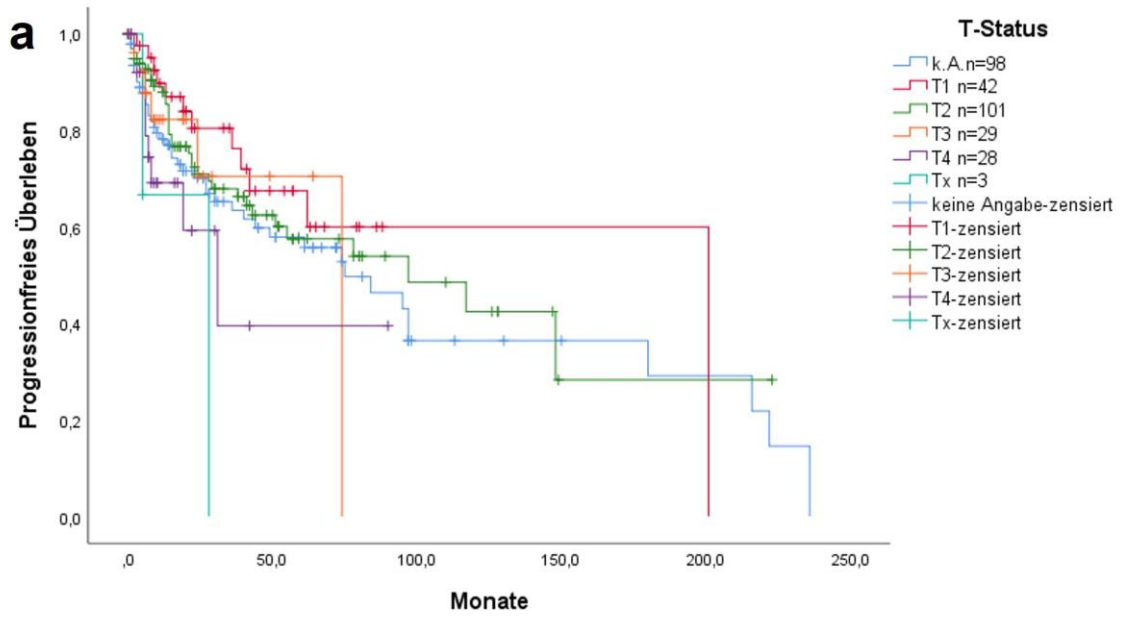
\*Darunter befindet sich auch ein phosphaturischer mesenchymaler Tumor mit Produktion von FGF-23



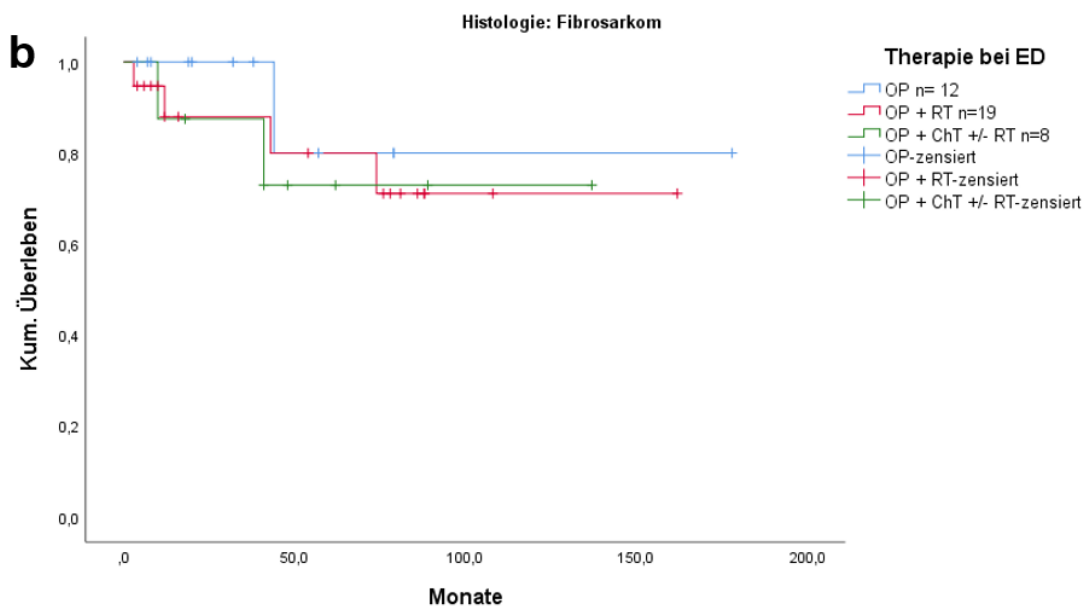
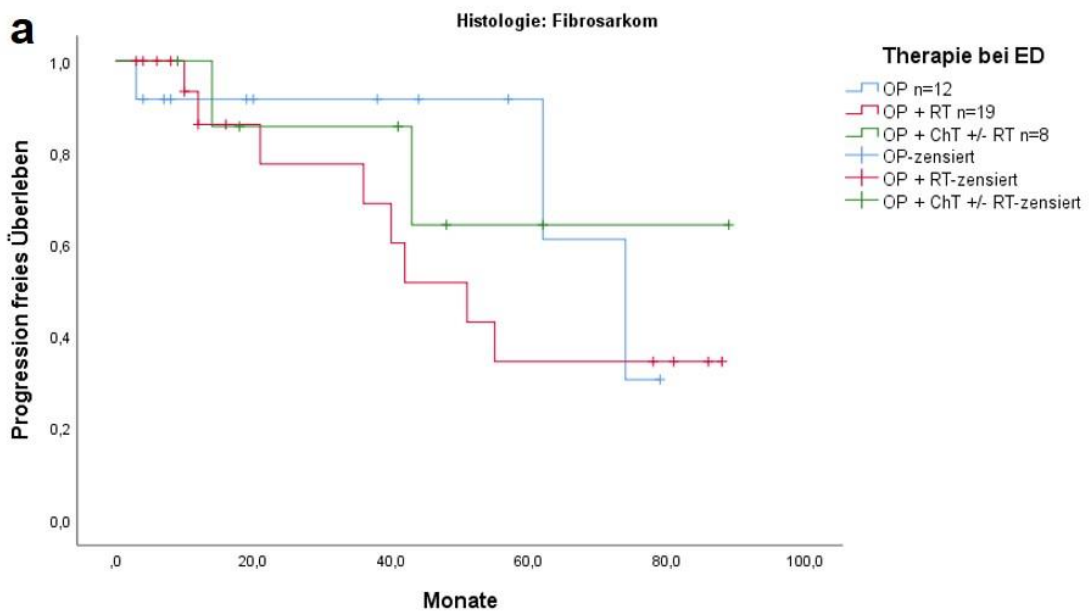
#### A6. Therapiemodalitäten in der kurativ behandelten WTS



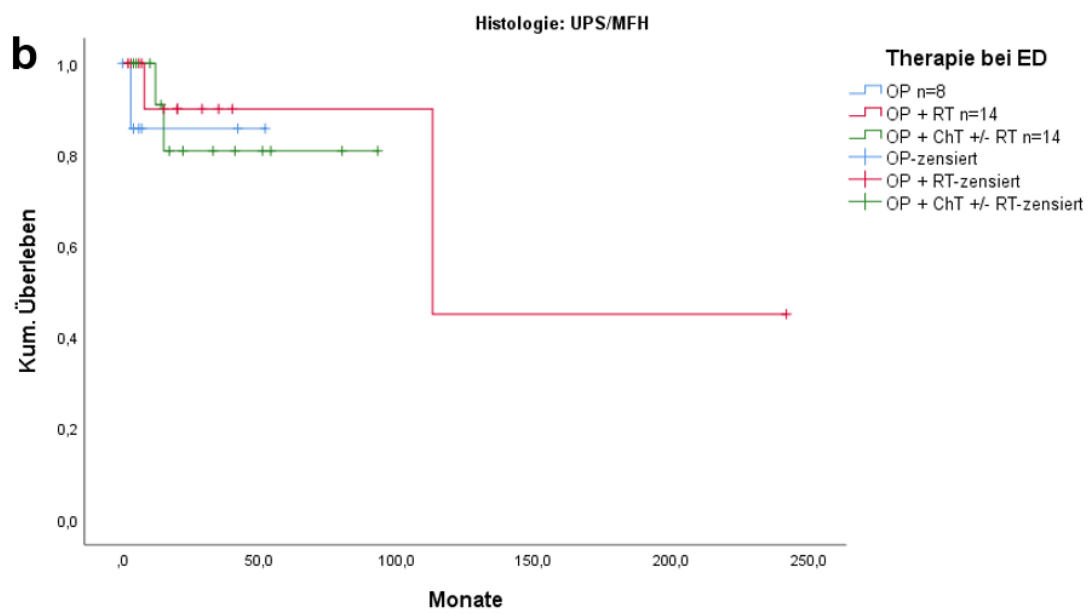
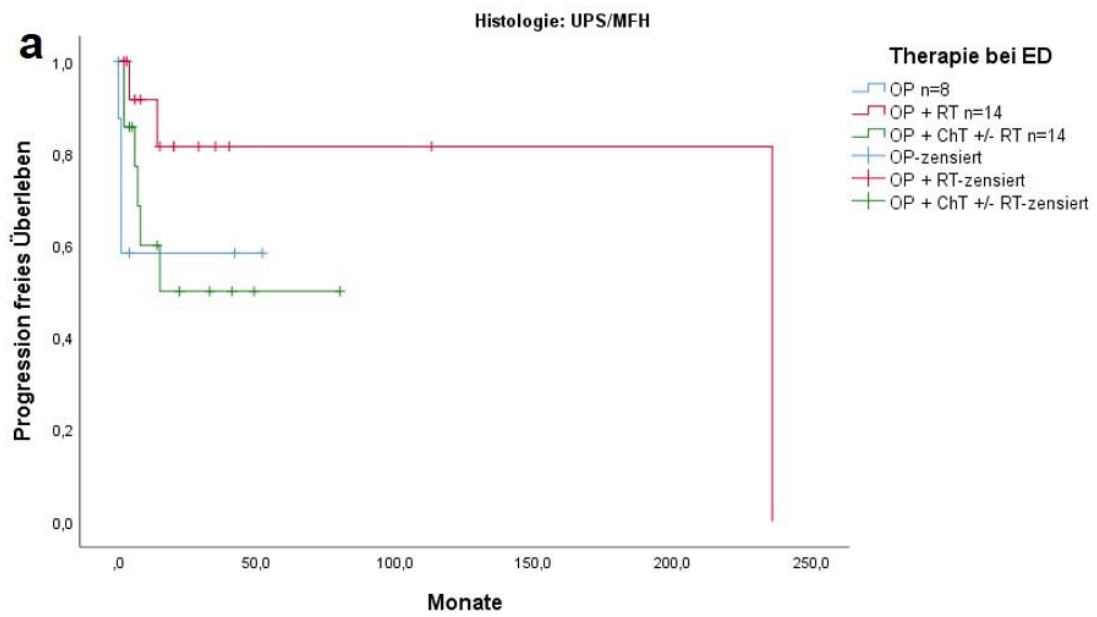
**A7a (PFS) und A7b (OS).** Nach histologischem Grading in der kurativ behandelten WTS-Kohorte



**A8a (PFS) und A8b (OS).** Nach Tumorgröße (T-Status) in der kurativ behandelten WTS



**A9a (PFS) und 9b (OS).** bezogen auf die durchgeführten kurativen Therapien in der Subgruppe der Fibrosarkome



**A10a (PFS) und 10b (OS).** bezogen auf die durchgeführten kurativen Therapien in der Subgruppe der UPS/MFH

## 9. Danksagung

## 10. Lebenslauf

### Schul- und universitäre Ausbildung

- 2005 Erwerb der Hochschulzugangsberechtigung (Mexiko)
- 2005-2012 Studium der Humanmedizin an der Universidad Nacional Autonoma de Mexico (UNAM), Mexiko-Stadt
- 2010 Praktisches Jahr im Hospital General Dr. Manuel Gea González (je 2 Monate Allgemeinchirurgie, Notfallmedizin, Pädiatrie, Gynäkologie und Innere Medizin) und im Centro de Salud Dr. José Castro Villagrana (2 Monate Allgemeinmedizin), Mexiko-Stadt
- 2011 Pflichtsozialdienst-Jahr im Bereich klinische Forschung im Instituto Nacional de Cancerologia (Nationalen Krebsinstitut), Mexiko
- 15.03.2012 Abschlussdiplom (Notendurchschnitt 8.96 von 10.0)
  - Notenumrechnung: 1,7
- 07.01.2016 Abschlussdiplom Innere Medizin (Notendurchschnitt 10.0 von 10.0, Abschlussprüfung mit ehrenhafter Erwähnung bestanden)
  - Notenumrechnung: 1,0

### Beruflicher Werdegang

- 03/2012-02/2016 Assistenzarzt in der Facharztausbildung Innere Medizin im Hospital General Dr. Manuel Gea González, Mexiko-Stadt

03/2015 – 02/2016	Leitender Assistenzarzt (Chief Resident) im Bereich Innere Medizin und des gesamten Krankenhauses
05-07/2016	Facharzt für Innere Medizin in der Notaufnahme vom Hospital Angeles Metropolitano (Privat Klinik), Mexiko-Stadt.
08/2016	Assistenzarzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie. III. Medizinischen Klinik und Poliklinik. Universitätsmedizin Mainz.
08/2017	Approbation in Deutschland
11/2017	Prüfarzt nach Arzneimittel Gesetz (AMG)
01/2020	Mitglied der German interdisciplinary Sarcoma Group (GISG)
07/2021	Mitglied der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und internistische Onkologie (DGHO)
04/2022	Mitglied der European Society of Medical Oncology (ESMO)

Mainz, den 25.05.2022