

Aus der
Klinik für
Strahlentherapie und Radioonkologie
des Universitätsklinikums des Saarlandes

Direktor Prof. Dr. med. Christian Rube
Leitender Oberarzt Prof. Dr. med. Marcus Niewald

**Intraoperative Strahlentherapie mittels Flab-Bestrahlungstechnik bei der
Behandlung von Weichteilsarkomen**

Eine Analyse der Homburger Ergebnisse der Jahre 1995-2007

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

**der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2010

vorgelegt von
Caroline Ilse Luise Schnider, geb. Bleuzen
geb. am 10.01.1976 in Karlsruhe

Tag der Promotion: _____

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Michael D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Marcus Niewald

2. Berichterstatter: _____

Für Roman und meine Eltern

Zusammenfassung

Zielsetzung: In einer retrospektiven Studie wurden die Ergebnisse einer Kombinationstherapie aus operativer Intervention, intraoperativer Bestrahlung und anschließender perkutaner Radiatio bei der Behandlung von Weichteilsarkomen ausgewertet.

Patienten und Methoden: Der Auswertung lagen die Daten von 38 Patienten, die auf Grund eines Weichteilsarkoms zwischen 1995 bis 2007 am Universitätsklinikum des Saarlandes intraoperativ bestrahlt wurden, zugrunde. Das mittlere Alter bei Behandlungsbeginn betrug 56 Jahre. 29 Patienten wurden wegen eines Primärtumors behandelt, 9 auf Grund eines Rezidivs. 14 Patienten waren von einem Liposarkom betroffen, 8 Patienten von einem Leiomyosarkom und 7 Patienten von einem malignen fibrösen Histiozytom. 27/38 Tumoren waren im Bereich der Extremitäten lokalisiert, die restlichen Tumoren im Retroperitonealraum oder Thorax. Bei allen Patienten war eine radikale Tumorresektion das Ziel. Eine R0-Resektion konnte bei 15/38 Patienten erreicht werden, bei 12/38 Patienten konnte lediglich eine R1-Resektion, bei 4/38 Patienten nur eine R2-Resektion erzielt werden. Die intraoperative Bestrahlung erfolgte unter Einsatz einer Iridium-192-Quelle und eines High-Dose-Rate-Afterloadinggerätes nach chirurgischer Fixierung eines Silikonflabs an das resezierte Tumorbett. Die bei intraoperativer Bestrahlung applizierte Dosis betrug zwischen 8 und 15 Gy/0,5cm Gewebetiefe bezogen auf die Flaboberfläche. Nach abgeschlossener Wundheilung wurde bei 31/38 Patienten eine perkutane Bestrahlung mit Gesamtdosen von 23 bis 58 Gy in Abhängigkeit vom Resektionsstatus und der Wundheilung durchgeführt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 2,3 Jahre.

Ergebnisse: Bei 10/36 Patienten konnte ein lokales Tumorrezidiv festgestellt werden. Bei 2/35 Patienten wurden Lymphknotenmetastasen und bei 6/35 Patienten Fernmetastasen festgestellt. Die lokale Tumorkontrollrate betrug 63%/5 Jahre, die 5-Jahres-Überlebensrate 57%. Zwischen den Ergebnissen in der Behandlung von Primärtumoren oder Rezidiven gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede. 13/31 Patienten zeigten Spätnebenwirkungen an der Haut, bei 5/33 Patienten kam es im

Verlauf zu Wundheilungsstörungen. Nervenschädigungen wurden in unserem Kollektiv nicht festgestellt.

Schlussfolgerung: Die Kombination aus Operation, intraoperativer Bestrahlung und perkutaner Radiatio ergibt bezüglich der ermittelten lokalen Kontroll- und Überlebensraten positive Ergebnisse, die denen vergleichbarer publizierter Studien entsprechen. Die Komplikationsraten sind jedoch nicht außer Acht zu lassen. Wenngleich die Komplikationen nicht immer schwerwiegend sind, so müssen sie bei der Therapieplanung dennoch mitberücksichtigt werden.

Die in der vorliegenden Arbeit präsentierten Daten bildeten die Grundlage des Papers „Intraoperative radiotherapy (IORT) combined with external beam radiotherapy (EBRT) for soft-tissue sarcomas – a retrospective evaluation of the Homburg experience in the years 1995-2007“ (Niewald et al. 2009).

Summary

Purpose: To retrospectively evaluate the results after a regimen of surgery, intraoperative radiotherapy (IORT), and external beam radiotherapy (EBRT) for soft-tissue sarcomas.

Methods: 38 consecutive patients underwent IORT for soft-tissue sarcoma; 29 were treated for primary tumours, 9 for recurrences. The mean age at the beginning of treatment was 56 years. There were 14 cases with liposarcomas, 8 with leiomyosarcomas, 7 with malignant fibrous histiocytomas. 27/38 tumours were located in the extremities, the remaining ones in the retroperitoneum or the chest. Radical resection was attempted in all patients; a R0-resection was achieved in 15/38 patients, R1 in 12/38 patients and R2 in 4/38 patients. IORT was performed using an Iridium-192 source and a HDR (high dose rate) afterloading machine after suturing silicone flaps to the tumour bed. The total dose applied ranged from 8–15 Gy/0.5cm tissue depth measured from the flap surface. After wound healing external beam radiotherapy was applied in 31/38 patients with total doses of 23–58 Gy dependent on resection status and wound situation. The mean duration of follow-up was 2.3 years.

Results: A local recurrence was found in 10/36 patients, lymph node metastases in 2/35, and distant metastases in 6/35 patients. The actuarial local control rate was 63%/5 years. The overall survival rate was 57%/5 years. There was no statistically significant difference between the results after treatment for primaries or for recurrences. Late toxicity to the skin was found in 13/31 patients, wound healing problems in 5/33 patients. A neuropathy was never seen.

Conclusion: The combination of surgery, IORT, and external beam radiotherapy yields favourable local control and survival data which are well within the range of the results reported in the literature. The complication rates, however, are considerable although the complications are not severe, they should be taken into account when therapy decisions are made.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Ziel und Indikation der IORT	1
1.2	Fragestellung der Arbeit	3
2	Allgemeiner Teil.....	4
2.1	Grundlagen	4
2.1.1	Historische Entwicklung der IORT	4
2.1.2	Strahlenbiologische Grundlagen	5
2.2	Weichteilsarkome	6
2.2.1	Definition.....	6
2.2.2	Epidemiologie.....	7
2.2.3	Ätiologie	7
2.2.4	Lokalisation	8
2.2.5	Klinik	8
2.2.6	Klassifikation.....	9
2.2.7	Diagnostik.....	14
2.2.8	Diagnosesicherung	16
2.2.9	Therapie	17
2.2.10	Tumorrezidiv	20
2.2.11	Nachsorge	20
2.2.12	Prognose	22
3	Material und Methodik.....	24
3.1	Patientenkollektiv	24
3.1.1	Patientenanzahl und Geschlechterverteilung.....	24
3.1.2	Altersverteilung und körperlicher Leistungszustand.....	24
3.1.3	Tumorlokalisierung.....	24
3.1.4	Histologische Subtypen	25
3.1.5	Histopathologisches Grading.....	26
3.1.6	TNM-Klassifikation	26
3.1.7	Vorbehandlung vor IORT.....	27
3.2	Datenerhebung.....	28
3.3	Methodik.....	29
3.3.1	Praktische Durchführung.....	29
3.3.2	Chirurgisches Operationsverfahren bei IORT.....	33
3.3.3	Lokaler Resektionsstatus	34
3.3.4	Dosis bei IORT	34

3.3.5	Perkutane Radiatio nach IORT.....	35
3.4	Follow-up	36
4	Ergebnisse	37
4.1	Lokales Tumorverhalten.....	37
4.2	Lymphknoten- und Fernmetastasen	38
4.3	Akutkomplikationen bei IORT.....	38
4.4	Akutnebenwirkungen nach IORT und anschließender perkutaner Bestrahlung.....	39
4.5	Spätnebenwirkungen nach IORT und anschließender perkutaner Bestrahlung ..	39
4.6	Überlebensanalyse	40
4.7	Prognostische Faktoren	42
5	Diskussion.....	43
5.1	Literaturvergleich	43
5.2	Komplikationen und Nebenwirkungen.....	50
5.3	Alternativmethoden zur IORT mittels Flabtechnik.....	52
6	Schlussfolgerung.....	57
7	Abbildungsverzeichnis	58
8	Tabellenverzeichnis	59
9	Abkürzungsverzeichnis.....	60
10	Literaturverzeichnis	61
11	Danksagung.....	70
12	Lebenslauf	71
13	Anhang.....	73

1 Einleitung

In der modernen Tumorthherapie haben sich im Verlauf der letzten Jahrzehnte multimodale Behandlungskonzepte durchgesetzt. Bei vielen Tumorerkrankungen ist die onkologisch effektivste Behandlung häufig eine Kombination von Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie. Ein Verfahren, welches zwei bewährte onkologische Therapieformen – nämlich die chirurgische und die strahlentherapeutische – miteinander kombiniert, ist die intraoperative Radiotherapie (IORT). Diese Methode ermöglicht während eines operativen Eingriffes die Gabe einer einmaligen hohen Bestrahlungsdosis direkt auf das resezierte bzw. teilresezierte Tumorgebiet.

Durch intraoperative Fixierung bzw. Abschirmung dosislimitierender Strukturen ist es möglich, eine hohe und biologisch effektive Einzeldosis auf eine begrenzte Region zu applizieren unter gleichzeitiger Schonung nahe gelegener Risikoorgane und des gesunden Gewebes. Man beschränkt somit die Strahlenexposition auf die zu bestrahlenden Areale und begrenzt die Strahlentoxizität auf das umliegende Normalgewebe. Vervollständigt wird eine solche Behandlung meist durch eine vorangehende oder nachfolgende perkutane Radiatio oder Radiochemotherapie.

1.1 Ziel und Indikation der IORT

Ziel der intraoperativen Bestrahlung ist die Erhöhung der lokoregionären Tumorkontrolle durch Dosisescalation (Treiber 2006). Sie findet daher ihren sinnvollen Einsatz hauptsächlich bei Tumoren, die eine hohe Rate an Lokalrezidiven nach alleiniger Operation aufweisen oder aber bei Tumoren, deren vollständige Resektion auf Grund ihrer Lage bzw. Größe nicht durchführbar ist. Hierbei wird im Rahmen des operativen Eingriffes eine kleinvolumige Dosisbelastung mit hoher, biologisch effektiver Einzeldosis am Tumor erreicht, welche zur Peripherie hin jedoch stark abfällt (Willich 1996). Auf diese Art und Weise werden mikroskopische Tumorausläufer, die im Tumorbett zurückbleiben können, eliminiert. Vorab ausgeschlossen werden sollte jedoch das Vorliegen von Fernmetastasen oder einer Peritonealkarzinose, da in diesem Fall eine IORT nicht vertretbar ist.

Ist ein lokal fortgeschrittener Tumor mit hoher Wahrscheinlichkeit nur R2 resektabel, so sollte eine präoperative Radiatio oder Radiochemotherapie überlegt werden, da durch

die Rückbildung des Tumors eine R0/R1-Resektion ermöglicht werden kann. Strahlenbiologische Befunde deuten darauf hin, dass sich durch die Vorbehandlung auch die Fähigkeit der Tumorzelle zur Implantation und somit zur Bildung von Metastasen vermindert werden kann (Niewald 2004). Zur Vermeidung postoperativer Komplikationen – beispielsweise einer Anastomoseninsuffizienz – sollte nach neoadjuvanter Radiochemotherapie jedoch ein Mindestabstand von 4-6 Wochen zwischen Vorbehandlung und IORT eingehalten werden.

Die IORT als bevorzugte radioonkologische Behandlungsalternative bietet sich vor allem dann an, wenn umliegende Nachbarorgane bzw. Gewebe eine suffiziente perkutane Bestrahlung nicht oder nur um den Preis erheblicher Nebenwirkungen erlauben.

Des Weiteren ermöglicht dieses Verfahren einen palliativen Therapieansatz. So ist beispielsweise beim lokal fortgeschrittenen inoperablen Pankreaskarzinom die intraoperative Bestrahlung als palliative Maßnahme zur effektiven Bekämpfung der Schmerzsymptomatik durch Studien belegt (Eble & Maurer 1996; Lehnert et al. 2001).

Die intraoperative Radiotherapie konnte bereits bei einer Vielzahl von Tumoren angewendet werden. Klinische Erfahrungen liegen bei folgenden malignen Tumoren vor (Calvo et al. 2008; Eble 2003; Krenkli et al. 2004):

- gastrointestinalen Tumoren (Magenkarzinomen, Pankreaskarzinomen, kolorektalen Karzinomen, Gallenwegstumoren)
- gynäkologischen Tumoren (insbesondere Beckenwandrezidiven und Mammakarzinomen)
- retroperitonealen Weichteilsarkomen und Weichteilsarkomen der Extremitäten
- kindlichen Tumoren (Neuroblastomen/Ewingsarkomen/Osteosarkomen)
- Kopf-Hals-Tumoren
- Nieren- und Blasentumoren
- Bronchialkarzinomen
- Hirntumoren

Ob die IORT bezüglich einer Überlebensverbesserung eine Rolle spielt, bleibt auf Grund kleiner Fallzahlen und weniger prospektiv-randomisierter, multizentrischer Studien derzeit noch weitgehend offen.

1.2 Fragestellung der Arbeit

Gegenstand und Ziel dieser Arbeit ist die retrospektive Analyse der Ergebnisse der IORT in Homburg bei der Therapie des Weichteilsarkoms. Dabei wurden die Daten von Patienten, die sich zwischen 1995 und 2007 am Universitätsklinikum des Saarlandes im Rahmen ihrer Tumorbildung einer Kombination aus IORT und anschließender perkutaner Radiatio unterzogen, ausgewertet. Berücksichtigt wurde hierbei, ob es sich bei Erstvorstellung des Patienten vor IORT um einen Primärtumor oder bereits um ein Tumorrezidiv handelte.

Besonderes Augenmerk wurde auf die lokoregionäre Tumorkontrolle, das Gesamtüberleben und die Ausprägung der Nebenwirkungen gelegt und mit Daten der Literatur verglichen.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Grundlagen

2.1.1 Historische Entwicklung der IORT

Die Wurzeln der modernen intraoperativen Strahlentherapie liegen ursprünglich in der sog. „Eventerationstherapie“, erstmals beschrieben von C. Beck im Jahre 1907 (Beck 1907). Ziel dieser Methode war es, Abdominaltumore aus der Tiefe kurzfristig an die Körperoberfläche zu verlagern, um diese konventionellen Röntgenstrahlen besser zugänglich zu machen. Die Gruppe um Czerny begann zeitnah, diese Technik an mehreren Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten zu untersuchen. Des Weiteren fing man um diese Zeit an, Röntgenbestrahlung im Anschluss an eine operative Entfernung maligner Tumore als ein Therapiekonzept zu empfehlen.

Die Methode der Eventerationstherapie konnte sich jedoch auf Grund der ungünstigen Tiefendosisverteilung konventioneller Röntgenstrahlung und der dadurch wenig erfolgreichen Behandlungsergebnisse nicht auf Dauer durchsetzen.

Auch die Anwendung von Telekobalt- und Cäsiumbestrahlungsgeräten, deren tiefere Strahlenpenetration eine Verlagerung des Tumors an die Körperoberfläche bedeutungslos machte, konnte nur geringe Erfolge verzeichnen.

Erst durch die Entwicklung moderner Bestrahlungsgeräte, die, wie es bei Linerabeschleunigern beispielsweise der Fall ist, mit hochenergetischen Elektronen arbeiten, begann eine neue Ära der intraoperativen Radiotherapie.

Heute gilt vor allem M. Abe aus Kyoto (Japan) als Begründer der modernen intraoperativen Strahlentherapie. Er begann 1964, diese strahlentherapeutische Maßnahme bei verschiedenen malignen Tumorerkrankungen einzusetzen und entwickelte diese fortlaufend weiter (Abe et al. 1973; Abe et al. 1980). Die Tatsache, dass eine alleinige IORT mit einer teilweise sehr hohen Dosis eine relativ schlechte Verträglichkeit mit sich brachte, veranlasste die Strahlentherapeuten, die IORT hauptsächlich als Boost (einer kleinvolumige Dosisaufsättigung) mit einer anschließenden fraktionierten perkutanen Bestrahlung anzuwenden.

Seit den 80iger Jahren wird die IORT vor allem an großen onkologischen Zentren innerhalb Europas und den USA durchgeführt. Eine wesentliche Voraussetzung für die erfolgreiche Durchführung dieser Therapie ist eine sehr gut funktionierende interdisziplinäre Kooperation von Strahlentherapeuten, Operateuren, Pathologen und medizinischen Physikern. Nach einer Studie von Kaiser et al. wird die IORT regelmäßig an mindestens 24 Zentren Deutschlands, davon 16 Universitätskliniken, eingesetzt. In der Mehrzahl der Fälle wird hierbei die IORT im Rahmen der Behandlung von Magen-, Pankreas-, Gallengang- und Rektumkarzinomen, sowie Weichteil- und Knochensarkomen empfohlen. 11 Zentren bedienen sich eines Linearbeschleunigers zur IORT, 15 führen die IORT mittels Brachytherapie durch bei einer applizierten Gesamtdosis bei IORT von 10 bis 25 Gy (Kaiser et al. 2003).

An der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes wird die IORT im Rahmen eines strahlentherapeutischen Gesamtkonzeptes seit Anfang der 90iger Jahre in enger Zusammenarbeit mit den Abteilungen der Allgemein- und Unfallchirurgie, Orthopädie, Urologie, Gynäkologie und HNO eingesetzt.

2.1.2 Strahlenbiologische Grundlagen

Bei der radioonkologischen Tumorbehandlung ist die Tumorzellschädigung bzw. der Tod der Tumorzelle durch Bestrahlung das generelle Ziel. Dabei wird das den Tumor umgebende Normalgewebe im Rahmen einer strahlentherapeutischen Behandlung immer bis zu einem gewissen Grad mitbelastet. Der erwünschte Effekt am Tumorgewebe steht also in engem Zusammenhang mit den unerwünschten Effekten am gesunden Gewebe. Bei der IORT ist die direkte Einsicht in den Operationssitus besonders vorteilhaft, um Zielvolumen und Risikoorgane genau definieren zu können. Umgebende Normalgewebe und Risikoorgane können so geschont werden, besonders dann, wenn sie aus dem Bestrahlungsfeld mobilisiert oder durch Bleiplatten abgedeckt werden können. Der exakte Dosisabfall zum Feldrand und die Tiefe, sowie die visuell objektivierbare Tubusinstallation erlauben den IORT-Einsatz besonders an sensiblen Lokalisationen. Die optimale Abschirmung normaler Strukturen ist jedoch vor allem bei großen Tumoren nicht immer gewährleistet. Große Blutgefäße und periphere Nerven, aber auch Teile anderer Organe müssen dann aus anatomischen Gründen häufig vollständig erfaßt werden. In diesen Fällen ist die Dosis der IORT unter Berücksichtigung einer sich anschließenden perkutanen Radiotherapie zu limitieren. Die

Abschätzung von Toleranzdosen sollte sich zum einen an klinischen Erfahrungen orientieren. Zum anderen konnte die Gruppe um Sindelar zeigen, dass die Ergebnisse bezüglich absoluter Toleranzdosiswerte für experimentelle IORT-Studien am Hund durchaus auf den Menschen übertragbar sind (Sindelar et al. 1986).

Aus strahlenbiologischer Sicht liegt die Besonderheit der IORT in der Applikation einer hohen Einzeitdosis (8-25 Gy) innerhalb einiger Minuten bis zu einer Stunde auf ein begrenztes Volumen (Niewald 2004). Für die bestrahlten Zellen besteht keine Möglichkeit, Reparaturmechanismen einzuleiten – der akute Zelltod tritt ein. Derart hohe Einzeldosen sind in der perkutanen Strahlentherapie auf Grund ihrer erheblichen Nebenwirkungen nicht anwendbar. Bei gleicher Gesamtdosis ist der biologische Effekt, also die Wirksamkeit der Einzeitbestrahlung, wesentlich größer gegenüber einer fraktionierten Strahlentherapie. Unter Anwendung des linearquadratischen Modells, das die Tumorschädigung in Abhängigkeit der applizierten Dosis in Form von Zellüberlebenskurven beschreibt, kann man bei der Einzeitbestrahlung von einer 1,5 bis 2,5-fach erhöhten Wirksamkeit verglichen zur fraktionierten Bestrahlung ausgehen (Eble 2003; Niewald 2004). Es ist demnach von einer hohen lokalen Wirksamkeit auszugehen, die möglicherweise auch eine höhere akute und späte Toxizität zur Folge hat. Dieser Nachteil muß durch die Beschränkung des Zielvolumens auf das maligne Gewebe und auf Risikogebiete oder durch eine Verminderung der effektiven Tumordosis ausgeglichen werden.

2.2 Weichteilsarkome

2.2.1 Definition

Weichteilsarkome sind eine heterogene Gruppe von malignen Tumoren der extraskelettalen Gewebe mesodermaler Herkunft. Zu den Geweben mesodermalen Ursprungs gehören Muskelgewebe (glattes und quergestreiftes), Binde- und Fettgewebe, sowie das Gewebe von Blut- und Lymphgefäßen. Seltener handelt es sich um Sarkome neuroektodermaler Herkunft (periphere Nervengewebe), mit Ausnahme des zentralen Nervensystems und des retikuloendothelialen Systems (Enzinger 2001). Insgesamt umfaßt der Begriff „Weichteilsarkom“ somit eine Vielzahl von histologischen Untergruppen, die im ganzen Körper des Menschen auftreten können.

2.2.2 Epidemiologie

Weichteilsarkome sind sehr seltene Tumoren. Die Häufigkeit ihres Auftretens liegt bei etwa zwei Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Mit dieser Inzidenz machen Weichteilsarkome nur circa 1% aller bösartigen Tumoren im Erwachsenenalter aus, Männer sind dabei etwas häufiger betroffen als Frauen (Zahm & Fraumeni 1997). Das Weichteilsarkom tritt in allen Altersstufen auf, gehäuft jedoch im Kindes- und Jugendalter und zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr (Cerny 2006).

2.2.3 Ätiologie

Die Entstehung der Mehrzahl aller Weichteilsarkome ist bisher weitgehend ungeklärt. Nur in einzelnen Fällen ist eine definierte pathogenetische Ursache bekannt. Als Beispiel hierfür sei der Zusammenhang zwischen dem Kaposi-Sarkom und einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 (HHV8) genannt. Dieses Virus spielt in Verbindung mit Kofaktoren sowohl bei AIDS-Patienten, als auch bei Patienten mit einem klassischen Kaposi-Sarkom bei der Sarkomentstehung eine Rolle. Das HHV8 wird daher auch Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus (KSHV) genannt (Dupin et al. 1995; Huang et al. 1995).

Weichteilsarkome können jedoch auch im Rahmen genetischer Syndrome gehäuft auftreten. Die genetische Prädisposition der Patienten mit erblich syndromalen Erkrankungen steht hierbei mit dem erhöhten Risiko für das Auftreten von Weichteilsarkomen im Zusammenhang (Beger & Schlegelberger 2009).

Besonders hervorzuheben sind folgende familiäre Syndrome:

- Neurofibromatose Typ I (Morbus von Recklinghausen)
- Li-Fraumeni-/Li-Fraumeni-like-Syndrom
- Gardner-Syndrom
- Werner-Syndrom
- Basalzellnävus-Syndrom
- Hereditäres Retinoblastom

Exogene chemische Faktoren haben ebenfalls einen Einfluß auf die Entstehung von Weichteilsarkomen. Bei chronischer Exposition sind beispielsweise die karzinogenen

Stoffe Arsen und Polyvinylchlorid mit dem hepatischen Angiosarkom assoziiert, Asbest hingegen mit dem Pleuramesotheliom. Phenoxy-Herbizide, Chlorphenole und Dioxine, Substanzen, die in der Land- und Forstwirtschaft als Pestizide ihre Anwendung finden, erhöhen ebenfalls das Risiko einer Weichteilsarkomerkrankung (Cerny 2006). Ein weiterer exogener Risikofaktor für die Pathogenese von Weichteilsarkomen stellt ionisierende Strahlung dar. Das vor allem zwischen 1930 und 1950 als Kontrastmittel für die Angiographie und Hepatolienographie verwendete Thorotrast, eine 25%ige Suspension von kolloidalem, radioaktivem Thoriumdioxid, steht unter anderem als Spätfolge in Zusammenhang mit der Entstehung von Angiosarkomen der Leber (Dancygier 2003).

Weiterhin gilt eine zurückliegende Strahlenbehandlung als Risikofaktor für das Entstehen eines Weichteilsarkoms. Patienten, die infolge eines Mamma-, Zervix-, Ovarial- Testiskarzinoms oder eines Lymphoms bestrahlt wurden, haben ein 8- bis 50-fach höheres Risiko, später an einem sekundären Weichgewebesarkom zu erkranken, wobei dieses Risiko - absolut gesehen - ca. 1/1000 beträgt. Den Ausgangspunkt für die Tumorentwicklung stellen dabei vermutlich die durch Bestrahlung induzierten irreparablen genetischen Schäden dar (Beger & Schlegelberger 2009). Durchschnittlich manifestieren sich die sekundären Malignome zehn Jahre nach Ende der Radiatio im bestrahlten Bereich. Chronische Lymphödeme, insbesondere nach Radiatio, können in seltenen Fällen bei entsprechender Prädisposition zur Bildung eines Lymphangiosarkoms führen (Muller et al. 1987).

2.2.4 Lokalisation

Grundsätzlich können Weichteilsarkome entsprechend ihrer Ursprungsgewebe in allen Körperregionen auftreten. Zumeist sind sie in den Extremitäten (60%) lokalisiert, hier vor allem in den proximalen Abschnitten der unteren Extremität. Im Körperstamm sind etwa 19% und im Retroperitonealraum etwa 13% der Sarkome zu finden, im Kopf/Halsbereich ungefähr 8% (Cerny 2006).

2.2.5 Klinik

Unspezifisches klinisches Leitsymptom des malignen Weichgewebstumors ist die indolente, tastbare Schwellung. Der zu Beginn schmerzlosen Raumforderung wird meist keine höhere Bedeutung beigemessen. Nach einer Studie von Brouns et al. warteten knapp die Hälfte der Patienten etwa vier Monate bis zum ersten Arztbesuch. Nach der

ersten Arztkonsultation kam es bei 27% der Patienten zusätzlich zu einer Diagnoseverzögerung von durchschnittlich sechs Monaten (Brouns et al. 2003). Häufig kommt es in diesem Stadium zu Fehldiagnosen. So wird der Tumor nicht selten als posttraumatische oder rheumatische Schwellung, Lipom, Fibrom oder Muskelverhärtungen fehlgedeutet.

Durch das langsame, verdrängende Wachstum treten Schmerzen erst dann auf, wenn umliegende Strukturen komprimiert werden. Zu diesem Zeitpunkt hat der Tumor bereits eine erhebliche Größe erreicht, so dass bei Erstdiagnose häufig mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor gerechnet werden muss. Entsprechend sind bereits bei 20% der Patienten bei Diagnosestellung Fernmetastasen festzustellen. (Huth & Eilber 1988). Die Metastasierung der Weichteilsarkome erfolgt in erster Linie hämatogen. Vornehmliches Zielorgan der Dissemination ist die Lunge. In über 70% der Patienten mit Metastasen ist diese betroffen (Vezeridis et al. 1983). Weitere Zielorgane sind die Leber, besonders bei viszeralen und retroperitonealen Sarkomen, und selten das Skelettsystem. Lymphknotenmetastasen sind bei Weichteilsarkomen selten (unter 5%), abgesehen vom Rhabdomyosarkom, epitheloiden Sarkom und dem Synovialsarkom (15 bis 30%) (Junginger et al. 2001).

2.2.6 Klassifikation

Die histopathologische Typisierung von Weichteilsarkomen erfolgt mittels phänotypischer Differenzierungsmerkmale des jeweils vorherrschenden Zelltyps. Sie wird nach der WHO-Klassifikation vorgenommen und beschreibt insgesamt über 170 Weichgewebstumoren, darunter mehr als 60 maligne Formen (Issels et al. 2004). In der WHO-Klassifikation werden die malignen Weichteiltumoren von den benignen und den intermediären (lokal aggressiv, sowie selten metastasierend) abgegrenzt.

Eine Häufigkeitsverteilung der wichtigsten Weichteilsarkome ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Relative Häufigkeit einzelner Weichteilsarkomentitäten bei Erwachsenen
(Fletcher 2006; Schütte & Stuschke 1997)

Pleomorphes Sarkom /NOS	17%
Liposarkom	16%
Fibrosarkom	13%
Unklassifizierbare Sarkome	11%
Synovialsarkom	10%
Neurofibrosarkom	9%
Rhabdomyosarkom	9%
Leiomyosarkom	7%
Angiosarkom	2%
Andere	6%

Die histopathologische Graduierung erfolgt nach Bestimmung des histologischen Typs und bezieht sich vor allem auf die Parameter Zellreichtum, Zellpleomorphie, mitotische Aktivität und Nekrosegrad (Arbogast 2004). Es existieren verschiedene praktizierte Graduierungssysteme. In Deutschland hat sich das französische Grading-System (FNCLCC-System, French Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer) durchgesetzt (Katenkamp & Katenkamp 2009). Hierbei werden für die Differenzierung des Tumors, die Zahl der Mitosen und das Ausmaß der Nekrosen Punkte vergeben, aus deren Summe sich dann der Malignitätsgrad ergibt. Es können allerdings nicht alle Sarkome gleichermaßen gut nach diesem Grading-Schema erfaßt werden. Manche Sarkome haben außerdem einen feststehenden Malignitätsgrad (beispielsweise Ewingsarkome), bei anderen ist ein Grading nicht möglich beziehungsweise bedeutungslos, weil dadurch der wahre Krankheitsverlauf nicht erfaßt wird (beispielsweise epitheloide Sarkome) (Katenkamp & Katenkamp 2009). Zudem ist zu beachten, dass diese Graduierung nicht bei malignen Weichgewebstumoren des Kindesalters anwendbar ist.

Tabelle 2: Definition der Gradingparameter beim Weichteilsarkom (aktualisierte FNCLCC, Guillou 1998) (Cerny 2006)

Parameter	Punkte
Grad der Tumordifferenzierung	
• Ähnlich dem ausdifferenzierten Ursprungsgewebe (z.B. gut differenziertes Liposarkom)	1
• Tumor klar einem Ursprungsgewebe zuzuordnen (z.B. myxoides Liposarkom)	2
• Synoviales Sarkom, extraskelettales Osteosarkom, Ewing-Sarkom, peripherer primitiver neuroektodermaler Tumor, rhabdoider Tumor, undifferenziertes Sarkom und Sarkom von ungewissem Typ	3
Tumornekrose	
• Keine Tumornekrose (alle Schnittpräparate)	0
○ weniger als 50% Tumornekrose	1
○ mehr als 50% Tumornekrose	2
Anzahl Mitosen	
• 0-9/10 HPF	1
• 10-19/10 HPF	2
• 20+/10 HPF	3
Histologischer Grad	
Grad 1	2, 3
Grad 2	4, 5
Grad 3	6, 7, 8

Tabelle 3: Histopathologisches Grading (Wittekind & Meyer 2010)

2-Grad-System	3-Grad-System	4-Grad-System
Niedriggradig	Grad 1	Grad 1
		Grad 2
Hochgradig	Grad 2	Grad 3
	Grad 3	Grad 4

GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

G1 gut differenziert

G2 mäßig differenziert

G3 schlecht differenziert

G4 Undifferenziert

TNM: Klinische Klassifikation nach UICC/AJCC (Wittekind & Meyer 2010)

T Primärtumor

TX Primärtumor nicht beurteilbar

T0 Kein Anhalt für Primärtumor

T1 Tumor 5 cm oder weniger in größter Ausdehnung

T1a oberflächlicher Tumor (vollständig oberhalb der oberflächlichen Faszie lokalisiert, ohne Infiltration der Faszie)

T1b tiefer Tumor (entweder ausschließlich unterhalb der oberflächlichen Faszie lokalisiert oder oberhalb der Faszie mit Infiltration der oder durch die Faszie)

T2 Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

T2a oberflächlicher Tumor

T2b tiefer Tumor

Retroperitoneale, mediastinale und Weichteilsakome des Beckens werden als tiefe Tumoren klassifiziert.

N Regionäre Lymphknoten**NX** Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden**N0** Keine regionären Lymphknotenmetastasen**N1** Regionäre Lymphknotenmetastasen

Kann der Lymphknotenstatus weder klinisch noch pathologisch bestimmt werden, darf N0 statt NX klassifiziert werden.

M Fernmetastasen**M0** Keine Fernmetastasen**M1** Fernmetastasen

Die TNM-Klassifikation gilt nicht für folgende Neoplasien:

- Kaposi-Sarkom
- Dermatofibrosarcoma (protuberans)
- Fibromatosen (Desmoidtumor)
- Sarkome mit Ursprung in der Dura mater, im Gehirn, in parenchymatösen oder Hohlorganen (ausgenommen Sarkome der Brust).
- Angiosarkom

In der Stadieneinteilung der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) und des American Joint Committee on Cancer (AJCC) sind zusätzlich zum Malignitätsgrad die Tumorgöße und die Präsenz von Lymphknoten- oder Fernmetastasen (TNM) berücksichtigt.

Tabelle 4: Stadieneinteilung nach UICC/AJCC (Wittekind & Meyer 2010)

IA	Niedriggradig	T1a oder T1b	N0, NX	M0
IB	Niedriggradig	T2a oder T2b	N0, NX	M0
IIA	Hochgradig	T1a oder T1b	N0, NX	M0
IIB	Hochgradig	T2a	N0, NX	M0
III	Hochgradig	T2b	N0, NX	M0
	Hochgradig	T2b	N1	M0
	Jedes G	Jedes T	N1	M0
IV	Jedes G	Jedes T	Jedes N	M1

In der hier vorliegenden Arbeit wurde während der Behandlung der Patienten die TNM-Klassifikation UICC 1987 verwendet (Hermanek et al. 1987). Diese unterscheidet sich im Vergleich zur aktuellen Einteilung von 2010 in der fehlenden Unterteilung in a und b innerhalb T1 bzw. T2, also der Differenzierung oberflächlicher oder tiefsitzender Tumoren. Hinsichtlich der Stadieneinteilung ist man von der ursprünglichen Unterteilung in A und B im Stadium III und IV abgekommen. Dabei wurde das Stadium IVA in das Stadium III integriert.

2.2.7 Diagnostik

Der erste Schritt zur Diagnosestellung setzt eine ausführliche Anamneseerhebung und umfassende körperliche Untersuchung voraus. Über eine anschließende sonographische Untersuchung können bereits erste Informationen hinsichtlich Tumorgröße und Ausdehnung, sowie räumlicher Beziehungen zur Umgebung und Tumorbinnenstrukturen gesammelt werden. Inhomogene Tumorerläsionen, z.B. zystische Areale, können mittels Ultraschall gut beurteilt werden, dies kann für die Planung einer Gewebeprobe wichtig sein. Die Sonographie ist eine gute Methode zur ersten Beurteilung kleinerer, oberflächlich gelegener Tumore, sowie zur Erkennung von Lymphknoten- und Lebermetastasen. Zur Beurteilung größerer Tumore ist dieses diagnostische Instrument nicht mehr ausreichend, da eine sichere Einschätzung der Lagebeziehung nicht mehr möglich ist. Die größte Bedeutung der Sonographie liegt in

der Früherkennung von Lokalrezidiven bei der Nachsorge von Patienten mit Weichgewebssarkomen (Kettelhack et al. 2010).

Bei Weichteilsarkomen der Extremität sollte eine konventionelle Röntgenuntersuchung in 2 Ebenen zum Ausschluß einer knöchernen Mitbeteiligung durchgeführt werden. Die hochauflösende Spiral-CT-Untersuchung ist heute die sensitivste Methode zur Erkennung von Lungenmetastasen und sollte daher obligat im Rahmen der primären Ausbreitungsdiagnostik erfolgen (Baur et al. 2004). Eine CT-Thorax-Untersuchung wird ebenfalls in der Nachsorge von Patienten mit höher malignen Tumoren und entsprechendem Metastasenrisiko empfohlen (Kettelhack et al. 2010).

Als derzeit aussagekräftigstes bildgebendes Verfahren in der Diagnostik von Weichgewebstumoren der Extremitäten ist die Kernspintomographie anzusehen (Crim et al. 1992). Dabei zeigt sich die kontrastmittelunterstützte Magnet-Resonanztomographie bezüglich ihrer diagnostischen Aussagekraft der Computertomographie überlegen (Demas et al. 1988). Auf Grund des Weichteilkontrastes, der sich bei der MRT-Untersuchung ergibt, ist eine genaue Abgrenzung zu Gefäßen und Nerven, sowie zu anatomisch angrenzenden Strukturen möglich. So können mittels Kernspintomographie bereits präoperativ Aussagen über das notwendige Resektionsausmaß und damit auch über die geeigneten Rekonstruktionsmöglichkeiten getroffen werden. Bei intraabdominellen und retroperitonealen Tumoren sollte die initiale bildgebende Diagnostik eine kontrastmittelgestützte Computertomographie von Abdomen und Becken sein (Wong & Brennan 2004).

Eine Angiographie gibt Aufschluß über die Vaskularisation des Tumors und über die Verdrängung bzw. Infiltration der Gefäße. Sie sollte bei allen malignitätsverdächtigen Tumoren, die in der Nachbarschaft großer Gefäße liegen, prätherapeutisch durchgeführt werden. Zur Beurteilung von Knochendestruktionen bietet sich ergänzend eine Computertomographie an.

Eine diagnostische Methode, die zunehmend an Bedeutung gewinnt, ist die ¹⁸Fluorodeoxyglucose-Positronenemmissions-Tomographie (¹⁸FDG-PET). Bei Hochrisiko-Weichteilsarkomen scheint mit dieser Untersuchungsmethode eine frühzeitige Vorhersage über die Chemosensitivität des Tumors und über den Therapieerfolg möglich (Kasper et al. 2009).

2.2.8 Diagnosesicherung

Eine Diagnosesicherung ist nur über eine histologische Untersuchung des Tumorgewebes möglich. Folglich muss, auch im Hinblick auf die Entwicklung einer therapeutischen Strategie, eine Biopsie erfolgen. Zur prätherapeutischen Gewebegewinnung stehen verschiedene Biopsieverfahren zur Verfügung.

Sowohl die Feinnadelaspirationsbiopsie als auch die Stanzbiopsie sind minimal invasive Methoden zur Gewebesentnahme, die sonographisch- oder CT-gesteuert durchgeführt werden. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass mit diesen Techniken nur kleine Biopsate gewonnen werden. In Anbetracht der Heterogenität vieler Sarkome können kleine Materialproben jedoch nicht für den Gesamttumor repräsentativ sein. Zudem erlaubt die Feinadelpunktion lediglich die zytologische Untersuchung eines Gewebeausstriches (Rechl & Issels 2004). Die Diagnose basiert somit nur auf der Begutachtung einiger weniger Zellen und bleibt deshalb meist inkomplett. Bei beiden Methoden reduziert sich daher die diagnostische Sicherheit beträchtlich. Ein Grading ist auf Grund der Heterogenität der Tumore praktisch nicht möglich, und zusätzliches Material für weitere zytogenetische und molekularbiologische Untersuchungen fehlt (Katenkamp 2000). Beide Verfahren setzen zudem besondere Erfahrungen des Operateurs bzw. des Pathologen in der Durchführung und der Interpretation der Resultate voraus.

Bei der Exzisionsbiopsie wird der Tumor unter Einschluss der oberflächlichen Muskelfaszie vollständig mit einer Sicherheitszone von etwa 1 cm entfernt. Sie wird bei oberflächlichen Tumoren bis zu einem Durchmesser von 3 cm durchgeführt (Junginger et al. 2001).

Die offene Inzisionsbiopsie ist aktuell bei Tumoren des muskuloskelettalen Systems die zuverlässigste Methode, um adäquates Material für die Gewebsuntersuchung zu gewinnen. Sie gilt daher als Gold-Standard zur Sicherung der Diagnose (Bruns et al. 2008). Bei Tumoren mit einem Durchmesser von mehr als 3 cm sollte sie unter leitliniengerechter Vorgehensweise durchgeführt werden. Dabei wird ein circa 1x1x1 cm großes Gewebestück gewonnen. Von großer Bedeutung ist es, bei der Biopsie möglichst wenig gesundes Gewebe mit Tumorzellen zu kontaminieren. Wichtigstes Kriterium ist hierbei die Inzisionsstelle so zu legen, dass sie bei der späteren

Tumorresektion als en-bloc-Resektat mit dem Tumor zusammenhängend entfernt werden kann, da die Biopsienarbe als durch Tumorzellen kontaminiert gilt. Der Zugangsweg zum Tumor sollte so kurz wie möglich gehalten werden ohne Eröffnung eines zusätzlichen Kompartiments. Die eröffneten Faszien werden anschließend wieder verschlossen und eine Redondrainge unmittelbar an der Inzisionsstelle ausgeleitet. Postoperative Hämatome und Serome sollten vermieden werden, da sie leicht zu einer Tumorzellkontamination anderer Kompartimente führen. Bei der Planung der Inzision müssen darüberhinaus mögliche rekonstruktive Verfahren berücksichtigt werden.

Sarkome des Thorax und des Abdomens können häufig nicht präoperativ biopsiert werden. Der Grund hierfür liegt in der Tumorlokalisierung; Tumor und Biopsiekanal können nur schwer im Gesamten entfernt werden. Es erfolgt daher unmittelbar vor Tumorresektion eine operative Exploration mit Probeentnahme und Schnellschnittuntersuchung (Bruns et al. 2008).

2.2.9 Therapie

Die Behandlung von Weichteilsarkomen ist eine interdisziplinäre Aufgabe und sollte wenn möglich nur in Zentren mit entsprechender Erfahrung erfolgen. Die drei wesentlichen Therapieoptionen Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie sind entsprechend der histologischen Tumorklassifikation, der Tumorlokalisierung und dem Alter des Patienten aufeinander abzustimmen. Dabei bildet die operative Therapie die wesentliche Säule der Behandlung von Weichteilsarkomen. Das prätherapeutische Staging erlaubt die Beantwortung der Frage, ob ein kurativer oder palliativer Ansatz zur Behandlung besteht. Behandlungsrichtlinien und Prognosen von Weichgewebssarkomen bei Kindern unterscheiden sich hierbei wesentlich von denen im Erwachsenenalter.

Ziel der operativen Therapie muß immer die komplette Entfernung des Tumors sein unter weitestgehender Erhaltung der Funktion der betroffenen Körperregionen. Charakteristischerweise bilden Weichteilsarkome eine Pseudokapsel aus, die von Tumorgewebe infiltriert ist. Es ist von großer Bedeutung, weder den Tumor, noch seine Pseudokapsel zu verletzen, da dies mit einer signifikant schlechteren Prognose verhaftet ist (Noria et al. 1996). Die Einhaltung eines Sicherheitsabstandes von mehreren

Zentimetern zum Tumor und seiner Pseudokapsel wird daher im Hinblick auf eine onkologisch adäquate Resektion im Gesunden erforderlich.

Prinzipiell lassen sich die operativen Resektionsmöglichkeiten unterteilen in intraläsional (Tumorverkleinerung (R2)), marginal (Resektion im Bereich der Pseudokapsel (R1)), weit (mit sicherem Abstand zur Pseudokapsel) und radikal (z.B. Kompartiment-Resektion, Amputation (R0)). Als chirurgisch adäquate Behandlung sind dabei nur die weite und die radikale Resektion, die ausschließlich im Bereich der Extremitäten in Frage kommt, zu werten. Im Viszeralbereich, insbesondere im Retroperitoneum, ist die weite en-bloc- Resektion die Behandlung der Wahl. Im Falle einer R1-oder R2-Resektion muss über die Notwendigkeit einer Nachresektion diskutiert werden, da diese eine höhere Sicherheit als jede andere Therapiemodalität bietet (Junginger et al. 2001).

Die Strahlentherapie besitzt in der modernen funktionserhaltenden Therapie von Weichteilsarkomen und deren Lokalrezidiven einen festen Stellenwert. Ziel der Radiotherapie ist die Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle bei möglichst geringen Nebenwirkungen. Sie führt durch verbesserte lokale Kontrollraten und die damit verbundene Reduktion der Rezidive und Fernmetastasierung auch zu einem verbesserten Gesamtüberleben (Lewis et al. 1997). Nach weiter Exzision von hochgradig malignen Weichteilsarkomen (G3 und G4 nach UICC) führt die postoperative adjuvante Strahlentherapie zu einer Reduktion der Lokalrezidivrate. Der Wert einer postoperativen adjuvanten Bestrahlung nach weiter Exzision von niedrigmalignen Weichteilsarkomen (G1 und G2 nach UICC) ist jedoch nicht gesichert (Pisters et al. 1996; Yang et al. 1998). Die Kombination von radikaler R0-Resektion und Strahlentherapie wird heute als Standard bei subfaszialen Weichteilsarkomen der Extremitäten mit einer Größe von mehr als 5 cm und bei allen R1-resezierten Sarkomen angesehen (Bölke et al. 2009). Bei der postoperativen Bestrahlung werden Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy, 5-mal wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy appliziert. Im Anschluß daran erfolgt eine Feldverkleinerung (Boost) auf das Tumorbett und eine weitere Aufsättigung der Dosis um etwa 10-20 Gy in Abhängigkeit vom Resektionsstatus. Die benötigte Gesamtdosis liegt zwischen 60 und 66 Gy. Nach R1-Resektionen werden Enddosen von 66-70 Gy empfohlen (Bölke et al. 2009). Bezüglich der Tumorwirksamkeit lassen sich keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich

zwischen einer präoperativen und einer postoperativen Bestrahlung feststellen. Bei großen oder nur grenzwertig resektablen Tumoren kann eine präoperative Radiotherapie mit dem Ziel der Verbesserung der Resektabilität diskutiert werden. Dabei zeigen sich nach 45-50 Gy Gesamtdosis innerhalb von etwa 5 Wochen bei nahezu allen Tumoren große Nekrosezonen. Bei einem Teil der Sarkome finden sich histologisch vollständige Devitalisierungen (Bölke et al. 2009). Insgesamt verursacht die präoperative Radiatio akut mehr Wundheilungsstörungen, jedoch weniger radiogene Spätfolgen, da das bestrahlte Volumen auf Grund des besser zu lokalisierenden Tumors durchschnittlich kleiner ist und eine geringere Dosis benötigt wird. Darüber hinaus wird das bestrahlte Volumen nach Bestrahlung zum größten Teil exzidiert. Dass die Akuttoxizität im Sinne von postoperativen Wundheilungsstörungen nach präoperativer Strahlentherapie signifikant höher ist als nach postoperativer Bestrahlung, konnte auch die Gruppe um O'Sullivan zeigen (O'Sullivan et al. 2002). Eine hyperfraktioniert-akkzelerierte präoperative Bestrahlung kann bei hochmalignen Weichteilsarkomen ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Eine alleinige hochdosierte Strahlentherapie (>70Gy) kann heute auf Grund der erheblichen radiogenen Spätmorbidität nur als „ultima ratio“ gelten und bleibt wenigen speziellen Sonderindikationen, beispielsweise bei Inoperabilität des Patienten, vorbehalten.

Generell gilt, dass Weichteilsarkome nur mäßig bis mittelgradig chemosensitiv sind. Die Sensibilität hängt neben der Tumorlokalisierung, der Tumorgöße, dem Patientenalter und dem Allgemeinzustand des Patienten besonders von der Histologie und dem Grading ab (Edmonson et al. 1993). Die wirksamsten Substanzen sind Doxorubicin und Ifosfamid. Eine alleinige neoadjuvante Chemotherapie hat bislang keinen klar definierten Stellenwert, auch wenn sie bei ca. 30% der Patienten zu einer objektiven Remission führen kann (Hartmann & Schütte 2009). Im Rahmen eines multimodalen präoperativen Therapieverfahrens lokal fortgeschrittener Weichteilsarkome besteht daher die Möglichkeit der Kombination aus Chemotherapie und Radiatio. Dabei liegt der Vorteil dieser Kombination in der additiv-synergistischen Interaktion beider Verfahren – die Chemotherapie kann als „Radiosensitizer“ die lokale Wirkung der Strahlentherapie verstärken (Hartmann & Schütte 2009). Eine adjuvante

Chemotherapie nach operativer Tumorentfernung ist zwar mit einer Verbesserung des erkrankungsfreien Überlebens, aber auch mit einer hohen Toxizität verbunden.

Die isolierte Extremitätenperfusion mit TNF (Tumor-Nekrose-Faktor) und Mephalan wird in einigen Zentren präoperativ bei primär nicht resektabler Tumorausdehnung angeboten. Ziel ist die Tumorverkleinerung und dadurch das Erreichen einer Resektabilität. Eine Amputation kann dadurch unter Umständen umgangen werden. Die thermisch geregelte Perfusion erfolgt entweder normotherm (Temperatur 39°) oder hypertherm (Temperatur $\geq 41,5^\circ$). Mittlerweile konnten Erfolg versprechende Ansprechraten bei Weichteilsarkomen im Rahmen von Studien erzielt werden (Noorda et al. 2003). Zum Teil findet dieses Verfahren in Kombination mit einer Radiochemotherapie statt.

2.2.10 Tumorrezidiv

Bei etwa 10-20% aller Patienten kommt es nach erfolgreicher Primärtherapie zu einem Lokalrezidiv, wovon ca. 80% innerhalb der ersten zwei Jahre auftreten (Budach et al. 1994). Die Therapie des lokoregionären Rezidivs erfolgt nach den gleichen Grundsätzen wie die Behandlung des Primärtumors. Da die in erster Linie hämatogene Metastasierung primär die Lunge betrifft, muss die Indikation zur operativen Therapie von Lungenmetastasen überprüft werden. Eine solche Indikation ist nur dann gegeben, wenn der Primärtumor unter radikalchirurgischen Kriterien sanierbar ist, eine extrapulmonale Metastasierung ausgeschlossen werden kann, die Metastasen vollständig entfernbar sind und die Restfunktion der Lunge ausreichend ist. Bei multiplen Lungenmetastasen erfolgt in der Regel eine zytostatische Therapie, gegebenenfalls kann nach Rückbildung von Metastasen die operative Entfernung verbleibender Tumoren indiziert sein (Junginger et al. 2001).

2.2.11 Nachsorge

Analog zur multimodalen Therapie sollte auch die Nachsorge interdisziplinär erfolgen.

Schwerpunkte der Tumornachsorge sind (Abenhardt & Zellmann 2004):

- Früherkennung (und rechtzeitige Behandlung) von Lokalrezidiven und Fernmetastasen

- Erkennung und Behandlung von Therapienebenwirkungen einschließlich Spättoxizität sowie Beurteilung der posttherapeutischen Funktionen und Lebensqualität
- Einleitung rehabilitativer und psychosozialer Maßnahmen
- Feststellung von Sekundärtumoren
- Statistikgerechte Nacherhebung zur Therapiebeurteilung und effektive Auswertung der wissenschaftlichen Studien
- Palliative Maßnahmen

Die Nachsorge sollte eine klinische Untersuchung, Labor- und Röntgenthoraxuntersuchung, sowie eine sonographische Untersuchung der ehemaligen Tumorlokalisation, der Lymphabflussregionen und der Leber umfassen. Da bei einem Lokalrezidiv die weitere Prognose von der frühestmöglichen Diagnosestellung und unverzüglichen Therapie abhängig ist, wird besonders bei High-Grade-Sarkomen in den ersten 2 Jahren eine MRT-Untersuchung in regelmäßigen Abständen empfohlen. Tabelle 5 zeigt die Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft zur Tumornachsorge und Kontrolluntersuchungen bei Weichteilsarkomen (Windhager 2008):

Tabelle 5: Tumornachsorge

Zeitlicher Abstand	Untersuchungen
Jahr 1 bis 3	Alle drei Monate klinische Untersuchung, Labor, Röntgen-Thorax, Sonographie der ehemaligen Tumorlokalisierung, alle sechs Monate lokales MRT
Jahr 4 bis 5	Alle sechs Monate klinische Untersuchung, Labor, Röntgen-Thorax, Sonographie der ehemaligen Tumorlokalisierung, im Zweifelsfall lokales MRT
Jahr 6 bis 10	Alle zwölf Monate klinische Untersuchung, Labor, Röntgen-Thorax, Sonographie der ehemaligen Tumorlokalisierung, im Zweifelsfall lokales MRT
Ab Jahr 11 bis lebenslang	Alle 24 Monate klinische Untersuchung, Labor, Röntgen-Thorax, Sonographie der ehemaligen Tumorlokalisierung, im Zweifelsfall lokales MRT

2.2.12 Prognose

Die Prognose für Patienten mit Weichteilsarkomen hängt vom Patientenalter, von Tumorgröße und- lokalisierung, vom histologischen Subtyp und Grading, dem Tumorstadium und dem Ausmaß der operativen Radikalität ab (Cerny 2006). Zu den ungünstigen prognostischen Faktoren bei Weichgewebssarkomen zählen ein niedriger Differenzierungsgrad des Tumors, seine zunehmende Größe, ein höheres Tumorstadium (Belal et al. 2002; Mandard et al. 1989), eine tiefe Lokalisation, Auftreten am Körperstamm oder in der Kopf-Nacken-Region und ein hohes Patientenalter (Coindre et al. 2001; Gaynor et al. 1992). Die Resektion weit im Gesunden ist der wichtigste

Prognosefaktor bezüglich des Gesamtüberlebens und zur Verhütung von Lokalrezidiven bei Weichgewebssarkomen der Extremität (Lehnhardt et al. 2004).

Die 5-Jahres-Überlebensrate aller Patienten mit einem Weichteilsarkom variiert laut Literaturangaben zwischen 45% (Alektiar et al. 2000) und 84% (van Kampen et al. 2001).

3 Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

In den Jahren 1995 bis 2007 wurden in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes insgesamt 40 Patienten mit der Diagnose eines Weichteilsarkoms mittels intraoperativer Bestrahlung therapiert, zwei wurden aus Gründen einer primären Metastasierung nicht in die Analyse mit eingeschlossen.

3.1.1 Patientenanzahl und Geschlechterverteilung

Die hiesige Auswertung umfasst 38 Patienten, davon waren 19 Frauen und 19 Männer. Innerhalb dieser Patientengruppe waren 29 von einem Ersttumor betroffen, 9 litten bereits unter einem Rezidiv.

3.1.2 Altersverteilung und körperlicher Leistungszustand

Das Durchschnittsalter der Patienten lag zu Beginn der Therapie bei 56 Jahren [9-85]. Die körperliche Verfassung der Patienten vor Therapiebeginn wurde per Karnofsky-Index beurteilt und lag im Gesamtkollektiv bei einem Durchschnittswert von 92% - einem Index, bei dem der Betroffene zur normalen Aktivität mit kaum oder geringen Symptomen fähig ist.

3.1.3 Tumorlokalisation

Bezüglich der Lokalisation der Weichteilsarkome war die Mehrheit im Bereich der unteren Extremität (15 Pat.), sowie im Retroperitonealraum (10 Pat.) lokalisiert. Die genaue Verteilung der Tumorlokalisation ist in Abbildung 1 dargestellt. Der maximale Durchmesser der Tumore lag bei 11,1 cm [2,5-22].

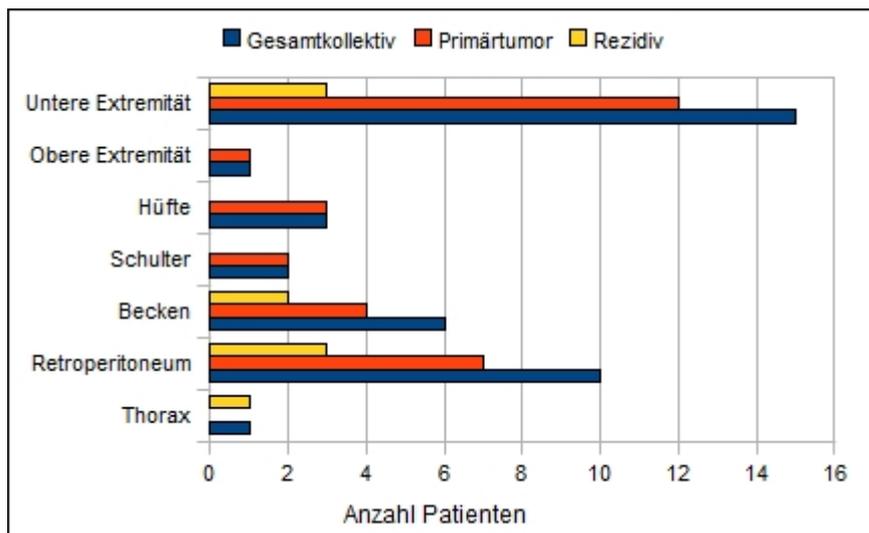


Abbildung 1: Tumorlokalisation

3.1.4 Histologische Subtypen

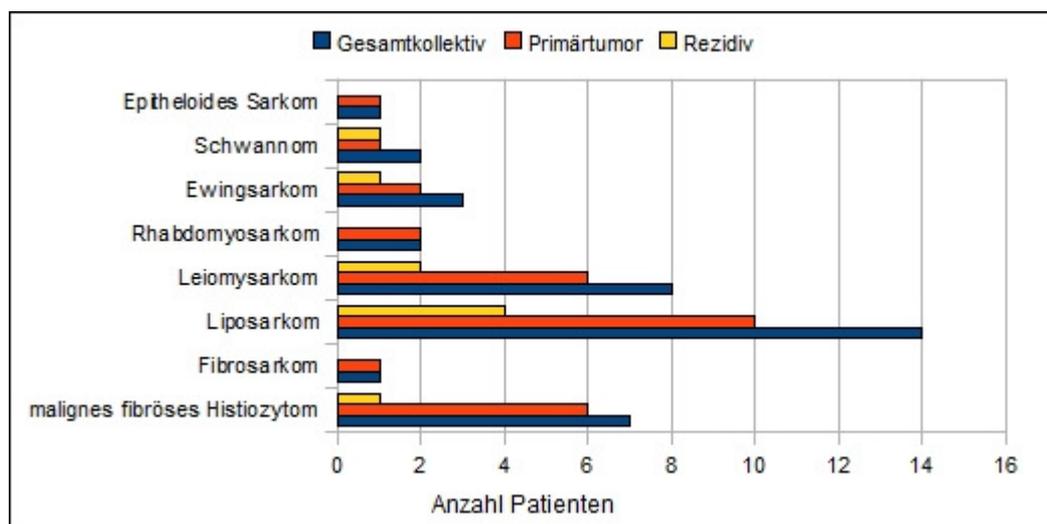


Abbildung 2: Histologische Subtypen

Aus dieser Graphik wird ersichtlich, dass bezüglich der histologischen Subtypen das Liposarkom am häufigsten auftrat, gefolgt vom Leiomyosarkom und dem malignen fibrösen Histiozytom.

3.1.5 Histopathologisches Grading

Das histopathologische Grading erfolgte nach dem vierstufigen Gradingssystem. Die Mehrheit der Patienten (19 Pat.) war von einem G3-Tumor betroffen, also einem schlecht differenzierten, hochgradig malignen Weichteilsarkom.

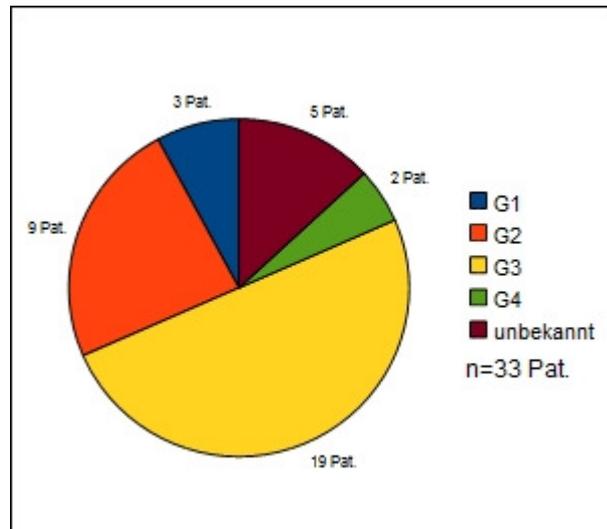


Abbildung 3: Histopathologisches Grading

3.1.6 TNM-Klassifikation

Bezüglich der Tumorausbreitung (TNM-Klassifikation) waren 30 von 38 Patienten vor IORT in einem T2-Stadium, wobei eine weitere Unterteilung in T2a bzw. T2b nicht möglich war, da diese Informationen vor allem aus älteren Patientenakten nicht zu entnehmen waren. Keiner der Patienten hatte zu diesem Zeitpunkt Lymphknoten- oder Fernmetastasen.

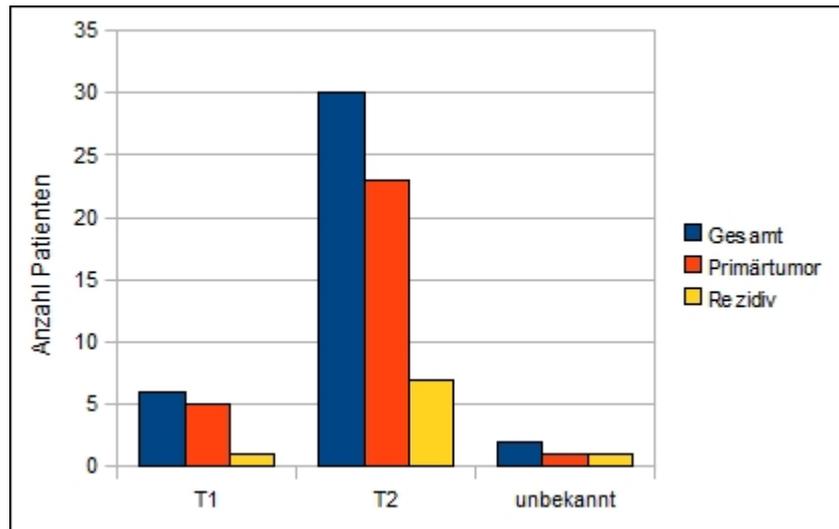


Abbildung 4: T-Klassifikation

3.1.7 Vorbehandlung vor IORT

19 Patienten, die an einem Primärtumor erkrankt waren, wurden vor der eigentlichen intraoperativen Bestrahlung vorbehandelt. Davon unterzogen sich 14 Patienten einer Operation, bei der jedoch lediglich ein R1- oder R2-Status erzielt werden konnte. 1 Patient wurde neoadjuvant bestrahlt und 1 Patient unterzog sich vor IORT einer Kombination aus Operation und neoadjuvanten Bestrahlungstherapie. 3 weitere Patienten, in diesem Fall Kinder, erhielten vor IORT eine Chemotherapie, wobei eines der Kinder an einem Rhabdomyosarkom erkrankt war und demnach eine Chemotherapie nach dem CWS-Protokoll erhielt. Die beiden anderen Kinder waren an einem Ewingsarkom erkrankt und erhielten entsprechend dem Euro-Ewing oder Ewing-99-Protokoll eine Chemotherapie vor IORT.

Alle Patienten, die von einem Rezidiv betroffen waren, wurden vor IORT vorbehandelt. 3 Patienten wurden rein operativ vorbehandelt, 5 Patienten erhielten eine Kombination aus Operation und Bestrahlung, ein Kind, welches an einem Ewingsarkomrezidiv litt, wurde gemäß dem EICESS-Protokoll mit einer Dreifachkombination aus Operation, Radiotherapie und Chemotherapie vorbehandelt.

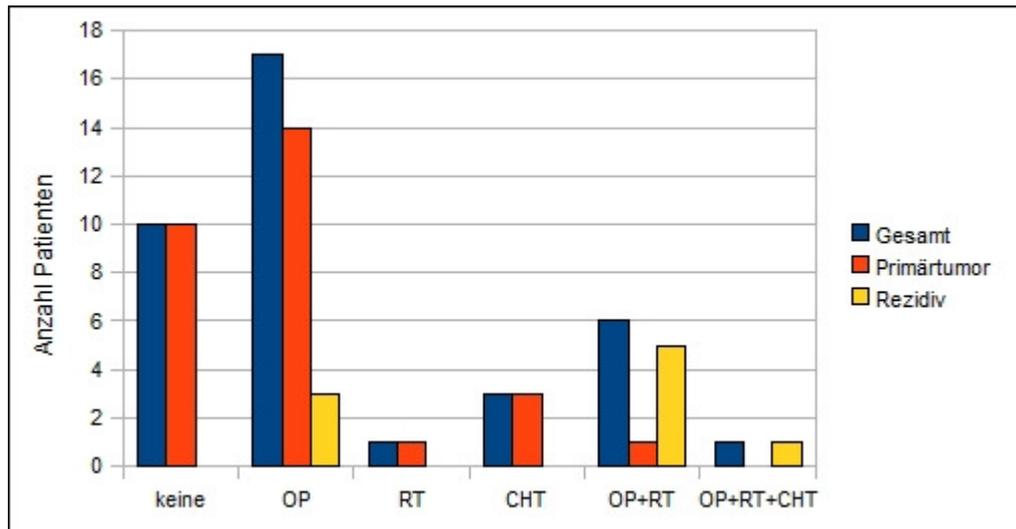


Abbildung 5: Vorbehandlung vor IORT

3.2 Datenerhebung

Zunächst wurde von jedem Patienten eine demographische Ersterhebung bezüglich seiner Körpergröße, seines Gewichtes, dem Karnofsky-Index, der Tumordiagnose und deren Histologie, sowie dem Tumorgrading, der TNM-Klassifikation und - falls vorhanden – die Lokalisation der Fernmetastasen auf einem speziell ausgearbeiteten Datenerhebungsbogen festgehalten (siehe Anhang).

Dabei galt es zu beachten, ob es sich bei dem Patienten um einen Ersttumor oder bereits um ein Rezidiv handelte.

In einem weiteren Schritt wurde die durchgeführte Vorbehandlung vor IORT analysiert. In Frage kamen hierfür sowohl operative als auch strahlentherapeutische und chemotherapeutische Behandlungen sowie kombinierte Therapieformen.

Des Weiteren wurden hinsichtlich der IORT aus dem Bericht des behandelnden Strahlentherapeuten und dem Operationsbericht Informationen über die intraoperative Strahlendosis, die jeweilige Methode, mit der die IORT durchgeführt wurde, die Art der Operation, der Resektionsstatus und mögliche Akutkomplikationen entnommen. Auch die im Regelfall anschließend durchgeführte perkutane Radiatio wurde im Hinblick auf Therapiedauer, Gesamt- und Einzeldosis und eventuellen akuten Nebenwirkungen analysiert.

Die Follow-up-Informationen stammen aus mehreren Quellen einschließlich Arzt- und Klinikbriefen sowie direkten Anfragen bei Hausärzten und Meldebehörden. Hierbei waren neben dem Krankheitsverlauf und weiteren Therapien wiederum der Karnofsky-Index und das aktuelle Gewicht, unerwünschte strahleninduzierte Spätreaktionen und das lokale Tumorverhalten von Interesse.

Das Gesamtüberleben wurde als Zeitraum vom Operationsdatum bis zum Todestag oder zur letzten Follow-up-Erhebung, wenn keine weiteren Daten zum Patienten erhoben werden konnten, berechnet. Progressionsfreies Überleben wurde vom Operationsdatum bis zum Auftreten eines Rezidivs oder zum Todestag berechnet, wenn bekannt war, dass der Patient ohne das Auftreten eines Rezidivs verstorben war. Konnten nach dem letzten Follow-up keine weiteren Informationen über den Gesundheitszustand des Patienten eingeholt werden, so wurde, sofern der Patient bis dato rezidivfrei war, das progressionsfreie Überleben vom Operationsdatum bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-up errechnet.

Die für die Studie recherchierten Daten wurden in einer speziell angelegten Datenbank im Datenbanksystem MEDLOG der Firma Parox, Münster, eingegeben.

Durchschnittswerte sowie absolute und relative Zahlen wurden berechnet, Prozentzahlen wurden gerundet. Überlebenskurven wurden an Hand der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und mittels Mantel-Haensel-Test verglichen und überprüft. Prognostische Faktoren wurden sowohl über univariate Tests (Spearman's rho - und Kendall's tau Test) als auch multivariat (Cox regression hazard model) ermittelt. Alle Patienten hatten vor Therapiebeginn eine schriftliche Einverständniserklärung abgelegt.

3.3 Methodik

3.3.1 Praktische Durchführung

Die Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes führt gemeinsam mit der Klinik für Orthopädie, der Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie sowie der Klinik für Allgemeinchirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie seit Beginn der 90iger Jahre intraoperative Bestrahlungen durch.

In Zusammenarbeit mit den operativen Fachgebieten wurde eine intraoperative High-Dose-Rate (HDR)-Brachytherapie unter Einsatz der Flab-Methode durchgeführt. Ein

Gammamed12iTM HDR-Afterloadinggerät (Varian Medical Systems, Haan, Germany), bei dem die Bestrahlung über eine Ir-192-Quelle erfolgte, befand sich in einem speziellen, den Anforderungen der Strahlenschutzverordnung entsprechenden, Raum. Dieser war in unmittelbarer Nähe des Operationssaales situiert. Nach durchgeführter Tumorresektion bzw. Teilresektion wurde eine vielseitig modulierbare Applikationsmatte (=Flab) aus Silikon des Epitheseninstituts Schneider¹ eingesetzt, die mit parallelen und in gleichem Abstand von 1 cm liegenden Hohlröhren versehen war. Letztere befanden sich in einem Abstand von 0,5 cm zur Flaboberfläche. Der Silikon-Flab war 10 x 11 cm groß und 1cm dick und passte sich auf Grund der biegsamen Beschaffenheit auch einem irregulär gekrümmten und großflächigen Tumorbett optimal an. Innerhalb der Studie mußte man bei 2 Patienten eine 20 x 11 cm große Fläche über 2 solcher Flabs bedecken. Die im Flab eingearbeiteten, parallel verlaufenden Hohlröhren wurden mit Nadeln versehen, die während der Brachytherapie mit einem Afterloadinggerät verbunden waren. Der Flab wurde nach Tumorresektion unter sterilen Bedingungen in das Wundbett eingebracht und an diesem mit Nähten fixiert. Risikoorgane (großes und kleines Becken, Nerven) und andere zu schützende Strukturen wurden in ausreichendem Sicherheitsabstand gehalten. Um die anschließende Planung der perkutanen Radiatio zu vereinfachen, wurden in Nähe der Flabenden in das umliegende Gewebe Titanclips plaziert. Es folgten nun Röntgenaufnahmen, eine ap- und Seitenaufnahme, anschließend wurde der Patient in Vollnarkose in den direkt neben dem Operationsaal situierten Bestrahlungssaal gebracht, wo die eigentliche einmalige Bestrahlung stattfand. Zum Einsatz kam dabei eine radioaktive Quelle (Ir192) für einen entsprechend der Dosis errechneten Zeitraum (zwischen 15 und 48 Minuten). Bei der Iridiumquelle handelte es sich um einen Gammastrahler mit einer nominalen Aktivität von 10 Ci. Die Dosierungstiefe betrug 0,5 cm, bezogen auf die Flaboberfläche, die angewandte Dosis erstreckte sich zwischen 8 und 15 Gy. Durch Überwachungskameras und telemetrische Geräte konnten die Vitalparameter des Patienten von außen stets durch das Anästhesieteam kontrolliert werden. Nach vollendeter Bestrahlung wurde der Patient wieder in den Operationssaal gebracht. Über eine erneute Röntgenkontrolle konnte ein Dislozieren der Flabs ausgeschlossen werden. Letztere wurden anschließend entfernt, und es folgte der Wundverschluss durch die chirurgischen Kollegen.

¹ Epitheseninstitut Schneider, Institut für künstliche Gesichts- und Körperteilrekonstruktionen Mathias Schneider, Zweibrücken, Deutschland

Die folgenden Abbildungen veranschaulichen den beschriebenen Ablauf.



Abbildung 6: Zustand nach Tumorresektion

*[Quelle: Prof. Dr. med. M. Niewald, Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes]*



Abbildung 7: Vorbereitung des Flabs

*[Quelle: Prof. Dr. med. M. Niewald, Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes]*



Abbildung 8: Flabeinlage

*[Quelle: Prof. Dr. med. M. Niewald, Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes]*



Abbildung 9: Anschluss am Brachytherapie-Gerät

*[Quelle: Prof. Dr. med. M. Niewald, Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes]*

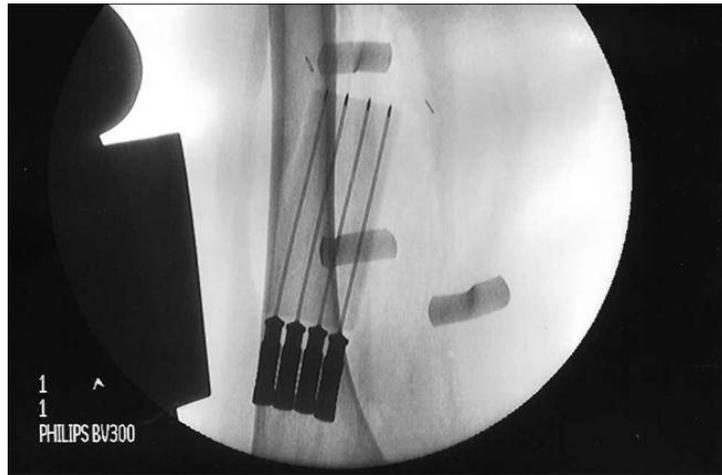


Abbildung 10: Röntgenbild vor IORT

[Quelle: Prof. Dr. med. M. Niewald, Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie, Universitätsklinikum des Saarlandes]

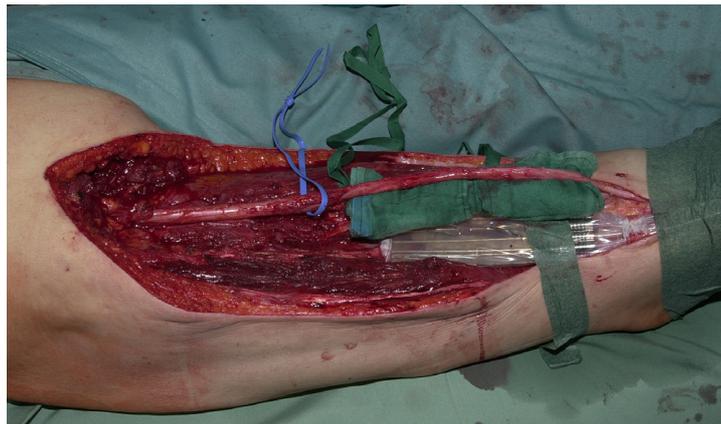


Abbildung 11: Situs nach Entfernung eines Weichteilsarkoms der Kniekehle

[Quelle: Prof. Dr. med. M. Niewald, Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie, Universitätsklinikum des Saarlandes]

3.3.2 Chirurgisches Operationsverfahren bei IORT

Die bei IORT angewandten Operationsverfahren waren zum einen die Kompartimentresektion bei Tumoren, die sich innerhalb einer durch Hüllfaszien umgebenden Muskelgruppe ausgebreitet haben. Diese OP-Technik kam bei 33 Patienten zum Einsatz. Zum anderen hatte man Tumore, die sich außerhalb vorgegebener Kompartimente entwickelten, über eine weite Resektion entfernt. In unserer Studie war dies bei 5 Patienten der Fall.

3.3.3 Lokaler Resektionsstatus

Ziel der operativen Therapie ist die Tumorentfernung im Gesunden, also eine radikale Tumorresektion (R0-Resektion). Ein solcher Resektionsstatus konnte bei 15 von 38 Patienten durchgeführt werden, bei 12 Patienten blieben mikroskopische Tumorausläufer zurück (R1), bei 4 konnte lediglich eine R2-Resektion durchgeführt werden, d.h. makroskopische Tumoranteile konnten nicht reseziert werden. Bei den übrigen 7 Patienten waren bezüglich der Radikalität der durchgeführten Operation auf Grund fehlender Informationen keine Daten zu erheben bzw. war eine Einteilung seitens der Pathologen nicht möglich. Grundsätzlich bildete sowohl der Operationsbericht als auch das histopathologische Gutachten die Basis für eine Einstufung des Resektionsstatus.

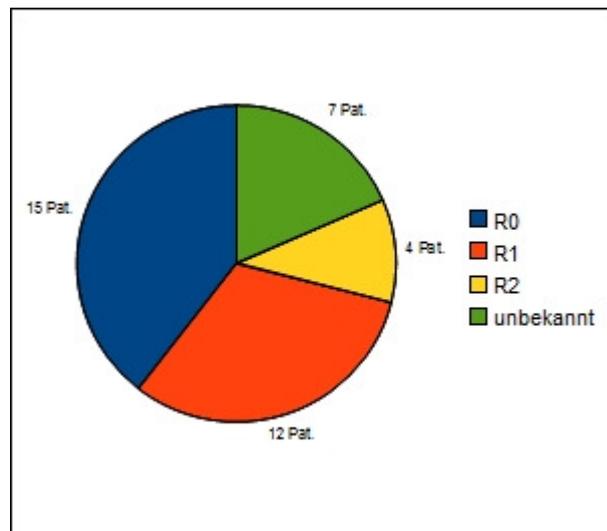


Abbildung 12: Resektionsstatus bei IORT

3.3.4 Dosis bei IORT

Die Dosierung erfolgte auf 0,5 cm Gewebetiefe von der Flaboberfläche und lag zwischen 8 und 15 Gy, die geplante IORT-Dosis lag bei 10 Gy/0,5cm Gewebetiefe.

Die Bestrahlungsdauer betrug zwischen 15 und 48 min, abhängig von der Dosis, dem zu schützenden Gewebe und der Aktivität der Iridiumquelle.

Tabelle 6: Dosis bei IORT

Dosis der IORT (Gy/0,5cm Bezugstiefe)	Patientenzahl
8 Gy	3
10 Gy	32
12 Gy	2
15 Gy	1

3.3.5 Perkutane Radiatio nach IORT

Da die IORT in der Regel über eine anschließende perkutane Bestrahlung vervollständigt wird, war es Ziel, alle bisher nicht vorbestrahlten Patienten einer perkutanen Radiatio nach IORT zu unterziehen.

Die geplante Gesamtdosis bei R0-resezierten Patienten lag bei 50 Gy, bei R1-resezierten bei 56 Gy. Zur exakten Positionierung des Patienten wurden Lagerungshilfen zur Fixierung, wie beispielsweise Vakuumkissen, verwendet. In den meisten Fällen wurde ein 3D-Bestrahlungsplan erstellt, der auf CT-Bildern und prä- und postoperativen Röntgenaufnahmen des Patienten basierte.

Zur perkutanen Bestrahlung diente ein Linearbeschleuniger. Appliziert wurde Photonenstrahlung der Grenzenergie 6 MV.

3.3.5.1 Fraktionierung und Dosierung der perkutanen Bestrahlung

Bei 31 von insgesamt 38 Patienten wurde im weiteren Verlauf eine fraktionierte perkutane Radiatio durchgeführt. Hierbei wurde eine Einzelreferenzdosis (ERD) von 1,8-2,0 Gy fünfmal wöchentlich appliziert. Die Gesamtreferenzdosis (GRD) in der Kollektivgruppe lag zwischen 23 und 58 Gy.

Die restlichen 7 Patienten, die keine perkutane Bestrahlung erhielten, waren entweder neoadjuvant vorbestrahlt (2 Patienten) oder erhielten bereits im Rahmen der Therapie des Primärtumors eine Bestrahlung (5 Patienten).

Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen IORT und anschließender perkutaner Radiatio betrug 33 Tage [13-102] und war abhängig vom Wundheilungsprozess.

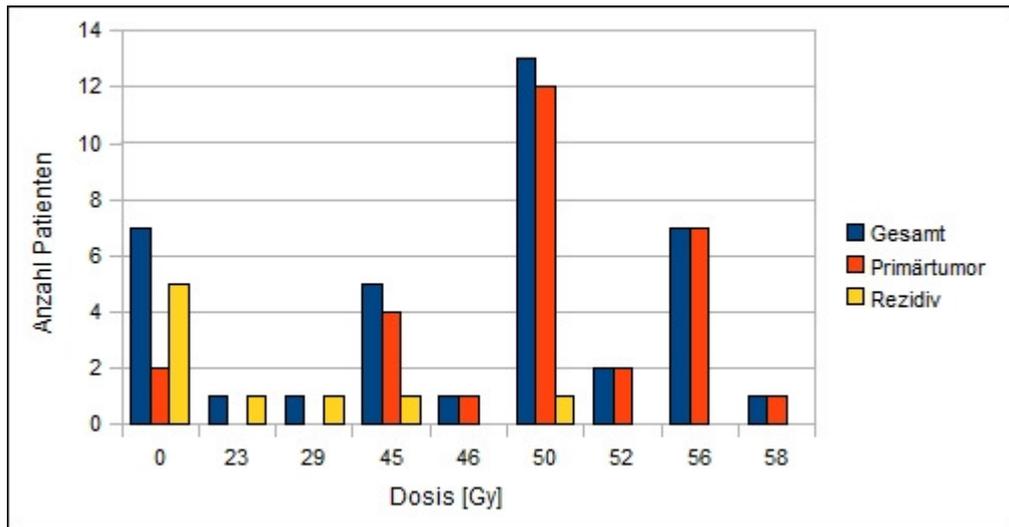


Abbildung 13: GRD der perkutanen Radiatio (1,8-2,0 ERD)

3.4 Follow-up

Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 2,3 Jahre [0,1-10], wobei die erste Nachsorgeuntersuchung 6 bis 8 Wochen nach perkutaner Radiatio erfolgte, anschließende Nachsorgetermine fanden in 3 bis 12 Monatsabständen statt. Die Nachsorgetermine beinhalteten regelmäßige körperliche Untersuchungen sowie Ultraschalluntersuchungen und bildgebende Verfahren wie CT oder MRT. Eine Röntgenaufnahme der Lunge war einmal jährlich vorgesehen. Eine Kraft- und Funktionsprüfung der betroffenen Extremität wurde nicht regelmäßig dokumentiert. Insgesamt war die Datenlage bezüglich der Toxizität spärlich, so dass hier nur über Strahlenspätfolgen der Haut und Wundheilungsstörungen berichtet werden kann.

4 Ergebnisse

4.1 Lokales Tumorverhalten

In unserem Kollektiv (n=38) konnte während des gesamten Follow-up [0,1-10 Jahre] bei 10 von 36 Patienten ein lokales Rezidiv festgestellt werden, bei 2 Patienten war das lokale Tumorverhalten auf Grund fehlender Daten unbekannt.

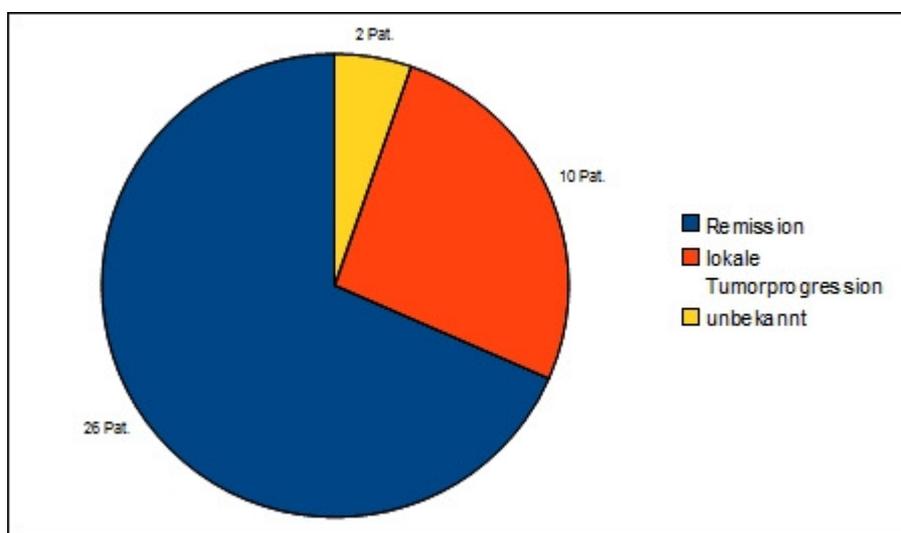


Abbildung 14: Lokales Tumorverhalten

An Hand ausreichender Daten konnte bei 7 von 10 Patienten, die von einem Rezidiv betroffen waren, folgender Resektionsstatus bei IORT ermittelt werden:

Bei 2 Patienten wurde eine R0-Resektion durchgeführt, 3 Patienten wurden R1-reseziert, und 2 Patienten konnten lediglich R2-reseziert werden.

Bei 24 rezidivfreien Patienten wurden folgende Ergebnisse festgestellt:

13 Patienten waren R0-reseziert, 9 waren R1- und 2 Patienten R2-reseziert.

Zwischen der Resektionsgüte und dem Entstehen eines Rezidivs konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden.

Tabelle 7: Resektionsstatus bei Patienten mit Lokalrezidiv und rezidivfreien Patienten

Resektionsstatus	Patienten mit Lokalrezidiv (n=7)	Rezidivfreie Patienten (n=24)
R0	2	13
R1	3	9
R2	2	2

4.2 Lymphknoten- und Fernmetastasen

Bezüglich der Metastasierung waren bei insgesamt 35 Patienten des Gesamtkollektivs (n=38) ausreichende Daten vorhanden.

Lymphknotenmetastasen konnten bei insgesamt 2 von 35 Patienten detektiert werden. Fernmetastasen waren bei 6 von 35 Patienten festzustellen, wovon 4 Patienten von Lungenmetastasen betroffen waren. Bei den übrigen 2 Patienten fanden sich Metastasen in der Leber, dem Peritoneum und den Lymphknoten.

Zwischen dem Kollektiv, das von einem Primärtumor betroffen war und mittels IORT und anschließender perkutaner Bestrahlung behandelt wurde, und dem Kollektiv, welches sich bereits einer Rezidivbehandlung unterzog, gab es hinsichtlich des Auftretens von Lymphknoten- und Fernmetastasen keine signifikante Unterschiede.

4.3 Akutkomplikationen bei IORT

Unerwünschte akute Begleiteffekte wurden zum einen in Akutkomplikationen direkt im Anschluss an die IORT eingeteilt, zum anderen in akute Nebenwirkungen nach IORT und anschließender perkutaner Bestrahlung.

Hinsichtlich der Akutkomplikationen bei IORT wurden folgende Verlaufparameter berücksichtigt: akute Blutungen, Thrombosen, Infektionen und akute gastrointestinale Nebenwirkungen. Insgesamt waren diesbezüglich selten Komplikationen festzustellen, lediglich 3 von 38 Patienten litten unter akuter Diarrhoe.

4.4 Akutnebenwirkungen nach IORT und anschließender perkutaner Bestrahlung

Die Analyse der akuten Nebenwirkungen nach IORT und anschließender perkutaner Radiatio konzentrierte sich im Wesentlichen auf Akutnebenwirkungen der Haut. Von insgesamt 37 Patienten waren 21 (57%) von Akutreaktionen der Haut betroffen. Höhergradige akute Hautreaktionen wiesen vor allem Patienten mit Weichteilsarkomen der Extremität auf.

Die Einteilung des Ausprägungsgrades der Hautreaktionen wurde entsprechend der Einstufung der WHO durchgeführt und sieht wie folgt aus:

Tabelle 8: Akute Hautreaktionen nach WHO-Klassifikation

keine Hautreaktion	16
Grad 1 (Erythem)	8
Grad 2 (trockene Desquamation)	2
Grad 3 (feuchte Desquamation)	11
Grad 4 (Nekrose)	0
unbekannt	1

4.5 Spätnebenwirkungen nach IORT und anschließender perkutaner Bestrahlung

Spätreaktionen - also Nebenwirkungen, die Monate bis Jahre nach Bestrahlung auftreten, - wurden an Hand der Follow-up-Daten hinsichtlich Spätnebenwirkungen an Haut, Darm, Blase und Nerv analysiert.

Unterschiedliche Spätreaktionen der Haut konnten bei 13 von 31 Patienten (42%) dokumentiert werden (siehe Tabelle 9).

Insgesamt waren Patienten signifikant häufiger und stärker von Spätreaktionen betroffen, wenn bei ihnen zuvor bereits ausgeprägte akute Nebenwirkungen auftraten. (Spearman's rho, Kendall's tau, $p=0,045/0,009$).

Tabelle 9: RTOG/EORTC Hautreaktionsbeurteilung nach Bestrahlung

keine Hautreaktionen	18
Grad 1 (geringes Erythem)	11
Grad 2 (<50% feuchte Epitheliolysen)	2
Grad 3 (>50% feuchte Epitheliolysen)	0
Grad 4 (Ulzera/Nekrosen)	0
unbekannt	7

Ödeme im Bereich der Extremitäten als Spätfolge der Therapie waren bei 3 von 33 Patienten festzustellen. Schwere Wundheilungsstörungen traten bei 5 von 33 Patienten, die vor allem an einem Weichteilsarkom der Extremität erkrankt waren, auf. Bei einem der 5 Patienten wurde eine Narbenfistel festgestellt. Neuropathische Spätfolgen ließen sich aus den Follow-up-Informationen bei keinem der Patienten entnehmen. Hinsichtlich der Kraft- und Funktionsfähigkeit der betroffenen Extremität war die Datenlage unzureichend.

4.6 Überlebensanalyse

Zum Abschluß des Beobachtungszeitraums, der bei einem mittleren Wert von 2,3 Jahren lag, waren 12 Patienten gestorben, 25 Patienten lebten, bei 1 Patienten konnte hinsichtlich des Überlebens keine Aussage getroffen werden.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier betrug für das Gesamtkollektiv 67%/2 Jahre und 57%/5 Jahre (siehe Abbildung 15). Die ermittelte Rezidivfreiheitsrate lag bei 63%/5 Jahre (siehe Abbildung 16).

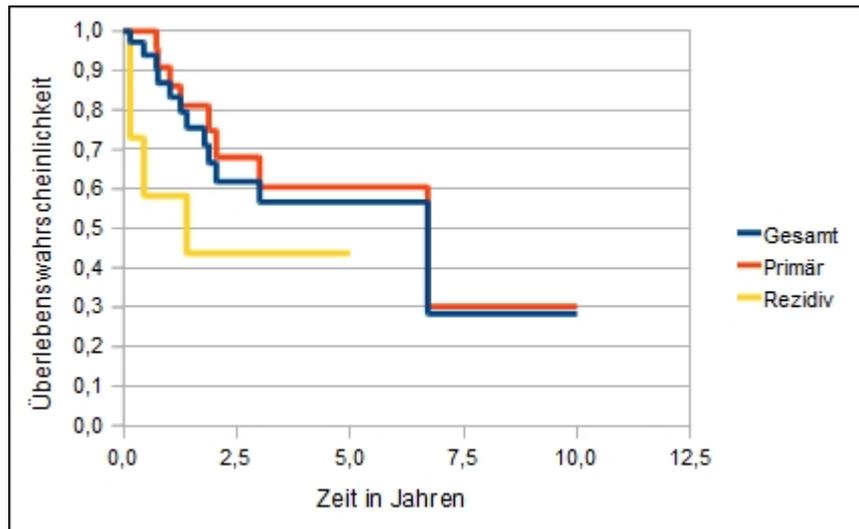


Abbildung 15: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit

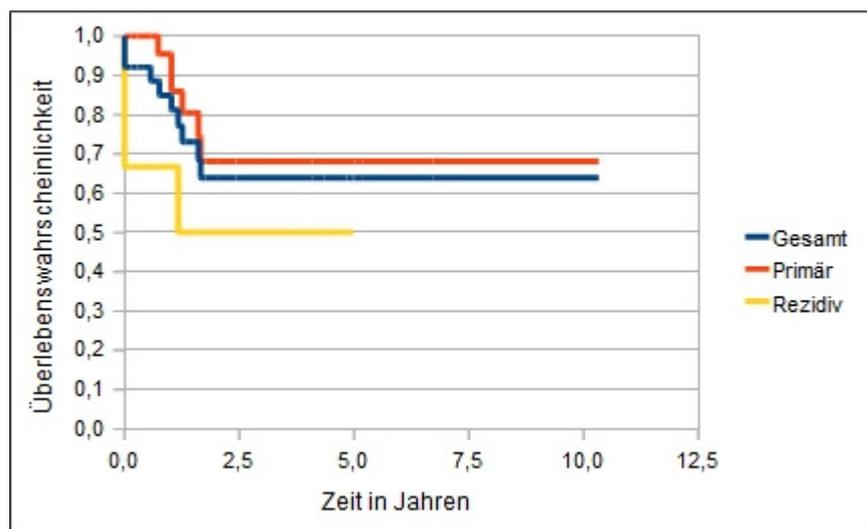


Abbildung 16: rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit

Vergleicht man die Kaplan-Meier-Kurven zwischen der Patientengruppe, die von einem Primärtumor betroffen war, und dem Kollektiv, welches wegen eines Rezidivs therapiert wurde, so liegt letztere unter der Kurve für Primärtumore. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit und der lokalen Tumorkontrolle zwischen beiden Patientengruppen wurde jedoch nicht festgestellt. Dies ist unter Umständen der geringen Patientenzahl des Kollektivs für Rezidivtumore zuzuschreiben.

4.7 Prognostische Faktoren

Signifikante Prognosefaktoren konnten weder in univariaten noch in multivariaten Analysen festgestellt werden. Dies kann zum einen auf die kleine Fallzahl, zum anderen auf die wenigen während des Follow-up aufgetretenen Ereignisse (z.B. Tod) zurückgeführt werden.

5 Diskussion

5.1 Literaturvergleich

Der erste Fallbericht über die IORT eines Weichteilsarkoms geht auf das Jahr 1973 zurück. Die Gruppe um Abe aus Kyoto (Japan), der als Begründer der modernen IORT gesehen wird, berichtete über Patienten, die an einem Fibrosarkom erkrankt waren, und intraoperativ bestrahlt wurden. Dabei handelte es sich entweder um ein Tumorzidiv nach operativer Behandlung oder um einen primär inoperablen Tumor (Abe et al. 1973). Bis zu diesem Zeitpunkt wurde die IORT hauptsächlich bei Magen-, Pankreas- und Kolonkarzinomen angewandt. Im Jahr 1975 evaluierten Abe et al. ausführlicher die Methode der IORT bei insgesamt 10 Fällen von Weichteilsarkomen. Dieses Kollektiv wurde 1980 erneut analysiert (Abe et al. 1980). Zwischenzeitlich wurden zahlreiche retrospektive Studien publiziert, in denen die Mehrzahl der Autoren über positive Ergebnisse bezüglich einer Kombination aus Operation, IORT und anschließender perkutaner Radiatio im Rahmen der Behandlung von Weichteilsarkomen berichtet. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass größere prospektiv-randomisierte Studien, die die Kombinationstherapie mit der Standardtherapie (operative Intervention mit anschließender perkutaner Bestrahlung) vergleichen, selten sind. Die Erklärung für die relativ geringe Anzahl solcher Studien lässt sich hauptsächlich an zwei Punkten festmachen: zum einen gibt es nur eine vergleichsweise geringe Anzahl von Kliniken mit vergleichbaren IORT-Einrichtungen, zum anderen ist eine Randomisierung nur beschränkt möglich, da die Patienten speziell wegen der IORT in diese Kliniken überwiesen werden. Somit kommt es nahezu unvermeidbar zu einer Patientenselektion (Treiber 2006). Klinische Studien, die die beiden IORT-Methoden miteinander vergleichen (IORT mittels Flabmethode versus IORT mittels Elektronen), sind ebenfalls selten.

Die Ergebnisse und Daten der Patienten, die auf Grund eines Weichteilsarkoms mittels IORT behandelt wurden, werden in der nun folgenden Tabelle gegenübergestellt und mit den eigenen Ergebnissen und Daten verglichen.

Tabelle 10: Literaturübersicht der Daten der IORT in der Weichteilsarkombehandlung

Autor	Anz. Pat.	OP-Methode	Dosis IORT (Gy)	Dosis EBRT (Gy)	Lokale Tumorkontrolle	Gesamtüberleben	Nebenwirkungen/Komplikationen	Anmerkungen
Abe et al. (1975)	10	Debulking	Elektronen 30-45	0	9/10 Pat.: 7 Monate-2 Jahre	nicht angegeben	nicht angegeben	Tumore waren entweder Rezidive, inoperabel oder eine Amputation wurde empfohlen
Abe et al. (1980)	15	Debulking	Elektronen 30-45	0	14/15 Pat.	4/15 Pat. starben an Lungenmetastasen, 1/15 Pat. starb an Lokalrezidiv	nicht angegeben	
Alektiar et al. (2000)	32	weite Resektion: 30/32 Pat.	HDR Brachytherapie Flab 12-15Gy/1cm Abstand von Strahlenquelle	45-50	62%/5 Jahre	45%/5 Jahre	34% (v.a. gastrointestinal)	retroperitoneale Sarkome 2 Pat. mit permanenten Implantaten
Azinovic et al. (2003)	45	weite Resektion: 28 Pat. marginale Resektion: 13 Pat. Kompartimentresektion: 3 Pat.	Elektronen 10-15	40-60	88%/ 5 Jahre (R0) 57%/5 Jahre (R+)	75%/7 Jahre	11% Neuropathien	Chemotherapie bei high-grade Tumoren
Bobin et al. (2003)	24	komplette Resektion 20% (der Primärtumoren)	Elektronen 8-22	45-50	11/22 Pat.:4-42 Monate 28%/5 Jahre	4-128 Monate 56%/5 Jahre	25% Nebenwirkungen am Nerv, davon 8% schwerwiegend	retroperitoneale Sarkome
Calvo et al. (1995)	30	maximale Resektion 9/30 Pat. R2	Elektronen 10-20	0-50	R0: 65% R>0: 35%	Primärtumore: 53%/5 Jahre Rezidive : 20%/5 Jahre	1 x Myelopathie 3 x Neuropathie 2 x Fistelbildung	Chemotherapie bei ca. 50% der Pat.
Delannes et al. (2000)	58	weite Resektion: 37/58 Pat.	LDR Brachytherapie „intraoperative Implantate“ 12-25	45-50	89%/5 Jahre	65%/5 Jahre	34 % Wundheilungsstörungen 12% Neuropathien (insg. 28% Spät komplikationen)	Chemotherapie bei 28/58 Pat.
DiBiase et al. (1997)	14	Debulking	Brachytherapie "ribbons" 14-39	0-70	82%/6 Monate	nicht angegeben	akute Dermatitis bei 1/14 Pat.	verschiedene Tumore

Dubois et al. (1995)	31	komplette Resektion: 30/31 Pat.	100 kV Orthovoltbestrahlung 10-25 Elektronen 15-0	45-50	87%	65%/ 5 Jahre	Ruptur der Femoralarterie bei 25Gy bei 1/31 Pat.	
Dziewirski et al. (2006)	46	weite Exzision 65% R0	HDR Brachytherapie Flab 20/1.0cm	36-50	51%/5 Jahre	51%/5 Jahre	21,7% Komplikationen, die erneute Op erforderten	retroperitoneale Sarkome
Gieschen et al. (2001)	37	78% komplette Resektion	Elektronen 10-20 bei 20/37 Pat.	45-50	59%/5 Jahre	50%/ 5 Jahre	20% Spät komplikationen	retroperitoneale Sarkome, neoadjuvante EBRT+OP+IORT, Benefit für IORT-Pat.
Gilbeau et al. (2002)	45	38% R0	Elektronen 13-20 bei 17/45 Pat.	40,8-59,4	40%/5 Jahre	60%/ 5 Jahre	30-42% v.a. Übelkeit/Erbrechen/Enteritis 20% Neuropathien	IORT vs. keine IORT Daten für Gesamtkollektiv, kein Benefit für IORT. Chemotherapie bei 11 Pat.
Gunderson et al. (1982)	36	Debulking	Elektronen 10-17,5	45-50	17/21 Pat.	11-30 Monate	44% Akut- und Spät komplikationen	verschiedene Tumore
Haddock et al. (1997)	91	komplette Resektion	Elektronen 7,5-20	19.8-59.4	92%/3 Jahre	76%/3 Jahre	nicht angegeben	Chemotherapie bei 24/91 Pat.
Houtmeyers et al. (2007)	10	Debulking	HDR Brachytherapie Flab 7,5-20/1,0cm	0	2-44 Monate	2-48 Monate	Akut komplikationen bei 4/10 Pat. Keine Spät komplikationen	verschiedene Tumore (rezidiv oder nicht resektabel) Alle Pat. bereits durch Radiatio vorbehandelt
Jones et al. (2002)	55	Resektion Tumor+angrenzende Strukturen	PDR Brachytherapie „tubes in a mesh“ 7.3-30/0.5cm	42-50	krankheitsfreies Überleben 79,5%/2 Jahre	73%/2 Jahre	4/42 Pat. gastrointestinale Nebenwirkungen	retroperitoneale Sarkome neoadjuvante EBRT+OP+Brachytherapie
Könemann et al. (2002)	31	nicht angegeben	HDR Brachytherapie, TEBA (tissue equivalent bendy applicator), fraktioniert 0-25/0-8 Fraktionen	32-60 bei 17 Pat.	nicht angegeben	nicht angegeben	Serom/Hämatom/Neuropathie bei 4 Pat.	Schwerpunkt liegt in Methodenbeschreibung
Krempien et al. (2006)	67	weite Exzision 31% R0	Elektronen 12-20	20-59.4	40%/5 Jahre	64%/5 Jahre	21% Spät komplikationen (II°-IV°), 5 Pat. mit Neuropathien	retroperitoneale Sarkome

Kretzler et al. (2004)	28	61% R0	HDR Brachytherapie Flab 12-15 (n=16) Elektronen 12-15 (n=12)	30.6-60	84%/ 5 Jahres	66%/ 5 Jahre	18% Wundheilungsstörungen 24% Spätkomplikationen (III°-IV°)	
Kunos et al. (2006)	27	marginale Exzision (15%) weite lokale Exzision (85%)	Elektronen 10-12	50-63	nicht angegeben	nicht angegeben	innerhalb 90 Tage: Wunddehiszenz: 14 vs.15% Gesamtkomplikationen : 36 vs.15% (n.s.) Spätkomplikationen: 21 vs. 39% (n.s.)	preop. vs. postop. EBRT
Lehnert et al. (2000)	92	74% R0 Extremitäten 31% R0 Retroperitoneum 69% R0 Stamm	Elektronen 12-18	40	83%/5 Jahre 60%/5 Jahre 100%/5 Jahre	78%/5 Jahre 52%/5 Jahre 50%/5 Jahre	25% chirurgische Komplikationsrate 44% chirurgische Komplikationsrate 38% chirurgische Komplikationsrate	IORT vs. keine IORT Benefitl bezüglich lokaler Tumorkontrolle, nicht aber für Gesamtüberleben
Llacer et al. (2006)	79	31/79 R0	LDR Brachytherapie „intraoperative implant“ 10-45	45-50	90%/5 Jahre	69%/5 Jahre	30% Akutkomplikationen 44% Spätkomplikationen	Chemotherapie bei 38 Pat..
Oertel et al. (2006)	153	Weite Exzision 49% R0	Elektronen 10-20	36-50.4	78%/5 Jahre	77%/5 Jahre	17% Spätkomplikationen (II°-IV°) 5% Neuropathien	Sarkome der Extremität
Pierie et al. (2006)	103	komplette Resektion bei 62/103 Pat.	Elektronen 10-20	40-50	24/62 Pat. .nach kompletter Resektion	48%/5 Jahre 62%/ 5 Jahre (komplette Resektion) 29%/5 Jahre (Debulking)	4/103 Pat. (IORT+EBRT-Behandlung)	retroperitoneale Sarkome Chemotherapie bei 24 Pat..
Rachbauer et al. (2003)	39	marginale Tumorresektion	HDR Brachytherapie Flab 10/0.5cm	50	krankheitsfreies Überleben 84%/ 2 Jahre keine Lokalrezidive	82%/ 2 Jahre	Keine IORT-assoziierten Komplikationen 28% Wundheilungsstörungen	Chemotherapie bei 21 Pat.
Richter et al. (2003)	26	nicht angegeben	Elektronen 20	nicht angegeben	Lokalrezidiv: mit IORT 15% ohne IORT 29%	mit IORT: 3,8 Jahre ohne IORT:5,75 Jahre	34% Spätkomplikationen mit IORT 7% Spätkomplikationen ohne IORT	Chemotherapie bei 28 Pat.
Schuck et al. (1997)	20	komplette Resektion	HDR Brachytherapie Flab 10/0.5cm	0	19/20 Pat. Fernmetastasen bei 7/20 Pat.	nicht angegeben	40% postoperative Komplikationen	Ewingsarkome neoadjuvante Radiochemotherapie 45-55Gy

Sindelar et al. (1993)	35	marginale Tumorresektion	Elektronen 20 (n=15)	35-40 50-55	mediane Zeit 63 Monate 38 Monate n.s.	mediane Zeit 45 Monate 52 Monate n.s.	gastrointestinale Komplikationen 1/15 Pat. (IORT+EBRT) 12/20 Pat. (EBRT) p<0.01 9/15 Pat. periphere Neuropathien (IORT+EBRT)	retroperitoneale Sarkome IORT + EBRT vs. EBRT randomisierte Studie
Tran et al. (2006)	17	komplette Resektion 11/17 negative Ränder	Elektronen 12-15	13/17 Pat. 43.2-61.2	86%/3 Jahre	78%/ 3 Jahre	keine Akutkomplikationen	
Tran et al. (2008)	50	weite Exzision 70% R1 15% R2	200-250kV Orthovoltbestrahlung 6-16/Oberfläche	31-50 (37%)	nicht angegeben	55%/5 Jahre	10% Spätkomplikationen (III°/IV°)	78% retroperitoneale Sarkome
van Kampen et al. (2001)	53	weite Exzision	Elektronen 12.5-20	40-50	90%/5 Jahre	84%/5 Jahre	11/53 Pat. mit Weichteilfibrosen	Toxizität abhängig vom bestrahlten Volumen
Willett et al. (1991)	20	70% komplette Resektion	Elektronen 10-20 bei 12/20 Pat.	40-50	81%/4 Jahre	nicht angegeben	5/20 Pat.	retroperitoneale Sarkome
Petera et al. (2010)	45	weite Exzision	HDR Brachytherapie "plastic tube implant"/fraktioniert 30-54 oder 15-30 wenn EBRT folgte	40-50	74%/5 Jahre	70%/5 Jahre	20% Spätkomplikationen	HDR Brachytherapie vs. HDR Brachytherapie+EBRT

Tabelle 11: Eigene Ergebnisse der IORT in der Weichteilsarkombehandlung

Anz. Pat.	OP-Methode	Dosis IORT (Gy)	Dosis EBRT (Gy)	Lokale Tumorkontrolle	Gesamtüberleben	Nebenwirkungen/Komplikationen	Anmerkungen
38	Kompartmentresektion 33 Pat. weite Exzision 5 Pat. 15 Pat. R0 12 Pat. R1 4 Pat. R2	HDR Brachytherapie Flab 10/0,5cm (8-15Gy)	23-58	63%/5 Jahre	57%/5Jahre	42% Spätkomplikationen der Haut 15% Wundheilungsstörungen	keine Neuropathien

Eine Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse (Tabelle 11) zeigt eine 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate von 63% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 57%. Die Rate an Spätkomplikationen der Haut lag bei 42%, die Rate an Wundheilungsstörungen bei 15%. Nervenschädigungen, z.B. in Form von Neuropathien, konnten bei keinem der Patienten innerhalb des Kollektivs festgestellt werden.

Stellt man die Ergebnisse der hiesigen Studie den Ergebnissen der Literatur (Tabelle 10) gegenüber, so sind diese durchaus miteinander vergleichbar.

Die angegebenen Autorengruppen konnten im Gesamten lokale 5-Jahres-Tumorkontrollraten von 40 bis 100% und 5-Jahres-Überlebensraten von 45 bis 84% aufweisen. Nebenwirkungen werden insgesamt mit einer Häufigkeit von 5 bis über 50% angegeben. Dabei wurden hauptsächlich Wundheilungsstörungen, gastrointestinale Nebenwirkungen und Neuropathien dokumentiert.

Die Mehrzahl der in Tabelle 10 aufgelisteten Autoren berichtet über Studien, bei denen die IORT mit Elektronen durchgeführt wurde. Während die Gruppe um Abe et al. ausschließlich eine IORT mit einer Dosis von 30 bis 45 Gy anwandte (Abe et al. 1980; Abe et al. 1975), ziehen die Autoren jüngster Veröffentlichungen eine Kombinationstherapie aus IORT als Boost und anschließender konformaler perkutaner Bestrahlung vor. Innerhalb dieser Rahmenbedingungen wurde intraoperativ eine Dosis von 7,5 bis 25 Gy appliziert und mit perkutanen Strahlendosen von 36 bis 60 Gy kombiniert.

Insgesamt 12 Autorengruppen berichten über die IORT unter Anwendung der Brachytherapie. Der Einsatz der Flab-Bestrahlungstechnik, wie sie in der vorliegenden Arbeit beschrieben wurde und mit welcher alle Patienten der hiesigen Studie behandelt wurden, wird von 7 Autorengruppen beschrieben (Alektiar et al. 2000; Dziewirski et al. 2006; Houtmeyers et al. 2007; Könemann et al. 2002; Kretzler et al. 2004; Rachbauer et al. 2003; Schuck et al. 1997). In den übrigen 5 Studien wurde die IORT unter Einsatz intraoperativer Implantaten (Delannes et al. 2000; Llacer et al. 2006) oder sog. „ribbons“ (DiBiase et al. 1997), sowie Schläuchen in einem vermaschten Vicrylnetz (Jones et al. 2002) und Plastikröhren (Peters et al. 2010) durchgeführt. Die bei IORT applizierte Strahlendosis lag in einem Bereich von 7,3 bis 39 Gy, bezogen auf 0,5 oder 1cm Abstand von der Applikationsoberfläche, perkutan wurden 0-50 Gy hinzugefügt. Eine Ausnahme bildet die von Peters et al. beschriebene Studie, bei der bei einem Teil der Patienten fraktionierte Dosen von 30 bis maximal 54 Gy ohne anschließende

perkutane Radiatio (Peters et al. 2010) appliziert wurden. Insgesamt war eine beachtliche Komplikationsrate festzustellen mit 30 bis 40% an Wundheilungsstörungen und 24 bis 44% an Spätkomplikationen im Gesamten. Für die Gruppe der Studien, bei der die IORT unter Anwendung einer Brachytherapie stattfand, lag die 5-Jahres-Kontrollrate zwischen 62 und 89%, die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen 45 und 82%. Vergleicht man die Ergebnisse mit denen, die man bei IORT mittels Elektronen aufzeigen konnte, so liegen diese im selben Bereich.

Ebenfalls ähnliche Resultate konnten die Arbeitsgruppen um Dubois und Tran mit dem Einsatz einer Orthovolt-IORT vorweisen (Dubois et al. 1995; Tran et al. 2008). Dabei wurde Orthovoltstrahlung von 100 oder 200 bis 250 kV eingesetzt, die bei IORT angewandte Dosis lag zwischen 6 und 25 Gy, die Gesamtdosis der perkutanen Bestrahlung zwischen 31 und 50 Gy.

In der hiesigen Studie konnte gezeigt werden, daß der Präsentationsstatus (Primärtumor vs. Rezidivtumor) vor Therapiebeginn keinen signifikanten Einfluß auf das Gesamtüberleben, die lokale Tumorkontrolle und das Auftreten von Lymphknoten- und Fernmetastasen hatte. Unterschiedliche Studien mit ähnlichen Erfahrungen können diese Erkenntnis untermauern. Die Gruppe um Alektiar fand hinsichtlich der lokalen Kontrollraten zwischen Primärtumoren (74%/5Jahre) und Rezidivtumoren (54%/5Jahre) keinen signifikanten Unterschied ($p=0,4$) (Alektiar et al. 2000). Calvo et al. analysierten die Ergebnisse von Patienten, die wegen retroperitonealer Sarkome und Beckensarkome eine IORT erhielten. Auch er konnte hinsichtlich des Überlebens keinen Einfluß des Präsentationsstatus ermitteln (Calvo et al. 1994). Die Gruppen um Petersen, Oertel und Hu et al. zeigten in ihren Studien ebenfalls, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens, krankheitsfreiem und metastasenfreiem Überleben im Vergleich zwischen der Behandlung eines Primärtumors oder Rezidivtumors unter Einsatz der IORT gab (Hu & Harrison 2000; Oertel et al. 2006; Petersen et al. 2002). Diese Informationen weisen also daraufhin, daß die IORT im Rahmen der Behandlung eines Rezidivtumors mit ähnlichem Erfolg eingesetzt werden kann wie in der Behandlung eines Primärtumors.

5.2 Komplikationen und Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der IORT im Normalgewebe sind abhängig von der Dosis, der Lokalisation des Tumors und der Behandlungsstrategie (perkutane Radiatio prä- oder postoperativ). Eine genaue Bewertung der aufgetretenen Toxizitäten ist retrospektiv häufig schwierig, da bei der intraoperativen Bestrahlung oft eine Differenzierung der Ursache Operation oder Radiatio bzw. Radiochemotherapie schwer fällt. Wird die IORT als Boost-Bestrahlung in mäßigen Dosen von 10 bis 15 Gy, kombiniert mit einer konventionellen perkutanen Bestrahlung (etwa 50 Gy in 5 Wochen) gegeben, dann sollte sie im ehemaligen Tumorbett (Normalgewebe) und/oder bei nichtresektablen Tumoren gut toleriert werden. Klinische Studien zur IORT haben eine akzeptable Toxizität bei mäßigen Dosen (10 bis 20 Gy) einschließlich perkutaner Vor- oder Nachbestrahlung ergeben (Avizonis et al. 1989; Calvo et al. 2008; Cromack et al. 1989; Tepper et al. 1984). Bei hoher IORT-Dosis (20 bis 25 Gy) und kombinierter perkutaner Bestrahlung (45 bis 50 Gy) wird jedoch über hohe Toxizitäten einschließlich irreversibler Gewebeschäden im Bereich des Ureters, peripherer Nerven und des Duodenums berichtet (Shaw et al. 1990; Sindelar et al. 1985).

Vor allem Nervenschäden konnten als Folge in Verbindung mit der Strahlenbehandlung bei IORT beschrieben werden (Sindelar et al. 1993; Vujaskovic et al. 1995). Die Toxizität am Nervenplexus bzw. an peripheren Nerven ist dabei dosisabhängig und kann sich in Form einer irreversiblen peripheren Neuropathie äußern. Tierexperimente, durchgeführt von der Gruppe um LeCouteur, zeigten, daß die Toleranzdosis am Nerv bei IORT unter 15 Gy liegt (LeCouteur et al. 1989). 30% der Tiere in diesem Experiment entwickelten bei einer applizierten IORT-Dosis von 15 Gy Neuropathien. Auch die Gruppe um Johnstone kam in einer tierexperimentellen Studie an Kaninchen zu der Schlußfolgerung, daß bei einer IORT-Dosis von 15 Gy möglicherweise periphere Nervenschäden als Spätkomplikation auftreten können (Johnstone et al. 1995). In der Studie von Sindelar lag die Rate an peripheren Neuropathien bei 60%. Dies war unter anderem auf die hohe IORT-Dosis von 20 Gy (in Kombination mit einer postoperativen low-dose Bestrahlung von 35-40 Gy) zurückzuführen (Sindelar et al. 1993). Demnach muß vor allem die Toxizität am Nerv als dosislimitierender Faktor in der IORT gesehen werden. In diesem Zusammenhang sollte, wenn möglich, eine maximale Aussparung des betreffenden Nervs durch Distanzierung aus dem Strahlenfeld erfolgen. Im Zusammenhang mit der IORT berichtet die Mehrzahl der Autoren in angegebener Literaturtabelle über 5 bis 20% an beobachteten peripheren Neuropathien innerhalb des

untersuchten Kollektivs. In der hiesigen Studie konnten keinerlei periphere Nervenschäden dokumentiert werden. Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass in den meisten Fällen eine IORT-Dosis von 10 Gy appliziert wurde (32/38 Patienten). Lediglich ein Patient erhielt eine IORT-Dosis von 15 Gy.

Komplikationen, wie beispielsweise Narbenstenosen, Ulzerationen oder Strikturen, die als Bestrahlungsfolgen anzusehen sind, werden in der Literatur immer wieder beschrieben. Vor allem bei der IORT retroperitonealer Sarkome kommt es nicht selten zur Ausbildung einer Hydronephrose (Gieschen et al. 2001; Gunderson et al. 1982; Krempien et al. 2006; Pierie et al. 2006; Sindelar et al. 1993; Tran et al. 2008; Willett et al. 1991). Grund hierfür ist die durch Bestrahlung verursachte retroperitoneale Fibrose oder Strikturen und Stenosen des Ureters.

Über verschiedene Fistelbildungen nach IORT abdomineller Tumore wird ebenfalls berichtet (Alektiar et al. 2000; Calvo et al. 1995; Dziejewski et al. 2006; Gieschen et al. 2001; Pierie et al. 2006).

Gastrointestinale Komplikationen in Form akuter oder chronischer Enteritiden, Ileus- und Subileusbildungen, Obstipationen oder Diarrhoen werden im Rahmen der IORT abdomineller Tumore immer wieder beschrieben (Alektiar et al. 2000; Dziejewski et al. 2006; Gilbeau et al. 2002; Houtmeyers et al. 2007; Jones et al. 2002; Sindelar et al. 1993). Aus der eigenen Erfahrung konnten gastrointestinale Komplikationen lediglich bei 3 von 38 Patienten in Form von Diarrhoen als Akutnebenwirkung nach Operation und IORT dokumentiert werden. Im Vergleich zu Komplikationsraten von 10% (Krempien et al. 2006), 19% (Alektiar et al. 2000) oder bis zu 35% (Gilbeau et al. 2002) kann die in der hiesigen Studie ermittelte Rate von 8% als niedrig eingestuft werden.

Wundheilungsstörungen konnten in der hier vorgelegten Arbeit bei 5 von 33 Patienten (15%) festgestellt werden. Diese ermittelte Rate liegt im Bereich der in der Literatur angegebenen Raten an Wundheilungsstörungen. Die Gruppe um Delannes gibt diesbezüglich einen hohen Anteil von insgesamt 34% an (Delannes et al. 2000). Studien von Saddegh & Bauer und Skibber et al. zeigten einen Anteil an Wundkomplikationen von 34 bis 40% nach alleiniger operativer Intervention (Saddegh & Bauer 1993; Skibber et al. 1987).

Daß die Akuttoxizität im Sinne von postoperativen Wundheilungsstörungen nach präoperativer Strahlentherapie signifikant höher ist als nach postoperativer Bestrahlung,

zeigt eine Studie von O'Sullivan (O'Sullivan et al. 2002). Hier steht eine Rate von 35% an Wundheilungsstörungen bei präoperativer Bestrahlung und anschließender Operation einer Rate von 17% bei Operation und postoperativer Radiatio gegenüber. Daß die Kombination von IORT und prä- bzw. postoperativer Radiatio keinen Einfluß auf die Inzidenz an Wundkomplikationen hat, konnten Kunos et al. nachweisen (Kunos et al. 2006). In der Studie wurden Patienten mit Weichteilsarkomen der Extremität mit einer IORT mittels Elektronen behandelt und entweder einer präoperativen oder postoperativen Radiatio unterzogen und bezüglich aufgetretener Wundkomplikationen miteinander verglichen. Ein Einfluß auf den Anteil an radiogeninduzierten und operationsbedingten Wundkomplikationen bei der Kombinationstherapie IORT und extremitätenerhaltender Operation konnte nicht festgestellt werden, unabhängig ob die externe Bestrahlung prä-oder postoperativ stattfand (36% vs.15%).

Akut- und Spätreaktionen der Haut werden in der Literatur insgesamt wenig beschrieben. Vergleicht man jedoch die wenigen Angaben mit den Daten der eigenen Studie, so ist ein relativ hoher Anteil an Hautnebenwirkungen in dem hier beschriebenen Kollektiv festzustellen (12% vs. 57%). Spätreaktionen der Haut wurden in der hiesigen Studie bei 42% der Patienten dokumentiert. Auffallend war, daß Patienten, die bereits unter ausgeprägten akuten Hautreaktionen nach IORT und perkutaner Bestrahlung litten, signifikant häufiger und intensivere Spätreaktionen der Haut entwickelten.

5.3 Alternativmethoden zur IORT mittels Flabtechnik

In der hiesigen Studie wurde über die Anwendung der intraoperativen Brachytherapie mittels Flab-Bestrahlungstechnik berichtet. Dieser Methode steht alternativ unter anderem die IORT unter **Anwendung von Elektronen** gegenüber.

Hierbei wird Elektronenstrahlung - erzeugt von einem Linearbeschleuniger - mit Energien von 6-18 MeV angewandt. Dies ermöglicht eine Eindringtiefe von 1,5 bis 5,5cm, bezogen auf die 90%-Isodose, je nach dem, ob eine oberflächliche Bestrahlung des Tumorbettes oder eine tiefere Bestrahlung von Resttumorgewebe notwendig ist (Treiber 2006). Die Bestrahlung erfolgt üblicherweise über vorgefertigte Applikatoren, die eine Strahlkollimation erzeugen und unmittelbar in die Bestrahlungsregion eingebracht werden. Für Elektronen ist durch die starke Absorption in Materie ein steiler Dosisabfall nach Erreichen des Dosismaximums charakteristisch. Dieser

Dosisabfall ist für die Anwendung der IORT vorteilhaft, da hierdurch das gesunde Gewebe hinter dem Zielvolumen geschont wird. Die Applikation hochenergetischer Elektronenstrahlen ermöglicht eine relativ genaue Dosierbarkeit im Bereich des Zielvolumens. Je nach gewünschter Tiefe kann durch die Wahl der verschiedenen Elektronenenergien homogen bestrahlt werden. Prinzipiell kommen für den Einsatz der IORT mittels Linearbeschleunigern drei Möglichkeiten in Frage:

1. Die Anwendung modifizierter konventioneller Linearbeschleuniger in der jeweiligen Abteilung für Strahlentherapie.

Hierbei kommen modifizierte Geräte zum Einsatz, die in der sonstigen Betriebszeit dem konventionellen Strahlenbetrieb zur Verfügung stehen. Nach operativer Resektion des Tumors wird dem Patienten am offenen OP-Situs ein Applikator (Bestrahlungstubus) an entsprechender Stelle eingesetzt und fixiert. Danach muss der Patient aus dem Operationsbereich in die jeweilige Abteilung für Strahlentherapie gebracht werden. Diese Methode sorgt für einen hohen logistischen Aufwand. Zudem besteht die Möglichkeit, dass sich durch den Transport des Patienten der Bestrahlungstubus disloziert, und es besteht Gefahr, der Einhaltung der Sterilität nicht gerecht zu werden. Weiterhin darf man nicht außer Acht lassen, dass durch ein solches Procedere der alltägliche Bestrahlungsbetrieb zum Erliegen kommt - die perkutane Bestrahlung anderer Patienten muss unter Umständen verschoben werden.

2. Die Anwendung spezialisierter IORT-Linearbeschleuniger in spezialisierten Einrichtungen

Seit den neunziger Jahren kommen für die IORT spezialisierte Linearbeschleuniger zum Einsatz. Hierbei handelt es sich um Geräte aus dem konventionellen Strahlenbetrieb, die auf die alleinige Anwendung von Elektronen reduziert wurden (Mevatron ME, Fa. Siemens). Ihre speziell integrierten Kollimationssysteme zur Bündelung der Elektronenstrahlen und ein präzise funktionierendes Zielsystem mittels Laserstrahl erlauben eine verhältnismäßig unkomplizierte intraoperative Strahlenapplikation direkt im Operationssaal oder in einem benachbarten Raum. Dies setzt jedoch voraus, dass die Räumlichkeiten einen notwendigen baulichen Strahlenschutz aufweisen (Eble 2003). Der Applikationstubus, der während der Operation unter direkter Sicht auf den zu bestrahlenden Tumor eingesetzt und fixiert wird, wird an den Linearbeschleuniger angekoppelt. Die Bestrahlungszeit beträgt

etwa 2-3 Minuten. Der Patient, der entweder samt Überwachungsgeräten in den Nachbarraum verbracht wird oder aber im Operationssaal verbleibt, wird dabei stets telemetrisch vom Behandlungsteam, welches sich währenddessen außerhalb des speziell abgeschirmten Saales befindet, überwacht.

3. Die Anwendung mobiler Linearbeschleuniger

Mit der Entwicklung mobiler Elektronenbeschleuniger gegen Ende der neunziger Jahre versuchte man dem organisatorischen, infrastrukturellen und finanziellen Aufwand der bisherigen Methoden entgegenzuwirken. Die spezialisierten fahrbaren Beschleuniger (Novac7®, Fa. Hitesys; Mobetron®, Fa. Intraop.), die ausschließlich Elektronen produzieren, können auf Grund ihrer Eigenabschirmung in den meisten Standard-Operationssälen ohne zusätzlichen baulichen Strahlenschutz eingesetzt werden. Das mobile Elektronengerät Mobetron ist beispielsweise mit einem sogenannten "Strahlenfänger" (beam stopper), der sich im Primärstrahl befindet, ausgestattet. Letzterer trägt dazu bei, dass eine gesonderte Abschirmung des Operationssaals durch Bleiummantelung nicht mehr erforderlich ist (Vigneault et al. 1999). Vor Narkoseeinleitung muss das Gerät in den Operationssaal eingefahren werden. Nach einer Aufwärmphase schließt sich eine Qualitätssicherung an. Anschließend wird, wie bei dem im Operationssaal integrierten Linearbeschleuniger, der Applikator in das Bestrahlungsfeld eingebracht und zum Strahlerkopf in Ausrichtung zentriert (Soft-Docking System). Die eigentliche Bestrahlung dauert ca. 5 Minuten. Währenddessen verlässt das Personal mit der zu bedienenden Konsole den Saal. Im Vergleich zu den Verfahren, bei denen der Patient unter Allgemeinnarkose in die Räume der Radioonkologie gebracht werden muss, kommt es durch den Einsatz mobiler Beschleuniger zu einer erheblichen Reduktion der Behandlungsdauer. Zudem erlaubt die Mobilität dieser Geräte den Einsatz in mehreren Operationssälen.

Vergleicht man die Resultate hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle und Überlebenschancen der IORT unter Anwendung von Elektronen (40-100%/5 Jahre, 45-84%/5 Jahre) mit der unter Einsatz der Brachytherapie (62-89%, 45-82%/75 Jahre), so liegen die Ergebnisse im selben Bereich (siehe Tabelle 10). Allerdings mangelt es an Studien, die beide Methoden im direkten Vergleich miteinander analysieren.

In den ersten Jahren der IORT verwendeten einige Institute auch **Orthovolt-Röntgenstrahlen**. Die Gruppe um Dubois (Dubois et al. 1995) und Tran (Tran et al. 2008) konnten unter Einsatz von 100 und 200-250 kV ähnliche Ergebnisse hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle und Überlebenswahrscheinlichkeit erzielen wie bei der intraoperativen Behandlung mit Elektronen und HDR-Brachytherapie. Wegen der geringeren Eindringtiefe, der erhöhten absorbierten Knochendosis und der geringeren Dosisinhomogenität war für die IORT die Tumorkontrolle durch Elektronenbestrahlung bisher vorzuziehen (Vigneault et al. 1999).

Mit der Entwicklung des **Intrabeam-Systems** (Carl Zeiss, Oberkochen) erhält die IORT einen weiteren Entwicklungsschub. Dabei liegt der technische Fortschritt dieses Systems zum einen in der Miniaturisierung der Strahlenquelle, was ein hohes Maß an Mobilität und Flexibilität ermöglicht. Zum anderen bedient sich das System niederenergetischer Röntgenstrahlen mit einer im Vergleich zu hochenergetischen Röntgenstrahlen höheren relativen biologischen Effektivität. Elektronen werden mit einer Spannung von 30-50 kV beschleunigt und treffen an der Spitze des 10 cm langen „drift tube“ auf ein Gold-Target. Hier entsteht die niederenergetische Bremsstrahlung, die nahezu isotrop, ähnlich einer Punktquelle, austritt (Wenz et al. 2007). Die „Reichweite“ dieser Röntgenstrahlen liegt bei 1,5 bis 2 cm, wodurch das umliegende Gewebe und die Organe einerseits optimal geschont werden. Andererseits gibt die Quelle die Röntgenstrahlen in ausreichend tumorizider Dosis und isotropischer Verteilung ab, so dass das Zielgewebe gleichmäßig und intensiv bestrahlt wird. Nach operativer Entfernung des Tumors mit einem gesunden Gewebssaum wird die Wundhöhle ausgemessen. Je nach Größe der Wundhöhle, wird ein entsprechend großer Applikator, dessen Spitze kugelförmig ist, eingesetzt, fixiert und an die Strahlungsquelle des Intrabeam-Systems angeschlossen. Die sphärischen Applikatoren, die einen Durchmesser von 1,5 bis 5 cm erreichen, ermöglichen eine gezielte Positionierung im Tumorbett. Sie stehen im Kontakt mit der gesamten Oberfläche des zu behandelnden Bereichs und sorgen für eine gleichmäßige Dosisabgabe. Dabei beträgt die Bestrahlungszeit zwischen 20 und 50 Minuten. Anschließend wird der Applikator wieder entfernt und das Wundgebiet verschlossen (Wenz et al. 2007). Aus der Miniaturisierung der Strahlenquelle und der verwendeten Energie resultiert eine Beschränkung der Strahlung auf ein relativ kleines Volumen. Hierdurch kann auf einen sehr kostenintensiven baulichen Strahlenschutz und die konventionellen persönlichen

Schutzmaßnahmen weitestgehend verzichtet werden. Die IORT mittels Intrabeam-System wird vor allem bei der Therapie des Mammakarzinoms eingesetzt. Im Rahmen klinischer Studien wird sie auch bei Hirntumoren, Wirbelsäulenmetastasen, kolorektalen Tumoren und der Behandlung des nicht-melanomatösem Hautkrebs angewandt. Die Gruppe um Elliott et al. konnte über gute Erfahrungen hinsichtlich der Praktikabilität, der Benutzerfreundlichkeit, der guten kosmetischen Ergebnisse und der großen Akzeptanz seitens der Patienten bei der Anwendung dieses Verfahrens für die akzelerierte Teilbrustbestrahlung des duktal-invasiven Mammakarzinoms berichten (Elliott et al. 2009). Daß diese Therapiemethode eine sehr gute Alternative gegenüber der fraktionierten perkutanen Mammahomogenbestrahlung mit ähnlich guten Ergebnissen bezüglich lokaler Rezidivraten und Komplikationsraten bei hochselektionierten Patientinnen mit Mammakarzinom darstellt, zeigt die Studie von Vaidya (Vaidya et al. 2010).

6 Schlussfolgerung

Abschließend kann man sagen, dass die in der hiesigen Studie ermittelten Daten und die publizierter Studien zeigen, dass Weichteilsarkome angemessen und erfolgreich mit einer radikalen Operation und einer Kombination aus IORT und perkutaner Bestrahlung behandelt werden können. Dabei darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass durch eine zusätzliche IORT die Rate an Akut- und Spät komplikationen steigen kann. Beweise, dass diese Kombinationstherapie einer Therapie mittels Operation und perkutaner Bestrahlung bezüglich der lokalen Tumorkontrolle und des Überlebens überlegen ist, sind immer noch begrenzt. Um die zukünftige Rolle der IORT abschließend beurteilen zu können, sind weitere Untersuchungen notwendig.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tumorlokalisierung.....	25
Abbildung 2: Histologische Subtypen	25
Abbildung 3: Histopathologisches Grading.....	26
Abbildung 4: T-Klassifikation	27
Abbildung 5: Vorbehandlung vor IORT.....	28
Abbildung 6: Zustand nach Tumorresektion [<i>Quelle: Prof. Dr. med. M. Niewald, Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie, Universitätsklinikum des Saarlandes</i>]	31
Abbildung 7: Vorbereitung des Flaps [<i>Quelle: Prof. Dr. med. M. Niewald, Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie, Universitätsklinikum des Saarlandes</i>]	31
Abbildung 8: Flabeinlage [<i>Quelle: Prof. Dr. med. M. Niewald, Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie, Universitätsklinikum des Saarlandes</i>]	32
Abbildung 9: Anschluss am Brachytherapie-Gerät [<i>Quelle: Prof. Dr. med. M. Niewald, Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie, Universitätsklinikum des Saarlandes</i>]	32
Abbildung 10: Röntgenbild vor IORT [<i>Quelle: Prof. Dr. med. M. Niewald, Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie, Universitätsklinikum des Saarlandes</i>]	33
Abbildung 11: Situs nach Entfernung eines Weichteilsarkoms der Kniekehle [<i>Quelle: Prof. Dr. med. M. Niewald, Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie, Universitätsklinikum des Saarlandes</i>] ...	33
Abbildung 12: Resektionsstatus bei IORT	34
Abbildung 13: GRD der perkutanen Radiatio (1,8-2,0 ERD)	36
Abbildung 14: Lokales Tumorverhalten.....	37
Abbildung 15: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit	41
Abbildung 16: rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit	41

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Relative Häufigkeit einzelner Weichteilsarkomentitäten bei Erwachsenen (Fletcher 2006; Schütte & Stuschke 1997)	10
Tabelle 2: Definition der Gradingparameter beim Weichteilsarkom (aktualisierte FNCLCC, Guillou 1998) (Cerny 2006)	11
Tabelle 3: Histopathologisches Grading (Wittekind & Meyer 2010).....	12
Tabelle 4: Stadieneinteilung nach UICC/AJCC (Wittekind & Meyer 2010)	14
Tabelle 5: Tumornachsorge	22
Tabelle 6: Dosis bei IORT	35
Tabelle 7: Resektionsstatus bei Patienten mit Lokalrezidiv und rezidivfreien Patienten.....	38
Tabelle 8: Akute Hautreaktionen nach WHO-Klassifikation	39
Tabelle 9: RTOG/EORTC Hautreaktionsbeurteilung nach Bestrahlung.....	40
Tabelle 10: Literaturübersicht der Daten der IORT in der Weichteilsarkombehandlung	44
Tabelle 11: Eigene Ergebnisse der IORT in der Weichteilsarkombehandlung	47

9 Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
EBRT	External Beam Radiotherapy
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
HDR	High-dose-rate
IORT	Intraoperative Radiotherapy
LDR	Low-dose-rate
PDR	Pulsed-dose-rate
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
UICC	Union internationale contre le cancer

10 Literaturverzeichnis

1. Abe M, Takahashi M, Yabumoto E. Intraoperative radiotherapy of advanced cancers. *Strahlentherapie* 1973; 146 (4):396-402.
2. Abe M, Takahashi M, Yabumoto E et al. Techniques, indications and results of intraoperative radiotherapy of advanced cancers. *Radiology* 1975; 116 (3):693-702.
3. Abe M, Takahashi M, Yabumoto E et al. Clinical experiences with intraoperative radiotherapy of locally advanced cancers. *Cancer* 1980; 45 (1):40-8.
4. Abenhardt W, Zellmann K. Ambulante Therapie, Nachsorge, Rehabilitation und Dokumentation. In: R Issels, editor, translator and editor *MANUAL Knochentumoren und Weichteilsarkome*. Vol. 4. München: Tumorzentrum München, Zuckerschwerdt Verlag; 2004; p. 115-23.
5. Alektiar KM, Hu K, Anderson L et al. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *International Journal Of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2000; 47 (1):157-63.
6. Arbogast S. Mikroskopische Befundung von Weichgewebstumoren. In: R Issels, editor, translator and editor *MANUAL Knochentumoren und Weichteilsarkome*. Vol. 4. München: Tumorzentrum München, Zuckerschwerdt Verlag; 2004; p. 19-25.
7. Avizonis VN, Sause WT, Noyes RD. Morbidity and mortality associated with intraoperative radiotherapy. *J Surg Oncol* 1989; 41 (4):240-5.
8. Azinovic I, Martinez Monge R, Javier Aristu J et al. Intraoperative radiotherapy electron boost followed by moderate doses of external beam radiotherapy in resected soft-tissue sarcoma of the extremities. *Radiotherapy And Oncology: Journal Of The European Society For Therapeutic Radiology And Oncology* 2003; 67 (3):331-7.
9. Baur A, Wörtler K, Helmberger T et al. Bildgebende Verfahren in der Diagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren. In: R Issels, editor, translator and editor *MANUAL Knochentumoren und Weichteilsarkome*. Vol. 4. München: Tumorzentrum München, Zuckerschwerdt Verlag; 2004; p. 4-7.
10. Beck C. Über die Kombinationsbehandlung bei bösartigen Neubildungen. *Berliner Klinische Wochenzeitschrift* 1907; 42:1335-6.

11. Beger C, Schlegelberger B. Genetische Veränderungen bei Weichteilsarkomen. *Der Onkologe* 2009; 15 (4):359-63-63.
12. Belal A, Kandil A, Allam A et al. Malignant fibrous histiocytoma: a retrospective study of 109 cases. *Am J Clin Oncol* 2002; 25 (1):16-22.
13. Bobin JY, Al-Lawati T, Granero LE et al. Surgical management of retroperitoneal sarcomas associated with external and intraoperative electron beam radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29 (8):676-81.
14. Bölke E, Orth K, Peiper M et al. Radiotherapie von Weichteilsarkomen. *Der Onkologe* 2009; 15 (4):398-403-.
15. Brouns F, Stas M, De Wever I. Delay in diagnosis of soft tissue sarcomas. *European Journal of Surgical Oncology* 2003; 29 (5):440-5.
16. Bruns J, Delling G, Henne-Bruns D et al. Biopsy of tumors of the musculoskeletal system. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105 (27):492-7.
17. Budach V, Stuschke M, Budach W. Local recurrences of soft tissue sarcomas - a therapeutic challenge. *Recent Results Cancer Res* 1994; 138:95-108.
18. Calvo FA, Azinovic I, Martinez R et al. IORT in soft tissue sarcomas: 10 years experience. *Hepato-gastroenterol* 1994; 41:4.
19. Calvo FA, Azinovic I, Martinez R. Intraoperative radiotherapy for the treatment of soft tissue sarcomas of central anatomical sites. *Radiat Oncol Invest* 1995; 3:30-96.
20. Calvo FA, Meirino RM, Mata De La D et al. Intraoperative Radiotherapy. In: EC Halperin, Perez, C.A., Brady, L.W., editor, translator and editor Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 5. ed. edn. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2008; p. 397-406.
21. Cerny T, Issels, R. D., Budach, V., Schlag, P. M., Brecht, I., Schmoll, H. J. Weichteilsarkom. In: HJ Schmoll, Höffken, K., Possinger, K., editor, translator and editor *Kompandium Internistische Onkologie*: Springer Berlin Heidelberg; 2006; p. 5192-250.
22. Coindre JM, Terrier P, Guillou L 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.
23. Crim JR, Seeger LL, Yao L et al. Diagnosis of soft-tissue masses with MR imaging: can benign masses be differentiated from malignant ones? *Radiology* 1992; 185 (2):581-6.

24. Cromack DT, Maher MM, Hoekstra H et al. Are complications in intraoperative radiation therapy more frequent than in conventional treatment? *Archives Of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)* 1989; 124 (2):229-34.
25. Dancygier H. Radiogener Leberschaden. In: H Dancygier, editor, translator and editor *Klinische Hepatologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen*. Berlin Heidelberg: Springer; 2003; p. 137-8.
26. Delannes M, Thomas L, Martel P et al. Low-dose-rate intraoperative brachytherapy combined with external beam irradiation in the conservative treatment of soft tissue sarcoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2000; 47 (1):165-9.
27. Demas BE, Heelan RT, Lane J et al. Soft-tissue sarcomas of the extremities: comparison of MR and CT in determining the extent of disease. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150 (3):615-20.
28. DiBiase SJ, Rosenstock JG, Shabason L et al. Tumor bed brachytherapy with a mesh template: an accessible alternative to intraoperative radiotherapy. *Journal Of Surgical Oncology* 1997; 66 (2):104-9.
29. Dubois JB, Debrigode C, Hay M et al. Intra-operative radiotherapy in soft tissue sarcomas. *Radiotherapy And Oncology: Journal Of The European Society For Therapeutic Radiology And Oncology* 1995; 34 (2):160-3.
30. Dupin N, Grandadam M, Calvez V et al. Herpesvirus-like DNA sequences in patients with Mediterranean Kaposi's sarcoma. *The Lancet* 1995; 345 (8952):761-2.
31. Dziewirski W, Rutkowski P, Nowecki ZI et al. Surgery combined with intraoperative brachytherapy in the treatment of retroperitoneal sarcomas. *Annals of surgical oncology* 2006; 13 (2):245-52.
32. Eble MJ, Maurer U. [Intraoperative and percutaneous radiotherapy of pancreatic carcinoma]. *Radiologe* 1996; 36 (5):441-5.
33. Eble MJ, Doerr, W. Intraoperative Strahlentherapie. In: M Bamberg, Molls, M., Sack, H., editor, translator and editor *Radioonkologie - Grundlagen*. Vol. 1. München Wien New York: W. Zuckschwerdt Verlag; 2003.
34. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993; 11 (7):1269-75.
35. Elliott RL, Deland M, Head JF et al. Accelerated partial breast irradiation: Initial experience with the Intrabeam System. *Surg Oncol* 2009.

36. Enzinger F, Weiss, SW., Goldblum JR., General considerations. In, translator and editor Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 4th edn. St. Louis: Mosby; 2001; p. 1-18.
37. Fletcher CDM. Editorial. *Histopathology* 2006; 48 (1):1-2.
38. Gaynor JJ, Tan CC, Casper ES et al. Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: a study of 423 adults. *J Clin Oncol* 1992; 10 (8):1317-29.
39. Gieschen HL, Spiro IJ, Suit HD et al. Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2001; 50 (1):127-31.
40. Gilbeau L, Kantor G, Stoeckle E et al. Surgical resection and radiotherapy for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Radiotherapy and Oncology* 2002; 65 (3):137-43.
41. Gunderson LL, Shipley WU, Suit HD et al. Intraoperative irradiation: a pilot study combining external beam photons with "boost" dose intraoperative electrons. *Cancer* 1982; 49 (11):2259-66.
42. Haddock MG, Petersen IA, Pritchard D et al. IORT in the management of extremity and limb girdle soft tissue sarcomas. *Frontiers of radiation therapy and oncology* 1997; 31:151-2.
43. Hartmann JT, Schütte J. Neoadjuvante Chemotherapie des lokalisierten Weichteilsarkoms. *Der Onkologe* 2009; 15 (4):389-97-97.
44. Hermanek P, Scheibe O, Spiessl B et al. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 4th ed: Springer-Verlag; 1987. 213 p.
45. Houtmeyers P, Breusegem C, Ceelen W et al. Intraoperative high-dose-rate brachytherapy (IBT) for locally unresectable intraabdominal malignancy. *Acta Chir Belg* 2007; 107 (5):523-8.
46. Hu KS, Harrison LC. Adjuvant Radiation Therapy of Retroperitoneal Sarcoma: The Role of Intraoperative Radiotherapy (IORT). *Sarcoma* 2000; 4 (1-2):11-6.
47. Huang YQ, Li JJ, Zhang WC et al. Human herpesvirus-like nucleic acid in various forms of Kaposi's sarcoma. *The Lancet* 1995; 345 (8952):759-61.
48. Huth JF, Eilber FR. Patterns of metastatic spread following resection of extremity soft-tissue sarcomas and strategies for treatment. *Semin Surg Oncol* 1988; 4 (1):20-6.

49. Issels R, Lindner LH, Licht T et al. Weichteilsarkome. In: R Issels, editor, translator and editor MANUAL Knochentumoren und Weichteilsarkome. Vol. 4. München: Tumorzentrum München, Zuckerschwerdt Verlag; 2004; p. 92-107.
50. Johnstone PA, DeLuca AM, Bacher JD et al. Clinical toxicity of peripheral nerve to intraoperative radiotherapy in a canine model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (4):1031-4.
51. Jones JJ, Catton CN, O'Sullivan B et al. Initial results of a trial of preoperative external-beam radiation therapy and postoperative brachytherapy for retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (4):346-54.
52. Junginger T, Harms D, Hossfeld DK et al. Weichteilsarkome der Extremitäten, der Brust- und Bauchwand und des Retroperitoneums: Diagnostik und Therapie bei Erwachsenen. *Dtsch Arztebl* 2001; 98 (50):A-3380.
53. Kaiser GM, Fruhauf NR, Oldhafer KJ et al. [Intraoperative radiotherapy in Germany]. *Zentralblatt für Chirurgie* 2003; 128 (6):506-10.
54. Kasper B, Schmitt T, Wuchter P et al. Positronen-Emissions-Tomographie zur Vorhersage des Therapieansprechens bei Weichteilsarkomen. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134 (39):1922-6.
55. Katenkamp D. Maligne Weichgewebstumoren: Betrachtungen zum diagnostischen Beitrag der Pathologie. *Dtsch Arztebl* 2000; 97 (8):A-452.
56. Katenkamp K, Katenkamp D. Soft tissue tumors: new perspectives on classification and diagnosis. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106 (39):632-6.
57. Kettelhack C, Burock S, Schlag PM. Weichgewebssarkome. In: JR Siewert; M Rothmund; V Schumpelick, editors, translator and editor Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie: Springer Berlin Heidelberg; 2010; p. 773-98.
58. Könemann S, Deppe K, Schuck A et al. Fractionated perioperative high dose rate brachytherapy using a tissue equivalent bendy applicator. *The British journal of radiology* 2002; 75 (893):453-9.
59. Krempien R, Roeder F, Oertel S et al. Intraoperative electron-beam therapy for primary and recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006; 65 (3):773-9.
60. Krenkli M, Masini L, Beldi D. IORT: clinical indications. In. Vol. 27, Series IORT: clinical indications. scieloes; 2004; p. 64-70.
61. Kretzler A, Molls M, Gradinger R et al. Intraoperative radiotherapy of soft tissue sarcoma of the extremity. *Strahlentherapie und Onkologie* 2004; 180 (6):365-70.

62. Kunos C, Colussi V, Getty P et al. Intraoperative electron radiotherapy for extremity sarcomas does not increase acute or late morbidity. *Clinical orthopaedics and related research* 2006; 446:247-52.
63. LeCouteur RA, Gillette EL, Powers BE et al. Peripheral neuropathies following experimental intraoperative radiation therapy (IORT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17 (3):583-90.
64. Lehnert T, Schwarzbach M, Willeke F et al. Intraoperative radiotherapy for primary and locally recurrent soft tissue sarcoma: morbidity and long-term prognosis. *European Journal Of Surgical Oncology: The Journal Of The European Society Of Surgical Oncology And The British Association Of Surgical Oncology* 2000; 26 Suppl A:S21-4.
65. Lehnert T, Treiber M, Tiefenbacher U et al. Intraoperative radiotherapy for gastrointestinal cancer. *Semin Surg Oncol* 2001; 20 (1):40-9.
66. Lehnhardt M, Kuhnen C, Drucke D et al. Liposarkome der Extremitäten Aktuelle Aspekte zur chirurgischen Therapie--Eine Analyse von 167 Patienten. *Chirurg* 2004; 75 (12):1182-90.
67. Lewis JJ, Leung D, Heslin M et al. Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997; 15 (2):646-52.
68. Llacer C, Delannes M, Minsat M et al. Low-dose intraoperative brachytherapy in soft tissue sarcomas involving neurovascular structure. *Radiotherapy and oncology* 2006; 78 (1):10-6.
69. Mandard AM, Petiot JF, Marnay J et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas. A multivariate analysis of 109 cases. *Cancer* 1989; 63 (7):1437-51.
70. Muller R, Hajdu SI, Brennan MF. Lymphangiosarcoma associated with chronic filarial lymphedema. *Cancer* 1987; 59 (1):179-83.
71. Niewald M, Fleckenstein J, Licht N et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) combined with external beam radiotherapy (EBRT) for soft-tissue sarcomas--a retrospective evaluation of the Homburg experience in the years 1995-2007. *Radiat Oncol* 2009; 4:32.
72. Niewald M, Ruebe, Ch. Intraoperative Strahlentherapie. In: H Wagner, editor, translator and editor *Strahlenmedizin*: De Gruyter; 2004.
73. Noorda EM, Vrouwenraets BC, Nieweg OE et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan for patients with unresectable soft tissue sarcoma of the extremities. *Cancer* 2003; 98 (7):1483-90.

74. Noria S, Davis A, Kandel R et al. Residual disease following unplanned excision of soft-tissue sarcoma of an extremity. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78 (5):650-5.
75. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359 (9325):2235-41.
76. Oertel S, Treiber M, Zahlten-Hinguranage A et al. Intraoperative electron boost radiation followed by moderate doses of external beam radiotherapy in limb-sparing treatment of patients with extremity soft-tissue sarcoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006; 64 (5):1416-23.
77. Petera J, Soumarova R, Ruzickova J et al. Perioperative hyperfractionated high-dose rate brachytherapy for the treatment of soft tissue sarcomas: multicentric experience. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (1):206-10.
78. Petersen IA, Haddock MG, Donohue JH et al. Use of intraoperative electron beam radiotherapy in the management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2002; 52 (2):469-75.
79. Pierie JP, Betensky RA, Choudry U et al. Outcomes in a series of 103 retroperitoneal sarcomas. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32 (10):1235-41.
80. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 14 (3):859-68.
81. Rachbauer F, Sztankay A, Kreczy A et al. High-dose-rate intraoperative brachytherapy (IOHDR) using flab technique in the treatment of soft tissue sarcomas. *Strahlentherapie und Onkologie* 2003; 179 (7):480-5.
82. Rechl H, Issels R. Probeexzision von Knochen- und Weichteiltumoren. In: R Issels, editor, translator and editor *MANUAL Knochentumoren und Weichteilsarkome*. Vol. 4. München: Tumorzentrum München, Zuckerschwerdt Verlag; 2004; p. 8-11.
83. Richter HJ, Treiber M, Wannemacher M et al. Intraoperative radiotherapy as part of the treatment concept of soft tissue sarcomas. *Der Orthopäde* 2003; 32 (12):1143-50.
84. Saddegh MK, Bauer HC. Wound complication in surgery of soft tissue sarcoma. Analysis of 103 consecutive patients managed without adjuvant therapy. *Clin Orthop Relat Res* 1993; (289):247-53.

85. Schuck A, Willich N, Rube C et al. Intraoperative high-dose-rate brachytherapy after preoperative radiochemotherapy in the treatment of Ewing's sarcoma. *Frontiers of radiation therapy and oncology* 1997; 31:153-6.
86. Schütte J, Stuschke M. Weichteilsarkome. In: PC Ostendorf; S Seeber, editors, translator and editor *Hämatologie, Onkologie : 434 Tabellen und 36 Therapieschemata*. München [u.a.]: Urban und Schwarzenberg; 1997; p. 820-31.
87. Shaw EG, Gunderson LL, Martin JK et al. Peripheral nerve and ureteral tolerance to intraoperative radiation therapy: clinical and dose-response analysis. *Radiother Oncol* 1990; 18 (3):247-55.
88. Sindelar WF, Kinsella TJ, Hoekstra H et al. Duodenal hemorrhage as a complication of intraoperative radiotherapy for unresectable carcinoma of the pancreas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1985; (4):277.
89. Sindelar WF, Hoekstra H, Restrepo C et al. Pathological tissue changes following intraoperative radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1986; 9 (6):504-9.
90. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Archives Of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)* 1993; 128 (4):402-10.
91. Skibber JM, Lotze MT, Seipp CA et al. Limb-sparing surgery for soft tissue sarcomas: wound related morbidity in patients undergoing wide local excision. *Surgery* 1987; 102 (3):447-52.
92. Tepper JE, Gunderson LL, Orlow E et al. Complications of intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10 (10):1831-9.
93. Tran PT, Hara W, Su Z et al. Intraoperative Radiation Therapy for Locally Advanced and Recurrent Soft-Tissue Sarcomas in Adults. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2008.
94. Tran QN, Kim AC, Gottschalk AR et al. Clinical outcomes of intraoperative radiation therapy for extremity sarcomas. *Sarcoma* 2006; 2006 (1):91671.
95. Treiber M, Oertel, S. *Strahlentherapie*. In: M Wannemacher, editor, translator and editor: Springer; 2006.
96. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376 (9735):91-102.
97. van Kampen M, Eble MJ, Lehnert T et al. Correlation of intraoperatively irradiated volume and fibrosis in patients with soft-tissue sarcoma of the

- extremities. *International Journal Of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2001; 51 (1):94-9.
98. Vezeridis MP, Moore R, Karakousis CP. Metastatic patterns in soft-tissue sarcomas. *Arch Surg* 1983; 118 (8):915-8.
99. Vigneault E, Chan A, Krieg R et al. Mobetron: ein mobiler Elektronenbeschleuniger im Operationssaal. *Electromedica* 1999; 62 (2):95-7.
100. Vujaskovic Z, Gillette SM, Powers BE et al. Ultrastructural morphometric analysis of peripheral nerves after intraoperative irradiation. *Int J Radiat Biol* 1995; 68 (1):71-6.
101. Wenz F, Steil V, Herskind C et al. Intraoperative Radiotherapie (IORT) beim Mammakarzinom mit dem INTRABEAM-System. *Der Gynäkologe* 2007; 40 (6):463-6.
102. Willett CG, Suit HD, Tepper JE et al. Intraoperative electron beam radiation therapy for retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer* 1991; 68 (2):278-83.
103. Willich N. Intraoperative Strahlentherapie. Indikationen und technische Voraussetzungen. *Chir. Praxis* 1996; 51:497.
104. Windhager R, Hovoy, L., Prietzel T. Weichteilsarkome. In: DK e.V., editor, translator and editor *Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen*. 6 edn: Zuckerschwerdt; 2008; p. 179-93.
105. Wittekind C, Meyer HJ. *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. 7 ed. Weinheim: Wiley-VCH; 2010.
106. Wong S, Brennan MF. Therapeutisches Management intraabdomineller und retroperitonealer Weichgewebssarkome. *Chirurg* 2004; 75 (12):1174-81.
107. Yang JC, Chang AE, Baker AR et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998; 16 (1):197-203.
108. Zahm SH, Fraumeni JF, Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 1997; 24 (5):504-14.

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Professor Dr. med. M. Niewald, leitender Oberarzt der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, für die Vergabe dieses Themas im Rahmen einer Doktorarbeit bedanken. Seine große Hilfsbereitschaft, geduldige Beratung und zuverlässige Betreuung ermöglichten mir, die Dissertation unter seiner Leitung abzuschließen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Claudia Hirtz, die mir bei organisatorischen und logistischen Aufgaben stets hilfreich und freundlich zur Seite stand.

Abschließend möchte ich mich besonders bei meinem Ehemann Roman und meinen Eltern für die liebevolle Unterstützung und Motivation bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken – ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

12 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Caroline Ilse Luise Schnider (geb. Bleuzen)
Geburtsdatum	10.01.1976
Geburtsort	Karlsruhe
Familienstand	verheiratet
Staatsangehörigkeit	deutsch/französisch

Schulbildung

1982-1986	Grundschule Neureut
1986-1996	Gymnasium Neureut, Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

10/1996-03/1999	Studium der Romanistik an der Universität Mannheim
-----------------	--

Praktika

04/1999-09/1999	Praktikum im Bereich der Entwicklungshilfe in Südafrika (Träger: Deutsch-Südafrikanisches Jugendwerk)
10/1999-08/2000	Freiwilliges Soziales Jahr (FSJ) am Städtischen Klinikum Karlsruhe

Hochschulausbildung

10/2000	Medizinstudium an der Universität des Saarlandes
03/2003	Ärztliche Vorprüfung
2006-2007	Praktisches Jahr

Universitätsklinikum des Saarlandes

Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie

Mater Misericordiae University Hospital Dublin
Departement of Surgery

Urologische Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums des Saar-
landes

Hôpital de Sierre, Centre hospitalier du Valais central, Université de
Genève Département de médecine interne

12/2007 Ärztliche Prüfung

Berufstätigkeit

Seit 06/2008 Assistenzärztin an der Fürst-Stirum-Klinik Bruchsal
Akademisches Lehrkrankenhaus der Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg
Abteilung Innere Medizin (Chefarzt: Prof. Dr. med. Kohler)

13 Anhang

1. Erhebungsbogen: Ersterhebung
2. Erhebungsbogen: Rezidiv
3. Erhebungsbogen: Vorbehandlung/IORT/EBRT/akute Nebenwirkungen
4. Erhebungsbogen: Follow-up

Name: _____	Vorname: _____
Geburtsdatum: _____	Patienten Nr. _____
Geschlecht: <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich	Datum der letzten Bestrahlung: _____

Ersterhebung

Demographie

Größe:	cm
Gewicht:	kg
Karnofsky Status:	Diagnose: _____
Datum der Histologie:	_____
Histologie:	<input type="checkbox"/> epitheloides Sarkom <input type="checkbox"/> Schwannom <input type="checkbox"/> Histiozytom <input type="checkbox"/> Fibrosarkom <input type="checkbox"/> Liposarkom <input type="checkbox"/> Ewingsarkom <input type="checkbox"/> Rhabdomyosarkom <input type="checkbox"/> Leiomyosarkom
Grading:	<input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3 <input type="checkbox"/> G4
Tumorlokalisation:	<input type="checkbox"/> Kopf <input type="checkbox"/> HNO <input type="checkbox"/> Thorax <input type="checkbox"/> Abdomen <input type="checkbox"/> Becken <input type="checkbox"/> Schulter <input type="checkbox"/> Hüfte <input type="checkbox"/> Oberarm <input type="checkbox"/> Unterarm <input type="checkbox"/> Oberschenkel <input type="checkbox"/> Unterschenkel <input type="checkbox"/> Hand <input type="checkbox"/> Fuß
T Klassifikation:	<input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/> T4 _____
N Klassifikation:	<input type="checkbox"/> NX <input type="checkbox"/> N0 <input type="checkbox"/> N1 _____
M Klassifikation:	<input type="checkbox"/> MX <input type="checkbox"/> M0 <input type="checkbox"/> M1 <input type="checkbox"/> M2 _____
Lokalisation der Fernmetastasen: (MLOK1)	<input type="checkbox"/> Hirn <input type="checkbox"/> Lunge <input type="checkbox"/> Knochen <input type="checkbox"/> Leber
Lokalisation der Fernmetastasen: (MLOK2)	<input type="checkbox"/> Hirn <input type="checkbox"/> Lunge <input type="checkbox"/> Knochen <input type="checkbox"/> Leber

Rezidiv

Demographie

Größe:	cm
Gewicht:	kg
Karnofsky Status:	Diagnose: _____
Datum der Histologie: _____	
Histologie:	<input type="checkbox"/> epitheloides Sarkom <input type="checkbox"/> Schwannom <input type="checkbox"/> Histiozytom <input type="checkbox"/> Fibrosarkom <input type="checkbox"/> Liposarkom <input type="checkbox"/> Ewingsarkom <input type="checkbox"/> Rhabdomyosarkom <input type="checkbox"/> Leiomyosarkom

Grading:	<input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3 <input type="checkbox"/> G4
Tumorlokalisation:	<input type="checkbox"/> Kopf <input type="checkbox"/> HNO <input type="checkbox"/> Thorax <input type="checkbox"/> Abdomen <input type="checkbox"/> Becken <input type="checkbox"/> Schulter <input type="checkbox"/> Hüfte <input type="checkbox"/> Oberarm <input type="checkbox"/> Unterarm <input type="checkbox"/> Oberschenkel <input type="checkbox"/> Unterschenkel <input type="checkbox"/> Hand <input type="checkbox"/> Fuß
T Klassifikation:	<input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/> T4 _____
N Klassifikation:	<input type="checkbox"/> NX <input type="checkbox"/> N0 <input type="checkbox"/> N1 _____
M Klassifikation:	<input type="checkbox"/> MX <input type="checkbox"/> M0 <input type="checkbox"/> M1 <input type="checkbox"/> M2 _____
Lokalisation der Fernmetastasen: (MLOK1)	<input type="checkbox"/> Hirn <input type="checkbox"/> Lunge <input type="checkbox"/> Knochen <input type="checkbox"/> Leber
Lokalisation der Fernmetastasen: (MLOK2)	<input type="checkbox"/> Hirn <input type="checkbox"/> Lunge <input type="checkbox"/> Knochen <input type="checkbox"/> Leber

Vorbehandlung

<input type="checkbox"/> Operation	<input type="checkbox"/> Bestrahlung	<input type="checkbox"/> Chemotherapie
Resektionsstatus: R0 R1 R2		
Datum der Vorbehandlung: _____		
Dosis der Vorbestrahlung:		Gy
Art der CHT vor IORT: _____		

IORT

Methode:	<input type="checkbox"/> FLAP	<input type="checkbox"/> SPICKEN	<input type="checkbox"/> SONDE
Dosis der IORT:	Gy	Bezugstiefe:	<input type="checkbox"/> 0,5 cm <input type="checkbox"/> 1 cm
Datum der IORT: _____			
Art der OP mit IORT: _____			
Resektionsstatus:	<input type="checkbox"/> R0	<input type="checkbox"/> R1	<input type="checkbox"/> R2
Akutkomplikationen:	<input type="checkbox"/> Blutung	<input type="checkbox"/> Infektion	<input type="checkbox"/> Thrombose <input type="checkbox"/> Diarrhoe

Perkutane RT:

Gesamtdosis:	Gy		
Einzeldosis:	Gy		
Beginn:	_____	Ende:	_____

Akute Nebenwirkungen:

Haut:	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> III	<input type="checkbox"/> IV
Schleimhaut:	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> III	<input type="checkbox"/> IV
Darm:	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> III	<input type="checkbox"/> IV
Blase:	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> III	<input type="checkbox"/> IV

Follow up

Datum: _____

Gewicht: _____ kg

Karnofsky Status:

Tumorverhalten: CR PR NC PD

Lymphknotenverhalten: CR PR NC PD

Fernmetastasenverhalten: CR PR NC PD

Spätreaktionen:

Haut: 0 I II III IV

Darm: 0 I II III IV

Blase: 0 I II III IV

Nerv: keine Schmerz Parästhesie Parese Paralyse

Lymphödem

Sensibilitätsstörung

Status: lebend

tot

Todesursache: tumorabhängig

tumorunabhängig