

Aus der Abteilung für Thoraxchirurgie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. Rudolf A. Hatz

**Klassifizierung und Identifikation prognostischer Kriterien bei
Tumoren der Brustwand**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Magdalena Berger
aus
Prien am Chiemsee

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Gerhard Preissler

Mitberichterstatter: PD Dr. Volker Ruppert
Prof. Dr. Axel Kleespies

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Cosmas Wimmer

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2023

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	<i>ANATOMIE UND FUNKTION DER BRUSTWAND</i>	1
1.2	<i>BRUSTWANDTUMOREN</i>	2
1.2.1	<i>Epidemiologie und Einteilung</i>	2
1.2.2	<i>Klinik.....</i>	4
1.2.3	<i>Diagnostik.....</i>	5
1.2.4	<i>Therapie</i>	6
1.2.5	<i>Prognose</i>	11
1.2.6	<i>Zusammenfassung.....</i>	13
2	ZIEL	14
3	METHODIK.....	15
3.1	<i>DATENERHEBUNG.....</i>	15
3.2	<i>ERHOBENE PARAMETER.....</i>	15
3.2.1	<i>Tumorentität und - charakteristika</i>	15
3.2.2	<i>Patientencharakteristika</i>	15
3.2.3	<i>Perioperative Daten</i>	16
3.2.4	<i>Lokalisation.....</i>	16
3.2.5	<i>Krankheitsprogression.....</i>	17
3.3	<i>STATISTISCHE AUSWERTUNG.....</i>	17
4	ERGEBNISSE.....	21
4.1	<i>GESAMTKOLLEKTIV</i>	21
4.1.1	<i>Deskriptive Daten.....</i>	21
4.1.2	<i>Überlebensraten</i>	26
4.1.3	<i>Lokalisation der Brustwandtumoren.....</i>	29
4.2	<i>ANALYSE PROGNOSTISCHER FAKTOREN BEI SARKOMPATIENTEN</i>	33
4.2.1	<i>Primärtumoren vs. Rezidive</i>	34
4.2.2	<i>Grading.....</i>	38
4.2.3	<i>Geschlecht.....</i>	40
4.2.4	<i>BMI.....</i>	42
4.2.5	<i>Resektionsstatus.....</i>	43
4.2.6	<i>Minimaler Resektionsabstand.....</i>	45
4.2.7	<i>Tumorvolumen</i>	47
4.2.8	<i>Rippenbeteiligung</i>	50
4.2.9	<i>Multivariate Analyse</i>	50
4.3	<i>ANALYSE PROGNOSTISCHER FAKTOREN BEI METASTASENPATIENTEN.....</i>	52
4.3.1	<i>Anzahl an Metastasen.....</i>	53
4.3.2	<i>Geschlecht.....</i>	55
4.3.3	<i>BMI.....</i>	57

4.3.4	<i>Rippenbeteiligung</i>	57
4.3.5	<i>Resektionsstatus</i>	58
4.3.6	<i>Minimaler Resektionabstand</i>	60
4.3.7	<i>Tumolvolumen</i>	61
4.3.8	<i>Multivariate Analyse</i>	62
4.4	<i>ANALYSE PERIOPERATIVER RISIKOFAKTOREN FÜR DIE KOMPLIKATIONSRATE</i>	64
4.4.1	<i>Operative Daten</i>	64
4.4.2	<i>Komplikationen: Art und Häufigkeiten</i>	65
4.4.3	<i>Perioperative Risikofaktoren</i>	66
5	DISKUSSION	74
5.1	<i>METHODIK</i>	74
5.2	<i>ÜBERLEBENS RATEN</i>	74
5.3	<i>TUMORLOKALISATION</i>	76
5.4	<i>PROGNOSEFAKTOREN BEI BRUSTWANDSARKOMEN</i>	77
5.5	<i>PROGNOSEFAKTOREN BEI METASTASEN AN DER BRUSTWAND</i>	83
5.6	<i>PERIOPERATIVE RISIKOFAKTOREN</i>	86
5.7	<i>SCHLUSSFOLGERUNG</i>	90
6	ZUSAMMENFASSUNG	93
7	TABELLENVERZEICHNIS	96
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	98
9	LITERATURVERZEICHNIS	101
10	DANKSAGUNG	112
11	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	113
12	LEBENS LAUF	114

1 Einleitung

1.1 Anatomie und Funktion der Brustwand

Die Brustwand besteht aus dem knöchernen Thorax und dem Weichgewebe, welches Muskulatur, Fett- und Bindegewebe, Nerven, Lymph- und Blutgefäße einschließt (1). Der Thorax wird ventral durch das Sternum, dorsal durch zwölf Brustwirbel und lateral durch zwölf paarig angelegte Rippen gebildet. Dorsal artikulieren die Rippen mit den Wirbelkörpern, ventral sind die ersten sieben Rippen über den Rippenknorpel direkt mit dem Sternum verbunden. Die 8. bis 10. Rippe sind untereinander über eine Knorpelbrücke verbunden. Die 11. und 12. Rippe ist nicht mit dem Sternum verbunden (Abbildung 1) (2, 3).

Knöchernes Skelett des Brustkorbs

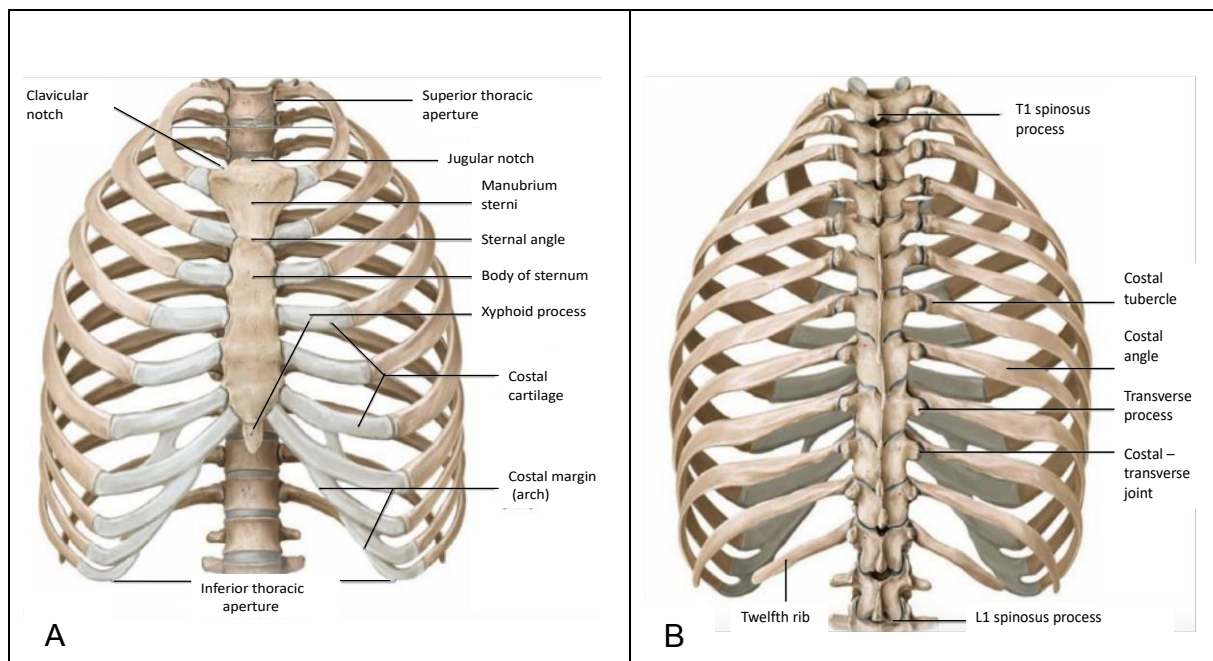


Abbildung 1: Knöchernes Skelett des Brustkorbs **A:** Anteriore Ansicht. **B:** Posteriore Ansicht (Quelle: Atlas of Anatomy, Georg Thieme Verlag, 2005, illustriert von Karl Wesker, S. 134) (4)

Die Muskeln der Brustwand werden nach ihrer Funktion in verschiedene Gruppen eingeteilt. Inspiratorische Muskeln wie die Mm. sternocleidomastoideus und scaleni heben den kranialen Anteil des Brustkorbs bei der Inspiration an. Expiratorische Muskeln wie die Mm. rectus abdominus und obliquus internus und externus verkleinern den Brustkorb durch Kontraktion. Die zwischen den Rippen liegenden Intercostalmuskeln unterstützen die Atemarbeit. Bewegungen der Arme und Schultern werden durch die Muskeln begünstigt, die an der Clavicula, der Scapula oder dem Humerus ansetzen. Diese Muskeln sind auch für die Rekonstruktion von

Brustwanddefekten nach Resektion von Tumoren von großer Bedeutung. Dazu gehören die Mm. pectoralis major, latissimus dorsi, serratus anterior, trapezius und rectus abdominis (Abbildung 2) (2, 3).

Muskeln des Brustkorbs

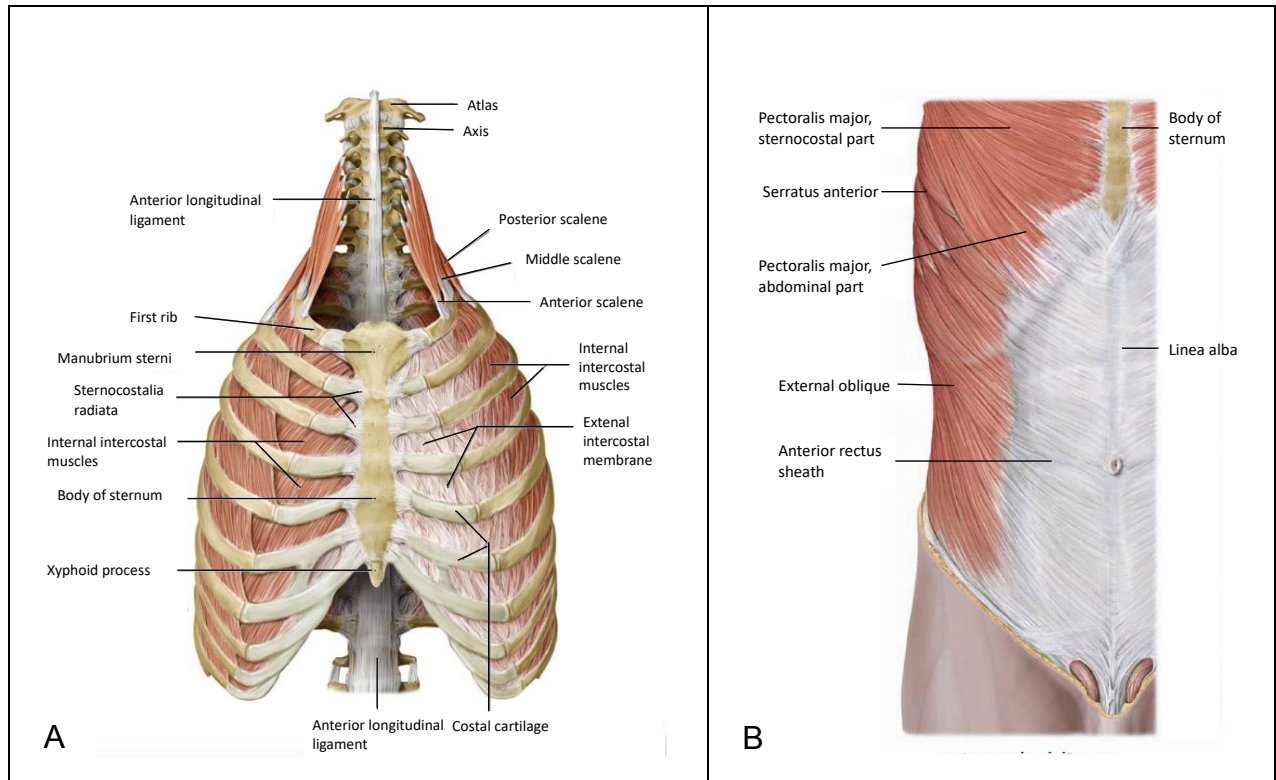


Abbildung 2: **A:** Innere Muskeln des Brustkorbs. **B:** Äußere Muskeln des Brustkorbs (Quelle: Atlas of Anatomy, Georg Thieme Verlag, 2005, illustriert von Karl Wesker, S. 144) (4)

Die Funktion der Brustwand besteht einerseits im Schutz der intrathorakalen Organe und andererseits in der Aufrechterhaltung einer physiologischen Atemtätigkeit (5, 6). Diese wird durch das Zusammenspiel von Lunge und Diaphragma mit dem Rippen thorax gewährleistet. Zusätzlich trägt der Brustkorb zur Stabilisierung und Bewegung von Scapulae, Claviculae, Schultern und Armen bei (6).

1.2 Brustwandtumoren

1.2.1 Epidemiologie und Einteilung

Brustwandtumoren stellen eine seltene und heterogene Krankheitsgruppe dar, zu der es wenige Studien gibt (5, 7-9). Sie können in jeder Struktur der Brustwand primär oder sekundär entstehen, woraus eine große Spannweite an histologischen Differenzierungen resultiert (1, 10).

Die Klassifikation erfolgt zunächst nach dem Ursprungsgewebe und beinhaltet (1) primäre Brustwandtumoren und (2) sekundäre Brustwandtumoren, die gut- oder bösartig sein können (5, 7, 8, 10, 11).

Zu den primären Brustwandtumoren zählen 1-2% aller Tumoren und 5% der Tumoren des Thorax. Sie entstehen im Knochen-, Knorpel- und Weichgewebe (11, 12). Maligne primäre Brustwandtumoren sind, mit über 50%, geringfügig häufiger als benigne Brustwandtumoren und entstehen meist in der 5. und 6. Lebensdekade (12-14). Männer und Frauen sind gleich oft betroffen. Patienten mit malignen Tumoren sind durchschnittlich älter und haben größere Tumoren als Patienten mit benignen Tumoren (9, 12, 13, 15-19).

Ungefähr 55% der malignen Primärtumoren der Brustwand entstehen im Knochen- und Knorpelgewebe (5, 12, 15). Brustwandsarkome sind die häufigsten malignen Primärtumoren (13, 16, 19-21).

Die häufigsten benignen primären Knochentumoren sind Osteochondrome, gefolgt von den Chondromen und der fibrösen Dysplasie, die zusammen 60-70% aller benignen knöchernen Brustwandtumoren ausmachen. Bei diesen Entitäten besteht aber dennoch ein Entartungsrisiko (5, 15, 16). Unter den benignen Weichteiltumoren stehen die Lipome an erster Stelle (1).

Mehr als die Hälfte aller Brustwandtumoren sind jedoch sekundäre Brustwandtumoren. Hierbei handelt es sich entweder um in die Brustwand infiltrierende Tumoren ausgehend von der Mamma, Lunge, Pleura oder dem Mediastinum oder um Fernmetastasen extrathorakaler Malignome, die ihrerseits die größte Gruppe der Brustwandtumoren darstellen (5, 7, 15).

1.2.1.1 Sarkome der Brustwand

Brustwandsarkome sind selten und machen weniger als 10-15% aller Sarkome aus (22-24). Sie können aus allen Gewebetypen der Brustwand entstehen, was eine Vielzahl histologischer Subgruppen bedingt. Prinzipiell können Weichteilsarkome, Knochen-, Knorpel- und unspezifizierbare Sarkome („not otherwise specified“, NOS) unterschieden werden (22, 25). Das häufigste Sarkom an der Brustwand ist das Chondrosarkom (16, 17, 20, 26, 27). Es betrifft Männer häufiger als Frauen und tritt meist im höheren Alter (40.-75. Lebensjahr) auf (20). Es besteht eine Assoziation zu

Traumata und kann durch maligne Entartung eines Chondroms entstehen (5). Neben dem Chondrosarkom bildet die Gruppe der Weichteilsarkome einen Großteil (45%) der Brustwandsarkome. Diese lassen sich in über 70 Subgruppen aufteilen und finden sich gehäuft bei Männern im mittleren Alter (5, 12, 28). Meistens handelt es sich um Fibrosarkome oder NOS (1, 13). Primäre Weichteilsarkome entstehen oft oberflächlich und infiltrieren Rippen oder andere Knochen daher erst spät. Bei Rezidiven von Weichteilsarkomen ist die Knocheninfiltrationsrate höher (29).

1.2.1.2 Metastasen der Brustwand

Metastasen an der Brustwand sind sekundäre Brustwandtumoren und können prinzipiell von jedem malignen Primärtumor ausgehen. Die häufigsten Primärtumoren sind Mammakarzinome, Lungenkarzinome, Schilddrüsenkarzinome und Nierenzellkarzinome (1, 30). Das therapeutische Vorgehen muss daher individuell, unter Berücksichtigung der Entität des Primärtumors und der weiteren Ausbreitung getroffen werden (31).

1.2.2 Klinik

Nur 80% aller Brustwandtumoren werden symptomatisch, während 20% anfangs oder gänzlich asymptomatisch bleiben und zufällig entdeckt werden (5, 17).

Symptomatische Patienten präsentieren sich meist mit Schmerzen und/oder einer Schwellung (9, 16). Fast alle malignen Brustwandtumoren schmerzen im Verlauf durch die Infiltration von Periost oder Nerven. Seltener treten Symptome wie Pleuraerguss, Husten, Fieber, Dyspnoe oder neurologische Ausfälle der oberen Extremitäten durch Tumorkompression des Plexus brachialis auf (16, 18). Benigne Tumoren bleiben in ca. 1/3 der Fälle schmerzlos (10, 12, 13, 16, 17, 32).

1.2.2.1 Sarkome der Brustwand

Chondrosarkome präsentieren sich meist durch eine schmerzhaft, langsam, teils über Monate wachsende Schwellung (12, 18). Weichteilsarkome werden in der Regel durch eine schmerzlose Schwellung klinisch auffällig (33). Es kann auch eine B-Symptomatik wie Fieber, Gewichtsverlust und Abgeschlagenheit auftreten (12, 18).

1.2.2.2 Metastasen der Brustwand

Metastasen können als Zufallsbefund, beispielsweise im Rahmen des Stagings eines Primärtumors entdeckt werden oder sich schon frühzeitig durch schmerzhafte Schwellungen manifestieren. Im fortgeschrittenen Stadium kann es zu Ulzerationen, Blutungen oder pathologischen Frakturen kommen. Auch Nervenausfälle durch Infiltration, z.B. des Plexus brachialis oder des präganglionären Sympathikus, werden beobachtet (31).

1.2.3 Diagnostik

Bei der körperlichen Untersuchung können Schwellungen palpabel sein, die im Hinblick auf Lokalisation und Wachstumsverhalten bereits Hinweise auf die Diagnose liefern können (5, 12). Neben der körperlichen Untersuchung erfolgt die Diagnostik durch bildgebende Verfahren wie Computer- und Kernspintomographie (32, 34, 35). Aufgrund der vielfältigen histologischen Differenzierungen ist es oft schwierig, allein durch die Bildgebung eine Diagnose zu stellen (1, 16).

Da bei einigen Entitäten eine Resektion erst nach entsprechender Vorbehandlung erfolgen sollte, gehört auch die histologische Aufarbeitung einer Gewebeprobe in der Regel zur Primärdiagnostik. Diese kann als Exzisions-, Inzisions- oder Nadelbiopsie gewonnen werden (9). Das Verfahren hängt neben der Tumorgöße und bildmorphologisch vermuteten Entität auch von der angestrebten Resektions- und Rekonstruktionsart sowie von den Komorbiditäten ab (17). Bei einer Exzisionsbiopsie, die gleichzeitig die definitive Therapie sein kann, muss auf die Einhaltung ausreichender Resektionsränder geachtet werden. Dies trifft vor allem auf kleine Tumoren unter 5cm zu. Bei größeren Tumoren oder bei Patienten mit Verdacht auf Metastasierung, die von einer weitreichenden Resektion weniger profitieren würden, kann eine Inzisions- oder Nadelbiopsie gemacht werden. Hier sollte der Zugang so gewählt werden, dass in einer zweiten OP die Resektion des Tumors so erfolgen kann, dass die Inzision der Probebiopsie radikal mitentfernt wird. So können alle, durch die Biopsie möglicherweise verteilten Tumorzellen, entfernt werden (15-18).

1.2.3.1 Sarkome der Brustwand

Die Darstellung von Osteosarkomen erfolgt mittels Computertomographie, welche detailliert kortikale Veränderungen sowie Matrixmineralisationen und Verkalkungen

zeigt. Zur Bestimmung der Tumorausdehnung sowie zum Therapiemonitoring ist aufgrund des hohen Weichteilkontrasts das MRT hilfreich (35, 36). In der Darstellung von Chondrosarkomen ist primär das MRT die Bildgebung der Wahl, da diese die genaue Ausbreitung in den umgebenden Muskel und das Weichgewebe sowie die Infiltration neurovaskulärer Strukturen zeigen kann (35). Auch bei der Darstellung von Weichteilsarkomen ist das MRT obligat. Es sollte jedoch ergänzend eine Computertomographie erfolgen, um knöcherne Beteiligungen sowie Verkalkungen und Lungenfiliae ausschließen zu können (35, 37). Die Positronenemissionstomographie (PET) kommt durch die genaue Darstellung von stoffwechselaktivem Gewebe sowohl für Knochensarkome als auch für Weichteilsarkome im Staging zum Einsatz. Zudem wird die PET beim Therapiemonitoring und, in bestimmten Fällen, auch bei der Nachsorge zur Rezidiverkennung und Metastasensuche verwendet (35, 38). Die Diagnosesicherung erfolgt durch histopathologische Untersuchung einer Gewebeprobe (1, 16, 21).

1.2.3.2 Metastasen an der Brustwand

Die Computertomographie und das MRT erlauben es, Anzahl und Wachstumsverhalten (Verlaufsuntersuchungen) von Metastasen an der Brustwand darzustellen. Ossäre Metastasen können in osteolytische und osteoplastische Metastasen differenziert werden (34). Osteolytische Metastasen finden sich bei Mamma-, Lungen-, Schilddrüsen- und Uteruskarzinomen. Osteoplastische Metastasen können Filiae von Prostata-, Mamma-, Lungen-, Magen-, Schilddrüsen- oder Colonkarzinomen sein. Mamma- und Lungenkarzinome zeigen auch gemischt osteolytisch-osteoplastische Metastasen (24). Im Gegensatz zu den primären Tumoren reicht bei den Metastasen mit bekanntem Primärtumor unter Umständen auch eine Nadelbiopsie zur Bestätigung der Metastasierung aus (15). Weitere Diagnostik ist auch vom Typ des Primärtumors und vom Staging abhängig. Bei solitären Metastasen mit unbekanntem Primärtumor erfolgt die Diagnostik entsprechend den primären Tumoren mittels Bildgebung und Gewebeprobe oder Exzision (5).

1.2.4 Therapie

Die chirurgisch radikale Entfernung des Tumors stellt die Grundlage des therapeutischen Vorgehens dar. Bei gut differenzierten, kleinen, primären Tumoren

kann diese ausreichend sein. In vielen Fällen ist das chirurgische Vorgehen aber in ein multimodales Behandlungskonzept eingebettet (13, 20, 27, 39). Dieses ist abhängig von der Entität, Größe und Differenzierung des Tumors und wird im Folgenden für Sarkome und Brustwandmetastasen dargestellt.

1.2.4.1 Historisch

Die erste in der Literatur erwähnte Brustwandresektion wurde 1778 von Aimar durchgeführt, die erste große Serie von 78 Resektionen mit bis zu 3 involvierten Rippen wurde von Parham 1898 berichtet (40).

1.2.4.2 Resektion

Ziel der Tumorsektion ist die radikale Entfernung des Tumors in toto mit ausreichendem Resektionsrand unter Einhaltung mikroskopisch tumorfreier Schnittränder (R0-Resektion) (11, 13, 41). Die Einteilung des Resektionsstatus erfolgt nach den Vorgaben der TNM-Klassifikation (Tabelle 1) (42):

Tabelle 1: Resektionsstatus

Klassifikation	Definition
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Auch große Brustwanddefekte können toleriert werden, wenn Komorbiditäten und Lungenfunktion des Patienten eine OP erlauben (5, 18, 27, 43). Für kleine Tumoren ist die Exzisionsbiopsie unter Mitnahme eines ausreichenden Sicherheitsabstandes diagnostisch und therapeutisch zugleich (17). Neben der feingeweblichen Einteilung des histologischen Subtyps wird auch der Differenzierungsgrad bestimmt, der die Aggressivität des Tumors beschreibt (Grading). Das Grading des Tumors erfolgt anhand folgender Einteilung (Tabelle 2) (44):

Tabelle 2: Histopathologisches Gradingssystem

Klassifikation	Definition	Histologische Differenzierung
G1	Low grade	Gut differenziert
G2	High grade	Mäßig differenziert
G3	High grade	Schlecht differenziert

Der Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes wird bei der Resektion von Sarkomen ein hoher Stellenwert eingeräumt. Für die Resektion von Sarkomen an der Brustwand wurde erstmalig 1986 von King et al. ein Sicherheitsabstand von mindestens 2cm für die Resektion von low grade Tumoren (G1) und von mindestens 4cm für die Resektion von high grade Tumoren (G2/3) vorgeschlagen (13). Kawaguchi et al. untersuchten 837 Patienten mit Sarkomen an den Extremitäten und konnten eine signifikant verbesserte progressionsfreie Zeit ($p=0,001$) nach weitreichender Resektion (außerhalb der reaktiven Tumorzone) belegen. Auch hier wurden makroskopische Abstände vom Tumor von 3-4cm definiert (45). In der Literatur findet sich seit der Empfehlung von King et al. im Jahr 1986 keine erneuerte, einheitliche Vorgabe über das notwendige Ausmaß des Sicherheitsabstandes. Die Resektion von high grade Tumoren an der Brustwand schließt die Entfernung möglichst der gesamten betroffenen Rippe sowie Teile der angrenzenden darüber und darunterliegenden Rippen ein, damit der Tumor sich nicht entlang des Periosts oder des Markraums des betroffenen Kompartimentes ausbreiten kann. Auch jede zusätzlich befallene Struktur wie Lunge, Pleura, Thymus oder Perikard sollte zumindest atypisch reseziert werden. Ist das Sternum betroffen, kann es erforderlich sein, dieses komplett zu resezieren (13, 17-20, 46). Bei großen Tumoren ist unter Umständen auch die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Thorax-, Neuro- und Plastischer Chirurgie nötig (5, 15, 27, 47). Die radikale Resektion erfolgt in kurativer Absicht. Bei palliativer Indikation zur Reduktion von Schmerzen, Vermeidung von Blutungen und Ulzerationen können auch R1- oder R2-Resektionen toleriert werden (48).

1.2.4.3 Rekonstruktion

Ziel der Rekonstruktion ist die Wiederherstellung der Thoraxstabilität zur Aufrechterhaltung der Atempumpe und Lungenfunktion durch Vermeidung paradoxer Bewegungen (47-50). Die Rekonstruktion der Brustwand ist komplex und stellt auch heute noch eine Herausforderung für den Chirurgen dar. Das Rekonstruktionsverfahren ist abhängig vom Ausmaß des Weichteil- und Knochendefekts (19, 43, 46, 49). Es werden drei Verfahren der Rekonstruktion unterschieden: (a) der Primärverschluss, (b) die Deckung durch autologes Gewebe und (c) die Deckung mit synthetischem Material (9, 46) bzw. die Kombination aus (b) und (c). Der Primärverschluss ohne Deckung kann bei kleinen Defekten von 4-5cm

Durchmesser erfolgen. Bei größeren Defekten der anterioren oder lateralen Brustwand sowie des Sternums muss die Deckung häufig durch synthetisches oder autologes Gewebe erfolgen (5, 7, 12, 15, 27, 50). Die Materialwahl für die Rekonstruktion ist abhängig von der Größe und Lokalisation des Defektes und der Erfahrung des Chirurgen (9, 19, 43, 49). Bei Brustwanddefekten von bis zu 2 Rippensegmenten genügt oft die Weichteildeckung. Hierbei stellen Muskel- und muskulokutane Lappen als Schwenk- und Verschiebelappen die Methode der Wahl dar. Häufig wird der M. latissimus dorsi verwendet. Alternativen sind die Mm. pectoralis major, serratus anterior und rectus abdominis. Auch das Omentum majus kann in Kombination mit einer Spalthautdeckung zur Rekonstruktion verwendet werden (5, 13, 43, 46, 51, 52). Bei einer Resektion von mehr als 3-4 Rippensegmenten und Vollwanddefekten kann es zu paradoxen Atembewegungen kommen, die durch die Rekonstruktion vermieden werden soll. Dies kann mit verschiedenen nicht resorbierbaren Materialien wie Polyethylen, Polyamid-, Goretex- oder Rinderperikardmembranen erreicht werden. Um die Membranen bildet sich oft ein festes Narbengewebe, wodurch, in Verbindung mit autologen Lappenplastiken, ausreichend Stabilität erreicht wird. Selten müssen Metallbügel als Rippen- oder Sternumersatz zur Brustwandrekonstruktion eingesetzt werden. Auch dies erfolgt meist in Verbindung mit muskulocutanen Lappenplastiken (lokale Verschiebe- oder gestielte Lappenplastiken) (9, 13, 43, 46, 51).

1.2.4.4 Sarkome der Brustwand

Zu den weiteren Behandlungsoptionen bei Brustwandsarkomen gehören neben der radikalen Resektion die Radiatio, Chemotherapie und regionale Hyperthermie, ggf. auch verschiedene Verfahren in Kombination. Die Wahl des Therapiekonzepts hängt individuell von der Histologie, Tumorgöße und -ausdehnung, Lokalisation, den Komorbiditäten und dem Alter des Patienten ab (53, 54).

Zur Behandlung von G2/3-Osteosarkomen ist zunächst eine präoperative mehrwöchige Chemotherapie erforderlich, um eine Tumorkontrolle zu erreichen. Im Anschluss an die Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie über mehrere Monate durchgeführt. Für die first-line Chemotherapie kommen Adriamycin, Methotrexat, Cisplatin und Ifosfamid zum Einsatz. Die Radiatio spielt hier eine untergeordnete Rolle und wird nur in Fällen von unzureichend resezierten oder inoperablen Befunden und nur in Kombination mit Chemotherapie zur Kontrolle des Lokalbefundes eingesetzt. Bei Ersterkrankung eines zentralen oder parostealen G1-Osteosarkoms, dessen

Metastasierungs- und/oder Dedifferenzierungsrisiko präoperativ als sehr gering eingeschätzt wird, kann die Resektion ausreichend sein (53, 55).

Chondrosarkome sind aufgrund der geringen Durchblutung, begünstigt durch das Wachstumsverhalten der Tumorzellen, wenig empfindlich gegenüber einer Chemotherapie. Auch gegenüber einer Radiatio zeigen sie sich nur wenig sensibel. Hier steht die Resektion im Vordergrund. Chemo- und Radiotherapie kommen bei Tumoren, welche technisch schlecht resezierbar sind, sowie bei dedifferenzierten und G3-Tumoren zum Einsatz. Auch in R1- und Rezidiv-Situationen ist eine Radiatio sinnvoll. Für die adjuvante Chemotherapie konnte bei dedifferenzierten und G3-Chondrosarkomen eine Verbesserung des 10-Jahres-Überlebens von 19% auf 31% gezeigt werden. Die empfohlenen Zytostatika entsprechen denen, die bei Osteosarkomen eingesetzt werden (56-58).

Das Therapieschema bei Weichteilsarkomen muss dem histologischen Subtyp und deren unterschiedlicher Sensibilität gegenüber Radiatio und Chemotherapie angepasst werden. Es gilt jedoch eine stadienabhängige Empfehlung: Für G1-Tumoren kleiner 5cm ist die Resektion alleine ausreichend. Bei G1-Tumoren mit einer Größe bis 10cm, die nur marginal reseziert werden konnten, sollte eine Radiatio durchgeführt werden.

Bei G2/3-Weichteilsarkomen ist immer eine Radiatio erforderlich. Eine präoperative Radiatio mit 50Gy und eine postoperative Radiatio mit 66Gy scheinen gleichwertig effektiv zu sein (59).

Die Wirksamkeit einer Chemotherapie konnte bei Weichteilsarkomen bislang nicht eindeutig belegt werden (60). Dennoch gilt die Empfehlung, bei nicht resektablen oder unvollständig resezierten Tumoren die Radiatio durch eine Chemotherapie zu ergänzen. Hierfür sollte eine anthrazyklinbasierte Kombination gewählt werden. Auch bei G2/3-Tumoren mit hohem Rezidivrisiko und Größen > 5cm sollte eine prä- oder postoperative ergänzende Chemotherapie diskutiert werden. Die Hyperthermie kann in Kombination mit Chemotherapie und bevorzugt im Rahmen von Studien eingesetzt werden (54, 61, 62).

1.2.4.5 Metastasen der Brustwand

Die Therapie von Brustwandmetastasen erfolgt im Rahmen der Behandlung des Primärtumors. In den Studien wird aufgrund der geringen Fallzahlen meist nicht zwischen den zu Grunde liegenden Primärtumorerkrankungen unterschieden,

weshalb es hier keine einheitlichen Therapieempfehlungen gibt. Häufig wird für Metastasen die Resektion empfohlen (30, 31). In palliativer Absicht kann die Resektion von Metastasen bei Schmerzen und (drohender) Ulzeration zur Verbesserung der Lebensqualität erfolgen. Oligometastasen können aber auch in kurativer Absicht reseziert werden. Bei Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes kann die Resektion die Überlebensrate erhöhen (31). Bei bestimmten Primärtumoren, wie z.B. dem papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinom kann auch eine Zytoreduktion sinnvoll sein, um die Effektivität nachfolgender Therapien (z.B. Radiojodtherapie) zu erhöhen (63). Das Vorgehen der Resektion und anschließenden Rekonstruktion entspricht dem bei primären Brustwandtumoren (5, 7, 15, 30, 31).

1.2.4.6 Perioperative Komplikationen

Um das Ziel einer tumorfreien Resektion zu erreichen, werden auch große Defekte an der Brustwand toleriert, wenn der körperliche Zustand des Patienten dies zulässt (5, 16, 25, 40). Die in der Literatur berichtete Komplikationsrate nach Brustwandresektionen schwankt zwischen 12 und 69%, u.a. auch wegen der Unterschiede im Resektionsausmass (62, 64-66). Das Spektrum an beobachteten Komplikationen ist vielfältig, wobei respiratorische Komplikationen wie Pneumonien am häufigsten sind (6, 64, 65). Nur in wenigen Studien wurden die Risikofaktoren perioperativer Komplikationen untersucht. Dabei wurden Komorbiditäten, Sternum- oder Rippenresektionen, der Einsatz alloplastischer Prothesen, die Histologie des Tumors und die simultane Lungenresektion als Risikofaktoren gezeigt (65, 67-69). Die perioperative Letalitätsrate ist mit 0 bis 7% eher gering (47, 48, 64, 65, 68).

1.2.5 Prognose

Die Prognose von Brustwandtumoren ist von der Dignität der Tumoren abhängig, wobei verständlicherweise benigne Tumoren durch das lokal begrenzte Wachstum, das geringe Risiko eines Lokalrezidivs und die fehlende Metastasierung eine deutlich bessere Prognose zeigen als maligne Tumoren (7). Primäre maligne Brustwandtumoren haben gegenüber den sekundären Brustwandtumoren eine bessere Prognose, wenn bei diesen zum Zeitpunkt der Diagnose das Wachstum noch lokal auf die Brustwand begrenzt ist. Bei den sekundären Brustwandtumoren liegt definitionsgemäß bereits eine disseminierte Erkrankung vor (7). Bei den Primärtumoren wird die Prognose neben der Entität des Tumors an sich auch durch

das Grading bestimmt. Auch Lokalrezidive und metastasierte Brustwandtumore haben eine schlechtere Prognose. Als chirurgische Prognosefaktoren werden die weitreichende Resektion und tumorfreie Schnittränder beschrieben (13, 19, 62). Eine Unterteilung der Prognosefaktoren nach histologischem Subtyp ist aber bislang nur unzureichend dargestellt.

1.2.5.1 Sarkome der Brustwand

Die zu Grunde liegende Entität ist bei Brustwandsarkomen ein wichtiger prognostischer Faktor (61). Entscheidender für die Prognose ist im Einzelfall jedoch das Grading und die Größe des Tumors. Der Resektionsstatus stellt einen wesentlichen chirurgischen Prognosefaktor dar, der vor allem das Lokalrezidiv- und Metastasierungsrisiko abbildet (41, 70). Die Überlebensraten innerhalb einer Sarkomentität variieren somit stark (29, 33, 60, 71).

Beim lokal begrenzten Osteosarkom liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 60-70%. Im metastasierten Stadium sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf unter 40%. Sprechen Osteosarkome auf eine Chemotherapie an, ist dies mit einer günstigeren Prognose verbunden (55).

Die vergleichsweise beste Prognose zeigen Chondrosarkome (27, 72, 73). Bei G1-Chondrosarkomen liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 64-86%, während G2/3-Chondrosarkome aufgrund der höheren Metastasierungsrate eine 10-Jahres-Überlebensrate von 30-50% erreichen (74).

Die über alle histologischen Untergruppen der Weichteilsarkome ermittelte 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 61%. Aufgrund kleiner Fallzahlen in den histologischen Untergruppen ist die Datenlage zur Prognose des jeweiligen Subtyps schwach. Die beste Prognose zeigen bislang Fibrosarkome und gut differenzierte Liposarkome (75). Neben der Histologie kommt der Tumorgröße eine prognostisch wichtige Rolle zu (29, 61). Für die Prognose entscheidend ist aber auch hier für die jeweilige Subgruppe der Differenzierungsgrad sowie die das Vorliegen von Metastasen. Lokal begrenzte Tumoren zeigen eine 2-Jahres-Überlebensrate von 93% im Vergleich zu 41% mit Fernmetastasen (29, 33, 60, 61, 71).

1.2.5.2 Metastasen der Brustwand

Die Prognose von sekundären Brustwandtumoren lässt sich nur grob einschätzen, da Studien zu diesem Thema limitiert sind. Zudem ist der Vergleich aufgrund der

Heterogenität der Grunderkrankung sowie des Erkrankungsstadiums schwierig. Unabhängig vom Primärtumor, ausgenommen den Mammakarzinomen, wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 20-50% berichtet. Patienten mit Metastasen von Mammakarzinomen zeigten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 20-60% (30, 76).

1.2.6 Zusammenfassung

Brustwandtumoren sind selten, die Anzahl an Studien ist limitiert und der Großteil der Literatur ist älter. Nur in wenigen Studien wurde zwischen einzelnen Entitäten unterschieden, sodass primäre nicht von sekundären Brustwandtumoren und solitäre nicht von multiplen Metastasen getrennt betrachtet wurden. Auch die Vielfalt der histologischen Subgruppen und der Differenzierungsgrad der Tumoren konnte häufig aufgrund der geringen Fallzahlen nicht berücksichtigt werden. Vergleiche zwischen den einzelnen Studien, insbesondere in Bezug auf Prognosefaktoren, sind daher oft nur begrenzt möglich. Um die Versorgung von Patienten mit Brustwandtumoren zu verbessern sind deshalb Analysen zu prognostischen Faktoren, insbesondere in Abhängigkeit von den genannten Faktoren, wie z.B. Entität und Grading, sehr wichtig.

2 Ziel

In der vorliegenden Arbeit werden Patienten mit primären und sekundären Tumoren der Brustwand, die in einem Zeitintervall von 10 Jahren am Klinikum der Universität München operativ versorgt wurden, untersucht.

Das Ziel der Arbeit ist der Vergleich von Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorentität und -lokalisierung, die Analyse von Prognosefaktoren nach Brustwandresektionen sowie die Identifikation von Risikofaktoren für postoperative Komplikationen.

Es wird zunächst der Einfluss der Lokalisation auf die Überlebensrate untersucht. Im Weiteren erfolgt der Vergleich der Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorentität. Speziell für Patienten mit Sarkomen und Metastasen an der Brustwand werden onkologische und chirurgische Prognosefaktoren für das Gesamt- und progressionsfreie Überleben analysiert. Hierbei erfolgt eine Stratifizierung in primäre Sarkome vs. Sarkomrezidive bzw. Gesamtkollektiv der Metastasen vs. solitary Metastasen, um Aussagen zu den einzelnen Untergruppen treffen zu können.

Durch die Analyse der Prognosefaktoren in der vorliegenden Arbeit soll eine bessere Einschätzung je nach Tumorentität erreicht werden.

Weiter werden postoperative Komplikationen untersucht, um Risikofaktoren des chirurgischen Verfahrens und perioperative Einflussfaktoren zu identifizieren.

Insgesamt soll durch die Analyse des Risikoprofils eine Verbesserung des perioperativen Managements anhand individueller Faktoren der einzelnen Patientengruppen ermöglicht werden. Ferner soll die vorliegende Untersuchung zur Verbesserung der risikoadaptierten Nachsorge beitragen.

3 Methodik

3.1 Datenerhebung

Es wurde ein Kollektiv von 121 Patienten analysiert, die im Zeitraum von 01/2005 bis 06/2015 aufgrund eines Brustwandtumors am Klinikum Grosshadern operiert wurden. Dazu wurde eine Datenbankabfrage im klinischen Informationssystem der chirurgischen Klinik des Klinikums Grosshadern der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Lipome wurden ausgeschlossen. Mit Hilfe der elektronischen Patientenakten des Kliniksystems bzw. papierbasierten Akten bei älteren Fällen wurden demographische Daten und der perioperative Verlauf analysiert. Die Informationen zur Operation sowie die Daten der histopathologischen Gewebeanalyse wurde den OP-Berichten und den histologischen Befunden entnommen. Der onkologische Verlauf wurde anhand dokumentierter Nachsorgeuntersuchungen aus dem klinischen Informationssystem analysiert. Überlebensdaten konnten in Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum München untersucht werden.

3.2 Erhobene Parameter

3.2.1 Tumorentität und -charakteristika

Es wurde eine Kategorisierung in (1) Primärtumoren, (2) Rezidive und (3) Metastasen vorgenommen. Maligne Primärtumoren wurden nach der gültigen TNM Tumorklassifikation und UICC Stadieneinteilung erfasst. Bei den primären malignen Tumoren handelte es sich überwiegend um Sarkome. Als Rezidive wurden Tumoren definiert, die zum Zeitpunkt der OP Lokalrezidive eines vor der Beobachtungszeit operierten Primärtumors waren. Bei Metastasen an der Brustwand wurde zwischen synchron und metachron zum Primarius aufgetretener Manifestation unterschieden. Entität und Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors bzw. Auftreten der Brustwandmetastase wurden ebenfalls erfasst.

3.2.2 Patientencharakteristika

Es wurden Alter, Größe, Gewicht, BMI, Voroperationen am Thorax und der ASA-Score der Patienten erfasst. Die Zuordnung des ASA-Scores erfolgte nach folgender Einteilung (Tabelle 3) (77):

Tabelle 3: ASA-Score

Klassifikation	Definition
ASA1	Gesunder Patient
ASA2	Patient mit milder systemischer Erkrankung
ASA3	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung
ASA4	Patient mit lebensbedrohlicher systemischer Erkrankung

3.2.3 Perioperative Daten

Die Resektionstechnik wurde in (1) Weichteilresektionen, (2) Vollwandresektionen, die zusätzlich Rippen-, Sternum- oder Wirbelkörper-Resektionen beinhalteten und (3) endothorakale (thorakoskopische) Resektionen, bei denen der äußere Weichteilmantel geschont werden konnte, eingeteilt. Neben der Anzahl resezierter Rippen wurden erweiterte Resektionen an anderen Organen erfasst sowie der Blutverlust in Milliliter dokumentiert. Bei der Rekonstruktion wurden vier prinzipielle Techniken unterschieden: (1) Hautnaht ohne Rekonstruktion bei kleinen epifaszialen Defekten oder endothorakalen Zugängen, (2) Direktnaht mit primärem Defektverschluss durch Muskel-und/oder Fasziennaht (3) Muskellappenplastik mit M. pectoralis-, M. serratus- oder M. latissimus dorsi Verschiebelappen und (4) alloplastische Deckung in Kombination mit einer Muskellappenplastik.

Das Resektat- und Tumolvolumen (cm³) wurde den histologischen Untersuchungsbefunden entnommen. Der minimale Abstand des Tumors zum Resektionsrand (mm) wurde ebenfalls erfasst. Angaben über eine mögliche Rippeninfiltration wurden übernommen. Soweit vorliegend wurde auch das Tumorstadium nach TNM und das Grading erfasst. Die Verweildauer auf Intensiv- und Normalstation wurde ausgewertet. Die Art und Anzahl der während der Behandlung aufgetretenen Komplikationen wurde erfasst. Als Komplikationen wurden Wundheilungsstörungen, Nachblutungen, Pleuraergüsse, Pneumothoraces, Pneumonien, ARDS (Acute respiratory distress syndrome), kardiale Insuffizienz, Liquor Fisteln und hypovolämische Schockereignisse gewertet.

3.2.4 Lokalisation

Für eine einheitliche Erfassung der Lokalisation der Brustwandtumoren wurde ein Schema erarbeitet (Abbildung 3). Die betroffene Seite der Brustwand und die Mitbeteiligung von Sternum, Clavicula und Wirbelkörper wurden erfasst.

Der Rippenthorax wurde, wie nachfolgend dargestellt, pro Seite in 10 Areale eingeteilt. Die Einteilung der Areale orientierte sich an den Rippen sowie an der vorderen und hinteren Axillarlinie, um möglichst identische Flächen zu erhalten. Areal I-III lagen ventral der vorderen Axillarlinie, Areal IV-VI lagen lateral, Areal VII-X lagen dorsal der hinteren Axillarlinie. Die Rippen 1-2 entsprachen dem kranialen Anteil der Brustwand, die Rippen 3-5 dem mittleren Anteil, die Rippen 6-12 dem kaudalen Anteil. Entsprechend der Anatomie der Rippen lag das Areal X nur im dorsalen Drittel. Ziel der Einteilung war die optische Darstellung sowie die anatomische Zuordnung der Tumorhäufigkeiten zu den verschiedenen Brustwandlokalisationen.

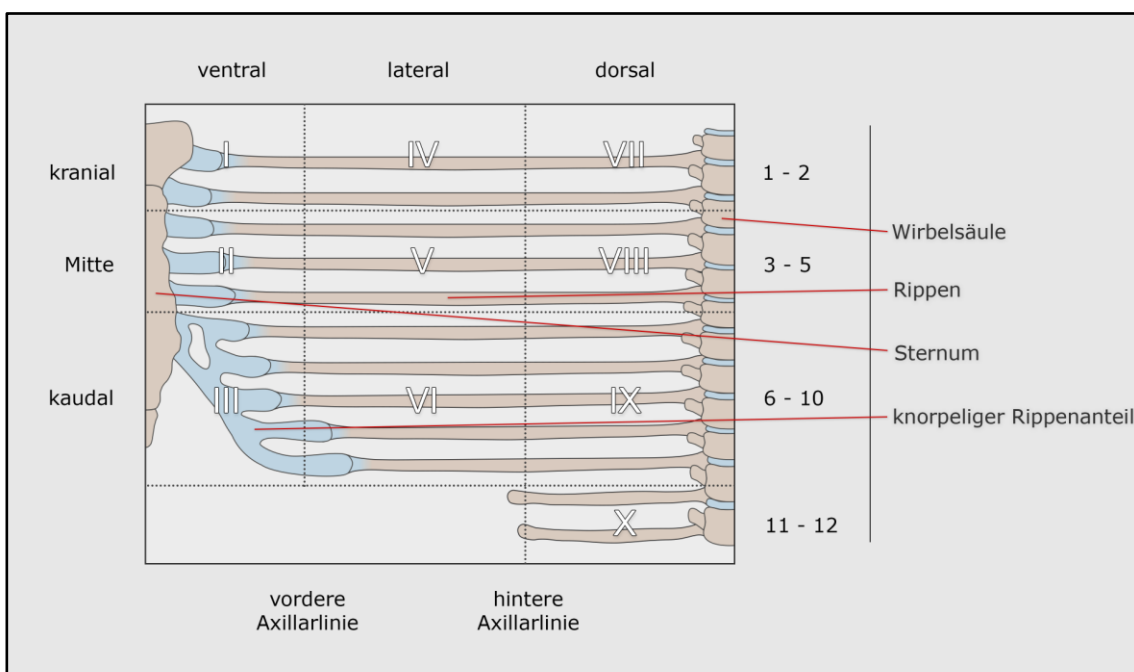


Abbildung 3: Topographie der Rippenareale: Es erfolgte eine Einteilung in 10 Areale, die sich an den Rippen und den Axillarlinien orientierte. (Quelle: Eigene Erstellung)

3.2.5 Krankheitsprogression

Neben den operativen Daten wurden die Daten zur Krankheitsprogression erhoben. Als Progress wurde das Auftreten von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen im weiteren Verlauf nach der Operation gewertet.

3.3 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Excel (Microsoft Office Version 16.16.3) erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (Version 25, IBM, Armonk, New York, USA).

Für die verschiedenen Faktoren der deskriptiven Datenanalyse (Patienten- und Tumorcharakteristika) wurde neben dem Mittelwert und der Standardabweichung (Mittelwert \pm Standardabweichung) die Spannweite (Abstand zwischen dem kleinsten und größten Messwert) ermittelt.

Für die Überlebensanalysen wurde das progressionsfreie Überleben (disease free survival, DFS), also das Zeitintervall von der Operation bis zum Auftreten eines Rezidivs oder von Metastasen und das Gesamtüberleben (overall survival, OS), also der Zeitraum zwischen Operation und dem Ableben, ausgewertet. Die Überlebensanalysen wurden mit der Kaplan-Meier Methode berechnet. Die univariate Testung der verschiedenen Parameter auf signifikante Prognosefaktoren erfolgte mittels Log-Rank-Verfahren. Die getesteten Parameter werden in Tabelle 4 aufgelistet. Für die nachfolgende multivariate Analyse wurde die Cox-Regression angewendet und das Hazard Ratio ermittelt.

Tabelle 4: Auflistung der Parameter, welche in der univariaten Analyse hinsichtlich der Überlebenszeiten und der progressionsfreien Zeiten auf signifikante Prognosefaktoren untersucht wurden (Log-Rank-Test). Linke Spalte: Untergliederung in die untersuchten Patientenkollektive.

Untersuchtes Patientenkollektiv	Getestete Parameter
Gesamtkollektiv	Tumorentität: Sarkom, Metastase, Sonstige maligne Tumoren, Benigne Tumoren
	Tumorlokalisation an der Brustwand: ventral, lateral, dorsal
	Tumorlokalisation an der Brustwand: oberes Drittel, mittleres Drittel, unteres Drittel
Patienten mit Sarkomen	Sarkomart
	Primärtumor vs. Rezidiv
	Progressionsfreies Intervall: \leq 6 Monate vs. > 6 Monate
	Progressionsfreies Intervall: \leq 12 Monate vs. > 12 Monate
	Grading
	Geschlecht
	BMI
	Resektionsstatus
	Minimaler Resektionsabstand
Tumorvolumen	
Patienten mit Metastasen	Primärtumor der Metastasen
	Anzahl: solitär vs. multipel
	Progressionsfreies Intervall: \leq 6 Monate vs. > 6 Monate (bis zum Auftreten einer weiteren Metastase)
	Progressionsfreies Intervall: \leq 12 Monate vs. > 12 Monate (bis zum Auftreten einer weiteren Metastase)
	Geschlecht

	BMI
	Rippenbeteiligung
	Resektionsstatus
	Minimaler Resektionsabstand
	Tumorzvolumen

In der Analyse von Risikofaktoren, welche die perioperative Komplikationsrate beeinflussen, wurden die für die kontinuierlichen und kategorialen Daten geeigneten Tests angewendet (Tabelle 5). Unabhängigkeit der Messungen lag in allen Untersuchungen vor. Um signifikante Unterschiede in den Gruppen mit kategorialen Werten zu analysieren, wurde der Chi-Quadrat (χ^2)-Test für die nominalverteilten Daten verwendet, da die erwartete Häufigkeit immer ≥ 5 war. Für die ordinalverteilten Daten wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test angewendet. Die kontinuierlichen Daten wurden mit t-Tests untersucht, wenn die unabhängige Variable nominalskaliert war und zwei Ausprägungen hatte (Komplikation – keine Komplikation). Bei mehr als zwei Ausprägungen (Komplikationsarten) wurde der Kruskal-Wallis-Test benutzt.

Tabelle 5: Auflistung der getesteten Parameter mit Skalenniveau sowie die zur Prüfung der Hypothesen angewendeten Tests

Skalenniveau	Getestete Parameter	Verwendeter Test	Hypothese
Nominal	Resektionsart	Chi-Quadrat (χ^2)-Test	Zusammenhang zwischen getestetem Parameter und der Komplikationsrate
	Rekonstruktionsart		
	Simultane Lungenresektion		
	Vor-Operation		
	BMI		
Ordinal	ASA-Score	Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test	Unterschied im ASA Score in der Gruppe mit/ohne Komplikationen
Kontinuierlich	Resektatvolumina	t-Test	Unterschied der getesteten Parameter in der Gruppe mit/ohne Komplikation
	Anzahl resezierter Rippen		
	Blutverlust		
	Verweildauer		
Kontinuierlich - Nominal	Verweildauer - Komplikationsart	Kruskal-Wallis-Test	Unterschied in der Verweildauer in den Kategorien der Komplikationsart
			Unterschied in der Verweildauer in den Kategorien des ASA Score
Ordinal - Nominal	ASA-Score - Komplikationsart		

Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Zusätzlich wurden 95%-Konfidenzintervalle angegeben. Grafiken und Diagramme wurden mit Excel und SPSS erstellt.

4 Ergebnisse

Es folgt zunächst die deskriptive Darstellung des Gesamtkollektivs sowie gegliedert nach Patienten mit Sarkomen bzw. Metastasen an der Brustwand. Zudem werden die Überlebensdaten der verschiedenen Brustwandtumorentitäten dargestellt. Die Lokalisationen an der Brustwand werden untersucht und hinsichtlich Überlebensunterschieden ausgewertet. Weitere onkologische und chirurgische Prognosefaktoren bei Patienten mit Sarkomen und Metastasen an der Brustwand werden analysiert und hinsichtlich Überlebensraten untersucht. Zuletzt folgt die Analyse der Komplikationen mit Darstellung von perioperativen Risikofaktoren.

4.1 Gesamtkollektiv

4.1.1 Deskriptive Daten

4.1.1.1 Patientencharakteristika

Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag bei $55 \pm 17,5$ Jahren. Männer hatten einen Anteil von 55,4% (n=67). Der mittlere BMI lag bei $26,6 \pm 4,9$ kg/m². Bei 116 (95,9%) Patienten konnte der ASA-Score ermittelt werden. Die überwiegende Zahl der Patienten hatte einen ASA-Score von 2 (47,4%) oder 3 (37,9%). In Tabelle 6 sind die genannten Daten tabellarisch aufgeführt. Bei 53,7% (n=65) der Patienten war der Brustwandtumor, unabhängig von der Dignität, ein neu diagnostizierter Primärtumor. Bei 9,1% (n=11) handelte es sich um Lokalrezidive. In 37,2% (n=45) der Fälle handelte es sich bei den Tumoren um Fernmetastasen eines außerhalb der Brustwand gelegenen Primärtumors (Tabelle 7). Annähernd ein Drittel der Patienten (n=49) war am Thorax bereits zu einem früheren Zeitpunkt voroperiert worden. Bei den 11 Patienten mit Lokalrezidiv war dies die primäre Tumorsektion. Bei den anderen Patienten war die Voroperation nicht im Bereich der in der Studie analysierten Resektion erfolgt, sondern an anderer Stelle des Thorax wie z.B. an der Lunge oder Mamma (u.a. aufgrund des Primarius, Tabelle 6).

Tabelle 6: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs (n=121)

	Männer	Frauen	gesamt
Anzahl	67 (55,4%)	54 (44,6%)	121 (100%)
Alter (Jahre)			
Mittel	53 ± 17,9	57 +/- 17,0	55 ± 17,5
(Spannweite)	11 - 79	19 - 85	11 - 85
BMI (kg/m²)			
Mittel (Spannweite)	27 (19-44)	27 (18-42)	27 (18-44)
ASA – Score (Mittel)			
I (Anzahl)	12 (9,9%)	4 (3,3%)	16 (13,8%)
II (Anzahl)	29 (24,0%)	26 (21,5%)	55 (47,4%)
III (Anzahl)	22 (18,2%)	22 (18,2%)	44 (37,9%)
IV (Anzahl)	0	1 (0,9%)	1 (0,9%)
Voroperationen am Thorax			
Nein	44 (37,9%)	28 (23,1%)	72 (59,5%)
Ja	23 (19,0%)	26 (21,5)	49 (40,5%)
Art und Anzahl an Voroperationen am Thorax			
	Pat. mit Primärtumor	Pat. mit Rezidiv	Pat. mit Metastase
Lungenoperation	1 (0,8%)	0	6 (5,0%)
Thorakotomie	0	0	3 (2,5%)
Mamma-OP	3 (2,5%)	0	9 (7,4%)
Vorresektion	10 (8,3%)	11 (9,1%)	3 (2,5%)
Laminektomie	0	0	2 (1,7%)
Rippenresektion	1 (0,8%)	0	0
Gesamt	15 (12,4%)	11 (9,1%)	23 (19,0%)

4.1.1.2 Tumorcharakteristika

Unter malignen Brustwandtumoren litten 99 Patienten (81,8%), während bei 22 Patienten gutartige Tumoren festgestellt wurden. Der Großteil der malignen Brustwandtumoren umfasste Metastasen (n=45; 37,2%) gefolgt von den Sarkomen (n=38; 31,4%). Seltener maligne Tumoren waren lokal infiltrierende Lungenkarzinome (n=5; 4,1%), Desmoidtumoren (n=4; 3,3%) und primäre Mammakarzinome (n=2; 1,7%). Bei den benignen Tumoren waren Schwannome (n=4; 3,3%) und fibröse Dysplasien (n=4; 3,3%), gefolgt von Osteochondromen (n=3; 2,5%), am häufigsten. In der als „sonstige Brustwandtumoren“ zusammengefassten Gruppe

(n=16, 13,2%) befanden sich 5 Patienten mit malignen Tumoren, davon zwei Patienten mit Plasmazytom (1,7%), ein Patient mit Dermatofibrosarkom (0,8%), ein Patient mit Non Hodgkin Lymphom (0,8%) und ein Patient mit Hämangioperizytom (0,8%). Die 11 „sonstigen benignen Tumoren“ umfassten zwei Patienten mit Hämangiomen (1,7%), zwei Hibernome (1,7%), eine Langerhanszellhistiozytose (0,8%), eine Lipoblastomatose (0,8%), ein Fibrom (0,8%), ein Chondromyxoidfibrom (0,8%), eine fibroblastische Läsion (0,8%), ein benigner myxoider Tumor (0,8%) und ein Osteoblastom (0,8%). Die Häufigkeit der verschiedenen Tumorarten und deren Stratifizierung in Primärtumoren und Rezidive wird in Tabelle 7 dargestellt. Abbildung 4 zeigt die Häufigkeit der Tumoren in den verschiedenen Altersgruppen: Benigne Tumoren fanden sich eher in den jüngeren Altersgruppen, während die Anzahl an malignen Tumoren und Metastasen mit zunehmendem Alter stieg.

Tabelle 7: Brustwandtumoren nach Entität und Stratifizierung in Primärtumoren/Rezidive (n=121)

Histologie	Dignität	Alter (MW ± SE) in Jahren	Anzahl
Brustwandmetastase	Maligne	61,5 ± 15,1	45 (37,2%)
Sarkom	Maligne	55,2 ± 14,4	38 (31,4%)
Primärtumor			29 (24%)
Tumorrezidiv			9 (7,4%)
Lungenkarzinom	Maligne	62,6 ± 9,0	5 (4,1%)
Desmoidtumor	Maligne	32 ± 10,8	4 (3,3%)
Schwannom	Benigne	46,8 ± 19,9	4 (3,3%)
Fibröse Dysplasie	Benigne	31,3 ± 12,5	4 (3,3%)
Primärtumor			3 (2,5%)
Tumorrezidiv			1 (0,8%)
Osteochondrom	Benigne	28 ± 22,9	3 (2,5%)
Primäres Mammakarzinom	Maligne	70,5 ± 14,8	2 (1,7%)
Sonstige Brustwandtumoren	Maligne (n=5)/ Benigne (n=11)	49,1 ± 18,9	16 (13,2%)
Primärtumor			15 (12,4%)
Tumorrezidiv			1 (0,8%)
Gesamt	Maligne (n=99)/ Benigne (n=22)		121 (100%)

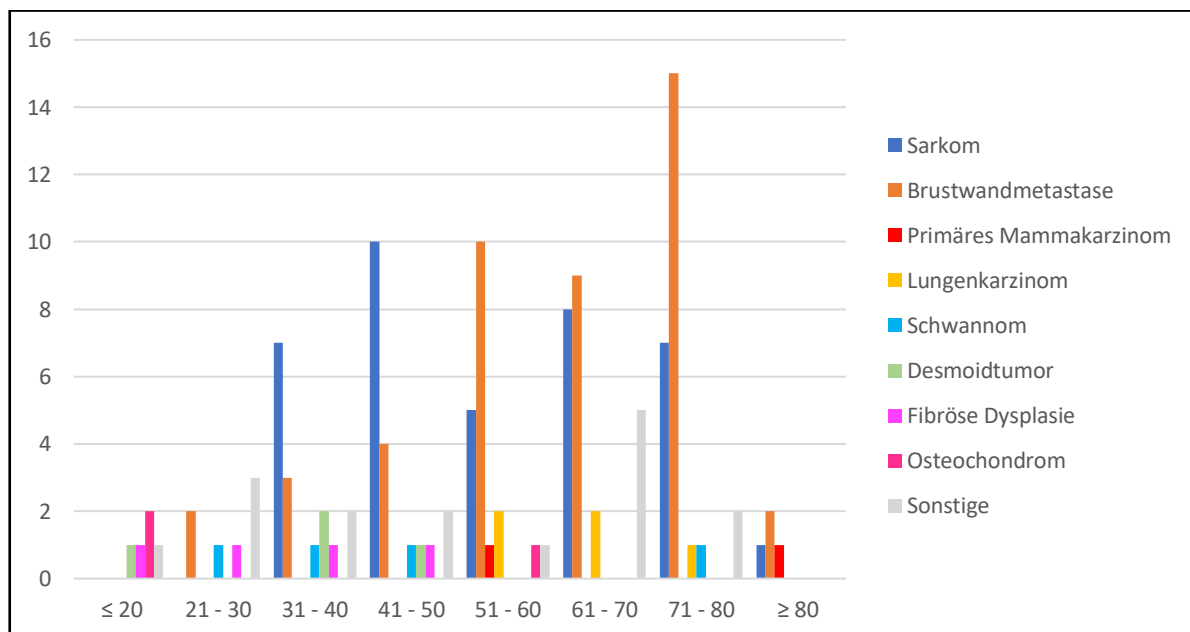


Abbildung 4: Häufigkeit der Tumorarten nach Altersverteilung

4.1.1.3 Sarkomkollektiv

Bei 38 Patienten (31,4%) lag ein Sarkom vor (Tabelle 8). Davon handelte es sich bei 29 Patienten (76,3%) um Primärtumoren, bei 9 Patienten (23,7%) um Lokalrezidive. NOS- (n=7; 18,4%), Chondro- und (n=6; 15,8%) und Liposarkome (n=6; 15,8%) stellten die häufigsten Entitäten dar. Daneben waren Leiomyosarkome und Fibrosarkome (jeweils n=4; 10,5%;), Myxofibrosarkome (n=3; 7,9%), Synovialsarkome (n=2; 5,3%) und Osteosarkome (n=2; 5,3%) weniger häufig. In der Gruppe der sonstigen Tumoren (n=4; 10,5%) wurden Triton-Tumoren (n=2; 5,3%) und je ein Patient mit Rhabdomyosarkom (2,6%) und Angiosarkom (2,6%) zusammengefasst.

Tabelle 8: Patienten mit Brustwandsarkomen (n=38): Häufigkeit der Sarkomarten mit Stratifizierung nach Primärtumor/Rezidiv und Grading

Sarkomart	Primärtumor	Tumorrezidiv	G1/G2	G3	Anzahl
NOS	6	1	3	2	7 (18,4%)
Liposarkom	4	2	5	1	6 (15,8%)
Chondrosarkom	5	1	5	0	6 (15,8%)
Leiomyosarkom	4	0	1	3	4 (10,5%)
Fibrosarkom	2	2	3	1	4 (10,5%)
Myxofibrosarkom	1	2	2	1	3 (7,9%)
Synovialsarkom	2	0	0	1	2 (5,3%)
Osteosarkom	1	1	0	1	2 (5,3%)
Sonstige Sarkome	4	0	1	1	4 (10,5%)
Gesamt	29 (76,3%)	9 (23,7%)	20 (52,6%)	11 (28,9%)	38 (100%)

4.1.1.4 Metastasenkollektiv

Bei 37,2% (n=45) der Fälle handelte es sich um Fernmetastasen mit einem Primarius außerhalb der Brustwand. Die Häufigkeit der zugrunde liegenden Primärtumoren wird in Tabelle 9 dargestellt. Die häufigsten Primärtumoren waren Mammakarzinome (n=13; 28,9%) und Sarkome außerhalb der Brustwand (n=6; 13,3%). Gleich häufig fanden sich in der analysierten Kohorte Patienten mit Metastasen von Nierenzellkarzinomen, Schilddrüsenkarzinomen, Lungenkarzinomen und Hauttumoren zu je 8,9% (n=4). Seltener waren Ovarial-/Zervixkarzinome, maligne Melanome und sonstige Tumoren mit jeweils 6,7% (n=3). Bei den Brustwandmetastasen in der als „Sonstige Tumoren“ zusammengefassten Gruppe

fand sich je ein Patient mit Prostatakarzinom (2,2%), hepatozellulärem Karzinom (2,2%) und Kolonkarzinom (2,2%). Bei einem Patienten (2,2%) war der Primärtumor unbekannt.

Tabelle 9: Patienten mit Metastasen an der Brustwand (n=45): Häufigkeit der Primärtumoren von Brustwandmetastasen

Primärtumor	Anzahl
Mammakarzinom	13 (28,9%)
Sarkom	6 (13,3%)
Nierenzellkarzinom	4 (8,9%)
Schilddrüsenkarzinom	4 (8,9%)
Bronchialkarzinom	4 (8,9%)
Hauttumoren	4 (8,9%)
Ovarial-/Zervixkarzinom	3 (6,7%)
Malignes Melanom	3 (6,7%)
Cancer of unknown origin (CUP)	1 (2,2%)
Sonstige Tumoren	3 (6,7%)
Gesamt	45 (100%)

4.1.2 Überlebensraten

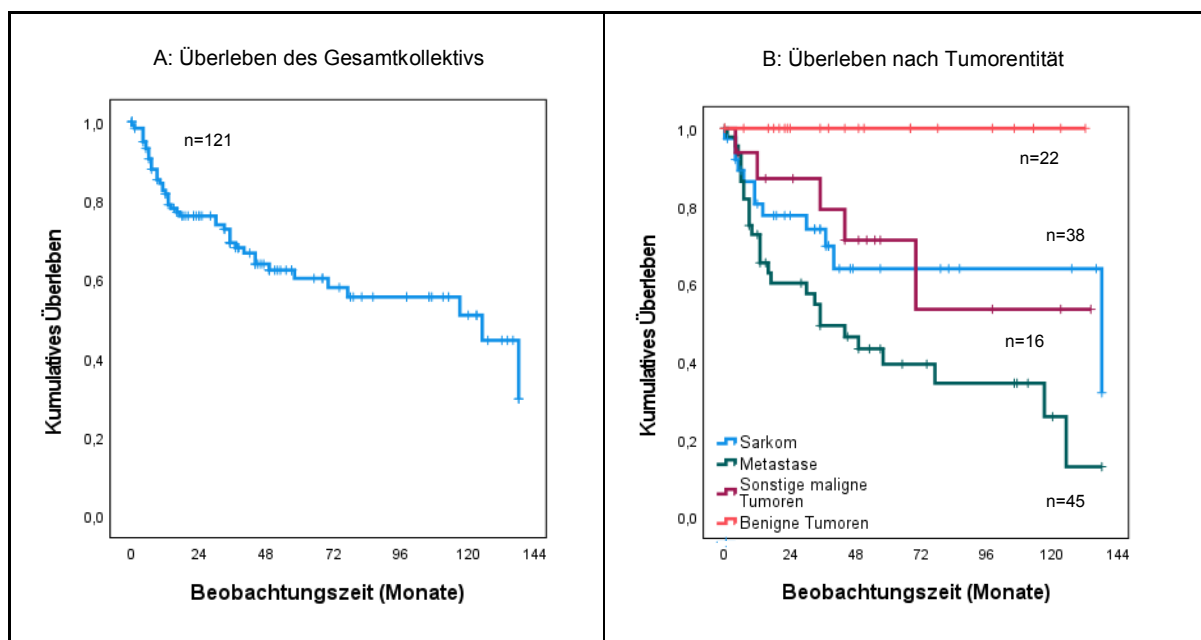
4.1.2.1 Gesamtkollektiv

Die durchschnittliche postoperative Überlebenszeit des Gesamtkollektivs (n=121) betrug $86,8 \pm 6,1$ Monate. Innerhalb des Beobachtungszeitraums sind 36,4% (n=44) verstorben (Abbildung 5A).

Im Vergleich der Kohorten der Sarkome (n=38; 31,4%), Metastasen (n=45; 37,2%), sonstigen malignen Tumoren (n=16; 13,2%) und der benignen Tumoren (n=22; 18,2%) zeigte sich erwartungsgemäß ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit benignen Tumoren gegenüber allen anderen Gruppen (Abbildung 5B). Die Überlebensrate dieser Patienten betrug 100% für den Beobachtungszeitraum von 126 Monaten. Die mittlere Überlebenszeit der Sarkompatienten betrug $94,7 \pm 11,4$ Monate nach Resektion und zeigte keinen signifikanten Unterschied zur mittleren Überlebenszeit der anderen primären malignen Brustwandtumoren ($91,4 \pm 15,1$ Monate). Patienten mit Brustwandmetastasen hatten eine signifikant schlechtere durchschnittliche Überlebenszeit von $60,1 \pm 8,7$ Monaten im Vergleich zu den Patienten mit Sarkomen an der Brustwand ($p=0,037$).

Von den 38 Sarkompatienten waren im Beobachtungszeitraum 12 Patienten (31,6%) verstorben (Abbildung 5C). Patienten mit Chondrosarkomen überlebten am längsten mit einer mittleren Überlebenszeit von 118 ± 0 Monaten, gefolgt von den Patienten mit Liposarkomen mit einer mittleren Überlebenszeit von $106,7 \pm 18,6$ Monaten und den Patienten mit Leiomyosarkomen mit $104,8 \pm 27,1$ Monaten. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit NOS-Sarkomen betrug $99,8 \pm 22,6$ Monate, der Patienten mit Fibrosarkomen $43,8 \pm 19,1$ Monate. Bei den sonstigen Sarkomen lag die Überlebenszeit bei $34 \pm 6,6$ Monaten. Ein signifikanter Überlebensvorteil zeigte sich nur für die Patienten mit Chondrosarkomen im Vergleich zu den Patienten mit sonstigen Sarkomen ($p=0,017$).

Von den 45 Patienten mit Brustwandmetastasen verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums 27 Patienten (60%; Abbildung 5D). Patienten mit Metastasen von Schilddrüsenkarzinomen zeigten mit $97,3 \pm 22,7$ Monaten das längste mittlere Überleben, gefolgt von den Patienten mit Metastasen von Mammakarzinomen mit $81,2 \pm 15,8$ Monaten. Patienten mit Metastasen von Sarkomen (Primarius außerhalb der Brustwand gelegen) hatten mit $18 \pm 4,9$ Monaten eine deutlich schlechtere Prognose. Es konnte ein statistisch signifikanter Vorteil der Patienten mit Brustwandmetastasen von Mamma- ($p=0,008$) und Schilddrüsenkarzinomen ($p=0,032$) gegenüber Patienten mit Metastasen von Sarkomen festgestellt werden. Die schlechteste Prognose hatten Patienten mit malignem Melanom ($9,5 \pm 2,5$ Monate) und der Patient mit unbekanntem Primärtumor (CUP; 9 Monate).



Kaplan -Meier: p-Werte	Sarkom	Metastase	Sonstige maligne Tumoren	Benigne Tumoren
Sarkom		0,037	0,780	0,007
Metastase	0,037		0,065	0,001
Sonstige maligne Tumoren	0,780	0,065		0,012
Benigne Tumoren	0,007	0,001	0,012	

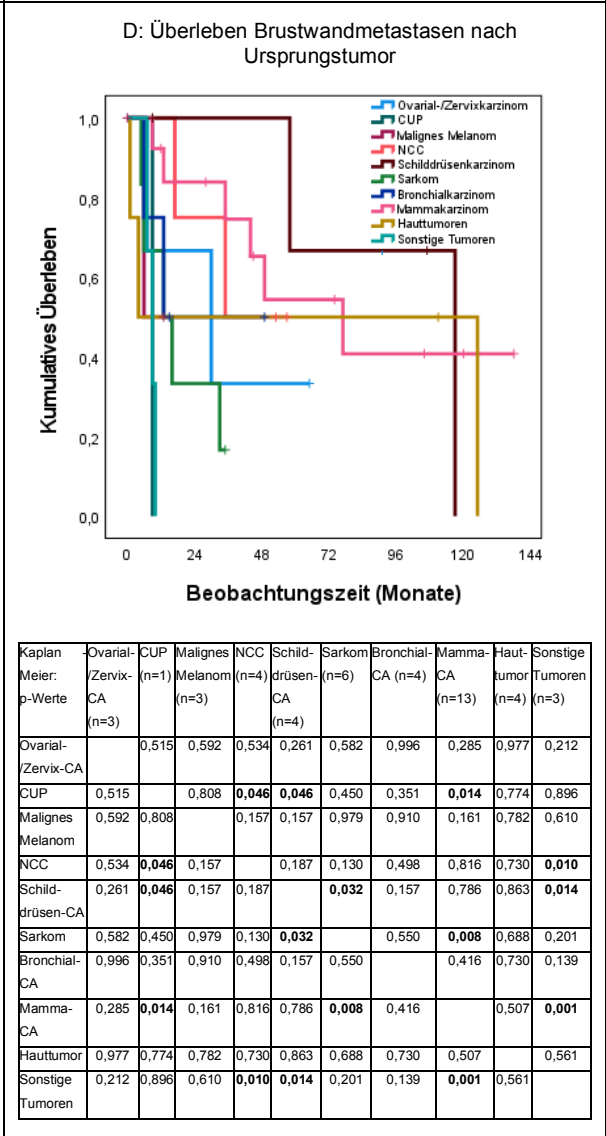
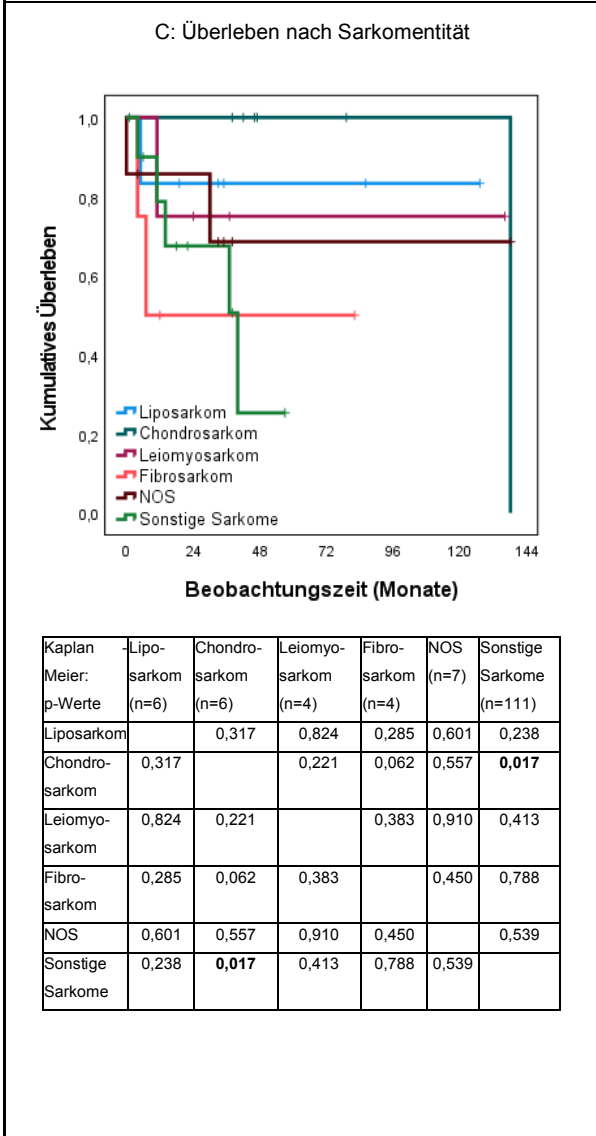


Abbildung 5: Kaplan Meier Analyse - Kumulatives Überleben. In den Tabellen unter der Kaplan Meier Kurve werden die p-Werte aus dem Log-Rank-Test dargestellt. **A:** Gesamtkollektiv: Die Überlebensrate lag bei 63,6%, die durchschnittliche Überlebenszeit lag bei $86,8 \pm 6,1$ Monaten. **B:** Nach Tumorentitäten: Patienten mit benignen Tumoren hatten mit einer Überlebensrate von 100% die beste Prognose. Patienten mit Brustwandsarkomen hatten signifikant längere Überlebenszeiten als Patienten mit Metastasen an der Brustwand. **C:** Nach Sarkomentitäten: Chondrosarkome hatten die längste mittlere Überlebenszeit. Diese war signifikant besser als die Überlebenszeit der sonstigen Sarkome. Zwischen den anderen Sarkomentitäten zeigte sich kein signifikanter Unterschied. **D:** Nach Ursprungstumor der

Brustwandmetastasen: Patienten mit Metastasen von Schilddrüsen- und Mammakarzinomen hatten die beste Prognose

4.1.3 Lokalisation der Brustwandtumoren

Von 117 Patienten (96,7%) war die genaue Lokalisation des Tumors an der Brustwand bekannt (Tabelle 10). Bei 105 Patienten war der Tumor am Rippenthorax lokalisiert. Hier bestand bei 12 Patienten darüber hinaus auch ein Befall von Clavicula, Sternum oder Wirbelkörper. Bei 12 Patienten (9,9%) war der Rippenthorax tumorfrei und nur Clavicula, Sternum oder Wirbelsäule betroffen. Außerhalb des Rippenthorax war das Sternum mit 50% am häufigsten betroffen (n=12), gefolgt von der Wirbelsäule mit 20,8% (n=5; Abbildung 6). Hier waren durchschnittlich zwei Wirbelkörper befallen. Alle Tumoren fanden sich in BWK 1-5. Die Clavicula und der infraclaviculäre Bereich waren seltener betroffen.

Tabelle 10: Lokalisation der Brustwandtumoren am Thorax (bekannt bei n=117)

	Patientenanzahl
Patienten mit bekannter Lokalisation	117 (96,7%)
Rippenthorax	105 (86,8%)
<i>Nur Rippenthorax</i>	93 (76,9%)
<i>Rippenthorax und Clavicula, Sternum, Wirbelkörper</i>	12 (9,9%)
Nur Clavicula, Sternum, Wirbelkörper	12 (9,9%)

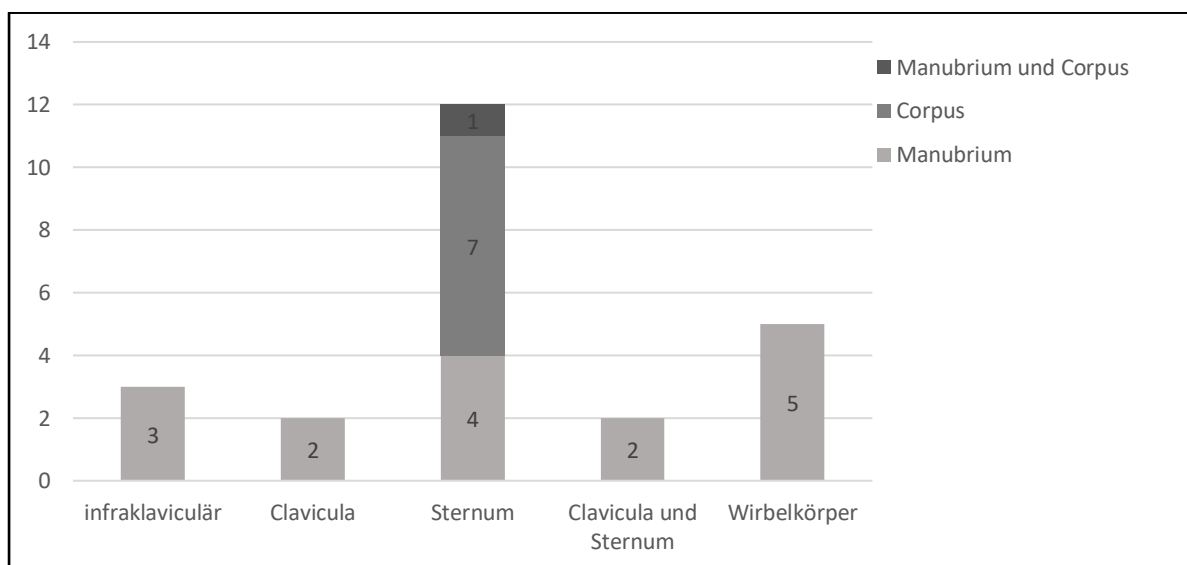


Abbildung 6: Anzahl und Lokalisation der Tumoren außerhalb des Rippenthorax

Bei 72,4% der 105 Patienten (n=76) mit Tumor am Rippenthorax war nur ein Areal betroffen. Bei 24,8% (n=26) war noch ein zweites Areal betroffen. Sehr selten waren drei (0,9%) oder vier Areale gleichzeitig (1,9%) betroffen (Tabelle 11). Die Areale 2 (n=22; 15,8%, parasternal Mitte) und 3 (n=25; 18%, parasternal kaudal) waren am häufigsten betroffen und machten zusammen ein Drittel aller befallenen Areale aus. Annähernd gleich häufig befand sich der Tumor in den Arealen 6 (n=18; 12,9%, lateral kaudal), 8 (n=19; 13,7%, dorsal Mitte) und 9 (n=18; 12,9%, dorsal kaudal). In diesen Arealen waren 39,6% der Tumoren lokalisiert. Die restlichen Areale waren zu insgesamt 26,6% selten betroffen. Die Häufigkeitsverteilung des Tumorbefalls nach Arealen wird grafisch (zunehmende Rotfärbung bei steigender Häufigkeit) in der Abbildung 7 dargestellt.

Tabelle 11: Patienten mit Tumor am Rippenthorax (n=105): Anzahl an betroffenen Rippenarealen

	Anzahl
Ein Areal	76 (72,4%)
Zwei Areale	26 (24,8%)
Drei Areale	1 (0,9%)
Vier Areale	2 (1,9%)

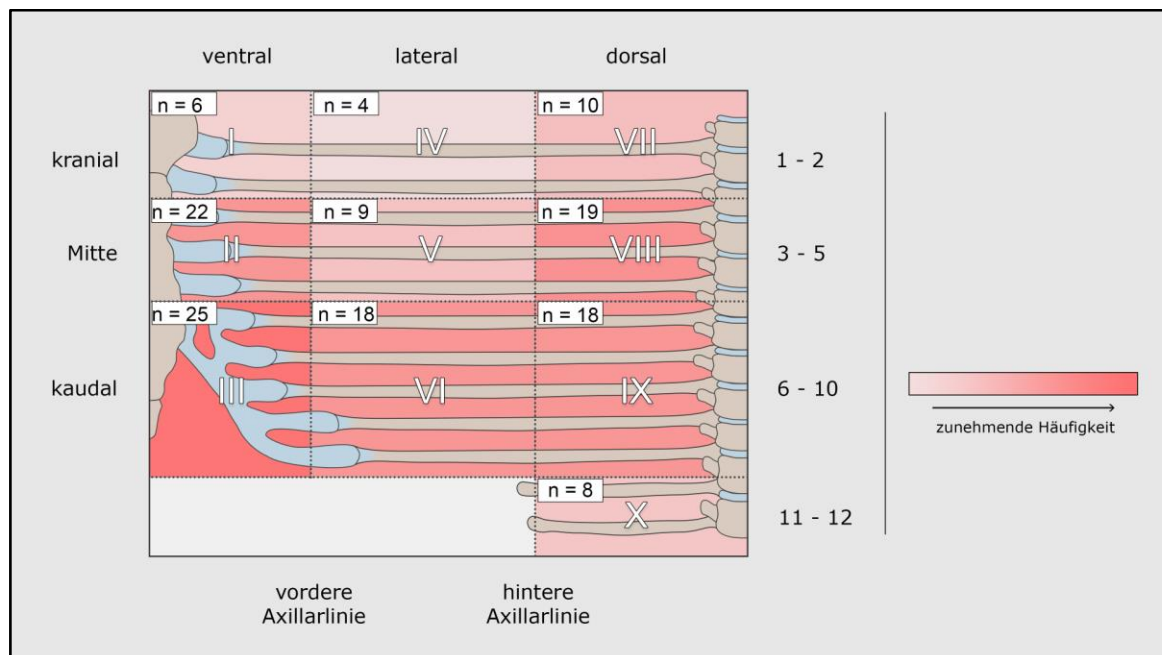


Abbildung 7: Tumorfrequenz nach Brustwandarealen. Je dunkler die Rotfärbung eines Areales, desto häufiger ist der Tumor im entsprechenden Areal lokalisiert. Die Areale II und III waren am häufigsten betroffen (Quelle: Eigene Erstellung)

Nach Zuordnung zu den verschiedenen Rippenarealen in sagittale Drittel zeigte sich, dass 75% aller Tumoren ventral (36,2%) oder dorsal (39%) lokalisiert waren (Abbildung 8).

In der Aufteilung in axiale Drittel fanden sich annähernd die Hälfte der Tumoren im kaudalen Drittel (kranial: 6,7%, Mitte: 20,9%, kaudal: 48,6%; Abbildung 9).

Die Häufigkeiten der Tumoren in der rechten (n=55/45,4%) und linken Thoraxhälfte (n=57/47,1%) waren annähernd gleich.

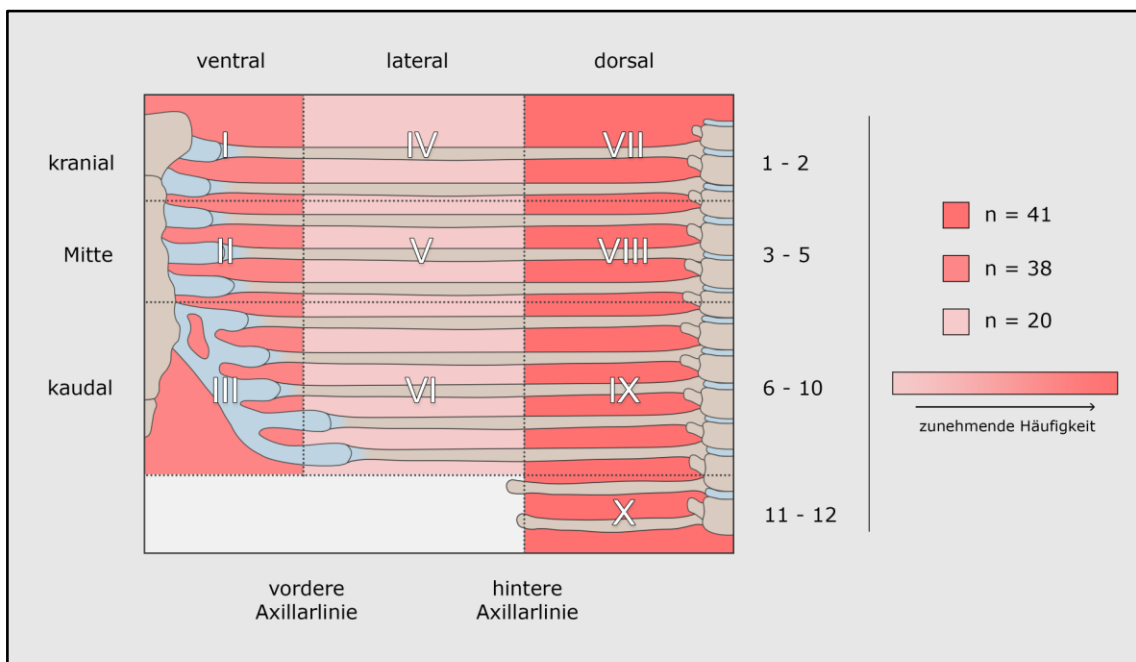


Abbildung 8: Tumorphäufigkeit nach Einteilung in sagittale Drittel. Die Tumoren waren zu 75% ventral (36,2%) oder dorsal (39%) lokalisiert (Quelle: Eigene Erstellung)

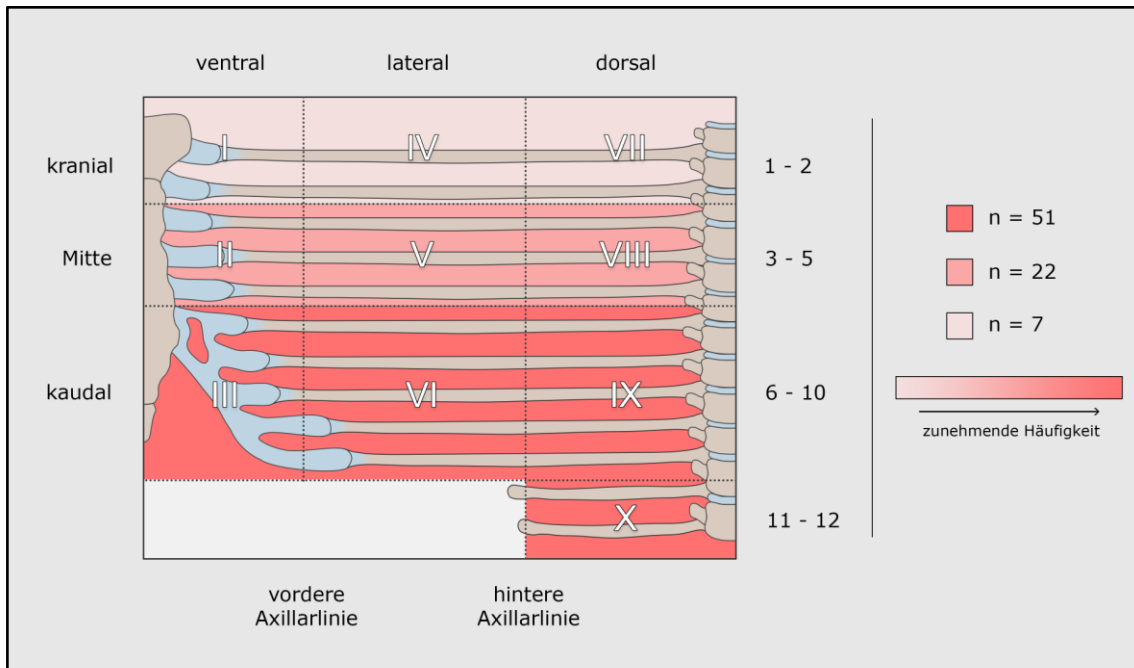


Abbildung 9: Tumorfrequenz nach Einteilung in axiale Drittel. Die Hälfte der Tumoren (48,6%) war kaudal lokalisiert (Quelle: Eigene Erstellung)

Im Hinblick auf das Überleben konnte kein signifikanter Vorteil einer bestimmten Region am Rippenthorax nachgewiesen werden. Es zeigte sich lediglich ein tendenzieller Überlebensvorteil der Patienten mit einem Tumor im oberen Thoraxdrittel (Abbildung 10). Hierbei handelte es sich um ein Schwannom (0,9%), ein Sarkom (0,9%), ein Bronchialkarzinom (0,9%), eine Metastase (0,9%) und einen sonstigen Tumor (0,9%). Alle diese Patienten haben den Zeitraum überlebt. Der tendenzielle Vorteil ist aufgrund der kleinen Gruppengröße jedoch nicht weiter einzuordnen.

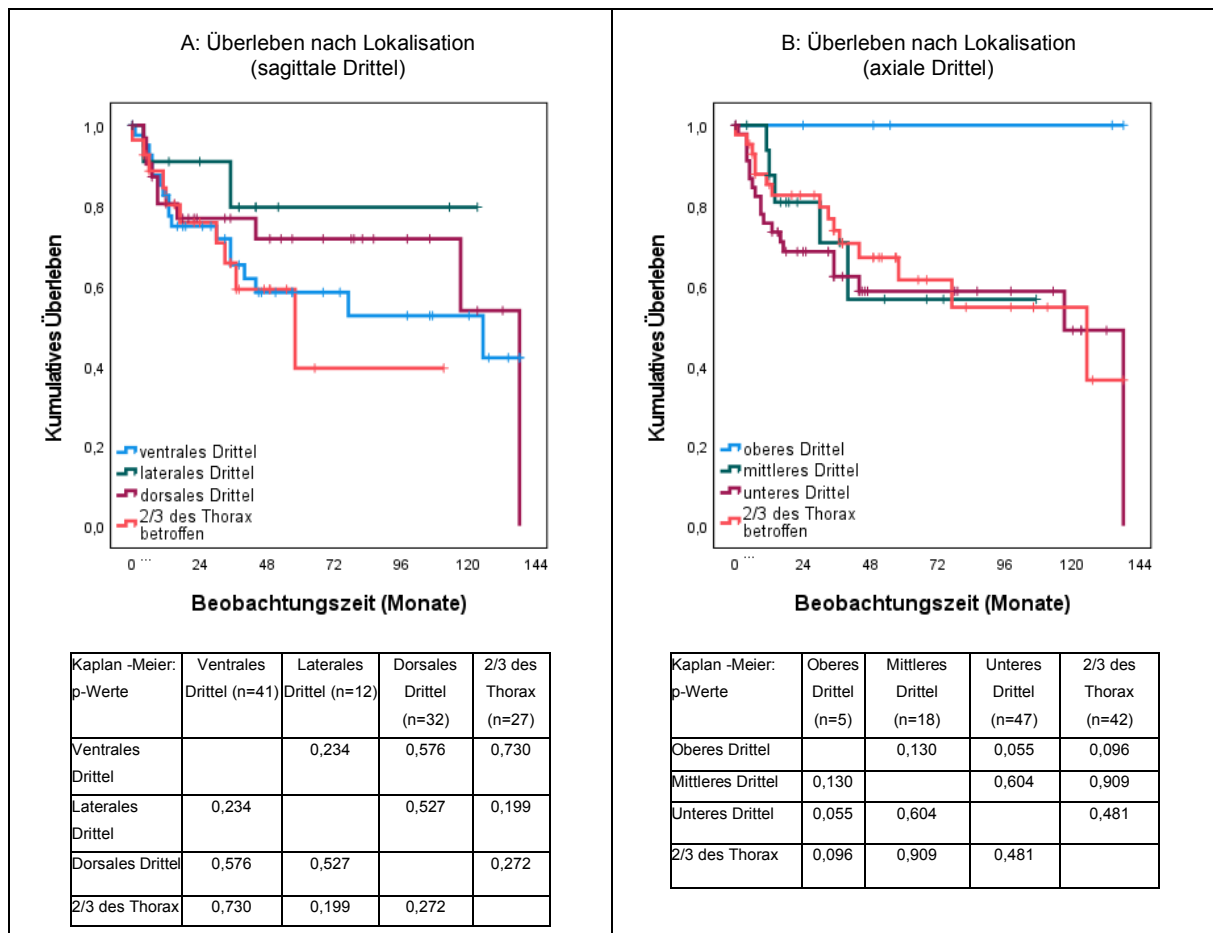


Abbildung 10: Kaplan Meier Analyse – Kumulatives Überleben nach Lokalisation des Tumors. In den Tabellen unter der Kaplan Meier Kurve werden die p-Werte aus dem Log-Rank-Test dargestellt. **A:** Nach Einteilung des Thorax in sagittale Drittel: Kein signifikanter Überlebensvorteil einer Tumorlokalisation. **B:** Nach Einteilung des Thorax in axiale Drittel: Kein signifikanter Überlebensvorteil einer Tumorlokalisation

Zusammenfassend zeigte sich erwartungsgemäß die beste Prognose für Patienten mit benignen Brustwandtumoren. Patienten mit Sarkomen hatten eine bessere Prognose als Patienten mit Metastasen. Die Lokalisation des Tumors an der Brustwand war für die Prognose nicht entscheidend.

4.2 Analyse prognostischer Faktoren bei Sarkompatienten

Es wird im Folgenden der Einfluss onkologischer und chirurgischer Faktoren auf die progressionsfreie Zeit (disease free survival, DFS) und die Überlebenszeit (overall survival, OS) in der Kohorte der Patienten mit Sarkomen (n=38) an der Brustwand analysiert. Dafür erfolgt jeweils eine Stratifizierung nach Primärtumoren (n=29; 76,3%) und Sarkomrezidiven (n=9; 23,7%). Bei den Patienten mit Sarkomrezidiven wurden die Überlebens- und progressionsfreien Zeiten ab dem Zeitpunkt der Resektion des

Rezidivs ermittelt. Somit konnte ermittelt werden, ob die für die primären Sarkome analysierten Prognosefaktoren auch für Rezidive gelten und folglich in der Planung der Therapie und Nachsorge berücksichtigt werden können.

4.2.1 Primärtumoren vs. Rezidive

Patienten mit Lokalrezidiven hatten mit einer mittleren Überlebenszeit von $42,9 \pm 12,8$ Monaten eine tendenziell schlechtere Prognose als Patienten mit Primärtumoren mit einer mittleren Überlebenszeit von $101,1 \pm 12,8$ Monaten ($p=0,123$; Abbildung 10A). Die mittlere progressionsfreie Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven oder Metastasen war bei den Patienten mit primären Sarkomen mit $93,5 \pm 11,9$ Monaten tendenziell länger als bei den Patienten mit Sarkomrezidiven mit $28,4 \pm 8,1$ Monaten ($p=0,113$; Abbildung 10B).

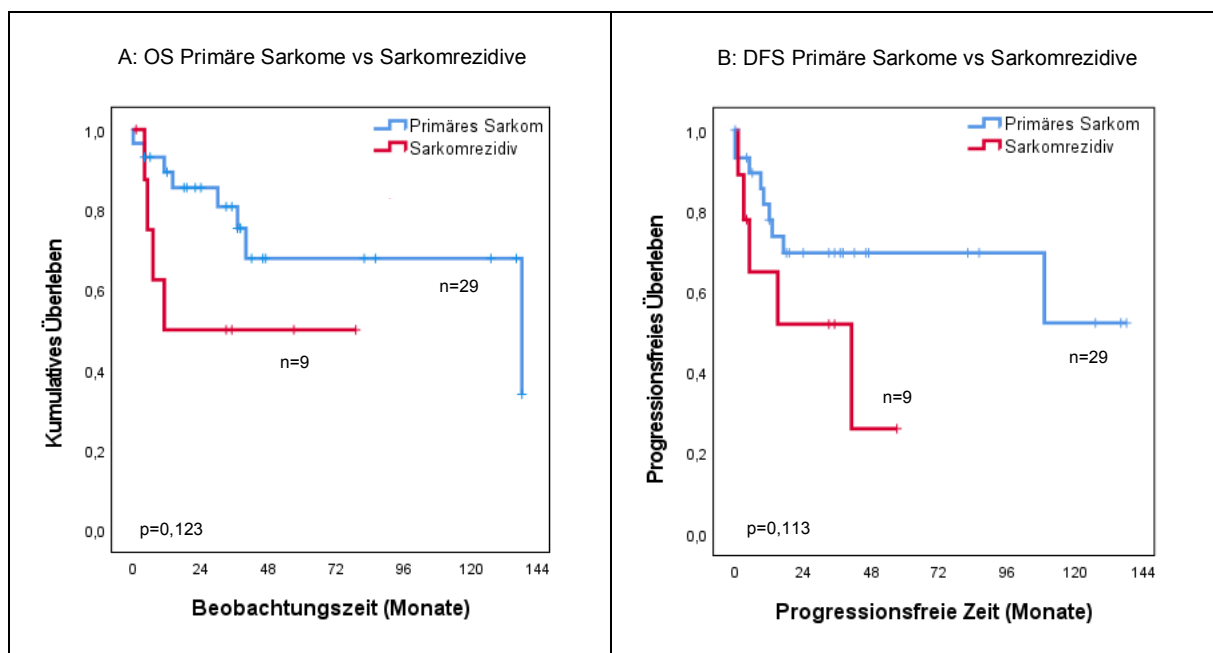


Abbildung 11: Kaplan Meier Analyse - Patienten mit primären Sarkomen vs. Sarkomrezidive: Nicht signifikanter Vorteil der Patienten mit primären Sarkomen im Vergleich des **A**: Kumulativen Überlebens, **B**: Progressionsfreien Überlebens

Die Tumorerkrankung war bei 14 Sarkompatienten (36,8%) innerhalb des Beobachtungszeitraumes in Form von Lokalrezidiven ($n=6$; 42,9%), Fernmetastasen ($n=4$; 28,6%) oder beidem ($n=4$; 28,6%; Tabelle 12) progredient. Die Anzahl an erneuten Lokalrezidiven war in der Gruppe der Patienten mit Sarkomrezidiv doppelt so hoch. Fernmetastasen fanden sich in 11 Lokalisationen. Am häufigsten war die Lunge (63,6%), gefolgt von der Leber (18,2%) betroffen.

Tabelle 12: Sarkopatienten mit Tumorprogress (n=14): Anzahl an Lokalrezidiven und Fernmetastasen nach Stratifizierung in primäre Sarkome und Sarkomrezidive. Lokalisation und Häufigkeit der Fernmetastasen

Progression:	gesamt	Pat. mit primären Sarkomen	Pat. mit Sarkomrezidiven
Lokalrezidive	6 (42,9%)	2 (14,3%)	4 (28,6%)
Fernmetastase	4 (28,6%)	4 (28,6%)	0
Lokalrezidiv und Fernmetastase	4 (28,6%)	3 (21,4%)	1 (7,1%)
Lokalisation der Metastasen		11	
Lunge		7 (63,6%)	
Leber		2 (18,2%)	
Wirbelsäule		1 (9,1%)	
Intraabdominal/mediastinal		1 (9,1%)	

Um bei den Patienten, die einen Progress erlitten, den Einfluss der Dynamik des Tumorwachstums auf das Überleben zu erfassen, wurde die Überlebenszeitanalyse nach Zeitpunkt der Krankheitsprogression (Cut-off 6 bzw. 12 Monate) stratifiziert. Bei 6 Sarkopatienten (15,8%) kam es innerhalb der ersten 6 Monate nach der Operation zur Krankheitsprogression. Diese Patienten hatten mit einer mittleren Überlebenszeit von $16,2 \pm 6,2$ Monaten eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten mit Krankheitsprogression nach über 6 Monaten (n=8; 21,1%) mit einer mittleren Überlebenszeit von $84,1 \pm 26,8$ Monaten (p=0,027; Abbildung 12).

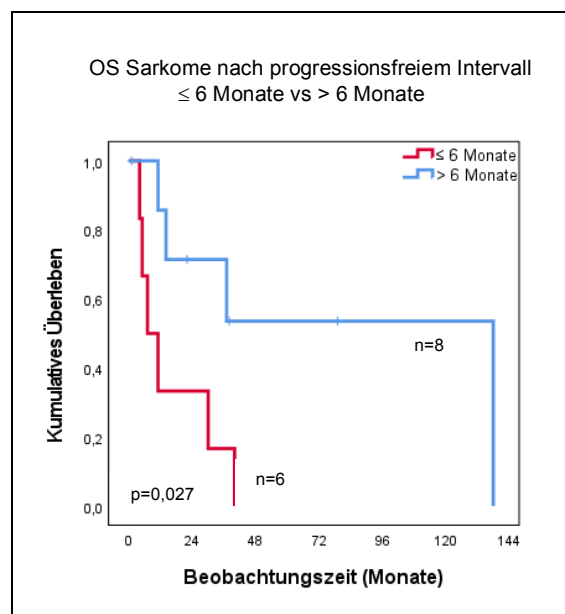


Abbildung 12: Kaplan Meier Analyse - Signifikant schlechteres Überleben von Sarkopatienten mit progressionsfreiem Intervall ≤ 6 Monaten vs. > 6 Monaten

Neben der Stratifizierung in die Dauer des krankheitsfreien Intervalls (Cut-off 6 Monate) wurde nach der Art des Progresses (Lokalrezidiv oder Fernmetastase) unterschieden. Patienten mit einem Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate nach der Resektion (n=2; 5,3%) zeigten im Vergleich zu den Patienten mit einem Rezidiv nach über 6 Monaten (n=4; 10,5%) ein signifikant schlechteres Überleben (p=0,039; Abbildung 13A). In der Gruppe der Patienten, die eine Metastase entwickelten, trat diese bei zwei Patienten (5,3%) innerhalb von 6 Monaten auf, bei zwei Patienten (5,3%) nach über 6 Monaten. Es konnte kein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten mit Progression nach über 6 Monaten gezeigt werden (p=0,157; Abbildung 13B). Allerdings war die Gruppengröße hier sehr klein.

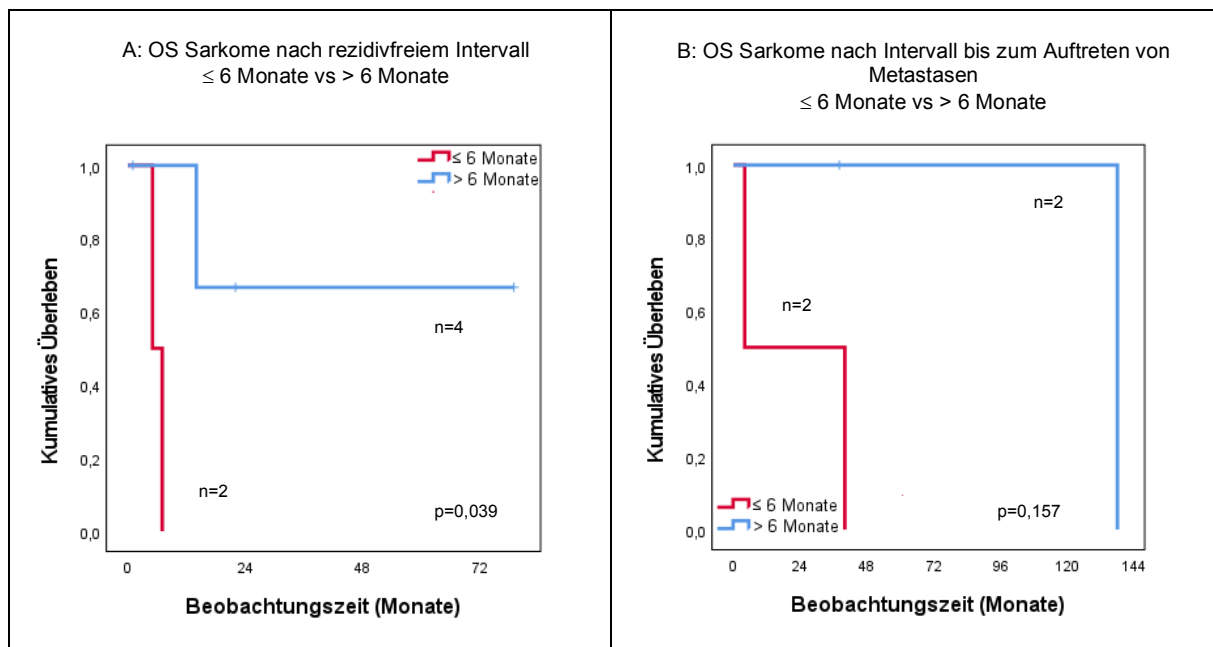


Abbildung 13: Kaplan Meier Analyse - Schlechteres Überleben von Sarkompatienten mit progressionsfreiem Intervall ≤ 6 Monaten vs. > 6 Monaten. **A:** Signifikant für Lokalrezidiv als Progress. **B:** Nicht signifikant für Progress in Form einer Metastasierung

Patienten mit einem Progress innerhalb von 12 Monaten (n=9; 13,2%) zeigten ein signifikant kürzeres Überleben ($17,7 \pm 4,7$ Monate) im Vergleich zu Patienten mit einem Progress nach über 12 Monaten (n=5; 23,7%) mit durchschnittlich 138 ± 0 Monaten (p=0,005; Abbildung 14).

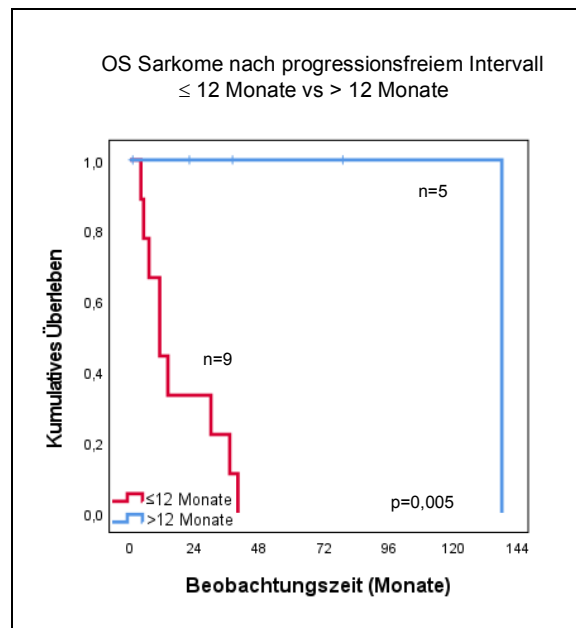


Abbildung 14: Kaplan Meier Analyse - Signifikant schlechteres Überleben von Sarkompatienten mit progressionsfreiem Intervall ≤ 12 Monaten vs. > 12 Monaten

Unterscheidet man hinsichtlich des Progresses noch weiter zwischen Lokalrezidiv und Metastasierung, zeigt sich bei den Patienten mit einem Lokalrezidiv nach über 12 Monaten (n=3; 21,4%) ein tendenzieller Überlebensvorteil gegenüber den Patienten mit einem Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate nach der Resektion (n=3; 21,4%; p=0,063; Abbildung 15A). In der Gruppe der Patienten, die eine Metastase entwickelten, trat diese bei zwei Patienten (14,3%) innerhalb von 12 Monaten und bei zwei Patienten (14,3%) nach über 12 Monaten auf. Es konnte kein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten mit Progression nach über 12 Monaten gezeigt werden (p=0,157; Abbildung 15B).

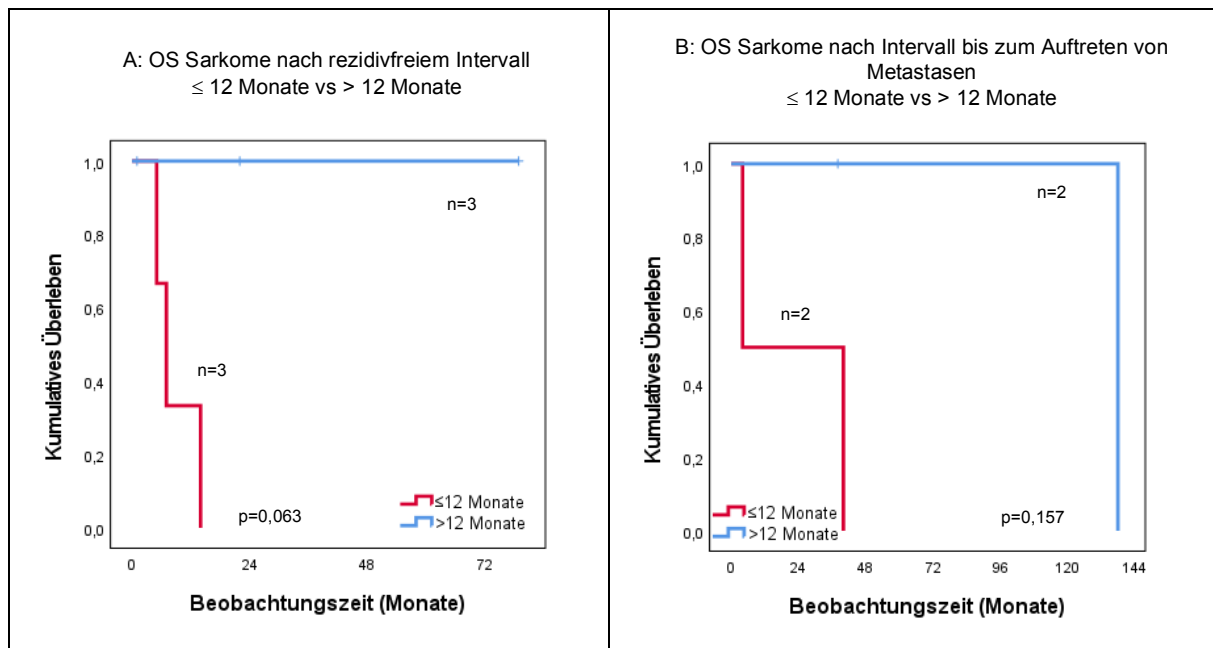


Abbildung 15: Kaplan Meier Analyse – Nicht signifikant schlechteres Überleben von Sarkompatienten mit progressionsfreiem Intervall ≤ 12 Monaten vs. > 12 Monaten. **A:** Mit Progress in Form eines Rezidivs. **B:** Mit Progress in Form einer Metastasierung.

Das progressionsfreie Intervall stellt einen wesentlichen prognostischen Faktor dar, wobei die Art des Progresses (Lokalrezidiv vs. Metastase) anhand der vorliegenden Daten nicht genauer hinsichtlich prognostischer Relevanz beurteilt werden kann. Bereits nach einem progressionsfreien Intervall von 6 Monaten zeigten sich signifikante Überlebensvorteile für den weiteren Verlauf, die bei einem 12 Monate progressionsfreien Intervall noch deutlicher waren. Die Konsistenz der Ergebnisse bei den beiden Cut-off Werten erhärtet den positiven Einfluss der progressionsfreien Zeit auf das Überleben.

4.2.2 Grading

Bei 31 Patienten war das Tumorgrading bekannt. Patienten mit gut differenzierten (G1/2) Tumoren (n=20; 64,5%) zeigten mit einer mittleren Überlebenszeit von $124,7 \pm 11$ Monaten signifikant längere Überlebenszeiten als Patienten mit schlecht differenzierten (G3) Tumoren (n=11; 35,5%) mit $66,6 \pm 21,4$ Monaten Überleben (p=0,013; Abbildung 16A).

Auch das progressionsfreie Überleben war bei gut differenzierten Tumoren ($109,2 \pm 12,1$ Monate) signifikant besser als bei schlecht differenzierten Tumoren ($67,3 \pm 21,5$ Monaten; p=0,047; Abbildung 16B).

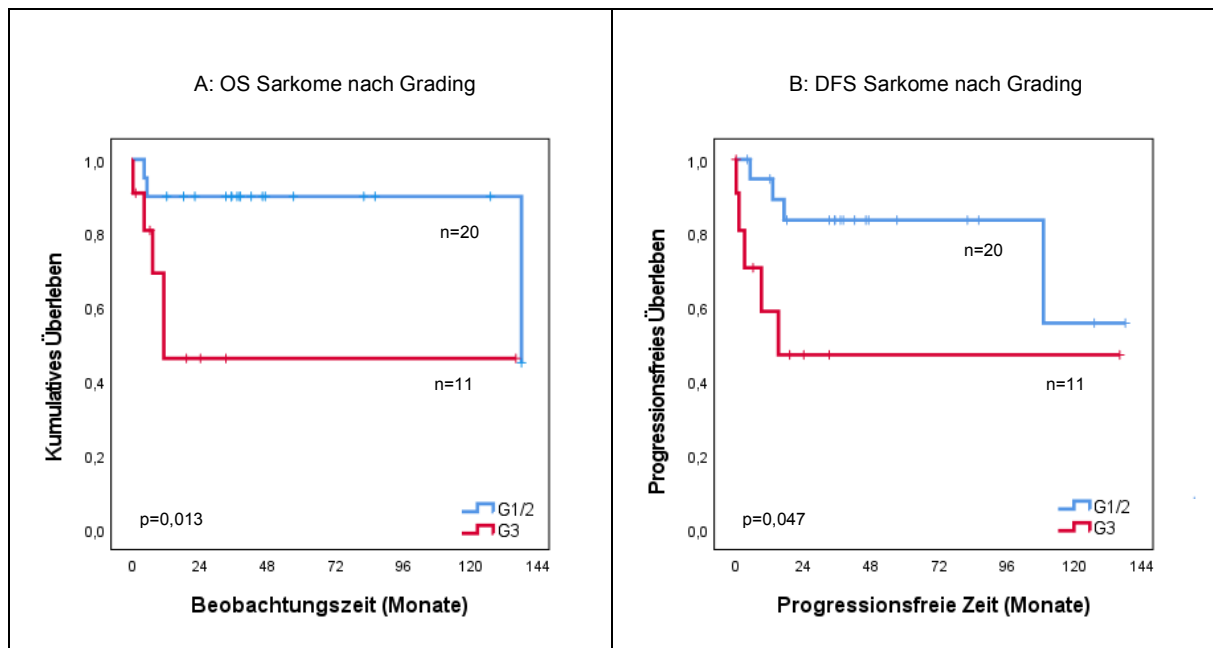


Abbildung 16: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Differenzierungsgrads. **A:** Signifikant besseres Überleben der Patienten mit Sarkomen G1/2 vs. G3. **B:** Signifikant besseres progressionsfreies Überleben der Patienten mit Sarkomen G1/2 vs. G3

Bei den Patienten mit Primärtumoren war der Überlebensvorteil bei gut differenzierten Tumoren signifikant ($p=0,003$; Abbildung 17A). Für Patienten mit Lokalrezidiv war dagegen kein Überlebensvorteil für G1/2-Tumoren mehr nachweisbar. Die Gruppengrößen waren hier allerdings sehr klein ($p=0,977$; Abbildung 17B).

Im Vergleich der progressionsfreien Überlebenszeiten zeigten die Patienten mit gut differenzierten G1/2-Tumoren sowohl in der Gruppe der Primärtumoren ($p=0,326$) als auch in der Gruppe der Sarkomrezidive ($p=0,238$) nur noch ein tendenzielles, nicht signifikant längeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu den Patienten mit schlecht differenzierten G3-Tumoren (Abbildung 17C, D). Aufgrund der kleinen Subgruppengrößen kann der signifikante Unterschied des Gesamtkollektivs der Sarkompatienten hier nicht mehr nachvollzogen werden.

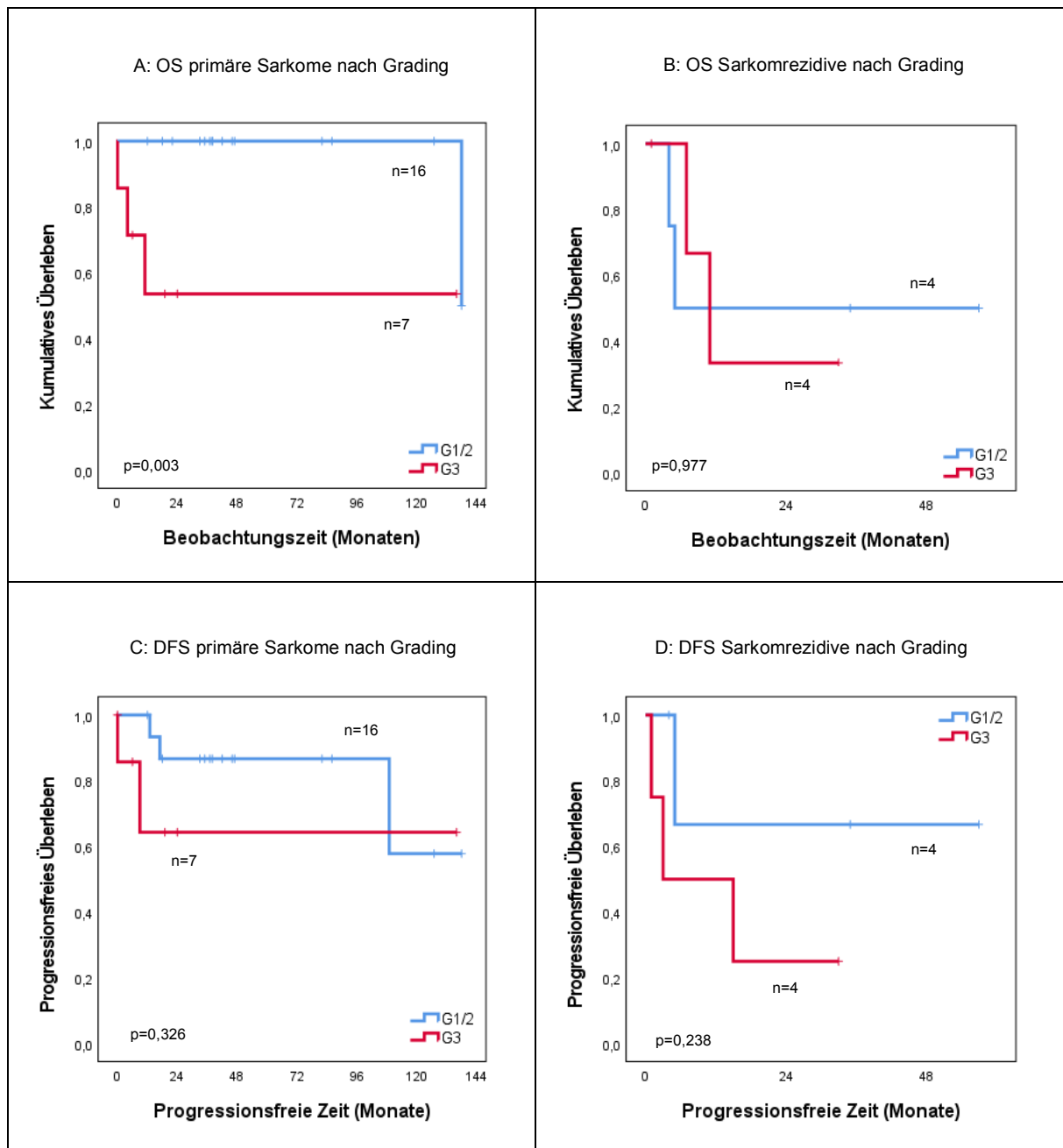


Abbildung 17: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Differenzierungsgrades auf das Überleben und das progressionsfreie Überleben von Patienten mit primären Sarkomen und Sarkomrezidiven. **A:** Signifikant besseres Überleben der Patienten mit primären Sarkomen G1/2 vs. G3, **B:** Kein Überlebensvorteil der Patienten mit Sarkomrezidiven G1/2 vs. G3. **C:** Kein Vorteil auf das progressionsfreie Überleben der Patienten mit primären Sarkomen G1/2 vs. G3, **D:** Kein Vorteil auf das progressionsfreie Überleben der Patienten mit Sarkomrezidiven G1/2 vs. G3

4.2.3 Geschlecht

Im Gesamtkollektiv der Sarkompatienten hatten Männer (n=21; 55,3%) mit einer mittleren Überlebenszeit von $110,3 \pm 13,8$ Monaten tendenziell einen Überlebensvorteil (p=0,127) gegenüber Frauen (n=17; 44,7%) mit einer mittleren Überlebenszeit von $76,0 \pm 17,0$ Monaten (Abbildung 18A). Bei den Frauen war der

Anteil an Rezidiven und schlecht differenzierten Tumoren deutlich höher (Tabelle 13). Auch nach Selektion der Patienten mit primären Sarkomen zeigte sich weiterhin bei den Männern, mit einer mittleren Überlebenszeit von $112,5 \pm 15,3$ Monaten, ein tendenzieller Überlebensvorteil gegenüber den Frauen mit einer mittleren Überlebenszeit von $87,3 \pm 19,1$ Monaten ($p=0,354$; Abbildung 18B). Der nicht signifikante Überlebensvorteil der Männer ist am ehesten durch die deutlich höhere Rate an gut differenzierten Sarkomen im vorliegenden Kollektiv begründet.

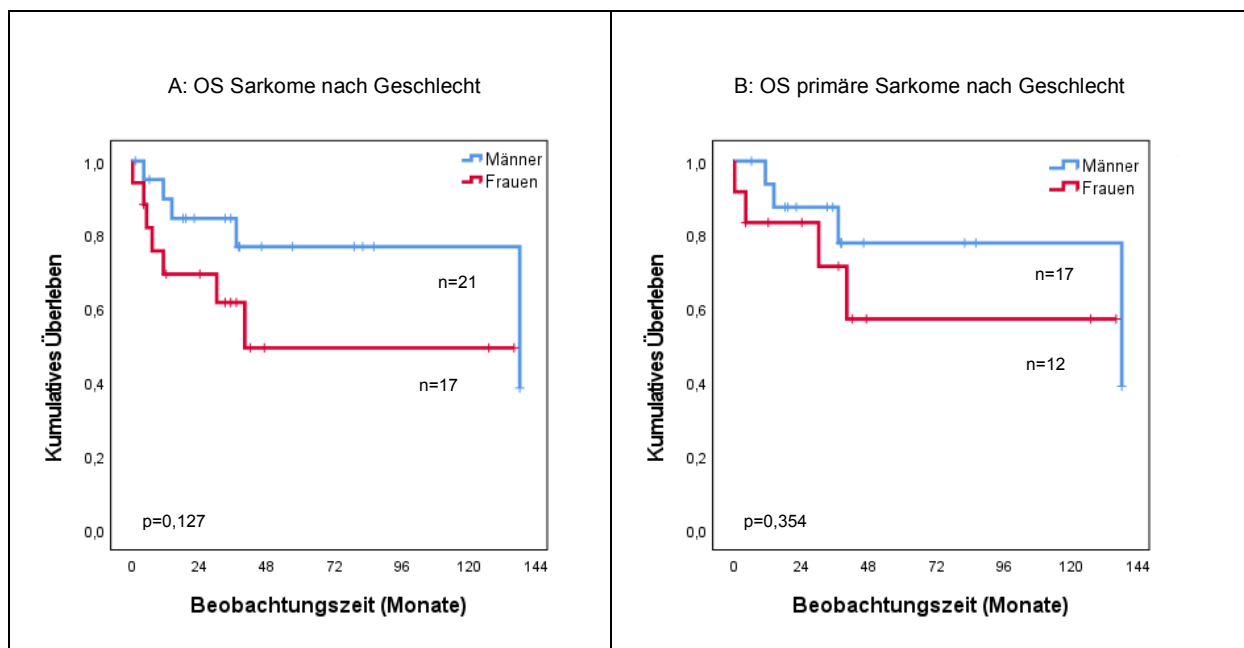


Abbildung 18: Kaplan Meier Analyse – Nicht signifikant besseres Überleben der Männer vs. Frauen. **A:** Im Kollektiv aller Sarkompatienten. **B:** Im Kollektiv der Patienten mit primären Sarkomen

Tabelle 13: Stratifizierung der Sarkompatienten ($n=38$) nach Geschlecht, Primärtumoren/Rezidiven und Grading

	Männer			Frauen		
	Primäres Sarkom	Rezidiv	Gesamt	Primäres Sarkom	Rezidiv	Gesamt
G1/2	11 (28,9%)	2 (5,3%)	13 (34,2%)	5 (13,2%)	2 (5,3%)	7 (18,4%)
G3	3 (7,9%)	1 (2,6%)	4 (10,5%)	4 (10,5%)	3 (7,9%)	7 (18,4%)
Unbek. G	3 (7,9%)	1 (2,6%)	4 (10,5%)	3 (7,9%)	0	3 (7,9%)
	17 (44,7%)	4 (10,5%)	21 (55,3%)	12 (31,6%)	5 (13,2%)	17 (44,7%)

In Bezug auf die Progressionsrate konnte kein relevanter Geschlechterunterschied nachgewiesen werden ($p=0,695$).

4.2.4 BMI

Der Stellenwert des Ernährungsstatus als prognostischer Parameter wurde anhand des BMI analysiert. Bei 37 Sarkompatienten (97,4%) konnte der BMI berechnet werden. Insgesamt waren 18 Patienten (48,6%) normalgewichtig, 12 (32,4%) übergewichtig, 7 (18,9%) adipös. Kein Patient zeigte pathologisches Untergewicht. Im Vergleich dieser Gruppen ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Übergewichtigen gegenüber den Normalgewichtigen ($p=0,039$; Abbildung 19A). Der Abfall der Kaplan Meier Kurve in der Gruppe der Normalgewichtigen trat erst nach über vier Monaten ein, sodass die schlechtere Prognose in dieser Gruppe vermutlich nicht auf den perioperativen Verlauf zurückzuführen war. Patienten mit Normalgewicht hatten den höchsten Anteil an schlecht differenzierten Sarkomen (Tabelle 14), was das schlechtere Überleben dieser Gruppe in der univariaten Analyse erklären könnte. Zwischen den restlichen Gruppen ergab sich kein signifikanter Überlebensvorteil.

Tabelle 14: Stratifizierung der Sarkompatienten nach Grading und BMI (beides bekannt bei $n=30$)

	Normalgewicht	Übergewicht	Adipositas
G1/2	9 (30%)	7 (23,3%)	4 (13,3%)
G3	8 (26,7%)	2 (6,7%)	0

Ein Einfluss auf die Progressionsrate konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,584$: Norm. vs. Überg.; $p=0,679$: Norm. vs. Adip.; $p=0,933$: Überg. vs. Adip.; Abbildung 19B).

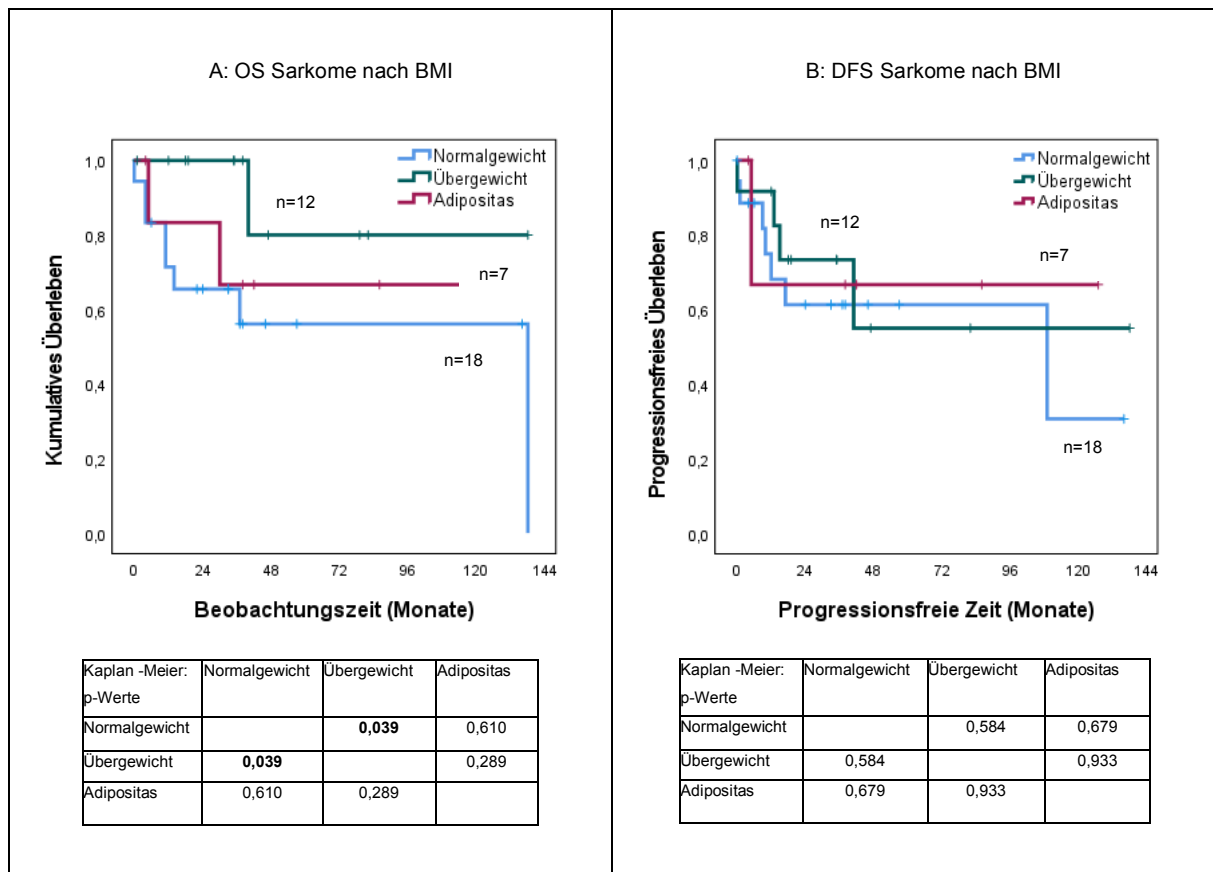


Abbildung 19: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des BMI. **A:** Signifikant besseres Überleben der Patienten mit Sarkomen für Übergewichtige vs. Normalgewichtige. **B:** Kein Vorteil auf das progressionsfreie Überleben der Patienten mit Sarkomen nach BMI

4.2.5 Resektionsstatus

Bei 26 Sarkompatienten (68,4%) konnte der Tumor R0 reseziert werden. Das durchschnittliche Überleben dieser Patienten lag bei $115,9 \pm 11,3$ Monaten, während das Überleben nach R1/2-Resektion (n=12; 31,6%) bei $27,5 \pm 5,4$ Monaten lag. Der Resektionsstatus hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,008$; Abbildung 20A).

Die mittlere progressionsfreie Zeit nach R0-Resektion lag bei $96,5 \pm 12,9$ Monaten, während es nach R1/2-Resektion (n=12; 31,6%) im Mittel nach $21,5 \pm 6,2$ Monaten zum Progress kam. Auch hier war der Vorteil nach R0-Resektion signifikant ($p=0,011$; Abbildung 20B).

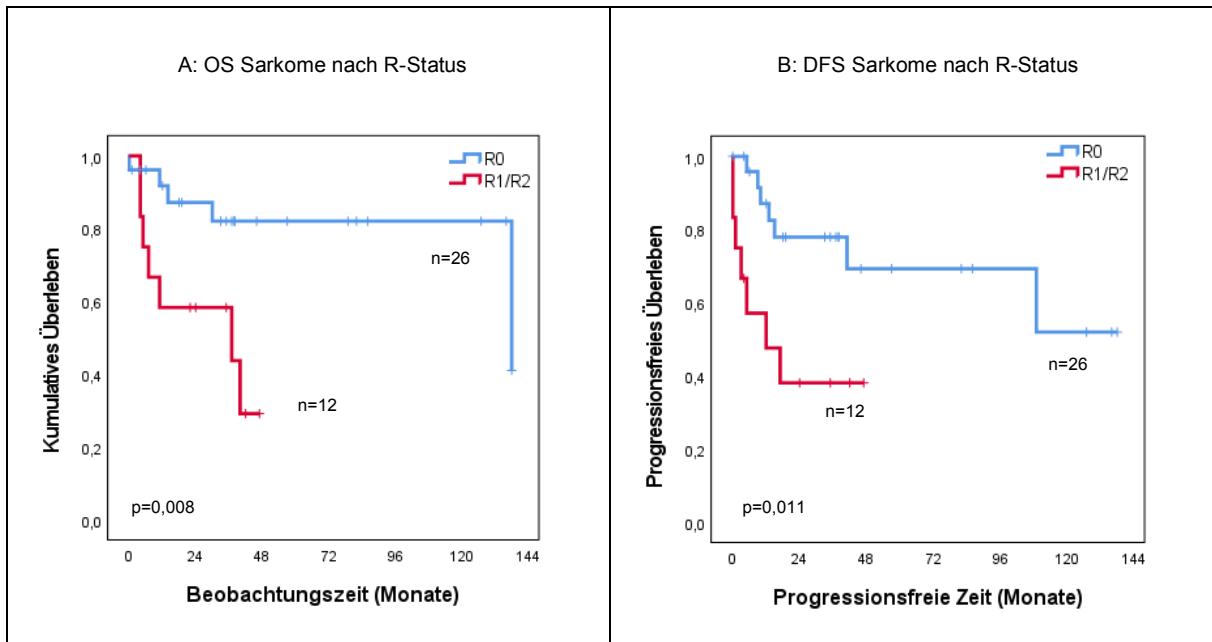
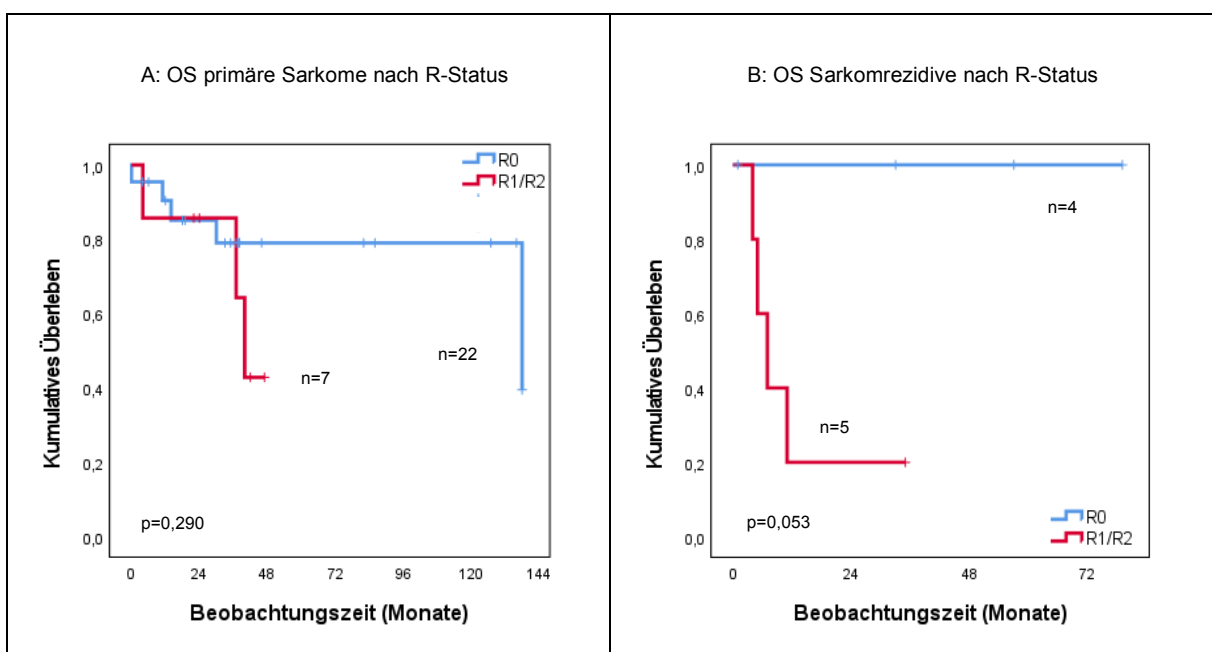


Abbildung 20: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Resektionsstatus. **A:** Signifikant besseres Überleben der Patienten mit Sarkomen R0 vs. R1/2. **B:** Signifikant besseres progressionsfreies Überleben der Patienten mit Sarkomen R0 vs. R1/2

Die weitere Stratifizierung nach Primärtumoren und Lokalrezidiven zeigte bei den Patienten mit Primärtumoren ($p=0,290$; Abbildung 21A) und Sarkomrezidiven ($p=0,053$; Abbildung 21B) einen positiven Überlebenstrend nach R0-Resektion.

Auch das progressionsfreie Überleben war nach R0-Resektionen in beiden Gruppen (Primärtumoren: $p=0,061$; Abbildung 20C; Rezidive: $p=0,132$; Abbildung 20D) tendenziell etwas länger.



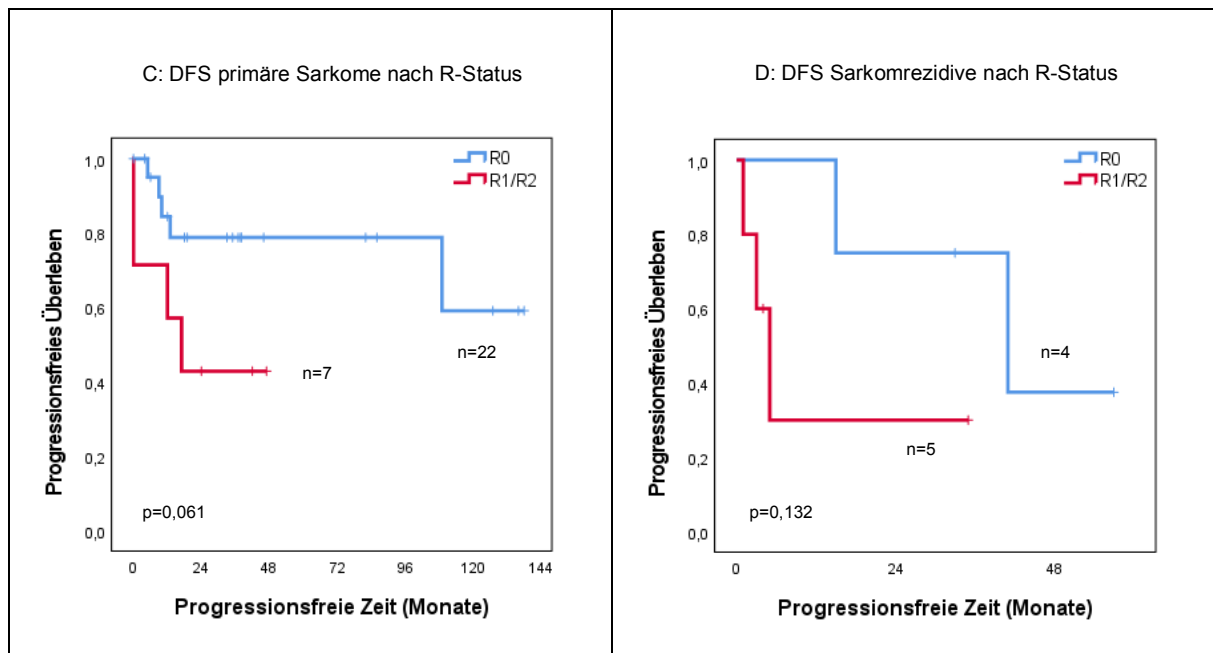


Abbildung 21: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Resektionsstatus auf das Überleben und das progressionsfreie Überleben von Patienten mit primären Sarkomen und Sarkomrezidiven. **A:** Nicht signifikant besseres Überleben der Patienten mit primären Sarkomen R0 vs. R1/2. **B:** Nicht signifikant besseres Überleben der Patienten mit Sarkomrezidiven R0 vs. R1/2. **C:** Nicht signifikant besseres progressionsfreies Überleben der Patienten mit Primären Sarkomen R0 vs. R1/2. **D:** Nicht signifikant besseres progressionsfreies Überleben der Patienten mit Sarkomrezidiven R0 vs. R1/2

4.2.6 Minimaler Resektionsabstand

Von den 22 Sarkompatienten (57,9%), bei denen eine R0-Resektion erfolgt war, wurde auch der minimale Resektionsabstand analysiert. Um den Einfluss auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben zu charakterisieren wurden zunächst unterschiedliche Cut-off Werte definiert. Es konnten bereits bei Cut-off Werten von $> 1\text{mm}$ vs. $\leq 1\text{mm}$ Überlebensunterschiede gezeigt werden, sodass dieser Wert für die weitere Analyse gewählt wurde.

Bei 16 Patienten (72,7%) war der Resektionsabstand $> 1\text{mm}$. Die Prognose dieser Patienten war mit $129,5 \pm 11,6$ Monaten signifikant besser als die Prognose der Patienten mit $\leq 1\text{mm}$ Abstand zum Tumor mit $51,7 \pm 18,9$ Monaten ($p=0,039$; Abbildung 22A).

Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit der Patienten mit einem tumorfreien Resektionsabstand $> 1\text{mm}$ war mit $112,7 \pm 12,4$ Monaten tendenziell länger als bei Patienten mit einem Resektionsrand von $\leq 1\text{mm}$ mit $51,9 \pm 18,1$ Monaten ($p=0,173$; Abbildung 22B).

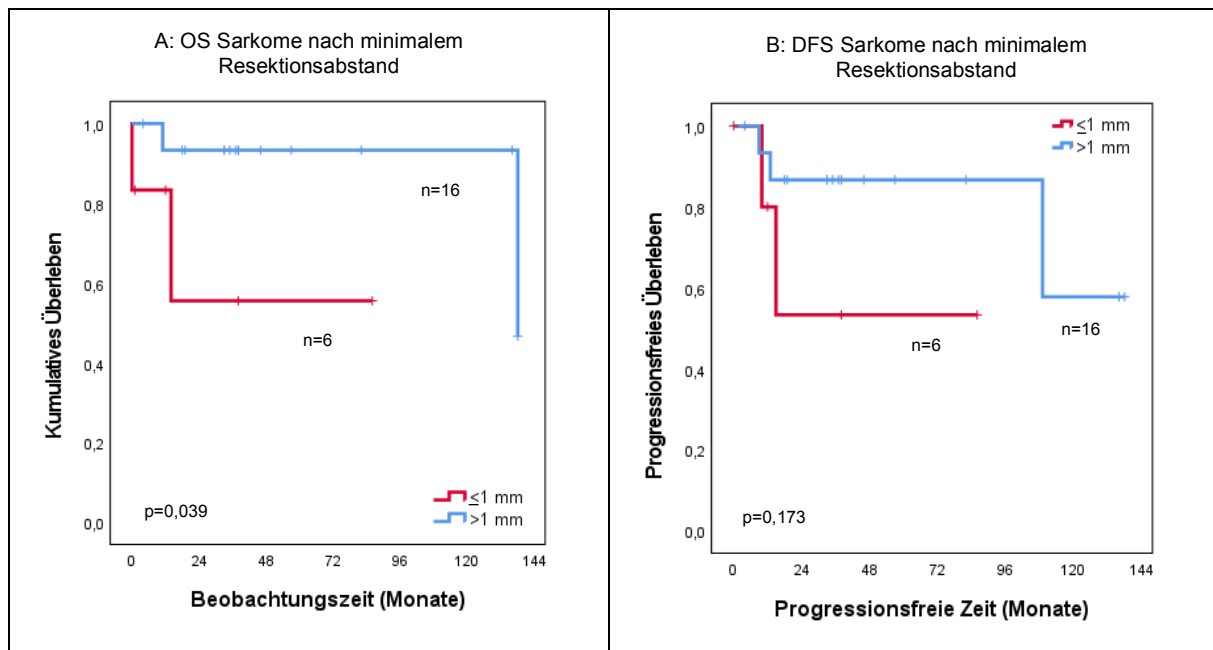


Abbildung 22: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des minimalen Resektionsabstandes. **A:** Signifikant besseres Überleben der Patienten mit Sarkomen mit Resektionsabstand $> 1\text{ mm}$ vs. $\le 1\text{ mm}$. **B:** Nicht signifikant besseres progressionsfreies Überleben der Patienten mit Sarkomen mit Resektionsabstand $> 1\text{ mm}$ vs. $\le 1\text{ mm}$

In der Kohorte der Primärtumoren konnte ein tendenziell längeres Überleben für Patienten mit Resektionsabstand $> 1\text{ mm}$ nachgewiesen werden ($p=0,075$; Abbildung 23A). In der Kohorte der Sarkomrezidive war der Vergleich nicht möglich, da bei kleiner Gruppengröße ($n=3$) alle Patienten den Zeitraum überlebt haben.

Für Primärtumoren zeigte sich kein Unterschied im progressionsfreien Überleben ($p=0,595$; Abbildung 23C). Patienten mit Sarkomrezidiven und Sicherheitsabstand $> 1\text{ mm}$ hatten tendenziell längeres progressionsfreies Überleben als Patienten mit Abstand $\le 1\text{ mm}$ ($p=0,157$; Abbildung 23D).

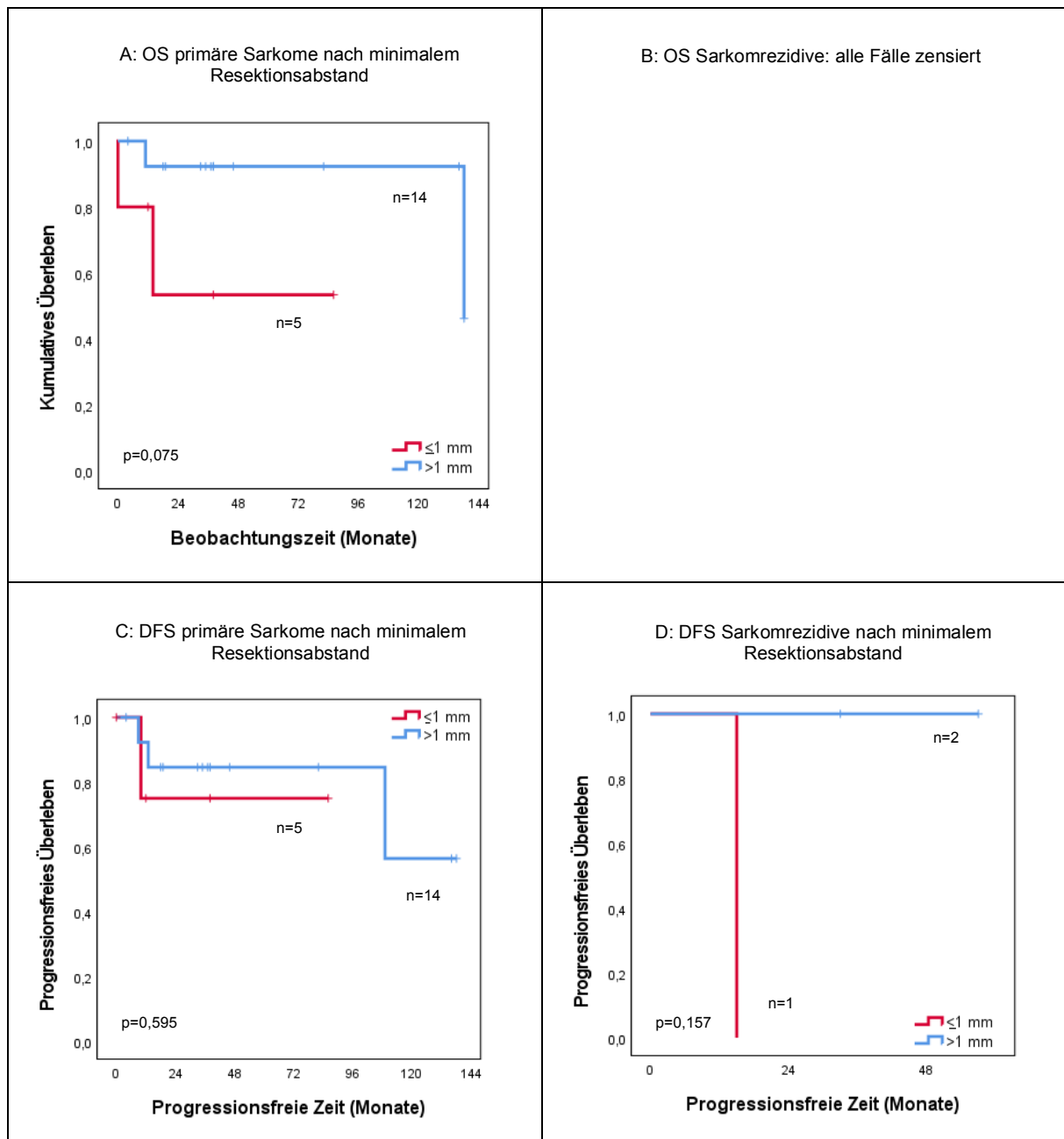


Abbildung 23: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Resektionsabstandes auf das Überleben und das progressionsfreie Überleben von Patienten mit primären Sarkomen und Sarkomrezidiven. **A:** Nicht signifikant besseres Überleben der Patienten mit primären Sarkomen mit Resektionsabstand > 1 mm vs. ≤ 1 mm. **B:** Kein Vergleich der Patienten mit Sarkomrezidiven möglich, da alle Fälle zensiert wurden. **C:** Kein Vorteil auf das progressionsfreie Überleben der Patienten mit primären Sarkomen mit Resektionsabstand > 1 mm vs. ≤ 1 mm. **D:** Nicht signifikant besseres progressionsfreies Überleben der Patienten mit Sarkomrezidiven mit Resektionsabstand > 1 mm vs. ≤ 1 mm

4.2.7 Tumorzvolumen

Das mittlere Tumorzvolumen der Sarkome betrug $300,2 \pm 598,8\text{cm}^3$ (Median: $64,8\text{cm}^3$). Es wurden Cut-off Werte von $\leq 30\text{cm}^3$, $> 30-200\text{cm}^3$, $> 200\text{cm}^3$ gewählt, um den Einfluss des Tumorzvolumens auf das progressionsfreie Überleben und das

Gesamtüberleben zu analysieren. Bei 37 Sarkompatienten (97,4%) war das Tumolvolumen bekannt. Es zeigte sich ein tendenzieller Zusammenhang zwischen Tumolvolumen und Überleben. Je kleiner das Tumolvolumen war, umso besser war die Prognose der Patienten ($p=0,055$ ($< 30\text{cm}^3$ vs. $> 200\text{cm}^3$); $p=0,612$ ($30\text{-}200\text{cm}^3$ vs. $> 200\text{cm}^3$); $p=0,065$ ($< 30\text{cm}^3$ vs. $30\text{-}200\text{cm}^3$; Abbildung 24A).

Auch die progressionsfreie Zeit war bei kleinerem Tumolvolumen tendenziell länger ($p=0,093$ ($< 30\text{cm}^3$ vs. $> 200\text{cm}^3$); $p=0,654$ ($30\text{-}200\text{cm}^3$ vs. $> 200\text{cm}^3$); $p=0,150$ ($< 30\text{cm}^3$ vs. $30\text{-}200\text{cm}^3$; Abbildung 24B).

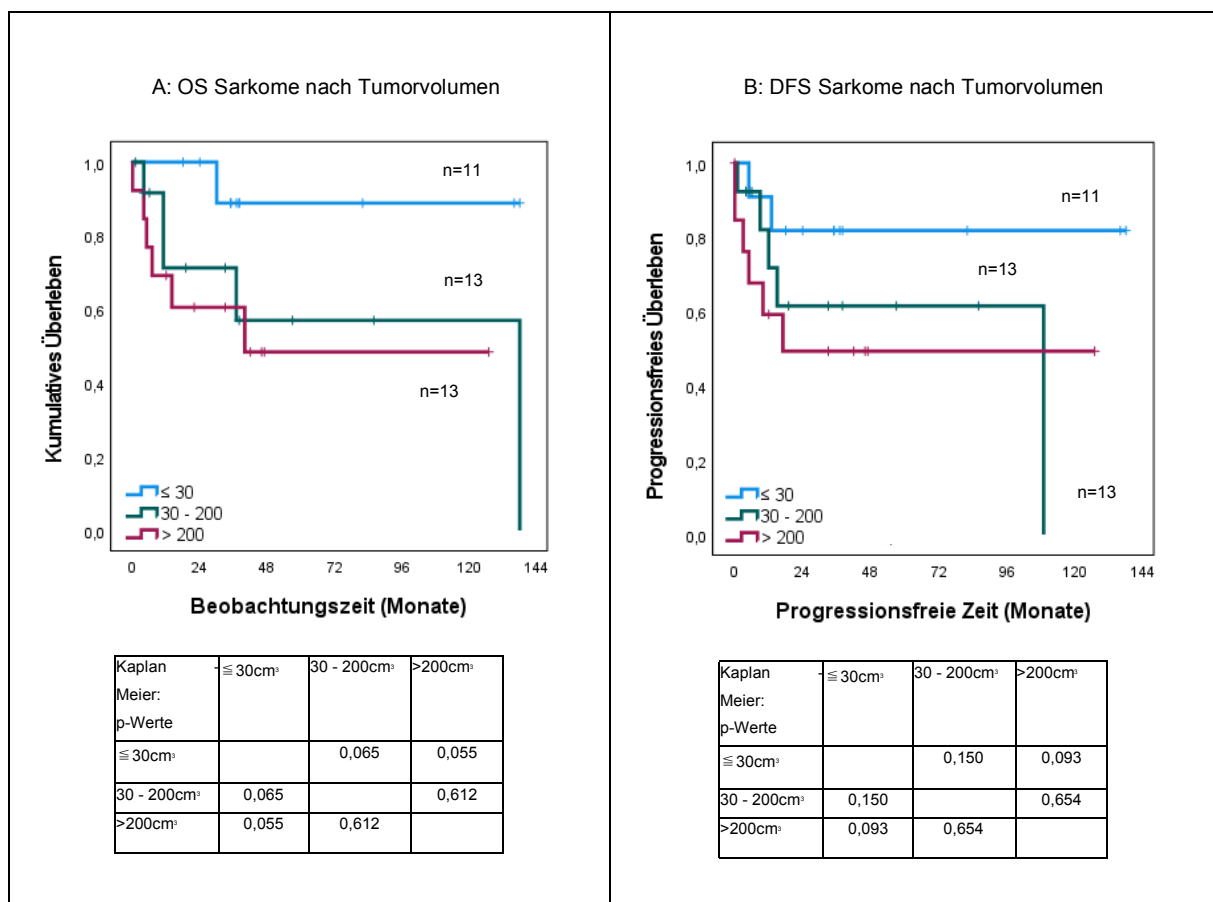
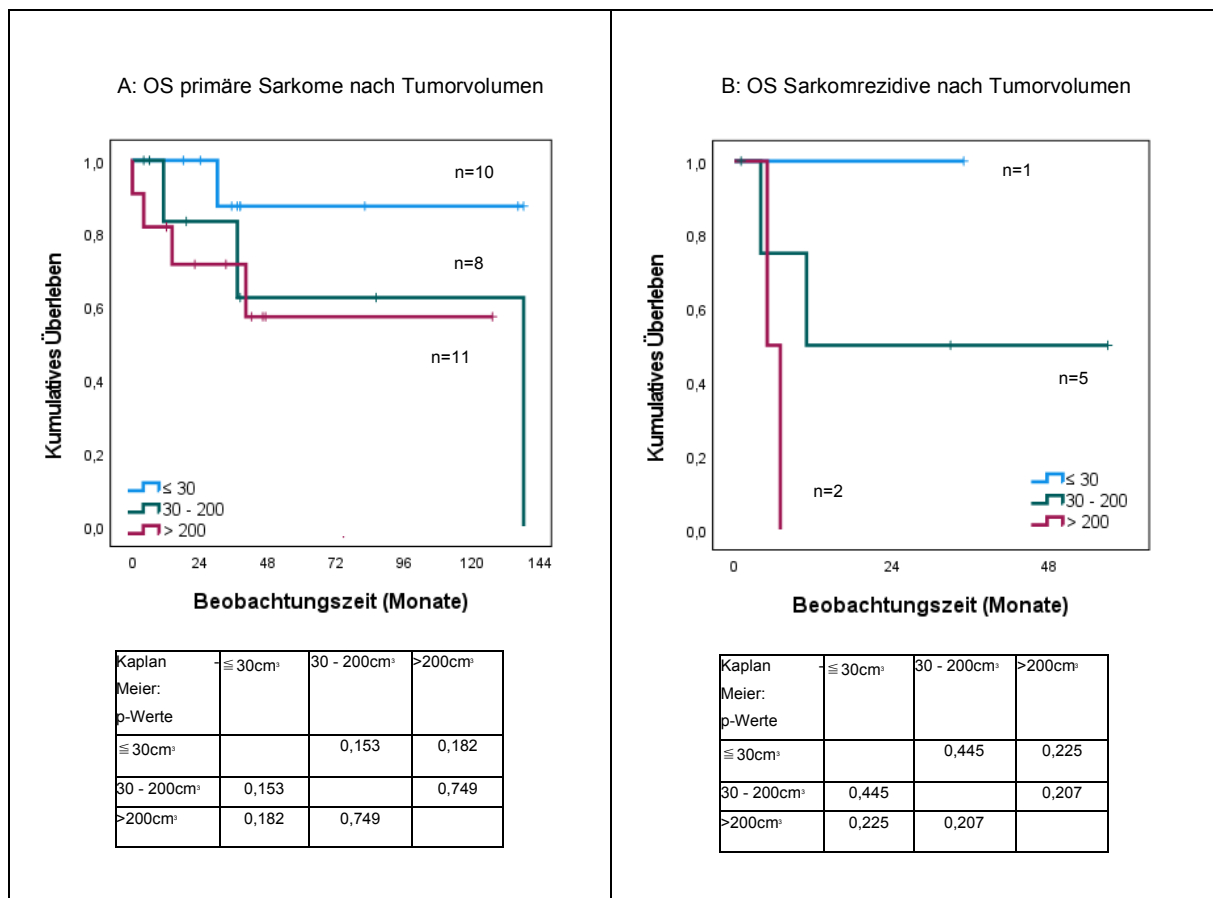


Abbildung 24: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Tumolvolumens ($\leq 30\text{cm}^3$ vs. $> 30\text{-}200\text{cm}^3$ vs. $> 200\text{cm}^3$). In den Tabellen unter der Kaplan Meier Kurve werden die p-Werte aus dem Log-Rank-Test dargestellt. **A:** Nicht signifikant besseres Überleben der Patienten mit Sarkomen mit kleinen Tumolvolumina **B:** Nicht signifikant besseres progressionsfreies Überleben der Patienten mit Sarkomen mit kleinen Tumolvolumina

Sowohl bei den Primärtumoren ($p=0,153$ ($< 30\text{cm}^3$ vs. $> 200\text{cm}^3$); $p=0,182$ ($30\text{-}200\text{cm}^3$ vs. $> 200\text{cm}^3$); $p=0,749$ ($< 30\text{cm}^3$ vs. $30\text{-}200\text{cm}^3$; Abbildung 25A) als auch bei den Rezidiven ($p=0,445$ ($< 30\text{cm}^3$ vs. $> 200\text{cm}^3$); $p=0,225$ ($30\text{-}200\text{cm}^3$ vs. $> 200\text{cm}^3$);

$p=0,207$ ($< 30\text{cm}^3$ vs. $30\text{-}200\text{cm}^3$; Abbildung 25B) konnte der Überlebenstrend der Patienten mit kleineren Tumoren reproduziert werden.

Auch ein längeres progressionsfreies Überleben konnte für kleinere Tumorumfänge bei den Primärtumoren ($p=0,266$ ($< 30\text{cm}^3$ vs. $> 200\text{cm}^3$); $p=0,316$ ($30\text{-}200\text{cm}^3$ vs. $> 200\text{cm}^3$); $p=0,983$ ($< 30\text{cm}^3$ vs. $30\text{-}200\text{cm}^3$; Abbildung 25C) und den Rezidiven ($p=0,466$ ($< 30\text{cm}^3$ vs. $> 200\text{cm}^3$); $p=0,149$ ($30\text{-}200\text{cm}^3$ vs. $> 200\text{cm}^3$); $p=0,255$ ($< 30\text{cm}^3$ vs. $30\text{-}200\text{cm}^3$; Abbildung 25D) als Tendenz gesehen werden.



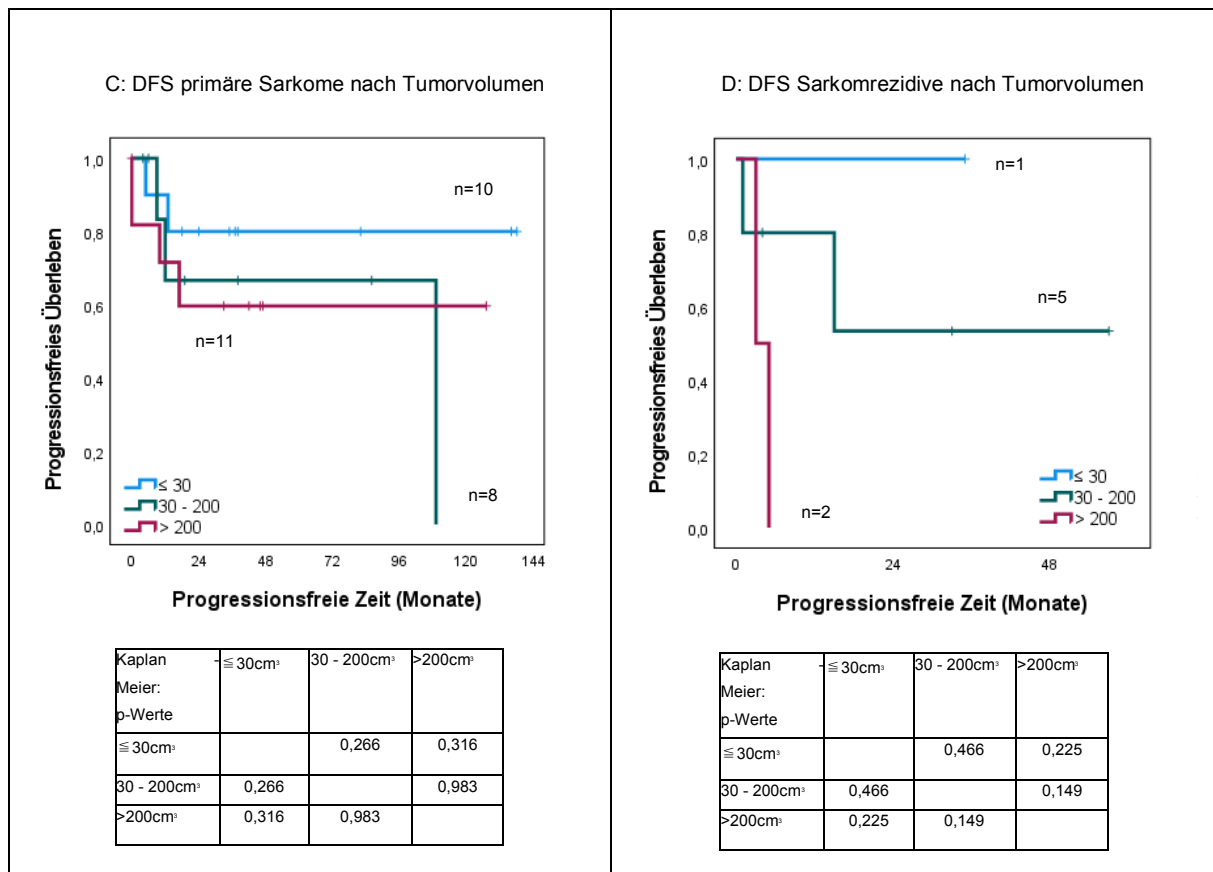


Abbildung 25: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Tumorvolumens ($\leq 30\text{cm}^3$ vs. $> 30\text{-}200\text{cm}^3$ vs. $> 200\text{cm}^3$). Nicht signifikant besseres Überleben **A+B** und progressionsfreies Überleben **C+D** der Patienten mit kleinen Tumorvolumina **A+C**: In der Gruppe der Patienten mit primären Sarkomen. **B+D**: In der Gruppe mit Sarkomrezidiven.

4.2.8 Rippenbeteiligung

Um den Einfluss einer Rippeninfiltration durch ein Weichteilsarkom zu analysieren wurden eigens die Überlebens- und progressionsfreien Zeiten der Patienten mit Weichteilsarkomen untersucht (n=30; 38,9%). Bei 4 Patienten (10,5%) lag eine knöcherne Infiltration durch den Tumor vor, bei 26 Patienten (68,4%) waren die Rippen tumorfrei. Weder im Vergleich der Überlebenszeiten ($p=0,999$), noch im Vergleich der progressionsfreien Zeiten konnte ein Vorteil für eine Gruppe gezeigt werden ($p=0,801$), wobei die Gruppe mit knöcherner Beteiligung sehr klein war.

4.2.9 Multivariate Analyse

In der univariaten Analyse von insgesamt 10 Parametern zeigten sich der Resektionsstatus (R0 vs. R1/2; $p=0,008$), die Resektionsabstände ($\leq 1\text{mm}$ vs. $> 1\text{mm}$; $p=0,039$) das Grading (G1/2 vs. G3; $p=0,013$), der BMI (Übergewicht vs. Normalgewicht; $p=0,039$) und das Intervall bis zur Krankheitsprogression (≤ 6

Monaten vs. > 6 Monate; p=0,027; ≤12 Monate vs. > 12 Monate; p=0,005) als signifikante Prognosefaktoren für das Überleben bei Patienten mit Sarkomen an der Brustwand. Die multivariate Analyse identifizierte das Grading (G1/2 vs. G3; p=0,033; Hazard Ratio: 0,09) als einzigen unabhängigen Prognosefaktoren für das Überleben nach Resektion von Sarkomen der Brustwand.

Aufgrund zu geringer Gruppengröße konnten allerdings die Bedeutung des 6- und 12-Monate progressionsfreien Überlebens als unabhängige Prognosefaktoren nicht geklärt werden.

Die univariate Analyse der Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben ergab den Resektionsstatus (R0 vs. R1/2; p=0,011) und das Grading (G1/2 vs. G3; p=0,047) als signifikante Prognosefaktoren. In der multivariaten Analyse zeigte sich der Resektionsstatus (R0 vs. R1/2) (p=0,004; Hazard Ratio: 0,13) als einziger unabhängiger Prognosefaktor. In der folgenden Tabelle werden die genannten Ergebnisse übersichtlich dargestellt.

Tabelle 15: Univariate und multivariate Analyse von Prognosefaktoren auf die Überlebensrate (OS) und die progressionsfreie Zeit (DFS)

Variablen	OS			DFS	
	n	Univariate Analyse p Wert	Multivariate Analyse p Wert/Hazard Ratio	Univariate Analyse p Wert	Multivariate Analyse p Wert/Hazard Ratio
Primärtumor Rezidiv	29 9	0,123		0,113	
Geschlecht Frauen Männer	17 21	0,127		0,695	
R - Status (alle Sarkome) R0 R1/2	26 12	0,008	0,584977	0,011	0,003725/ HR: 0,13
R - Status (Primärtumoren) R0 R1/2	22 7	0,290		0,061	
R - Status (Rezidive) R0 R1/2	4 5	0,053		0,132	
Resektionsabstand (alle Sarkome mit R0) ≤ 1mm > 1mm	6 16	0,039	0,726394	0,173	

Resektionsabstand (Primärtumoren mit R0) ≤ 1mm > 1mm	5 14	0,075		0,595	
Resektionsabstand (Rezidive mit R0) ≤ 1mm > 1mm	2 1	alle Fälle zensiert		0,157	
Tumorvolumen (alle Sarkome) ≤ 30cm ³ > 30 – 200cm ³ > 200cm ³	11 13 13	0,065 0,612 0,055		0,150 0,654 0,093	
BMI Normalgewicht Übergewicht Adipositas	18 12 7	0,039 0,610 0,289		0,584 0,679 0,933	
Rippenbeteiligung bei Weichteilsarkomen Mit Ohne	4 26	0,999		0,801	
Grading (alle Sarkome) G1/2 G3	20 11	0,013	0,033949/ HR: 0,09	0,047	0,129749
Progression ≤ 6 Monate > 6 Monate	6 8	0,027	n=6 zu geringe Anzahl für Multivarianz		
Progression ≤ 12 Monate > 12 Monate	5 9	0,005	n=5 zu geringe Anzahl für Multivarianz		

In Zusammenschau der onkologischen Kriterien war ein primäres Sarkom an der Brustwand mit guter Differenzierung und geringer Tumorgröße der prognostisch günstigste Tumor, unabhängig von der zu Grunde liegenden Sub-Entität oder der Lokalisation des Tumors. Aus chirurgischer Sicht war die vollständige R0-Resektion und ein Sicherheitsabstand von mindestens 1mm entscheidend. Kommt es zum Progress scheint ein längeres tumorfreies Zeitintervall günstig zu sein.

4.3 Analyse prognostischer Faktoren bei Metastasenpatienten

Es werden im Folgenden onkologische und chirurgische Prognosefaktoren für die progressionsfreie Zeit und die Überlebenszeit bei Patienten mit Metastasen an der Brustwand (n=45) analysiert. Neben der Analyse der Gesamtkohorte (n=45) wird für einige Untersuchungen auch die Gruppe der Patienten mit solitärer Metastase an der

Brustwand (n=25) von den Patienten mit multiplen Brustwandmetastasen unterschieden.

4.3.1 Anzahl an Metastasen

Bei 25 Patienten (55,6%) lag eine solitäre Metastase vor. 20 Patienten (44,4%) hatten multiple Metastasen. Bei einem Fünftel dieser Patienten (n=4) waren alle Metastasen auf den Brustkorb begrenzt und vollständig reseziert worden. Beim Großteil der Patienten mit multiplen Metastasen (n=16; 35,6%) waren außerhalb der Brustwand weitere Metastasen zu finden. Bei 9 dieser Patienten (20%) waren auch alle extrathorakalen Metastasen reseziert worden, da das Ziel Tumorfreiheit war. Bei 7 Patienten (15,6%) erfolgte nur die Resektion der Brustwandtumoren. Die Indikation hierfür war in 3 Fällen die Diagnosesicherung durch Histologie, in 4 Fällen war das Ziel Tumorfreiheit an der Brustwand. Die folgende Tabelle stellt die Ergebnisse tabellarisch dar.

Tabelle 16: Patienten mit Brustwandmetastasen (n=45): Anzahl an Metastasen (solitär/multipel), Lokalisation bei multiplen Metastasen (Brustwand/extrathorakal) und Tumorfreiheit (= komplett reseziert) bei multiplen Metastasen

	Anzahl
Solitäre Metastase	25 (55,6%)
Multiple Metastasen	20 (44,4%)
Mehrere vollständig resezierte Brustwandmetastasen	4 (8,8%)
Zusätzliche extrathorakale Metastasen	16 (35,6%)
<i>Komplett reseziert</i>	9 (20%)
<i>Nicht reseziert</i>	7 (15,6%)
Gesamt	45 (100%)

Patienten mit einer solitären Metastase zeigten mit einer mittleren Überlebenszeit von $72,6 \pm 11,5$ Monaten ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit multiplen Metastasen mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von $41,4 \pm 11,9$ Monaten ($p=0,028$; Abbildung 26A). Auch die progressionsfreie Zeit war signifikant länger ($107,1 \pm 11,9$ Monate; $p=0,002$) bei Patienten mit einer solitären Metastase (mehrere Metastasen: $28,5 \pm 6,6$ Monate; Abbildung 26B).

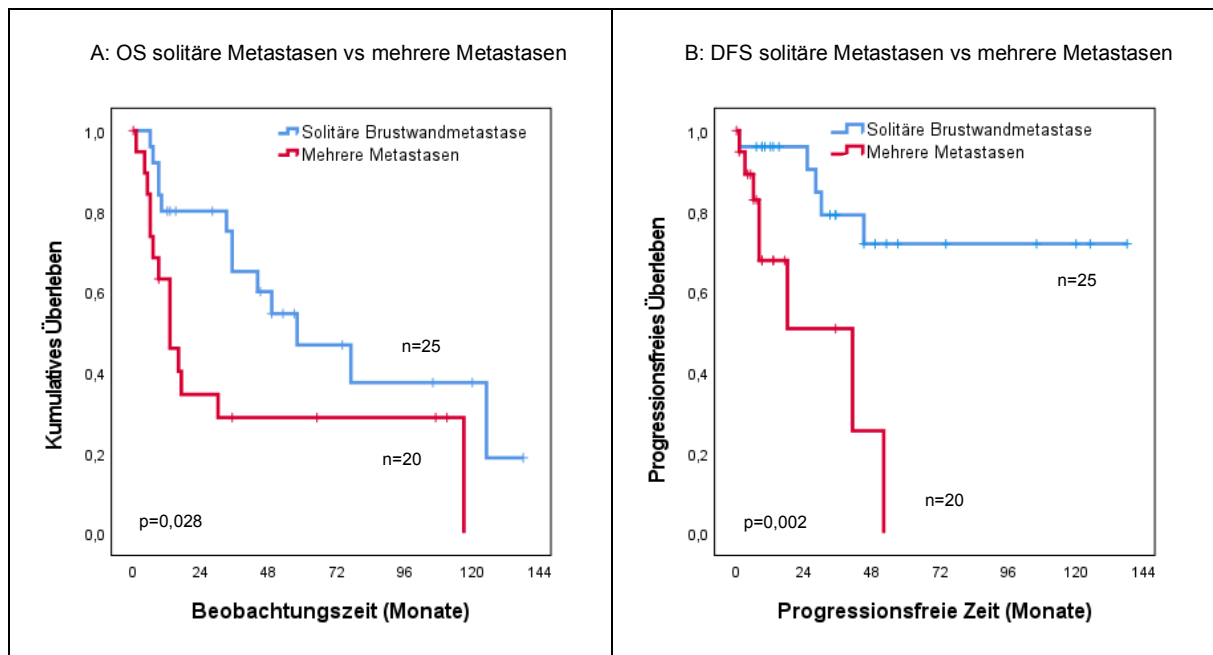


Abbildung 26: Kaplan Meier Analyse – Patienten mit solitärer Metastase vs. mehrere Brustwandmetastasen: Signifikanter Vorteil der Patienten mit solitärer Brustwandmetastase im Vergleich des **A**: Kumulativen Überlebens. **B**: Progressionsfreien Überlebens

Bei 13 Patienten mit Metastasen (28,9%) traten innerhalb des Beobachtungszeitraums im Verlauf weitere Metastasen auf. Davon kam es bei 23,1% (n=3) zu Lokalrezidiven an der voroperierten Brustwand. Bei zwei Patienten (15,4%) entstanden weitere Metastasen an einer anderen Stelle des Thorax, bei 8 Patienten (61,5%) lagen die Metastasen außerhalb des Thorax (Tabelle 17).

Tabelle 17: Patienten mit erneuten Brustwandmetastasen (n=13): Lokalisation der erneuten Metastasen

Progression:	gesamt
Lokalrezidive	3 (23,1%)
Metastase an anderer Lokalisation des Thorax	2 (15,4%)
Metastase außerhalb des Thorax	8 (61,5%)

Anhand von zwei Cut-off Werten der Progression (nach 6 bzw 12 Monaten) wurde der Einfluss der Dynamik der Tumorerkrankung auf das Überleben analysiert.

Insgesamt 4 Patienten (8,9%) entwickelten innerhalb der ersten 6 Monate nach der Resektion eine weitere Metastase. Diese Patienten hatten mit einer mittleren Überlebenszeit von $13,8 \pm 5,7$ Monaten eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten (n=9; 20%) mit einer Krankheitsprogression nach über 6 Monaten, die eine mittlere Überlebenszeit von $82,7 \pm 14,4$ Monaten hatten (p=0,001; Abbildung 27A).

Patienten mit einer Krankheitsprogression nach über 12 Monaten (n=7; 15,6%) überlebten mit $88,3 \pm 14,2$ Monaten signifikant länger als Patienten mit einer Progression innerhalb der ersten 12 Monate (n=6; 13,3%; mittlere Überlebenszeit: $22,7 \pm 8,4$ Monate; p=0,014; Abbildung 27B).

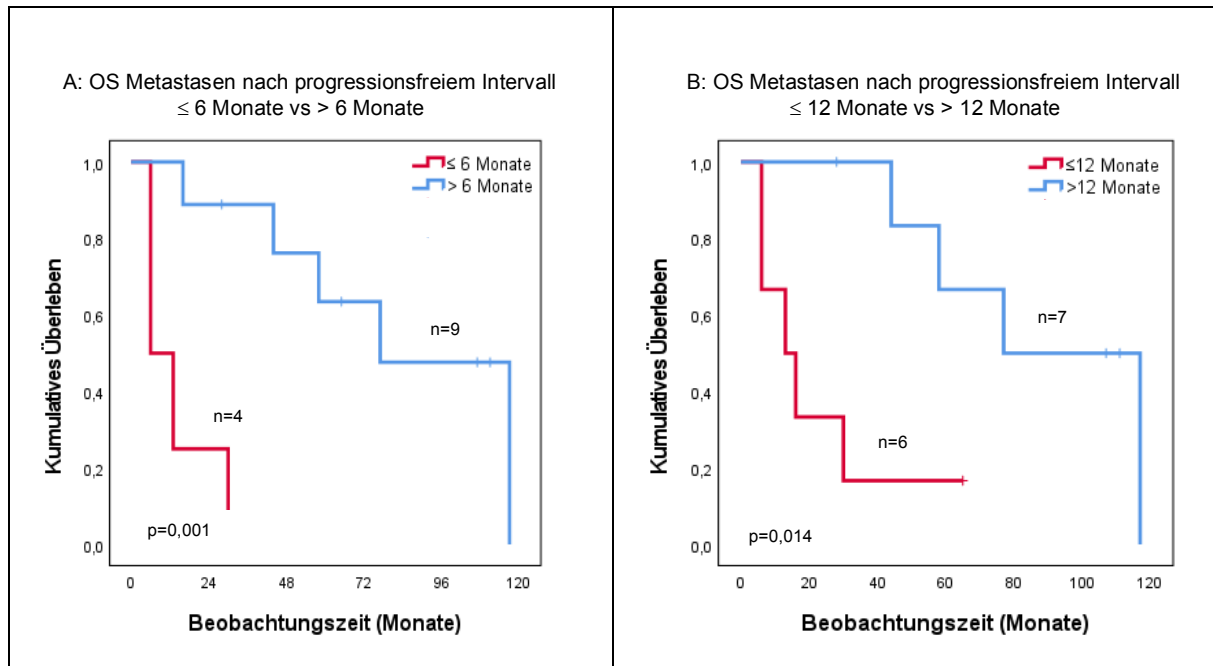


Abbildung 27: Kaplan Meier Analyse – Signifikant besseres Überleben von Patienten mit Metastasen **A:** mit progressionsfreiem Intervall > 6 Monaten vs. ≤ 6 Monaten. **B:** mit progressionsfreiem Intervall > 12 Monaten vs. ≤ 12 Monaten

4.3.2 Geschlecht

Die mittlere Überlebenszeit von Frauen (n=24; 53,3%) war mit $71,9 \pm 13,6$ Monaten tendenziell besser als bei Männern (n=21; 46,7%) mit $49,3 \pm 11,4$ Monaten (p=0,208; Abbildung 28A), allerdings war auch der Anteil an solitären Metastasen bei den Frauen deutlich höher. Zudem waren annähernd 50% der Primärtumoren bei den Frauen Mammakarzinome (Tabelle 18), welche eine gute Prognose zeigten (Abbildung 5D). 7 Männer (15,6%) und 6 Frauen (13,3%) hatten eine weitere Metastase im Verlauf. In Bezug auf die progressionsfreie Zeit ergab sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied (p=0,530; Abbildung 28B).

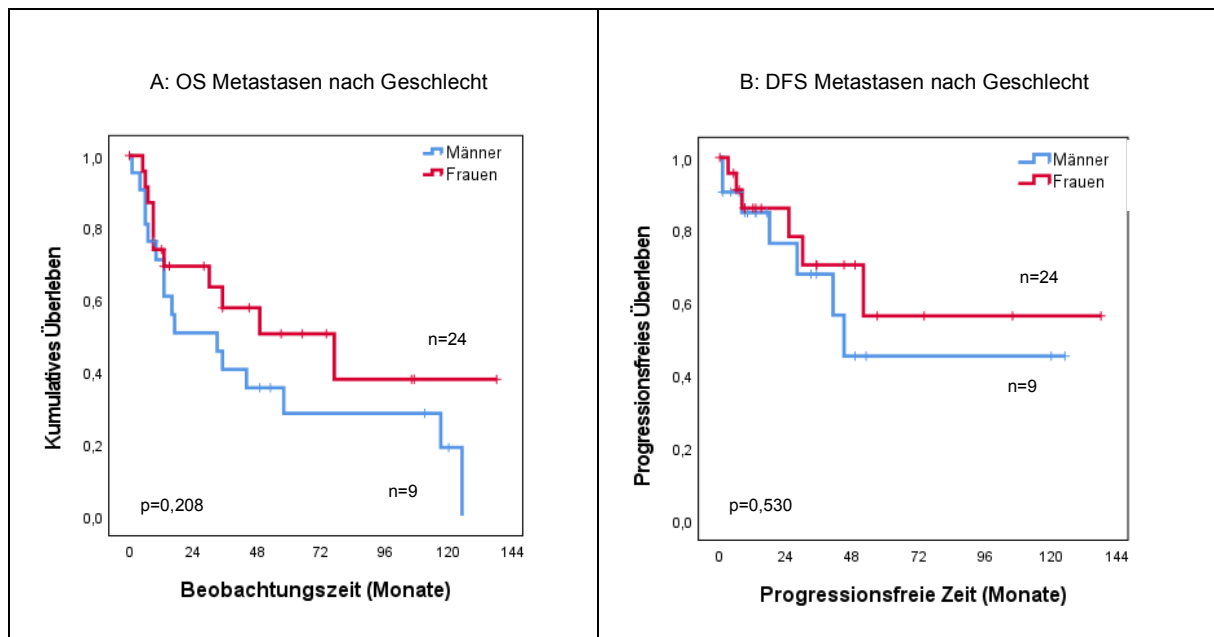


Abbildung 28: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Geschlechts. **A:** Nicht signifikant besseres Überleben der Frauen mit Metastasen vs. Männer. **B:** Kein Vorteil auf das progressionsfreie Überleben für Frauen mit Metastasen vs. Männer

Tabelle 18: Patienten mit Metastasen (n=45): Aufteilung nach Geschlecht, Metastasenanzahl und Entität des Primarius

	Männer	Frauen
	21 (46,7%)	24 (53,3%)
Solitäre Metastase	10 (22,2%)	15 (33,3%)
Multiple Metastasen	11 (24,4%)	9 (20%)
Mammakarzinom	2 (4,4%)	11 (24,4%)
Ovarialkarzinom	0	3 (6,7%)
Sarkom	3 (6,7%)	3 (6,7%)
Malignes Melanom	1 (2,2%)	2 (4,4%)
Cancer of unknown origin (CUP)	0	1 (2,2%)
Nierenzellkarzinom	3 (6,7%)	1 (2,2%)
Schilddrüsenkarzinom	3 (6,7%)	1 (2,2%)
Lungenkarzinom	3 (6,7%)	1 (2,2%)
Hauttumoren	4 (8,9%)	0
Sonstige Primärtumoren	2 (4,4%)	1 (2,2%)

4.3.3 BMI

Bei 32 Patienten (71,1%), die eine Brustwandmetastase hatten, war der BMI bekannt. Von diesen waren 34,4% (n=11) normalgewichtig, 43,7% (n=14) waren übergewichtig und 21,9% (n=7) waren adipös. Kein Patient war untergewichtig. Der Vergleich dieser Gruppen ergab keinen signifikanten Überlebensunterschied (p=0,632: Norm. vs. Überg.; p=0,983: Norm. vs. Adip.; p=0,644: Überg. vs. Adip.). Auch auf das progressionsfreie Überleben gab es keinen Einfluss (p=0,595: Norm. vs. Überg.; p=0,410: Norm. vs. Adip.; p=0,887: Überg. vs. Adip.).

4.3.4 Rippenbeteiligung

Der Einfluss einer Rippenbeteiligung durch lokale Tumorinfiltration bzw. primär ossäre Metastasierung wurde im Vergleich zu Weichteilmetastasen ohne Knochenbeteiligung analysiert. Hier konnte kein signifikanter Überlebensvorteil einer Gruppe nachgewiesen werden (p=0,289; mit Rippenbeteiligung: $72,6 \pm 14,6$ Monate vs. ohne Rippenbeteiligung: $50,9 \pm 10,3$ Monate; Abbildung 29A).

Von den 27 Patienten mit Rippenbeteiligung (lokale Infiltration und ossäre Metastase) hatten 7 Patienten (25,9%) im Verlauf eine weitere Metastase. Von den 18 Patienten ohne ossäre Beteiligung (Weichteilmetastase) hatten 6 Patienten (33,3%) eine weitere Metastase. Im Vergleich der Progressionsraten ergab sich kein signifikanter Unterschied (p=0,813; ohne Rippenbeteiligung: $85,8 \pm 12,4$ Monate vs. mit Rippenbeteiligung: $70,0 \pm 17,6$ Monate; Abbildung 29B).

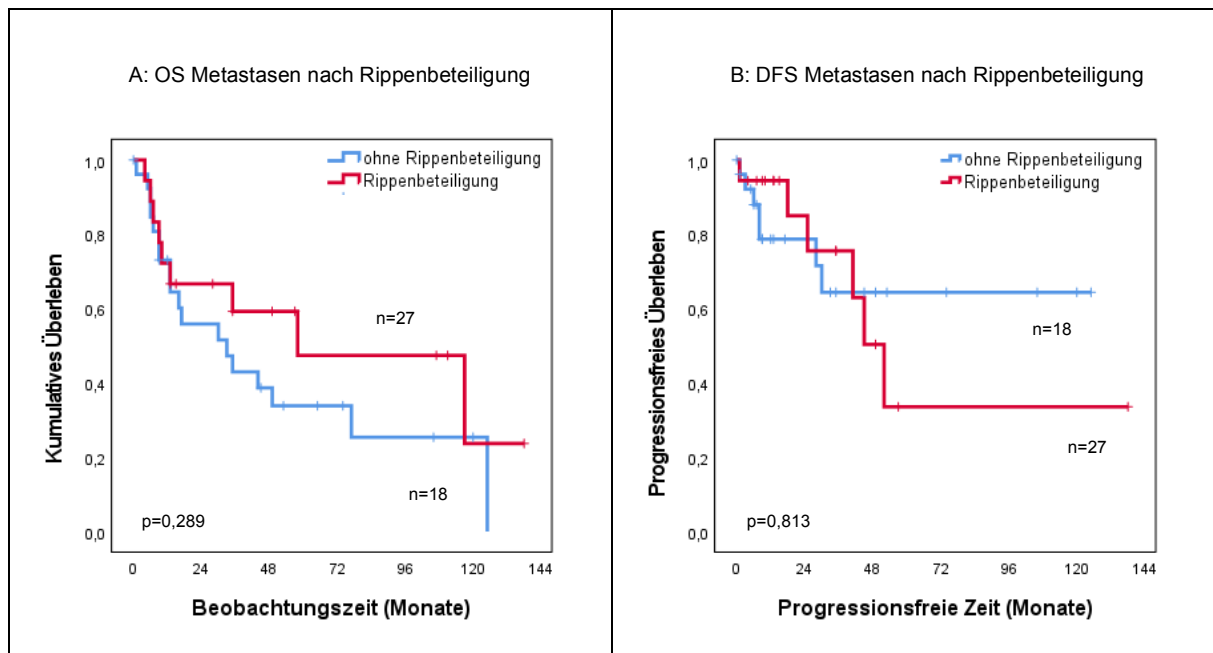


Abbildung 29: Kaplan Meier Analyse - Einfluss der Rippenbeteiligung. **A:** Kein Überlebensvorteil der Patienten mit Weichteilmetastasen vs. Patienten mit ossären Metastasen. **B:** Kein Vorteil auf das progressionsfreie Überleben der Patienten mit Weichteilmetastasen vs. Patienten mit ossären Metastasen

4.3.5 Resektionsstatus

Bei 29 Patienten mit Metastasen (64,4%) konnte eine R0-Resektion erreicht werden. Diese Patienten zeigten mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von $66,4 \pm 10,5$ Monaten ein nur gering längeres Überleben als Patienten nach R1/2-Resektion (n=16; 35,6%) mit $47,1 \pm 14,6$ Monaten ($p=0,252$; Abbildung 30A). Der Effekt war weit weniger deutlich ausgeprägt als bei Patienten mit primären Tumoren der Brustwand.

10 Patienten (34,5%) nach R0-Resektion und 3 Patienten nach R1/2-Resektion (18,8%) hatten im Verlauf eine weitere Metastase. Die progressionsfreie Zeit nach R0-Resektion war mit $72,8 \pm 12,2$ Monaten nicht länger als nach R1/2-Resektion mit $99,3 \pm 20,1$ Monaten ($p=0,512$; Abbildung 30B).

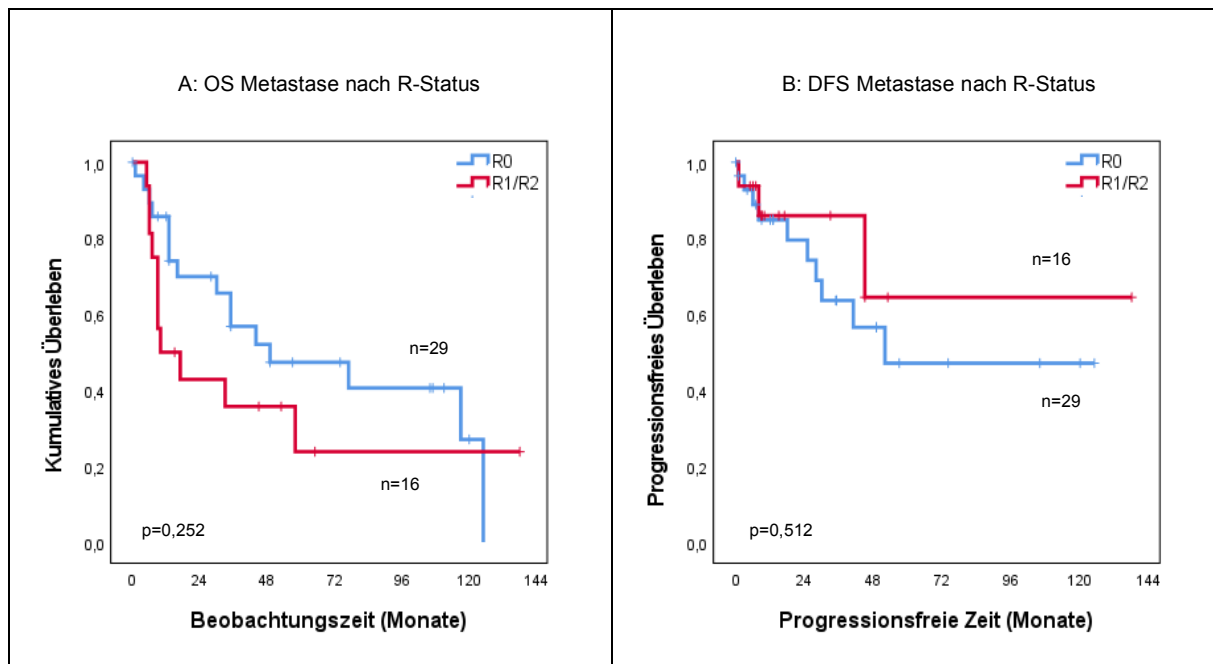


Abbildung 30: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Resektionsstatus. **A:** Nicht signifikant besseres Überleben der Patienten mit Metastasen R0 vs. R1/2. **B:** Kein Vorteil auf das progressionsfreie Überleben der Patienten mit Metastasen R0 vs. R1/2

In der Kohorte der Patienten mit solitären Metastasen an der Brustwand zeigte sich ein positiver Überlebenstrend für Patienten nach R0-Resektion (n=16; 35,6%; 76,7 ± 13,6 Monate) gegenüber den Patienten nach R1/2-Resektion (n=9; 20%; 59,8 ± 20,7 Monate; p=0,198; Abbildung 31A). Im Vergleich der progressionsfreien Zeiten konnte kein Vorteil einer R0-Resektion (94,4 ± 12,9 Monate) gegenüber einer R1/2-Resektion (114,8 ± 20,1 Monate) gezeigt werden (p=0,528; Abbildung 31B).

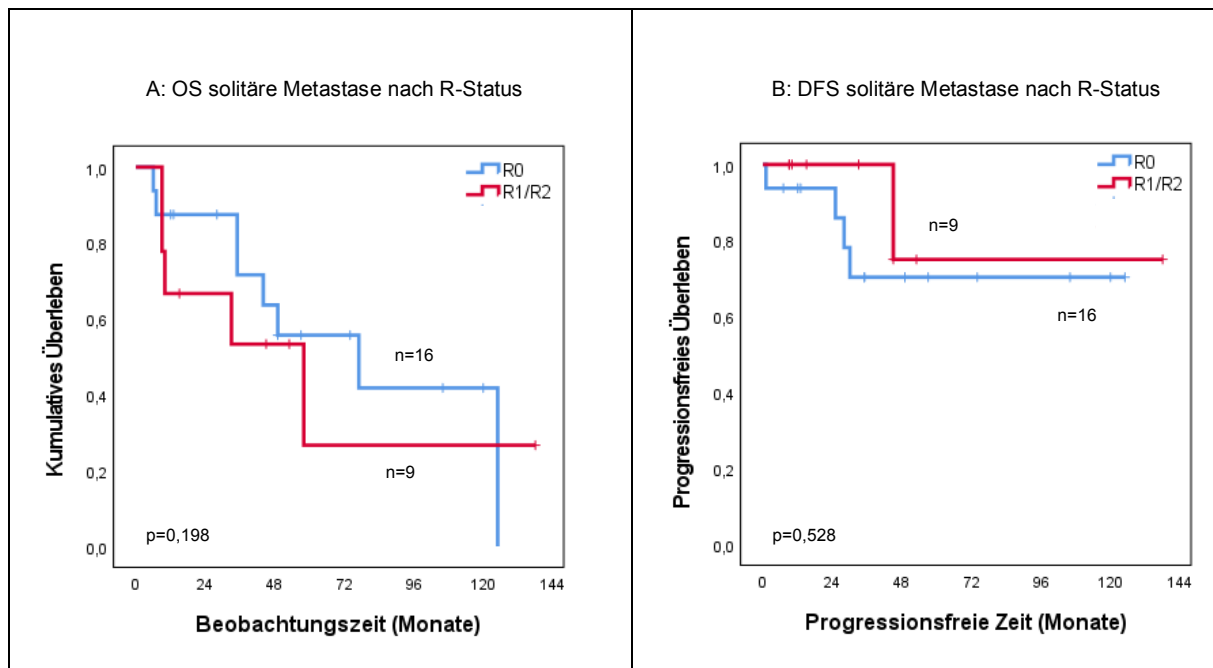


Abbildung 31: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Resektionsstatus. **A:** Nicht signifikant besseres Überleben der Patienten mit solitären Metastasen R0 vs. R1/2. **B:** Kein Vorteil auf das progressionsfreie Überleben der Patienten mit solitären Metastasen R0 vs. R1/2

4.3.6 Minimaler Resektionsabstand

Bei 20 Patienten (44,4%) mit R0-Resektion war der minimale tumorfreie Resektionsabstand bekannt. Patienten mit einem Resektionsabstand > 1mm (n=9; 45%) zeigten mit einer mittleren Überlebenszeit von $59,3 \pm 18,1$ Monaten keinen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten mit einem Resektionsabstand ≤ 1 mm mit einer mittleren Überlebenszeit von $65,8 \pm 17$ Monaten (n=11; 55%; p=0,972; Abbildung 32A).

Auch in Bezug auf die progressionsfreie Zeit ergab sich kein Unterschied bezüglich des Resektionsabstands (p=0,587; Abbildung 32B).

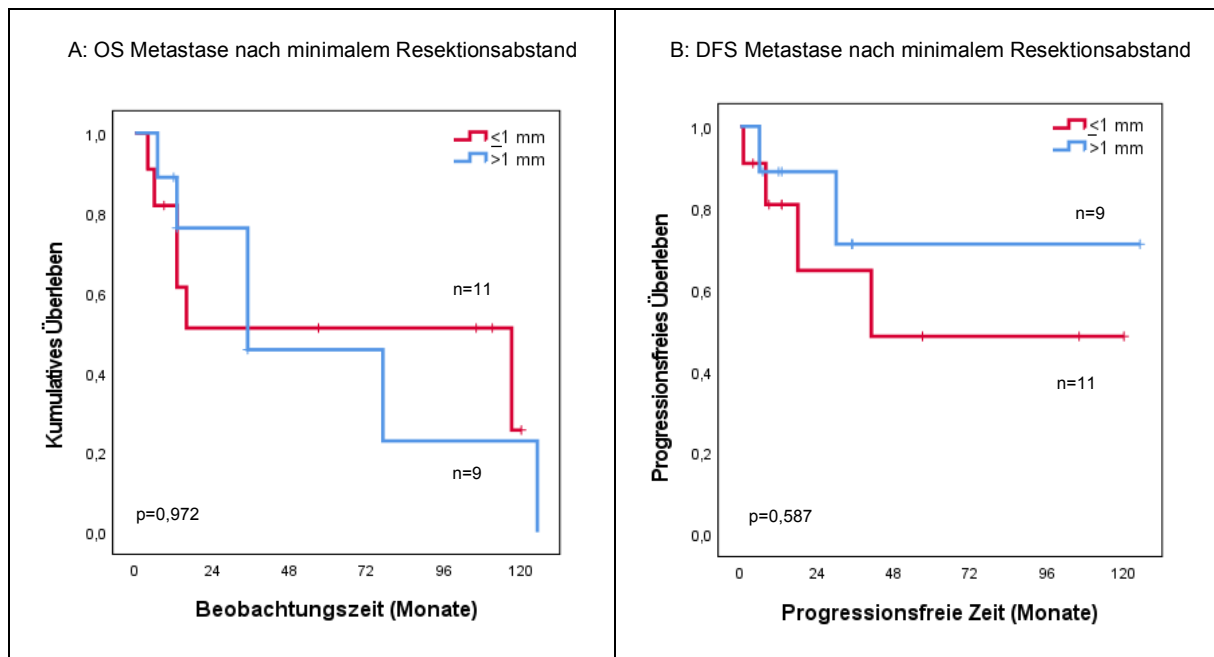


Abbildung 32: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Resektionsabstands auf das Überleben und das progressionsfreie Überleben von Patienten mit Metastasen an der Brustwand. Kein Vorteil der Patienten mit Abstand > 1mm vs. ≤ 1mm im Vergleich des **A**: Kumulativen Überlebens **B**: Progressionsfreien Überlebens

4.3.7 Tumolvolumen

Das mittlere Tumolvolumen bei Metastasen war $98,6 \pm 162,4\text{cm}^3$ (Median: $18,9\text{cm}^3$). Um den Einfluss des Tumolvolumens auf das Überleben und die progressionsfreie Zeit zu analysieren wurden drei Gruppen mit Cut-off Werten von $\leq 7,5\text{cm}^3$, $> 7,5-60\text{cm}^3$ und $> 60\text{cm}^3$ gebildet, die etwa gleich groß waren.

Im Vergleich der Überlebenszeiten konnte kein Gruppenunterschied nachgewiesen werden ($p=0,163$ ($< 7,5\text{cm}^3$ vs. $7,5-60\text{cm}^3$); $p=0,507$ ($< 7,5\text{cm}^3$ vs. $> 60\text{cm}^3$); $p=0,402$ ($7,5-60\text{cm}^3$ vs. $> 60\text{cm}^3$; Abbildung 33A).

Auch auf die progressionsfreie Zeit zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss des Tumolvolumens ($p=0,921$ ($< 7,5\text{cm}^3$ vs. $7,5-60\text{cm}^3$); $p=0,817$ ($< 7,5\text{cm}^3$ vs. $> 60\text{cm}^3$); $p=0,814$ ($7,5-60\text{cm}^3$ vs. $> 60\text{cm}^3$); Abbildung 33B).

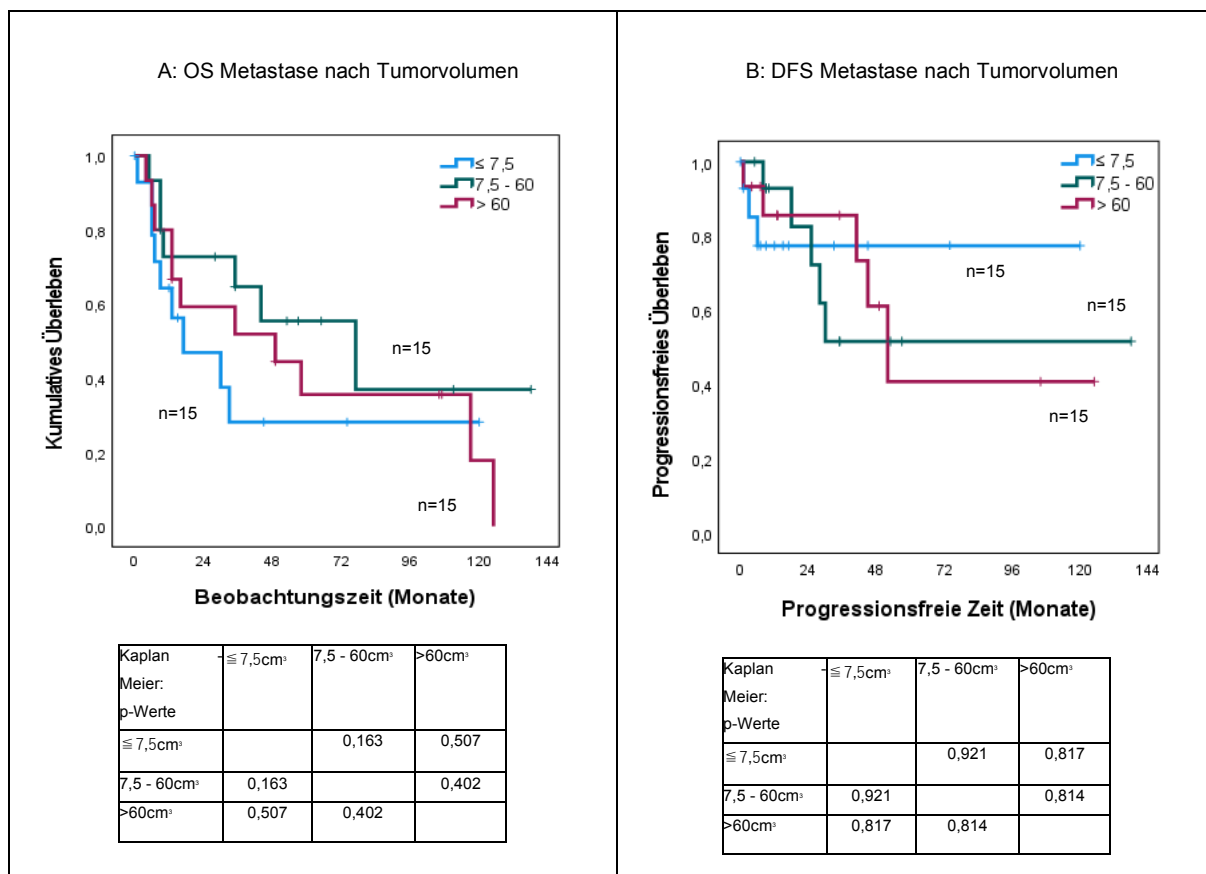


Abbildung 33: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Tumolvolumens ($\leq 7,5\text{cm}^3$ vs. $> 7,5-60\text{cm}^3$ vs. $> 60\text{cm}^3$) von Metastasen an der Brustwand. In den Tabellen unter der Kaplan Meier Kurve werden die p-Werte aus dem Log-Rank-Test dargestellt. Kein Gruppenunterschied im Vergleich des **A**: Kumulativen Überlebens. **B**: Progressionsfreien Überlebens

4.3.8 Multivariate Analyse

In der univariaten Analyse konnten die Dynamik der Tumorerkrankung (Krankheitsprogression ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate; $p=0,001$ und ≤ 12 Monate vs. > 12 Monate; $p=0,014$) sowie die Anzahl an Metastasen (solitär vs. multipel; $p=0,028$) als signifikante Prädiktoren für das Überleben bei Patienten mit Metastasen an der Brustwand identifiziert werden. In der multivariaten Analyse war kein Faktor signifikant, wobei die Gruppengrößen beim Überleben nach früher und später Progression letztlich nicht groß genug für eine definitive Aussage waren.

Die univariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Progressionsrate ergab nur die Anzahl an Metastasen (solitär vs. multipel; $p=0,002$) als signifikanten Prädiktor. Die folgende Tabelle gibt eine tabellarische Übersicht über die genannten Ergebnisse.

Tabelle 19: Univariate und multivariate Analyse von Prognosefaktoren auf die Überlebensrate und die Progressionsrate

Variablen	OS			DFS	
	n	Univariate Analyse p Wert	Multivariate Analyse p Wert	Univariate Analyse p Wert	Multivariate Analyse p Wert
Metastasenanzahl Solitär multipel	25 20	0,028	0,809	0,002	0,969
Geschlecht Frauen Männer	24 21	0,208		0,530	
R - Status (alle Metastasen) R0 R1/2	29 16	0,252		0,705	
R - Status (solitäre Metastasen) R0 R1/2	16 9	0,198			
Resektionsabstand ≤ 1mm > 1mm	11 9	0,972		0,587	
Tumorvolumen ≤ 7,5cm ³ > 7,5 – 60cm ³ > 60cm ³	15 15 15	0,163 0,507 0,402		0,921 0,817 0,814	
BMI Normalgewicht Übergewicht Adipositas	11 14 7	0,632 0,983 0,644		0,595 0,410 0,887	
Präoperative Therapie Mit Ohne	6 35	0,162			
Rippeninfiltration Mit Ohne	18 27	0,289		0,813	
Progression ≤ 6 Monate > 6 Monate	4 9	0,000531	n=4 zu geringe Anzahl für Multivarianz		
Progression ≤ 12 Monate > 12 Monate	6 7	0,013898	n=5 zu geringe Anzahl für Multivarianz		

Zusammenfassend zeigte sich in der Gruppe der Brustwandmetastasen das Vorliegen einer solitären Metastase im Vergleich zu multiplen Metastasen, als Ausdruck einer fortgeschritteneren Erkrankung, als prognostisch günstiger. Weiter konnte die

Dynamik der Tumorerkrankung gemessen an der Zeitspanne bis zur Krankheitsprogression in Form von weiterer Metastasierung als wichtiger Prognosefaktor identifiziert werden.

4.4 Analyse perioperativer Risikofaktoren für die Komplikationsrate

Im Folgenden werden die nach Tumorresektion an der Brustwand aufgetretenen Komplikationen dargestellt. Es werden perioperative Risikofaktoren ermittelt und Assoziationen von chirurgischen Techniken und der Komplikationsrate analysiert.

4.4.1 Operative Daten

Die Tumorentfernung erfolgte durch Vollwand- (n=83; 68,6%), Weichteil- (n=31; 25,6%) oder endothorakale (n=7; 5,8%) Resektionen. Die Rekonstruktion erfolgte am häufigsten mittels Direktnaht (mit Defektverschluss durch Muskel- und/oder Fasziennaht; n=49; 40,5%). Oft wurde auch eine alloplastische Rekonstruktion mit/ohne Muskellappenplastik (n=38; 31,4%) oder nur eine Muskellappenplastik (n=26; 21,5%) durchgeführt. Selten (n=8; 6,6%) war alleine durch eine Hautnaht ohne Rekonstruktion der Verschluss von kleinen epifaszialen Defekten oder von endothorakalen Zugangswegen ausreichend.

Weichteilresektionen wurden durch eine Direktnaht (n=21; 17,4%) oder durch Muskellappenplastiken (n=9; 7,4%) versorgt, wobei die Direktnaht doppelt so häufig möglich war. Zur Rekonstruktion von Defekten nach Vollwandresektionen war in den meisten Fällen eine alloplastische Rekonstruktion mit/ohne Muskellappenplastik (n=38; 31,4%) nötig. Seltener war eine Direktnaht (n=28; 23,1%) oder eine Muskellappenplastik (n=17; 14,0%) ausreichend. Nach den endothorakalen Resektionen wurden nur Hautnähte durchgeführt (n=7; 5,8%; Tabelle 20).

Bei plastischen Rekonstruktionen wurden Pectoralis-lappen (n=34; 33,7%) und alloplastische Netzdeckungen (n=37; 36,6%) doppelt so häufig verwendet wie der Serratus- (n=17; 16,8%) und Latissimuslappen (n=13; 12,9%).

Tabelle 20: Gesamtkollektiv (n=121): Häufigkeit der Rekonstruktionstechnik nach Resektionstechnik sowie mittleres Resektionsvolumen in Abhängigkeit von der Resektionstechnik

	Patienten	Weichteilresektion	Vollwandresektion	Endothorakale Resektion
gesamt	121	31 (25,6%)	83 (68,6%)	7 (5,8%)
Direkt-/Faszien-/	49 (40,5%)	21 (17,4%)	28 (23,1%)	0

Muskelnaht				
Hautnaht	8 (6,6%)	1 (0,8%)	0	7 (5,8%)
Muskellappenplastik	26 (21,5%)	9 (7,4%)	17 (14,0%)	0
Alloplastische Rekonstruktuion mit/ohne Muskellappenplastik	38 (31,4%)	0	38 (31,4%)	0
Resektatvolumen (M±SE, Range) (cm³)		476 ± 781 (1,6 – 3834,8)	584 ± 916 (4,2 – 5012,3)	392± 828 (5,8 – 2080)

4.4.2 Komplikationen: Art und Häufigkeiten

Bei 37 (30,6%) von den insgesamt 121 Patienten kam es postoperativ zu Komplikationen. Dabei waren bei 10 Patienten (27%) zwei Komplikationen aufgetreten, sodass sich insgesamt 47 verschiedene Komplikationen ergaben.

Knapp die Hälfte aller Komplikationen waren Wundheilungsstörungen (n=12; 25,5%), zu denen Serome und Nekrosen zählten, und Pneumonien (n=10; 21,3%). Pleuraergüsse/Pneumothoraces traten in 14,9% (n=7) auf, gefolgt von Nachblutungen mit 12,3% (n=6). Ein Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) und ein hypovolämischer Schock traten mit jeweils 8,5% (n=4) gleich häufig auf. Zur dekompensierten Herzinsuffizienz (kardiale Insuffizienz) (n=3; 6,4%) und Liquorfistel (n=1; 2,1%) (Abbildung 34) kam es selten. Die 30 Tage Letalität lag bei 0.

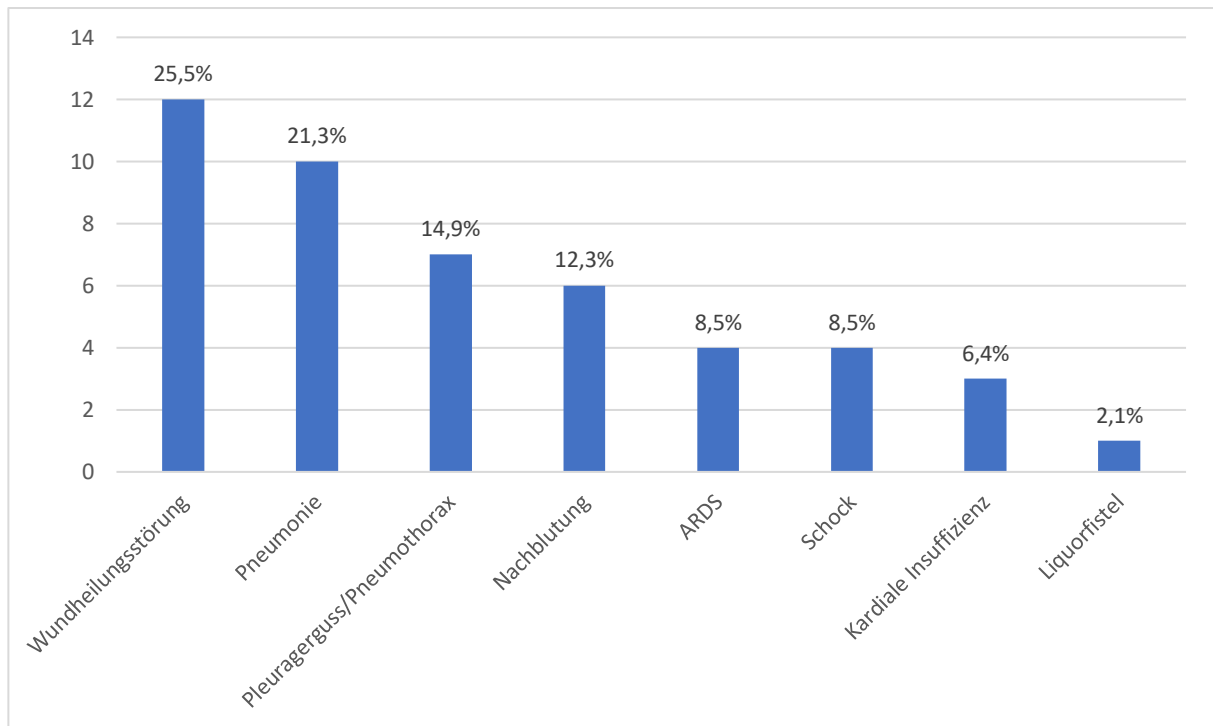


Abbildung 34: Häufigkeit der Komplikationsarten

4.4.3 Perioperative Risikofaktoren

Der Vergleich der verschiedenen Resektionsverfahren zeigte, dass 85,1% (n=40) von insgesamt 47 dokumentierten Komplikationen nach den Vollwandresektionen auftraten.

Nach den Weichteilresektionen zeigten sich nur wenige Komplikationen wie Nachblutungen (4,3%) und Wundheilungsstörungen (4,3%). Auch nach den endothorakalen Resektionen war die Komplikationsrate gering. Es wurden je ein Pleuraerguss/Pneumothorax (2,1%) und eine Pneumonie (2,1%) verzeichnet; allerdings trat einmal ein ARDS (2,1%) auf (Abbildung 35).

Der Zusammenhang zwischen Resektionstechnik und Komplikationsrate war signifikant ($\chi^2(2)=6,27$; $p=0,043$).

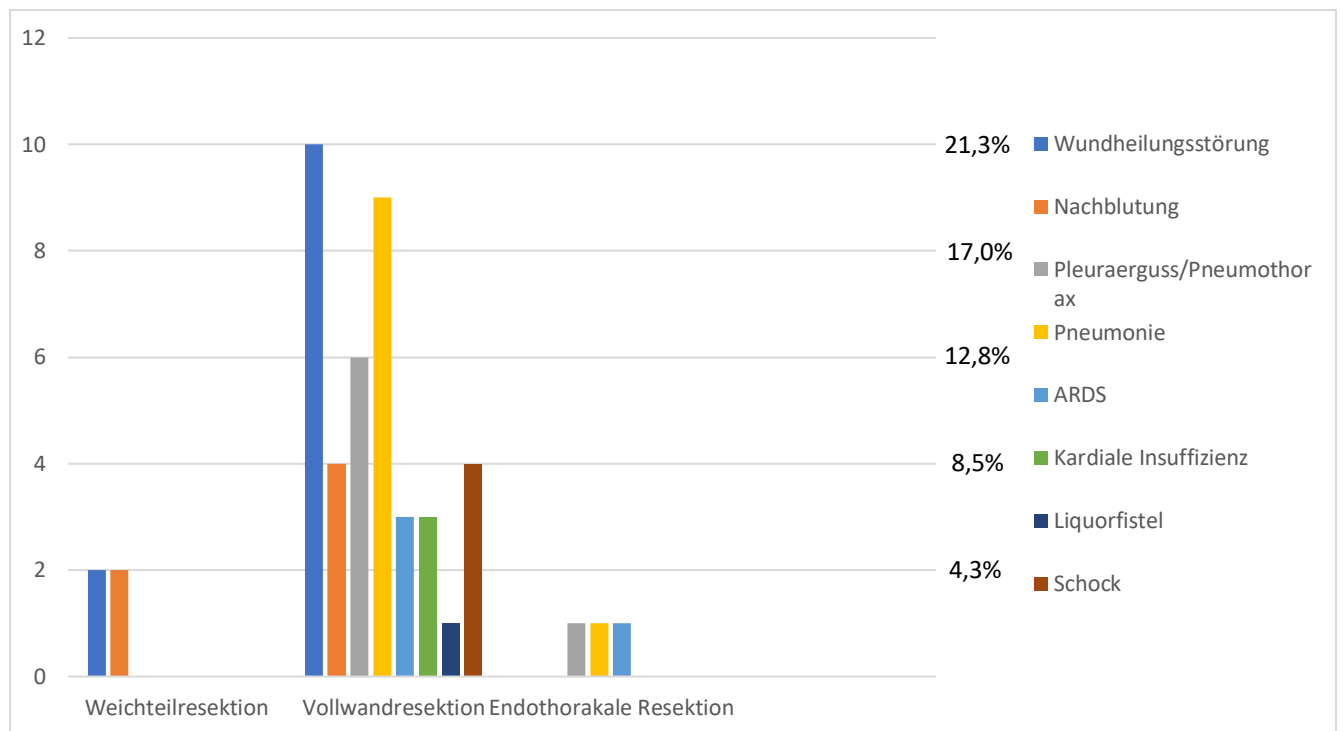


Abbildung 35: Häufigkeit und Art der Komplikationen nach Resektionstechnik

Im Vergleich der verschiedenen Rekonstruktionstechniken konnten keine typischen Komplikationen identifiziert werden. Annähernd die Hälfte aller Komplikationen trat nach der alloplastischen Deckung mit/ohne Muskellappenplastik (n=22; 46,8%) auf. Seltener kam es nach der Direktnaht (n=13; 27,7%) und der Muskellappenplastik alleine (n=9; 19,1%) zu Komplikationen (Abbildung 36). Eine signifikante Assoziation zwischen der Rekonstruktionsart und der Komplikationsrate konnte nicht gezeigt werden ($\chi^2(3)=4,25$; p=0,236).

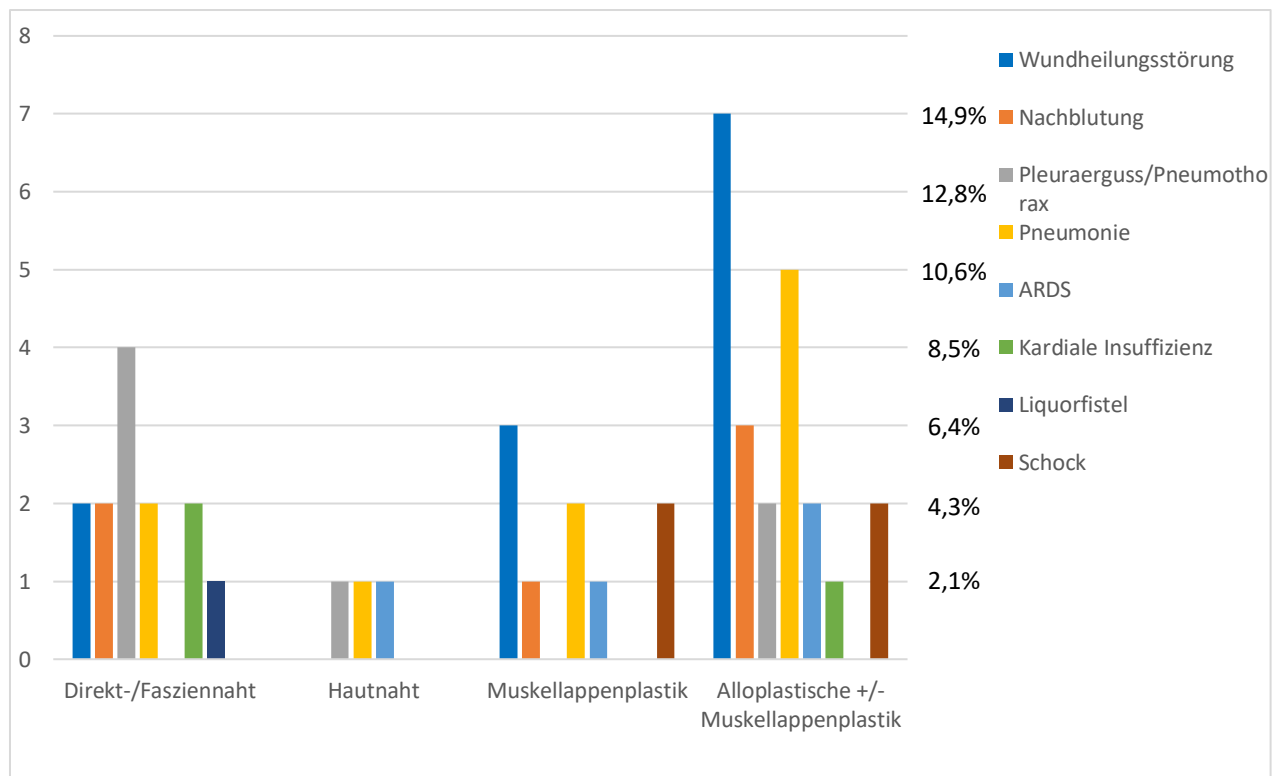


Abbildung 36: Häufigkeit und Art der Komplikationen nach Rekonstruktionstechnik

Bei 30 Patienten (24,8%) wurde simultan zur Brustwandresektion Lungengewebe reseziert, die Komplikationsrate bei diesen Patienten lag bei 63,3%. Im Vergleich dazu war die Komplikationsrate bei den Patienten ohne simultane Lungenresektion (n=89; 73,6%) deutlich niedriger (20,2%), wobei im Vergleich dieser Gruppen keine statistische Signifikanz erreicht wurde ($\chi^2(1)=2,81$; $p=0,094$).

Weder die Höhe des Blutverlusts ($t(62)=-1,6$; $p=0,112$) noch vorausgegangene Thorax-Operationen ($\chi^2(1)=0,308$; $p=0,579$) hatten einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen.

Vergleicht man die Resektatvolumina in Abhängigkeit vom Auftreten einer Komplikation (n=37; 30,6%) gegenüber einem nicht komplikativen Verlauf (n=82; 68,9%) waren die durchschnittlichen Resektatvolumina bei den Patienten mit Komplikationen ($814,3 \pm 1038,8\text{cm}^3$) deutlich höher als ohne Komplikation ($424,4 \pm 765,3\text{cm}^3$). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war signifikant ($t(54)=-2,29$; $p=0,046$).

Die Anzahl der resezierten Rippen korrelierte tendenziell mit dem mittleren Resektatvolumen (Tabelle 21).

Tabelle 21: Gesamtkollektiv (n=121): Häufigkeit der Anzahl an resezierten Rippen und mittleres Resektatvolumen nach Anzahl an resezierten Rippen

Anzahl resezierter Rippen	0	1	2	3	4	5	6	7
Patientenanzahl	39 (32,2%)	27 (22,3%)	18 (14,9%)	21 (17,4%)	8 (6,6%)	2 (1,7%)	5 (4,1%)	1 (0,8%)
Mittleres Resektatvolumen (cm³)	493,6± 772,9	111,1± 117,4	477,4± 602,8	731,2± 996,5	1817,5± 1723,8	474,0± 551,5	616,2± 551,2	1257,8 ± 0

Patienten, die eine postoperative Komplikation entwickelten (n=37; 30,6%), hatten durchschnittlich $2,4 \pm 1,7$ Rippen reseziert bekommen, während bei den Patienten ohne Komplikationen durchschnittlich $1,4 \pm 1,6$ Rippen reseziert wurden. Der Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich signifikant ($t(68)=-3,0$; $p=0,004$).

Von 116 Patienten (95,9%) war der ASA – Score bekannt. Bei drei (2,5%) ASA 1-Patienten, bei 12 (9,9%) ASA 2-Patienten, bei 20 (16,5%) ASA 3-Patienten und bei einem (0,8%) ASA 4-Patienten kam es zu Komplikationen (Abbildung 37). Über die Hälfte aller Komplikationen trat bei ASA 3-Patienten auf, ein Drittel bei ASA 2-Patienten. Die Gruppe der ASA 4-Patienten war nicht repräsentativ, da sie zu klein war. Patienten mit Komplikationen hatten einen höheren ASA-Score als die Patienten ohne Komplikationen. Der Unterschied war signifikant ($U=1006,5$; $Z=-2,8$; $p=0,005$).

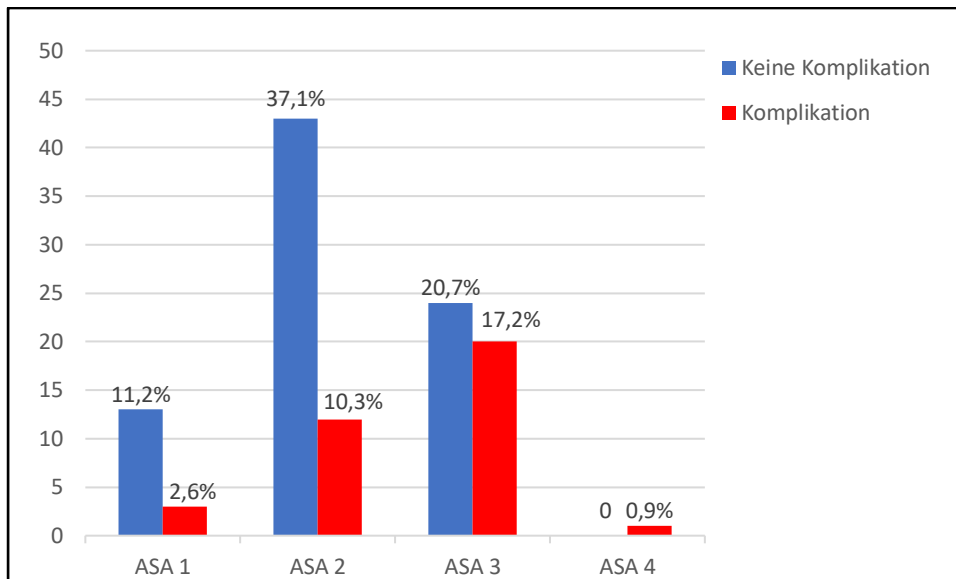


Abbildung 37: Häufigkeit an Komplikationen nach ASA-Score

Im Vergleich der dokumentierten Komplikationsarten in Abhängigkeit vom ASA-Score konnte keine signifikante Häufigkeit einer bestimmten Komplikationsart gezeigt werden, wobei die Rate an Pneumonien bei ASA 3 tendentiell erhöht war ($H(7)=7,3$; $p=0,401$; Abbildung 38).

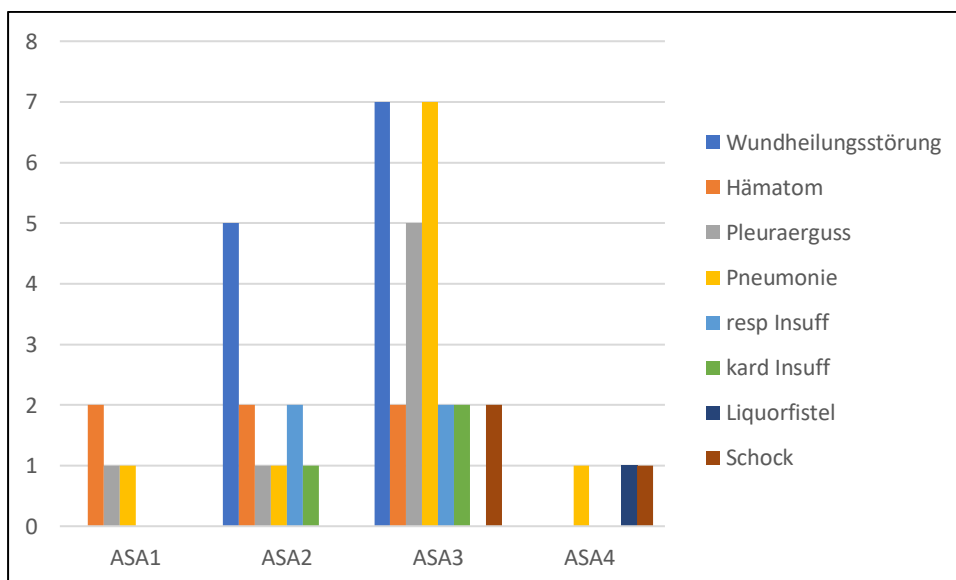


Abbildung 38: Komplikationsarten nach ASA - Score

Bei 113 Patienten (93,4%) war die postoperative Verweildauer bekannt. Die mittlere Gesamtverweildauer aller Patienten lag bei $13,4 \pm 9,7$ Tagen, die kürzeste Verweildauer bei 3 Tagen, die maximale Verweildauer betrug 60 Tage. Bei 79

Patienten (65,3%) war eine Behandlung auf der Normalstation ausreichend. Hier war die mittlere Verweildauer $10,1 \pm 6,1$ Tage. Bei 28,1% der Patienten (n=34) erfolgte zunächst eine Behandlung auf der Intensivstation, bevor sie auf die Normalstation zurückverlegt wurden. Die Verweildauer auf der Intensivstation betrug $3,2 \pm 2$ Tage, die anschließende Verweildauer auf der Normalstation $17,3 \pm 12,5$ Tage. Insgesamt lag die mittlere Gesamtverweildauer dieser Patienten bei $21,1 \pm 12,2$ Tagen. Tabelle 22 zeigt neben der genannten Aufenthaltsdauer aller Patienten die Aufenthaltsdauer nach Stratifizierung in die Patienten mit und ohne Komplikationen.

Die mittlere stationäre Verweildauer der Patienten mit Komplikationen war mit durchschnittlich $20,4 \pm 12,5$ Tagen länger als bei den Patienten ohne Komplikationen mit durchschnittlich $10,2 \pm 5,7$ Tagen. Der Unterschied dieser Gruppen war signifikant ($t(41,8)=-4,7$; $p=0,001$).

Tabelle 22: Aufenthaltsdauer des Gesamtkollektivs (bekannt bei n=113): Unterteilung in Normalstation und Intensivstation. Stratifizierung nach mit/ohne Komplikation

	Gesamtkollektiv (n=113)	Ohne Komplikation (n=77)	Mit Komplikation (n=36)
Gesamtverweildauer (Tage)	$13,4 \pm 9,7$ (n=113)	$10,2 \pm 5,7$ (n=77)	$20,4 \pm 12,5$ (n=36)
Nur auf Normalstation (Tage)	$10,1 \pm 6,1$ (n=79)	$8,6 \pm 4,7$ (n=62)	$15 \pm 7,7$ (n=17)
Auf Normalstation und Intensiv (Tage)	$21,1 \pm 12,2$ (n=34)	$16 \pm 6,5$ (n=15)	$25,2 \pm 14,2$ (n=19)
Intensiv (Tage)	$3,2 \pm 2$ (n=34)	$2,4 \pm 2$ (n=15)	$3,9 \pm 3,3$ (n=19)
Anschließend Normalstation (Tage)	$17,3 \pm 12,5$ (n=34)	$12,9 \pm 6,7$ (n=15)	$20,8 \pm 14,9$ (n=19)

Patienten mit lokalen Komplikationen (Wundheilungsstörungen und Nachblutungen) zeigten einen längeren Gesamtaufenthalt als Patienten mit systemischen Komplikationen (Pneumonie, ARDS, kardiale Insuffizienz oder Schock; Tabelle 23). Im Vergleich der Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit von der aufgetreten Komplikationsart zeigte sich der Unterschied zwischen den Gruppen jedoch nicht signifikant ($H(7)=8,1$; $p=0,321$). Ursächlich für die längere Aufenthaltsdauer bei den Patienten mit lokalen Komplikationen waren die Reoperationen von 11 Patienten (9,0%) mit Wundheilungsstörungen und Nachblutungen. Bei 8 dieser Patienten (6,6%) erfolgte ein Wund-Debridement, bei 3 Patienten mit Nachblutungen (2,5%) musste eine Hämatom-Ausräumung durchgeführt werden.

Tabelle 23: Verweildauer der Patienten mit Komplikationen (bekannt bei n=36) in Tagen: Stratifizierung nach Komplikationsart, Gesamtverweildauer und Verweildauer auf Normal- und Intensivstation.

Komplikationsart	Gesamtverweildauer (Tage)	Normalstation (Tage)	Intensivstation (Tage)
Wundheilungsstörung	19,5 ± 0	27,5 ± 16,1	1,8 ± 3,3
Nachblutung	19,3 ± 12,8	17,5 ± 11,6	1,8 ± 2,6
Pleuraerguss/Pneumothorax	6,9 ± 4,6	11,3 ± 5,1	0,9 ± 1,4
Pneumonie	12,9 ± 9,0	20,5 ± 10,3	3,4 ± 3,9
ARDS	9,3 ± 5,5	7,3 ± 2,9	6 ± 0
Kardiale Insuffizienz	13,3 ± 3,5	8,7 ± 0,6	6 ± 0
Liquorfistel	24 ± 0	24 ± 0	0
Hypovolämischer Schock	11,3 ± 7,5	9,3 ± 7,1	5 ± 3,6

Der BMI zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Komplikationsrate ($\chi^2(2)=1,67$; $p=0,435$).

Zusammenfassend zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Resektionsart und der Komplikationsrate. Das Resektionsvolumen und die Anzahl an resezierten Rippen sowie der ASA-Score konnten als signifikante Risikofaktoren identifiziert werden. Die Verweildauer bei Patienten mit Komplikationen war signifikant länger. In Tabelle 24 sind die Ergebnisse tabellarisch aufgelistet.

Tabelle 24: Analyse von perioperativen Risikofaktoren

Variablen	n	p Wert mit Teststatistik
Resektionsart	121	p=0,043 $\chi^2(2)=6,27$
Vollwandresektion	83	
Weichteilresektion	31	
Endothorakale Resektion	7	
Rekonstruktionsart	121	p=0,236 $\chi^2(3)=4,25$
Direkt-/Faszien-/Muskelnahrt	49	
Alloplastische± Muskellappenplastik	38	
Muskellappenplastik	26	
Hautnaht	8	
Simultane Lungenresektion	119	p=0,094 $\chi^2(1)=2,81$
Ohne Lungenresektion	89	
Mit Lungenresektion	30	

Voroperationen am Thorax	121	
Ja	47	p=0,579
Nein	74	$\chi^2(1)=0,308$
BMI	105	
Normalgewicht	43	p=0,435
Übergewicht	42	$\chi^2(2)=1,67$
Adipositas	20	
ASA – Score	116	
ASA 1	16	p=0,005
ASA 2	55	U=1006,5, Z=-2,8
ASA 3	44	
ASA 4	1	
Resektionsvolumen (cm ³)	119	
Ohne Komplikation: 424,4 ± 765,3	82	p=0,046
Mit Komplikation: 814,3 ± 1038,8	37	t(54)=-2,29
Resezierte Rippen (Anzahl)	121	
Ohne Komplikation: 1,4 ± 1,6	84	p=0,004
Mit Komplikation: 2,4 ± 1,7	37	t(68)=-3,0
Blutverlust (ml)	94	
Ohne Komplikation: 495,33 ± 820,9	60	p=0,112
Mit Komplikation: 802,9 ± 924,6	34	t(62)=-1,6
Verweildauer (Tage)	113	
Ohne Komplikation: 10,2 ± 5,7	77	p=0,001
Mit Komplikation 20,4 ± 12,5	36	t(41,8)=-4,7
Komplikationsart - Verweildauer		p=0,321
		H(7)=8,1
Komplikationsart - ASA Score		p=0,401
		H(7)=7,3

In Zusammenschau der Ergebnisse ergab sich ein erhöhtes Komplikationsrisiko für Eingriffe mit großem chirurgischem Trauma. Vollwandresektionen mit Resektion mehrerer Rippen und damit großen Resektatvolumina und großen Defekten an der Brustwand waren demnach am komplikationsträchtigen. Dennoch bewegte sich die Komplikationsrate und -schwere auch in dieser Gruppe durchaus in einem vertretbaren Bereich.

5 Diskussion

Brustwandtumoren sind selten und stellen eine histologisch sehr heterogene Gruppe dar (12, 13). Studien dazu sind daher nur limitiert verfügbar, die Patientenzahl ist häufig sehr klein und in der Literatur untersuchte Kollektive variieren sehr stark. Vergleiche zwischen den Studien sind somit nur begrenzt möglich und sinnvoll. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Untersuchung des Tumorkollektivs nach Unterteilung in die histologischen Untergruppen, im Besonderen der Metastasen und Sarkome. Daneben wurden Prognosefaktoren für das Gesamt- und progressionsfreie Überleben untersucht sowie Risikofaktoren für perioperative Komplikationen ermittelt. Somit soll eine bessere Risikoabschätzung in Abhängigkeit von der Tumorart möglich sein.

5.1 Methodik

Die Erhebung der Daten in der vorliegenden Untersuchung erfolgte retrospektiv. Somit konnte eine im Vergleich zu anderen Studien große Fallzahl mit 121 Patienten untersucht werden. Die Fallzahl in der Literatur liegt meist bei unter 100 Patienten (13, 15, 78). Die vorliegende Studie ermöglichte einerseits einen Vergleich innerhalb derselben histologischen Gruppe, andererseits konnte eine Stratifizierung gemäß Krankheitsstadium in primäre Sarkome und Sarkomrezidive, bzw. solitäre oder multiple Metastasen erfolgen, sodass Prognosefaktoren differenzierter analysiert werden konnten. Durch den retrospektiven Ansatz kann ein gewisser Selektionsbias jedoch nicht ganz ausgeschlossen werden, da letztlich nur operable Patienten betrachtet wurden. So war beispielsweise in der Gruppe der Patienten mit Sarkomrezidiven das Outcome besser als aus klinischen Erfahrungen erwartet. Patienten mit fortgeschrittenerem Erkrankungsstadium, bei denen eine Resektion nicht mehr möglich war, wurden hier nicht berücksichtigt. Dennoch ist es richtig den Fokus auf die selektierten operablen Patienten zu legen und die für diese Gruppe relevanten Prognosefaktoren zu identifizieren und zu schärfen.

Die Unterteilung des Gesamtkollektivs in die Untergruppen hatte trotz relativ großer Patientenzahl einige Limitationen. Eine statistisch signifikante Aussage war in den Untergruppen, durch die geringere Patientenzahl, erschwert möglich.

5.2 Überlebensraten

Im Vergleich der Überlebenszeiten von benignen Tumoren, Sarkomen, anderen malignen Tumoren und Metastasen zeigte sich ein eindeutiger Überlebensvorteil der

Patienten mit benignen Tumoren, deren Überlebensrate bei 100% lag. Zudem zeigte sich ein signifikant besseres Überleben der Patienten mit Sarkomen im Vergleich zu den Patienten mit Metastasen an der Brustwand.

Schon King et al. wiesen 1986 in einer retrospektiven Studie mit 90 Patienten nach Resektion von Brustwandtumoren auf den Überlebensvorteil von benignen Tumoren hin, da diese verdrängend und ohne Metastasierung wachsen und somit in der Regel komplett reseziert werden können (13). Bongiolatti et al. führten eine der vorliegenden Untersuchung ähnliche Studie an 36 Patienten durch. Hier wurden Patienten mit malignen Tumoren (Chondrosarkome, Osteosarkome, Ewingsarkome, NOS) und Metastasen an der Brustwand untersucht. Dabei wurden perioperative Komplikationen und das Gesamtüberleben analysiert. Die 5-Jahres-Überlebensrate in der Gruppe der primären Tumoren lag bei 79% mit der günstigsten Prognose bei den Chondrosarkomen. Kein Patient mit Metastasen überlebte 5 Jahre nach Diagnosestellung. Das Überleben der Patienten mit primären Tumoren war somit signifikant länger als bei den Patienten mit Metastasen ($p=0,01$). Der Grund für die schlechte Prognose bei Metastasen wurde durch das fortgeschrittene Erkrankungsstadium mit systemischer Manifestation der Tumorerkrankung erklärt (73).

Die vergleichsweise gute Prognose von Chondrosarkomen konnte auch in der vorliegenden Studie im Vergleich der Überlebensraten der einzelnen Sarkomarten verdeutlicht werden, wobei ein signifikanter Vorteil nur gegenüber den sonstigen Sarkomen bestand. Kachroo et al. verglichen die Überlebenszeiten von 51 Patienten mit verschiedenen Sarkomen an der Brustwand nach Resektion. Hier war der Überlebensvorteil der Patienten mit Chondrosarkomen signifikant (22). McAfee et al. untersuchten 96 Patienten mit Chondrosarkom an der Brustwand und sahen deren Tumorbilologie als Grund für die gute Prognose: Diese sind in der Regel gut differenziert und wachsen langsam mit lokaler Invasion. Sie zeigen zudem nur eine geringe Metastasierungstendenz (20).

In der vorliegenden Arbeit war in der Gruppe der Patienten mit Metastasen an der Brustwand die Prognose bei Schilddrüsenkarzinomen und Mammakarzinomen als zu Grunde liegende Primärtumoren signifikant besser als bei den Patienten mit Brustwandmetastasen von Sarkomen als Primärtumoren. Die Überlebensraten der Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen lag bei 50%, der Mammakarzinome bei 53,8% und der Sarkome bei 6,7%. Vergleichsstudien zu Patienten mit Metastasen an der

Brustwand, die hinsichtlich der zu Grunde liegenden Entitäten differenzieren, finden sich nicht. Dennoch haben auch im Vergleich der Überlebensraten von Patienten mit Mammakarzinomen, Schilddrüsenkarzinomen und Sarkomen außerhalb der Brustwand die Patienten mit Sarkomen die schlechteste Prognose (79).

Die Prognose von Patienten mit Mammakarzinomen konnte durch Früherkennungsverfahren und multimodale Therapieansätze zunehmend verbessert werden, sodass die 5-Jahres-Überlebensrate bei 77-88% liegt (79). Die Prognose der Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen ist vom histologischen Typ abhängig, sodass die 10-Jahres-Überlebensrate von 25-50% beim medullären Schilddrüsenkarzinom über 50-95% beim follikulären Schilddrüsenkarzinom bis 90-99% beim papillären Schilddrüsenkarzinom reicht (80). Auch die Prognose von Sarkomen variiert, wie bereits beschrieben, nach histologischem Subtyp, die 2-Jahres-Überlebensrate bei Sarkomen liegt jedoch im Schnitt bei 41% (29, 33, 60, 61, 71). Der Grund für die schlechteren Überlebensraten in der vorliegenden Studie liegt an den metastasierten Tumoren des untersuchten Kollektivs, während die genannten Studien nicht zwischen metastasierten und nicht metastasierten Tumoren unterscheiden.

5.3 Tumorlokalisation

Durch die Zuordnung der Tumorlokalisationen zu definierten anatomischen Bereichen, welche sich an Sternum, Wirbelsäule, Axillarlينien und Rippen orientieren, sollten mögliche Zusammenhänge zwischen Lokalisation und Prognose erkennbar werden. In der vorliegenden Studie wurde erstmals eine genaue Unterteilung in einzelne Areale vorgenommen, die sich an definierten anatomischen Bereichen orientieren und sowohl eine Unterscheidung von ventral nach dorsal, als auch eine Unterscheidung von kranial nach kaudal erlaubten. So konnten zehn Areale definiert werden. Tatsächlich zeigte sich neben den ventral und dorsal gelegenen Arealen auch eine Häufung von Tumoren in den kaudalen Arealen: Die Hälfte aller Brustwandtumoren (48,6%) fand sich unterhalb der 6. Rippe. Eine signifikante Häufung konnte jedoch nicht gezeigt werden. In der Studie von Azoury et al. wurden 81 Patienten nach Resektionen von Brustwandtumoren eingeschlossen und die Tumorlokalisation an der Brustwand untersucht. Dabei wurde die Brustwand in drei Regionen eingeteilt: ventral, ventrolateral und dorsolateral. Die Tumorfrequenzen nahmen von ventral (42,0%) über ventrolateral (38,3%) nach dorsolateral (19,8%) ab. Es bleibt jedoch unklar, an welchen anatomischen Strukturen sich diese Einteilung orientierte, zudem erfolgte

keine Einteilung der Häufigkeit in kraniale und kaudale Bereiche (68). Weyant et al. untersuchten perioperative Risikofaktoren nach Brustwandresektionen bei 262 Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten. Die Zuordnung der Tumorlokalisation erfolgte hier zu drei Bereichen analog der hier vorgestellten Zuordnung. Es wurde ein ventraler Bereich, zwischen Sternum und vorderer Axillarlinie gelegen, von einem lateralen Bereich, zwischen vorderer und hinterer Axillarlinie gelegen, von einem dorsalen Bereich, zwischen hinterer Axillarlinie und Wirbelsäule gelegen, unterschieden. Die Ergebnisse waren ähnlich: Der ventrale Bereich war auch hier mit 40,8% leicht häufiger betroffen als der dorsale Bereich (34,7%) (67). Ein Überlebensvorteil für Patienten mit einem Tumor in einem bestimmten Areal wurde bei Weyant et al. und Azoury et al. ausgeschlossen (67, 68). Der in der vorliegenden Studie ermittelte tendenzielle Vorteil für Patienten mit Tumoren im oberen Thoraxdrittel kann auf Grund der kleinen Gruppengröße nicht abschliessend bewertet werden. Allerdings zeigen unsere Ergebnisse, dass die vorliegende Einteilung eine Grundlage für zukünftige Studien mit noch größeren Patientenzahlen bieten kann.

5.4 Prognosefaktoren bei Brustwandsarkomen

Patienten mit primären Sarkomen zeigten ein tendenziell besseres Überleben im Vergleich zu Patienten mit Sarkomrezidiven. Bei den Patienten mit primären Sarkomen war der Anteil an im Verlauf aufgetretenen Rezidiven halb so hoch wie bei den Patienten, die bereits ein Sarkomrezidiv hatten und erneut rezidierten (14,3% vs. 28,6%). Die Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs war bei den primären Sarkomen deutlich länger. Es konnte zudem gezeigt werden, dass die Überlebensprognose bei einem früh aufgetretenen Rezidiv (Cut-off 6 bzw. 12 Monate) signifikant sank. Die beste Überlebensprognose hatten erwartungsgemäß Patienten mit Primärtumoren, die im Verlauf kein Rezidiv oder keine Metastasen entwickelten. Auch in der von Wouters et al. durchgeführten retrospektiven Studie zum Outcome nach Sarkomresektionen an der Brustwand erfolgte eine Stratifizierung der Sarkome in 83 primäre Sarkome und 44 Sarkomrezidive. Die Ergebnisse waren ähnlich: Sowohl die 5-Jahres-Überlebensrate (63% vs. 50%) als auch das progressionsfreie Überleben (36 Monate vs. 18 Monate) waren bei den Patienten mit Primärtumoren besser (23). Zudem war auch hier die Zweitrezidivrate bei den Patienten mit Sarkomrezidiven höher. Allerdings wurde diese im Zusammenhang mit dem Resektionsstatus untersucht. Nach R0-Resektionen war der Anteil an Rezidiven bei den primären

Sarkomen halb so groß wie bei den Sarkomrezidiven (24% vs. 48%). Nach einer unvollständigen R1/2-Resektion ergab sich ein Anstieg der Rezidivrate auf 94% bei den Sarkomrezidiven und auf 63% bei den primären Sarkomen. Der Überlebensvorteil der Patienten mit primären Sarkomen wird von den Autoren durch die Tumorbiologie und die Folgen der Erstbehandlung erklärt. Bei Sarkomrezidiven ist der Tumor weiter fortgeschritten, Resektionen sind aufgrund von Fibrosen und mikroskopischen Ausläufern erschwert (23). Auch bei Walsh et al. wurden primäre Sarkome (n=40) und Sarkomrezidive (n=11) in eine retrospektive Studie eingeschlossen. In dieser wurden Prognosefaktoren analysiert. Allerdings bezog sich die Analyse nur auf das Gesamtkollektiv, ohne weitere Stratifizierung in Primärtumoren und Rezidive. Patienten, deren Sarkom R0 reseziert werden konnte, hatten signifikant bessere Überlebenszeiten als Patienten mit Tumorrest (R1/2; $p=0,02$). Der Unterschied war in Bezug auf das progressionsfreie Überleben als Trend darstellbar ($p=0,10$) (81). Shewale et al. untersuchten den Einfluss des Resektionsstatus auf die Überlebensrate bei primären Sarkomen und konnten diesen als unabhängigen Prognosefaktor identifizieren (R0 vs. R1/2; $p=0,003$) (25). Bei Kachroo et al. zeigte sich eine bessere 5-Jahres-Überlebensrate nach R0-Resektion (63%) im Vergleich zu 25% bei R1/2-Resektion. Der Zusammenhang zwischen Resektionsstatus und Überleben war jedoch nicht signifikant, was die Autoren mit der sehr kleinen Rate an R1/2-Resektionen (n=4) im Vergleich zu R0-Resektionen (n=41) erklärten (22). Auch in der retrospektiven Studie von Pfannschmidt et al. war der Resektionsstatus kein signifikanter Prognosefaktor. Dennoch konnte der positive Einfluss einer tumorfreien Resektion (R0) auf das Überleben und die progressionsfreie Zeit dargestellt werden: Nur 17,6% der Patienten nach R0-Resektion hatte ein Rezidiv, während es bei 75% der Patienten mit R1/2-Resektion zum Rezidiv kam. Somit konnte eine bessere 2-Jahres-Überlebensrate von 73,0% (R0) im Vergleich zu 33,3% (R1/2) erreicht werden (39). Die Ergebnisse dieser Studien stimmen mit den vorliegenden Untersuchungsergebnissen überein, welche den Resektionsstatus als unabhängigen Prognosefaktor zeigten. Sowohl das Gesamtüberleben als auch das progressionsfreie Überleben war nach R0-Resektion signifikant besser als nach R1/2-Resektion. Nach Stratifizierung in primäre Sarkome und Sarkomrezidive konnte der Vorteil einer R0-Resektion nur noch als Trend reproduziert werden. Entgegen den Erwartungen war in der Gruppe der Patienten mit Sarkomrezidiven der Trend des Vorteils einer R0-Resektion stärker als in der Gruppe der Patienten mit primären Sarkomen. Wie bereits

erwähnt wäre bei den Sarkomrezidiven aufgrund der hohen Rezidivneigung, unter anderem durch die erschwerte Resektion bei voroperiertem und vernarbtem Gewebe, nur eine geringe Verbesserung des Überlebens zu erwarten gewesen (23). Das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung lässt sich damit erklären, dass fast die Hälfte der Rezidivpatienten (n=4, 44,4%) R0 reseziert werden konnte. Diese Patienten haben dann auch alle den Beobachtungszeitraum überlebt. Zudem handelte es sich bei den Tumoren in 75% um low grade differenzierte Tumoren, die wie in Abbildung 21B dargestellt, erst spät ein erneutes Rezidiv entwickelten. Das Ergebnis ist somit im Zusammenhang mit der kleinen Gruppengröße und mit einer guten Selektion von zur OP geeigneten Patienten (Tumordifferenzierung) zu sehen. Auch in der Studie von Wouters et al. wurden die Untersuchungsergebnisse in der Gruppe der Patienten mit Sarkomrezidiven unter Berücksichtigung einer Selektion interpretiert: In die Studie wurden nur Patienten mit Rezidiven eingeschlossen, die nicht metastasiert waren und deren Resektion eine Verbesserung des Überlebens versprach. Nicht operable und bereits metastasierte Patienten wurden in der Studie nicht berücksichtigt, sodass die ermittelten Überlebens- und progressionsfreien Zeiten nicht auf die Gesamtgruppe der Rezidive übertragbar sind (23, 82). Dennoch hat die vorliegende Untersuchung gezeigt, dass nicht nur das Gesamtkollektiv der Sarkompatienten von einer R0-Resektion profitiert. Auch bei Patienten mit lokal begrenzten und low grade differenzierten Sarkomrezidiven sollte eine R0-Resektion angestrebt werden. Somit können wir daraus folgern, dass es bei einer kritischen Patientenselektion auch im Rezidivfall sinnvoll ist eine radikale Brustwandresektion durchzuführen. Davon getrennt zu betrachten sind Patienten, die aus palliativen Gesichtspunkten reseziert werden müssen (z. B ulzerierende Tumoren).

Neben dem Resektionsstatus wurden unterschiedliche Cut-off Werte für den tumorfreien Resektionsrand festgelegt und deren Einfluss auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben untersucht. Dabei wurden bereits für Werte von 1mm Unterschiede gezeigt. Die Überlebenszeiten der 72,7% an Patienten, deren Sarkom mit einem Resektionsabstand von $> 1\text{mm}$ und R0 reseziert wurde, waren doppelt so lange wie die Überlebenszeiten der Patienten, bei denen der Resektionsabstand $\leq 1\text{mm}$ war. Auch die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer Metastase war bei den Patienten, deren Tumoren mit Resektionsabständen $> 1\text{mm}$ reseziert wurden, doppelt so lange. Der Resektionsabstand darf nicht mit dem Sicherheitsabstand gleichgesetzt werden. Während der Resektionsabstand die Breite des histologisch

tumorfreen Saumes angibt, welcher sich zwischen der Schnittfläche und dem Tumor befindet, handelt es sich beim Sicherheitsabstand um den Bereich um den Tumor, den der Chirurg bei der Resektion einhält, da er diesen für makroskopisch tumorfrei hält. In der Praxis kann es somit auch bei einem scheinbar großen Sicherheitsabstand einen kleinen Resektionsabstand geben, da sich mikroskopische Ausläufer zeigen, die nah bis an die Schnittfläche heranreichen. In der vorliegenden Untersuchung konnte zwar gezeigt werden, dass der Resektionsabstand nur 1mm breit sein muss, um signifikante Vorteile zu erzielen, es sollte daraus aber nicht geschlossen werden, dass der makroskopische Sicherheitsabstand nur wenige Millimeter groß sein muss. Dies verdeutlicht, dass es wichtig ist den makroskopischen Sicherheitsabstand einzuhalten, da der tatsächliche Abstand zum Tumor intraoperativ stark unterschätzt werden kann. Es zeigt aber gleichzeitig auch, dass eine kurative Resektion selbst dann möglich ist, wenn der Sicherheitsabstand aufgrund von anatomischen Verhältnissen nicht eingehalten werden kann und als tumorfreier Resektionsabstand nur 1mm erreicht wird. Dies sollte bei der Indikationsstellung auch bei anatomisch ungünstig gelegenen Tumoren mitberücksichtigt werden, insbesondere dann, wenn andere Therapiemöglichkeiten limitiert zur Verfügung stehen oder nur wenig effizient sind. Die Größe des Sicherheitsabstandes wurde erstmals in der bereits diskutierten retrospektiven Studie von King et al. zwischen 1955 und 1975 analysiert. 90 Patienten mit Resektionen aufgrund von primären Brustwandtumoren waren eingeschlossen worden. Bei 49 Patienten mit malignen Tumoren wurde ein Sicherheitsabstand von 2cm gemessen, bei 22 Patienten war ein Sicherheitsabstand von 4cm erreicht worden. Es wurden zwei Gruppen gebildet und bezüglich der Rezidiv- und Überlebensraten verglichen. Im Vergleich der Rezidivraten zeigte sich ein annähernd signifikanter Vorteil von Resektionsabständen > 4cm im Vergleich zu 2cm (Rezidivfreiheit 29% vs. 56%, $p=0,06$). Im Vergleich der Überlebensraten war dieser Trend weniger stark ausgeprägt. King et al. schlossen daraus, dass bei malignen Tumoren aufgrund des aggressiven Wachstumsverhaltens mit Infiltration des peritumoralen Gewebes ein Abstand von mindestens 4cm nötig ist (13). In einer retrospektiven Studie von Tsukushi et al. wurden die Prognosefaktoren von Patienten nach der Resektion von Weichteilsarkomen an der Brustwand ermittelt. Dabei erfolgte die Tumorresektion bei allen Patienten unter Einhaltung eines makroskopischen Sicherheitsabstandes von 3cm. In der nachfolgenden mikroskopischen Untersuchung der Resektionsränder zeigte sich, dass zu 86,3% eine vollständige Tumorresektion erfolgt war, während in

13,6% die Tumorzellen an die Schnitttränder heranreichten. Patienten mit tumorfreien Schnittträndern überlebten tendenziell länger als Patienten mit Resttumor ($p=0,45$) (29). Dies verdeutlicht die bereits erwähnte These, dass bei der Tumorsektion zwar ein großer makroskopischer Sicherheitsabstand angestrebt werden sollte, höheren Stellenwert hat jedoch die mikroskopische Tumorfreiheit, welche auch bei sehr kleinen Resektionsrändern erreicht werden kann. Natürlich muss sich der Operateur dennoch an einem Sicherheitsabstand orientieren, da die mikroskopische Tumorfreiheit erst in der postoperativ durchgeführten Histologie eindeutig gezeigt werden kann.

Das Tumolvolumen war in der vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Prognosefaktor, weder für das Gesamt- noch für das progressionsfreie Überleben. Es zeigte sich aber ein Trend, dass kleinere Tumorumfänge Vorteile für die Überlebens- und Progressionsrate bringen. Dieses Ergebnis konnte auch nach Stratifizierung in primäre Sarkome und Sarkomrezidive reproduziert werden. Der direkte Vergleich des vorliegenden Kollektivs mit der Literatur hinsichtlich dieses Parameters ist nicht möglich, da in den einzelnen Studien verschiedene Tumorumfänge verglichen wurden. Dennoch konnte auch in den anderen Untersuchungen, unabhängig von den individuell definierten Cut-off Werten, ein positiver Überlebenstrend für Patienten mit kleineren Tumorumfängen dargestellt werden. Kachroo et al. verglichen die Tumorumfänge ($< 200\text{cm}^3$ vs. $> 200\text{cm}^3$) von 51 Patienten mit Sarkomen an der Brustwand und fanden ein signifikant besseres Gesamtüberleben für die Patienten mit kleinen Tumorumfängen $< 200\text{cm}^3$ (22). Gross et al., Shewale et al. und Tsukushi et al. benutzten den maximalen Tumordurchmesser als Surrogatparameter (25, 29, 33). Shewale et al. analysierten Prognosefaktoren für das Langzeitüberleben von 121 Patienten nach Resektion von primären Brustwandsarkomen. Im Vergleich der Patientengruppen mit Tumordurchmessern von $< 7,35\text{cm}$ vs. $> 7,35\text{cm}$ konnte in der univariaten Analyse ein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten mit Tumordurchmessern von $< 7,35\text{cm}$ gezeigt werden ($p=0,001$), wobei der Vorteil in der multivariaten Analyse nicht reproduziert werden konnte (25). Bei Gross et al. waren die Rezidiv- und Überlebensraten von den 17 Patienten, deren resezierte Sarkome einen Durchmesser von $< 5\text{cm}$ hatten, signifikant höher als bei den 31 Patienten mit Sarkomen von $> 5\text{cm}$ Durchmesser (OS: $p=0,02$, DFS: $p=0,05$) (33). Auch Tsukushi et al. definierten einen Cut-off Wert von 5cm Tumordurchmesser. Hier zeigte sich der Überlebensvorteil der Patienten mit kleinen Tumorumfängen als Trend ($p=0,51$) (29).

Von den 31 Sarkompatienten mit bekanntem Grading war der Tumor bei 64,5% gut differenziert (G1/2) und bei 35,5% schlecht differenziert (G3). Es stellte sich im Vergleich der Überlebensraten ein deutlicher Vorteil der Patienten mit gut differenzierten Tumoren dar. Diese Patienten überlebten fast doppelt so lange im Vergleich zu Patienten mit gering differenzierten Sarkomen. Der Zusammenhang war in der univariaten Analyse signifikant und wurde in der Multivarianzanalyse als unabhängiger Faktor bestätigt. Auch im Vergleich der progressionsfreien Zeit konnte ein signifikanter Vorteil für die Patienten mit gut differenzierten Sarkomen in der univariaten Analyse gezeigt werden. Bei Patienten mit gut differenzierten Sarkomen war der Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer Fernmetastase fast doppelt so lange wie bei schlecht differenzierten Sarkomen. Der Grund für den Überlebensvorteil von Patienten mit gut differenzierten Tumoren liegt in der Tumorbiologie. Schlecht differenzierte Tumoren wachsen schneller und haben eine frühere Metastasierungstendenz als gut differenzierte Tumoren. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit der Tumorausbreitung, wobei die Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion sinkt. Die Gefahr eines Rezidivs wird somit größer (25). Viele Studien stimmen in der Identifizierung des Gradings als wichtigem Prognosefaktor für das Gesamt- und progressionsfreie Überleben überein. Kachroo et al. zeigten in einer retrospektiven Analyse sowohl im Gesamtüberleben ($p=0,04$) als auch im progressionsfreien Überleben ($p=0,03$) einen signifikanten Vorteil der low grade Sarkome im Vergleich zu den high grade Sarkomen (22). Bei Mc Millan et al. waren 192 Patienten mit primären Sarkomen untersucht worden, wovon 57% high grade Tumoren hatten. Das Grading war in der Multivarianzanalyse der einzige signifikante Prognosefaktor in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (71). Auch Gross et al., Gordon et al., Tsukushi et al. und Park et al. konnten in retrospektiven Studien einen signifikanten Vorteil in Bezug auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben bei den Patienten mit low grade Tumoren im Vergleich zu den Patienten mit high grade Tumoren zeigen (29, 33, 83, 84). Nach Stratifizierung in primäre Sarkome und Sarkomrezidive war der Zusammenhang in der vorliegenden Untersuchung nur bei den primären Sarkomen nachweisbar. Dies liegt vermutlich am kleinen Kollektiv der Sarkomrezidive.

Im Vergleich der Geschlechter konnte ein tendenzieller Überlebensvorteil für Männer gezeigt werden. Obwohl der Anteil an Rezidiven bei den Frauen höher war, sind diese vermutlich nicht für die kürzeren Überlebenszeiten ursächlich, da der

Überlebensvorteil der Männer auch in der Gruppe der Primärtumoren gezeigt werden konnte. Der Grund liegt somit am ehesten im deutlich höheren Anteil an gut differenzierten Tumoren bei den Männern (64,7%) im Vergleich zu den Frauen (41,7%). In der Literatur gibt es keine Studie, die das Geschlecht als unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben oder die progressionsfreie Zeit bei Patienten mit Sarkomen identifiziert. Somit ist die Beobachtung hier vermutlich auf die angetroffene Verteilung im Kollektiv zurückzuführen.

Patienten mit Übergewicht hatten in der univariaten Analyse signifikant bessere Überlebenschancen als Patienten mit Normalgewicht. In der Multivarianzanalyse konnte das Übergewicht als unabhängiger Prognosefaktor für die Überlebensrate aber nicht bestätigt werden. Der Grund für die besseren Überlebenszeiten bei höherem BMI liegt vermutlich an der deutlich höheren Rate an schlecht differenzierten Tumoren bei den Patienten mit Normalgewicht (42,1%) im Vergleich zu den Patienten mit Übergewicht (18,2%). Auch ein Zusammenhang mit der perioperativen Morbidität ist eher unwahrscheinlich, da der Abfall der Kaplan Meier Kurve erst nach über 3 Monaten beobachtet wurde. Ein signifikanter Einfluss des BMIs auf die Tumorbilogie, das Überleben und die Progression ist bislang in der Literatur nicht beschrieben.

5.5 Prognosefaktoren bei Metastasen an der Brustwand

In der vorliegenden Studie wurden auch Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben von Patienten mit Metastasen an der Brustwand untersucht. Ein direkter Vergleich zu anderen Studien ist nur begrenzt sinnvoll und möglich, da die Studienlage dazu äußerst limitiert ist und die untersuchten Gruppen aufgrund der verschiedenen Primärtumoren sehr heterogen sind. In der vorliegenden Untersuchung erfolgte zunächst eine Unterscheidung in solitäre und multiple Brustwandmetastasen. Bei den solitären Metastasen handelte es sich um die einzige Metastase im Körper. Es konnte ein signifikanter Überlebensvorteil von Patienten mit einer solitären im Vergleich zu multiplen Brustwandmetastasen gezeigt werden ($p=0,028$), was vermutlich durch die formal bestehende Tumorfreiheit nach der Resektion erklärbar ist. Auch die insgesamt geringere Tumorlast kann hierzu beitragen. Zudem kann bei Patienten mit einer einzigen Metastase häufig von einem früheren, weniger disseminierten Erkrankungsstadium im Vergleich zu Patienten mit multiplen Metastasen ausgegangen werden. Möglicherweise liegt dann eine insgesamt weniger aggressive Dynamik der Grunderkrankung vor. Tatsächlich war die

progressionsfreie Zeit bis zum Auftreten von neuen Metastasen bei Patienten mit multiplen Metastasen signifikant kürzer ($p=0,002$). Daher wurde auch untersucht, ob die progressionsfreie Zeit Einfluss auf das Überleben hat. Bei 28,9% ($n=13$) der Patienten mit Metastasen hatte sich im Verlauf eine weitere Metastase entwickelt. Dabei zeigte sich ein signifikant besseres Überleben für die Patienten mit längerer progressionsfreier Zeit (Cut-off 6 und 12 Monate). Chagpar et al. berichten in einer retrospektiven Studie über 155 Patienten, die nach Mastektomie aufgrund eines Mammakarzinoms, ein Lokalrezidiv an der Brustwand oder eine Brustwandmetastase entwickelten. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine längere progressionsfreie Zeit (> 24 Monate) ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu einer progressionsfreien Zeit < 24 Monaten brachte ($p=0,001$). Den Grund sahen die Autoren zum einen in der Tumorbilogie des Primärtumors, welcher bei den Patienten mit früheren Metastasen aggressiver war. Zum anderen in verbliebenem Resttumor nach der primären Resektion, entweder lokal durch unvollständige Resektion oder weil die Erkrankung schon weiter fortgeschritten und disseminiert war (85). Pfannschmidt et al. fanden eine kurze progressionsfreie Zeit von < 24 Monaten als signifikanten Prognosefaktor für Patienten mit Brustwandmetastasen. Das Intervall bis zum Auftreten von weiteren Metastasen sowie das Krankheitsstadium des Primärtumors hatten Einfluss auf das Überleben dieser Patienten (31).

Frauen hatten in der vorliegenden Untersuchung einen tendenziellen Überlebensvorteil gegenüber Männern. Ein ursächlicher Faktor ist möglicherweise der höhere Anteil an solitären Metastasen mit 62,5% (Männer: 47,6%). Ein weiterer Grund für den Überlebensvorteil bei Frauen war die Entität der Primärtumoren. Fast die Hälfte der Primärtumoren waren Mammakarzinome, welche in unserer Studie die zweitlängste Überlebenszeit zeigten.

Der Resektionsstatus war weder für das Gesamtüberleben, noch für das progressionsfreie Überleben ein signifikanter Prognosefaktor für Patienten mit Brustwandmetastasen. Es konnte lediglich ein tendenzieller Überlebensvorteil ($p=0,198$) nach R0-Resektion bei Patienten mit einer solitären Metastase gezeigt werden. Dies spricht auch für die bereits erwähnte These, dass durch die R0-Resektion einer solitären Metastase bei einigen Patienten tatsächlich Tumorfreiheit zu erreichen ist. Generell hat der Resektionsstatus aber einen geringeren Einfluss auf das Überleben im Vergleich zu primären Sarkomen, da es sich meist um fortgeschrittene, systemische Erkrankungsstadien bei Patienten mit Metastasen

handelt. Der lokale Effekt wird somit durch die systemische Progression der Erkrankung aufgehoben. Auch in der Literatur gibt es keinen sicheren Nachweis, der den Vorteil einer R0-Resektion bei Brustwandmetastasen belegen würde. In der retrospektiven Studie von Dudek et al. wurde bei zehn Patienten eine Brustwandmetastase reseziert. Die Patienten, bei denen keine tumorfreie Resektion möglich war (R1/2) hatten hier sogar bessere Überlebenszeiten als Patienten nach R0-Resektion. Die Ursache für dieses Ergebnis sahen auch hier die Autoren im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium der Patienten: der Progress war unabhängig vom lokalen Resektionsstatus. Dennoch könne man aufgrund der kleinen Fallzahl in ihrer Studie und der sehr heterogenen Gruppe an Primärtumoren bei Brustwandmetastasen nicht schlussfolgern, dass der Resektionsstatus keine Relevanz habe (30). Auch Ahmad et al. konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen R0- und R1/2-Resektionen hinsichtlich Gesamtüberleben ($p=0,88$) und progressionsfreier Zeit ($p=0,61$) zeigen, was auch hier auf die Systemerkrankung zurückgeführt wurde (76). In der vorliegenden Untersuchung wurde weiter der Einfluss des Resektionsrandes analysiert. Dieser hatte weder auf das Gesamtüberleben noch auf das progressionsfreie Überleben einen Einfluss. In der Literatur findet sich nur bei Pairolero et al. eine Aussage zur Größe des Resektionsrandes, welcher bei Metastasen kleiner als bei primären high grade Tumoren ausfallen könne, da die R0-Resektion der Metastasen bei disseminierter Erkrankung nicht im Vordergrund stehe. Oft sei nur die Tumorreduktion oder die Schmerzreduktion das Ziel der Resektion (78). Das Ergebnis des Vergleichs der Resektionsabstände in der vorliegenden Studie muss wie das Ergebnis im Vergleich des Resektionsstatus interpretiert werden. Selbst bei großen Resektionsabständen und R0-Resektion kann es zum Progress der Grunderkrankung kommen.

Insgesamt zeigten die chirurgischen Aspekte (Resektionsstatus, Resektionsrand) nur wenig Einfluss auf das Gesamt- und Progressionsfreie Überleben von Patienten mit Metastasen. Diese wurden bestimmt durch das Krankheitsstadium (solitär vs. multipel) und die Geschwindigkeit des Krankheitsprogresses (progressionsfreie Zeit). Dennoch sollten die chirurgischen Prinzipien einer R0-Resektion grundsätzlich angestrebt werden, da einige Patienten quoad vitam durchaus profitieren (v.a. bei solitären Metastasen). Eine genaue Risikoabwägung von chirurgischen Komplikationen und onkologischem bzw. palliativem Gewinn ist hier unabdingbar.

5.6 Perioperative Risikofaktoren

Die Gesamtkomplikationsrate in der vorliegenden Untersuchung lag bei 30,6%. Respiratorische Komplikationen waren mit 44,7% am häufigsten, sodass die respiratorische Komplikationsrate des Gesamtkollektivs bei 17,4% lag. Respiratorische Komplikationen umfassten Pneumonien, Pleuraergüsse/ Pneumothorax und selten ARDS. Lokale Komplikationen wie Nachblutungen und Wundheilungsstörungen traten mit 37,8% am zweithäufigsten auf. Seltener (17%) kam es zu einer systemischen Komplikation wie zur akuten kardialen Dekompensation, hypovolämischem Schock oder Liquorfistel. Auch in der Literatur waren die respiratorischen Komplikationen am häufigsten (6, 64, 65, 86). In einer retrospektiven Studie von Spicer et al. wurden die Daten von 1096 Patienten nach Brustwandresektionen untersucht. Die Rate an respiratorischen Komplikationen war am höchsten und lag bei 24% (6). Mansour et al. analysierten die Daten von 200 Patienten nach Brustwandresektion, wobei die Daten über einen langen Zeitraum von 25 Jahren (1975-2000) erfasst wurden. Auch hier war die Rate der respiratorischen Komplikationen mit 20% am höchsten (64). Spicer et al. als auch Mansour et al. führten die hohe Rate an respiratorischen Komplikationen auf zwei Gründe zurück. Durch die Resektion von Brustwandgewebe und den damit einhergehenden Brustwanddefekt wird die Atemmechanik beeinträchtigt, sodass längere Beatmungszeiten folgen. Das Risiko hierfür ist insbesondere bei Patienten, die aufgrund einer Instabilität der Brustwand eine paradoxe Atmung entwickeln, hoch. Neben der durch die gestörte Mechanik reduzierten Atemtätigkeit kann die Lungenfunktion durch eine zusätzliche Lungen- (teil-) Resektion eingeschränkt werden. Die Gasaustauschfläche wird dadurch vermindert und das Risiko für eine maschinelle Beatmung steigt (6, 64). Leuzzi et al. führten 2015 eine retrospektive Studie zum funktionellen Outcome von 175 Patienten nach Brustwandresektion aufgrund eines Brustwandtumors durch. Bei 15,4% der Patienten wurde eine Lungenresektion simultan zur Brustwandresektion durchgeführt. Die Komplikationsrate zeigte sich bei diesen Patienten im Vergleich zu den Patienten ohne Lungenresektion signifikant erhöht ($p=0,001$)(65).

Auch bei Spicer et al. war die negative Auswirkung einer Lungenresektion auf die Komplikationsrate signifikant ($p=0,001$), während bei Mansour et al. der Zusammenhang als Trend nachweisbar war ($p=0,059$) (6, 64). In der vorliegenden Studie konnte tendentiell eine erhöhte Komplikationsrate bei simultaner Lungenresektion gesehen werden. Weyant et al. analysierten in einer retrospektiven

Studie mit 262 Patienten Risikofaktoren für die Komplikationsrate nach Brustwandresektionen, welche im Rahmen einer Vollwandresektion erfolgt waren. Neben dem Patientenalter war die simultane Lungenresektion ein signifikanter Risikofaktor. Die Autoren ließen für weitere Studien offen, ob die Vollwandresektion per se Einfluss auf die Komplikationsrate hat (67). In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der Resektionstechnik auf die Komplikationsrate untersucht. Die Rekonstruktionstechnik wurde davon getrennt betrachtet. Das Ziel der separaten Analyse war die Identifikation großer Unterschiede zwischen den einzelnen Verfahren. Dennoch bilden Resektion und Rekonstruktion naturgemäß eine Einheit und müssen abschließend zusammen bewertet werden. Zunächst wurden Vollwandresektionen mit anderen Resektionstechniken verglichen. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Resektionsart und der Komplikationsrate gezeigt werden. Der Großteil an Komplikationen (85,1%) trat nach den Vollwandresektionen auf, wobei es hier zu ganz unterschiedlichen Komplikationen kam. Nach Weichteil- und endothorakalen Resektionen wurde eine Komplikationsrate von 14,9% beobachtet. Als Ursache für die relativ hohe Komplikationsrate nach den Vollwandresektionen kann das Ausmaß des chirurgischen Traumas und die Veränderung der Anatomie der Brustwand gesehen werden, insbesondere durch die Resektion der knöchernen Brustwand. Die Atemmechanik wird gestört und das Komplikationsrisiko, insbesondere für Pneumonien, steigt. Bei den Weichteilresektionen wird nur der oberflächliche Weichteilmantel ohne knöcherne Strukturen reseziert, sodass die Integrität der Atempumpe prinzipiell erhalten bleibt und sich hier ggf. lokale Wundkomplikationen entwickelten. Bei den endothorakalen Resektionen erfolgte die Tumorsektion unter Schonung der Weichteile. Da der Brustkorb hier jedoch eröffnet wurde, traten im Verlauf respiratorische Komplikationen auf, wobei die Wundheilung regelrecht verlief. Somit war bei den Weichteil- und endothorakalen Resektionen nicht nur die Häufigkeit an Komplikationen geringer, sondern auch das Spektrum der aufgetretenen Komplikationsarten kleiner.

Weyant et al. untersuchten neben den Risikofaktoren der Brustwandresektion die Komplikationsrate in Abhängigkeit von der Rekonstruktionstechnik und zeigten eine erhöhte Rate nach dem Einsatz von Fremdmaterial (67). Auch in der vorliegenden Studie traten nach den alloplastischen Rekonstruktionen mit oder ohne Muskellappenplastiken die meisten Komplikationen auf (46,8%), wobei sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Rekonstruktionsart und der

Komplikationsrate zeigte. Die Rekonstruktion ist maßgeblich, um die Stabilität der Brustwand wiederherzustellen und um paradoxe Atembewegungen zu verhindern (47, 48). Dabei hängt die gewählte Rekonstruktionstechnik von der Defektgröße und -lokalisierung ab (46). Hautnähte alleine und Direktnähte durch Muskel- und Fasziennähte wurden in der vorliegenden Studie vor allem zur Deckung von oberflächlichen Defekten nach Weichteilresektionen und zum Verschluss von endothorakalen Zugangswegen angewendet, welche ein eher geringes chirurgisches Trauma verursachten. Alloplastische Rekonstruktionen mit Netzen oder Membranen (mit/ohne Muskellappenplastiken) kamen nur nach Vollwandresektionen zum Einsatz, da nur dann die Brustwanddefekte so groß waren, dass der Einsatz von Fremdmaterial nötig war. Somit ist die höhere Komplikationsrate nach dieser Rekonstruktionsart als Folge des vorangegangenen chirurgischen Traumas zu sehen und muss in Verbindung mit der Resektionstechnik bewertet werden. Auch Spicer et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie mit 427 Patienten den Einfluss verschiedener Rekonstruktionstechniken (flexibel oder starr, alloplastisch oder autolog) sowie weitere Risikofaktoren für Komplikationen nach Brustwandresektionen. Dabei fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer bestimmten Technik und der Komplikationsrate. Es konnte aber die Anzahl an resezierten Rippen als signifikanter Risikofaktor für die Komplikationsrate identifiziert werden (6). In der retrospektiven Analyse von Azoury et al. wurde bei 81 Patienten eine Vollwandresektion durchgeführt. Auch hier stellte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der resezierten Rippenanzahl und der Komplikationsrate heraus (68). Auch in der vorliegenden Studie war bei den Patienten mit Komplikationen die Anzahl an resezierten Rippen signifikant höher als bei den Patienten ohne Komplikationen. Das Resektionsvolumen stieg erwartungsgemäß mit der Anzahl an resezierten Rippen an. Im Vergleich der Resektatvolumina der Patienten mit Komplikationen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu den Patienten ohne Komplikationen. Weyant et al. kamen in oben genannter Studie zu Risikofaktoren nach Brustwandresektionen zum selben Ergebnis und konnten die Defektgröße als signifikanten Risikofaktor der Komplikationsrate belegen (67). In Zusammenschau der chirurgischen Einflussfaktoren (Resektionstechnik, Rekonstruktionstechnik, Resektatvolumen, resezierte Rippenanzahl, simultane Lungenresektion) auf die Komplikationsrate hängt diese maßgeblich vom Ausmaß des chirurgischen Traumas ab. Demnach ist das Risiko einer Komplikation nach Vollwandresektionen mit großen

Resektatvolumina und einer hohen Anzahl an resezierten Rippen sowie einer simultan durchgeführten Lungenresektion am höchsten. Im Zusammenhang damit steht folglich die erhöhte Komplikationsrate nach alloplastischen Rekonstruktionen.

Neben den chirurgischen Einflussfaktoren wurde der ASA-Score der Patienten als Risikofaktor bestimmt, welcher signifikant war. Patienten mit Komplikationen hatten einen signifikant höheren ASA-Score. Ein gehäuftes Auftreten einer bestimmten Komplikationsart in Abhängigkeit vom ASA-Score konnte jedoch nicht gezeigt werden. Die steigende Komplikationsrate bei höherem ASA-Score kann auch hier mit der Beeinträchtigung der Atemmechanik erklärt werden. Bereits vorerkrankte Patienten mit beeinträchtigter Lungenfunktion benötigen längere Beatmungs- und Entwöhnungszeiten, was das Risiko für respiratorische Komplikationen erhöht. Es wurden jedoch in der vorliegenden Studie die Komorbiditäten der Patienten im Einzelnen nicht erfasst, so dass eine weitere Analyse bestimmter prognoserelevanter Grunderkrankungen nicht vorgenommen werden konnte.

In der retrospektiv durchgeführten Studie von Leuzzi et al. wurde das funktionelle Outcome nach Tumorsektion an der Brustwand analysiert. Dabei wurde auch die Länge des stationären Krankenhausaufenthaltes untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Komplikationen signifikant länger stationär behandelt wurden ($p=0,001$). Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung waren dieselben. Erstaunlicherweise war der stationäre Aufenthalt der Patienten mit lokalen Komplikationen (Wundheilungsstörungen und Nachblutungen) länger als bei den Patienten mit systemischen Komplikationen (Pneumonie, ARDS, kardiale Insuffizienz oder Schock), wobei der Unterschied nur ein Trend war. Der Grund hierfür lag in den Revisionsoperationen mit Hämatom-Ausräumungen und Wund-Debridements bei den Patienten mit lokalen Komplikationen. Der Aufenthalt war zwar insgesamt länger, doch eine intensivmedizinische Betreuung war nur selten und kurzzeitig nötig. Im Vergleich dazu waren die Patienten mit systemischen Komplikationen insgesamt kürzer stationär, der Aufenthalt auf der Intensivstation war jedoch länger. Die in der Literatur beschriebene 30 Tage Letalität nach Brustwandresektionen ist mit 0-7% gering (22, 47, 48, 64, 65, 68). In der vorliegenden Studie haben alle Patienten die ersten 30 Tage postoperativ überlebt, sodass sich in der vorliegenden Kohorte ein vergleichsweise sehr gutes chirurgisches Outcome zeigt.

5.7 Schlussfolgerung

Durch die vorliegende Analyse konnte gezeigt werden, dass die Lokalisation der Tumoren an der Brustwand die Prognose der Patienten nicht signifikant beeinflusst. Durch den Vergleich der Überlebenszeiten hinsichtlich der Tumorentitäten kann den Patienten mit benignen Brustwandtumoren eine sehr gute Prognose vorausgesagt werden. Die Prognose der Patienten mit Sarkomen und Metastasen an der Brustwand ist hingegen limitiert und von verschiedenen Prognosefaktoren abhängig. Diese sind bei den Patienten mit Sarkomen einerseits die Technik der chirurgischen Resektion und andererseits onkologische Faktoren, aus welchen sich folgendes Risikoprofil ergibt: Patienten mit Sarkomrezidiven haben ein höheres Risiko als Patienten mit primären Tumoren quoad Progress/Überleben. Ein geringer Differenzierungsgrad bedeutet ein hohes Risiko, kleine Tumorumfänge wirken sich dagegen positiv auf die Überlebens- und progressionsfreien Zeiten aus. Kurze progressionsfreie Zeiten sind mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden. Kommt es zum Progress in Form von Metastasen, finden sich diese zum Großteil in der Lunge und in der Leber. Folglich ist, insbesondere bei Patienten mit einem Hochrisikoprofil (Sarkomrezidive, schlechte Differenzierung, kurze progressionsfreie Zeit, große Tumorumfänge) eine engmaschige Nachsorge mittels geeigneter Bildgebung, die Leber und Lunge berücksichtigt (CT, Sonographie, MRT) essenziell, um frühzeitig Rezidive oder Metastasen zu detektieren. Da die Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem frühen Progress sinkt, haben die frühen postoperativen Nachsorgekontrollen besonders hohen prognostischen Stellenwert. Somit kann beispielsweise durch eine zeitnahe Nachresektion von früh entdeckten Rezidiven oder Metastasen Tumorfreiheit erlangt werden.

Ein wesentlicher chirurgischer Prognosefaktor bei Patienten mit Sarkomen ist die R0-Resektion, da dadurch die Überlebens- und progressionsfreien Zeiten signifikant erhöht werden. Interessanterweise zeigt sich selbst bei Patienten mit Sarkomrezidiven, dass eine R0-Resektion einen Überlebensvorteil bietet. Dieser ist insbesondere bei Patienten mit lokal begrenzten und low grade differenzierten Sarkomrezidiven zu erkennen, was bei der Selektion und OP-Strategie beachtet werden sollte. Bei der Resektion ist ein makroskopisch großzügiger Sicherheitsabstand einzuhalten, um mikroskopische Ausläufer zu verhindern. Ist dieser jedoch aufgrund von anatomischen Verhältnissen nicht möglich oder die makroskopische Einschätzung war falsch, kann dennoch eine kurative Resektion

erfolgt sein, wenn der tumorfreie Sicherheitsabstand am Resektat wenigstens 1mm beträgt. Dies sollte bei der Indikationsstellung auch bei anatomisch ungünstig gelegenen Tumoren mitberücksichtigt werden, insbesondere dann, wenn andere Therapiemöglichkeiten limitiert zur Verfügung stehen oder nur wenig effizient sind. Intraoperativ durchgeführte Schnellschnittuntersuchungen der Weichgewebsabsetzungsränder nach Fadenmarkierung können hier hilfreich sein.

In der Analyse der Prognosefaktoren von Patienten mit Metastasen an der Brustwand hatten die chirurgischen Maßnahmen eine deutlich geringere prognostische Wertigkeit als das Krankheitsstadium der Grunderkrankung. Weder die tumorfreie R0-Resektion noch der Resektionsabstand beeinflussen die Überlebens- und progressionsfreien Zeiten im Gesamtkollektiv der Patienten mit Metastasen. Die Prognose hängt primär vom Stadium der Grunderkrankung ab, sodass der Effekt einer lokalen tumorfreien R0-Resektion durch die systemische Erkrankung aufgehoben wird. Lediglich bei Patienten mit einer solitären Metastase, bei denen durch die R0-Resektion Tumorfreiheit erreicht werden kann, ist es möglich eine Verlängerung der Überlebens- und progressionsfreien Zeiten zu erlangen. Im weiteren Verlauf ist auch hier, wie bei den Patienten mit Sarkomen an der Brustwand, das frühe postoperative Intervall entscheidend, da das rasche Auftreten von neuen Metastasen die Prognose negativ beeinflusst. Wird in der Nachsorge ein Tumorverdacht geäußert, sollte man daher möglichst eine histologische Sicherung erzwingen, anstatt Verlaufsuntersuchungen anzuschliessen, um die Chancen einer Systemtherapie bei geringer Tumorlast noch zu nutzen. Neben dem CT der Lunge sollte zumindest eine Oberbauchsonographie erfolgen, da über die Hälfte der erneuten Metastasen außerhalb des Thorax auftritt. Gegenbenenfalls sind MRT und PET-CT Untersuchungen anzuschliessen. Bei multiplen Metastasen ist häufig nicht die kurative Therapie, sondern die Schmerzfreiheit, die Reduktion der Tumormasse, oder die Diagnosebestätigung das Ziel der Tumorresektion, sodass hier eine R0 Resektion zwar prinzipiell angestrebt werden sollte, aber eine R1/2-Resektion dennoch toleriert werden kann. Auch der Resektionsabstand kann geringer ausfallen, damit das Ausmaß des chirurgischen Traumas niedrig gehalten wird.

Die Gesamtkomplikationswahrscheinlichkeit in der vorliegenden Studie lag bei 30%, allerdings mit zumeist gut beherrschbaren Komplikationen und einer Letalitätsrate von 0. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Komplikationsrate und dem Ausmaß des chirurgischen Traumas. Demnach ist das Komplikationsrisiko bei

Vollwandresektionen (und meist anschließenden alloplastischen Rekonstruktionen) mit großen Resektatvolumina und einer hohen Anzahl an resezierten Rippen sowie einer simultanen Lungenresektion am höchsten. Dennoch zeigen die Überlebensanalysen, dass die Indikation zur Resektion gerade auch bei großen Tumoren gegeben ist. Das Ziel der Operation ist in den meisten Fällen eine tumorfreie Resektion. Diese ist bei großen und tief infiltrierenden Tumoren nicht durch endothorakale oder oberflächliche Weichteilresektionen gewährleistet. Im Rahmen einer risikoadaptierten OP-Planung muss in solchen Fällen das Komplikationsrisiko mit dem Ziel einer lebensverlängernden R0-Resektion abgewogen und mit dem Patienten besprochen werden. Insbesondere bei vorerkrankten Patienten ist das Risiko einer Komplikation erhöht.

6 Zusammenfassung

Brustwandtumore sind eine histologisch heterogene Gruppe, die nur 1-2% aller Tumoren des Menschen ausmachen. Die Studienlage dazu ist somit einerseits limitiert, andererseits variiert das jeweils untersuchte Kollektiv aufgrund der Heterogenität stark, sodass es schwierig ist für die unterschiedlichen Brustwandtumoren Empfehlungen abzuleiten. Dennoch ist es wichtig insbesondere bei Patienten mit Brustwandsarkomen oder Metastasen an der Brustwand, die eine limitierte Prognose haben, die Datenlage hinsichtlich Prognosefaktoren neu zu überprüfen.

Das Ziel der Studie war daher die Analyse der Überlebenszeiten von Patienten mit Brustwandtumoren sowie der Vergleich der Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Tumorentität. Daneben erfolgte die Identifizierung von Prognosefaktoren für das Gesamt- und progressionsfreie Überleben von Patienten mit Sarkomen und Metastasen an der Brustwand. Zudem wurde die Lokalisation der Tumoren an der Brustwand sowie der Einfluss der Lokalisation auf das Überleben untersucht. Die postoperative Komplikationsrate wurde ermittelt und Risikofaktoren für die Komplikationsrate bestimmt. Hierfür wurden die Daten von 121 Patienten, die zwischen 01/2005 und 06/2015 am Klinikum Grosshadern eine Brustwandresektion und -rekonstruktion aufgrund eines Brustwandtumors erhalten hatten, retrospektiv ausgewertet.

Es konnte hinsichtlich der Überlebensraten von Brustwandtumoren ein Vorteil für Patienten mit benignen Tumoren gezeigt werden. Im Vergleich der Überlebensraten von Patienten mit malignen Tumoren hatten diejenigen mit Sarkomen einen Vorteil gegenüber den Patienten mit Metastasen. Innerhalb der Gruppe der Sarkome hatten die Patienten mit Chondrosarkomen die beste Prognose. Bei den Patienten mit Metastasen hatten diejenigen mit Primärtumoren von Mammakarzinomen und Schilddrüsenkarzinomen einen Überlebensvorteil. Bezüglich der Lokalisation der Tumoren an der Brustwand konnte eine Häufung unterhalb der 6. Rippe dargestellt werden. Dies zeigte jedoch keine statistische Signifikanz. Ein Einfluss der Lokalisation auf die Überlebenszeiten konnte nicht eindeutig belegt werden. Patienten mit Sarkomen an der Brustwand hatten bei der primären Resektion eine bessere Prognose als im Rezidivfall. Kam es zum Krankheitsprogress in Form einer Metastase oder eines Rezidivs, so war ein langes tumorfreies Zeitintervall prognostisch günstig. Eine gute Differenzierung (G1/2) wirkte sich positiv aus. Weiterhin zeigten sich die

längsten Überlebenszeiten nach R0-Resektion sowie bei tumorfreien Resektionsrändern von $> 1\text{mm}$. Signifikante Prognosefaktoren in der univariaten Analyse waren: Resektionsstatus (R0 vs. R1/2), Resektionsrand ($\leq 1\text{mm}$ vs. $> 1\text{mm}$), BMI, Grading (G1/2 vs. G3) und progressionsfreies Intervall (6 und 12 Monate). In der multivariaten Analyse war das Grading für das Gesamtüberleben und der Resektionsstatus für das progressionsfreie Überleben signifikant. In der Analyse der Prognosefaktoren von Brustwandmetastasen hatten Patienten mit solitären Metastasen einen Überlebensvorteil im Vergleich zu Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und multiplen Metastasen. Auch hier war die weitere progressionsfreie Zeit prognostisch relevant. Signifikante Prognosefaktoren waren die Anzahl an Metastasen (solitär vs. multipel) und die Zeitspanne bis zum Auftreten von weiteren Metastasen (6 und 12 Monate). Respiratorische Komplikationen (Pneumonie, ARDS, Pleuraerguss/Pneumothorax) waren mit 44,7%, gefolgt von den lokalen Komplikationen (Wundheilungsstörungen und Nachblutungen) mit 37,8% die häufigsten Komplikationen nach Resektionen von Brustwandtumoren. Das Komplikationsrisiko stieg mit dem Ausmaß des durch den Eingriff verursachten chirurgischen Traumas, sodass Vollwandresektionen und alloplastische Rekonstruktionen mit simultaner Lungenresektion, eine hohe Anzahl an resezierten Rippen und große Resektatvolumina mit einem erhöhten Risiko verbunden waren. Auch ein hoher ASA-Score war mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert. Patienten mit Komplikation wurden länger stationär behandelt als Patienten ohne Komplikation. Signifikante Risikofaktoren für die Komplikationsrate waren: Resektionstechnik (Vollwand vs. Weichteil vs. endothorakal), Anzahl an resezierten Rippen, Resektatvolumen, ASA-Score und stationäre Verweildauer.

Durch die Ergebnisse der Studie kann das Risikoprofil von Patienten mit Tumoren an der Brustwand, insbesondere von Sarkomen und Metastasen, nun individuell besser eingeschätzt werden. Für Patienten mit Sarkomen kann somit die Nachsorge je nach Risikoprofil, welches sich aus dem Grading, dem Status des Progresses, der progressionsfreien Zeit und dem Tumolvolumen ergibt, insbesondere im frühen postoperativen Zeitraum, intensiviert werden. Diese sollte ein CT der Lunge und eine Oberbauchsonographie zur Detektion von Metastasen einschließen. Bei der Resektion ist eine R0-Resektion anzustreben. Dabei können tumorfreie Resektionsabstände von 1mm ausreichend sein, wenn aus anatomischen Gründen keine größeren Abstände möglich sind. Bei Patienten mit Metastasen ist die Resektion für die Prognose wenig

entscheidend, da diese vom Krankheitsstadium der Grunderkrankung abhängt. Somit können kleine Resektionsabstände toleriert werden, um das chirurgische Trauma gering zu halten und Komplikationen zu verhindern. Davon ausgenommen sind Patienten mit solitären Metastasen, da hier durch die Resektion der Metastase Tumorfreiheit erreicht werden kann. Auch bei den Patienten mit Metastasen sollte die Nachsorge eine CT der Lunge und eine Oberbauchsonographie beinhalten. Das Risiko einer Komplikation nach der Tumorresektion steigt mit dem Ausmaß des chirurgischen Traumas, welches sich aus der Rippenresektion, dem Resektionsvolumen, der simultanen Lungenresektion und der Vollwandresektion und schließlich auch aus der Rekonstruktion ergibt. Eine tumorfreie Resektion sollte dennoch, auch mit dem Risiko eines großen chirurgischen Traumas, mit dem Ziel der Lebensverlängerung angestrebt werden. Eine risikoadaptierte OP-Planung sowie die gezielte Aufklärung gefährdeter Patienten ist demnach empfehlenswert.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Resektionsstatus.....	7
Tabelle 2: Histopathologisches Gradingssystem	7
Tabelle 3: ASA-Score	16
Tabelle 4: Auflistung der Parameter, welche in der univariaten Analyse hinsichtlich der Überlebenszeiten und der progressionsfreien Zeiten auf signifikante Prognosefaktoren untersucht wurden (Log-Rank-Test). Linke Spalte: Untergliederung in die untersuchten Patientenkollektive.....	18
Tabelle 5: Auflistung der getesteten Parameter mit Skalenniveau sowie die zur Prüfung der Hypothesen angewendeten Tests.....	19
Tabelle 6: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs (n=121).....	22
Tabelle 7: Brustwandtumoren nach Entität und Stratifizierung in Primärtumoren/Rezidive (n=121).....	24
Tabelle 8: Patienten mit Brustwandsarkomen (n=38): Häufigkeit der Sarkomarten mit Stratifizierung nach Primärtumor/Rezidiv und Grading	25
Tabelle 9: Patienten mit Metastasen an der Brustwand (n=45): Häufigkeit der Primärtumoren von Brustwandmetastasen.....	26
Tabelle 10: Lokalisation der Brustwandtumoren am Thorax (bekannt bei n=117) ...	29
Tabelle 11: Patienten mit Tumor am Rippen thorax (n=105): Anzahl an betroffenen Rippenarealen	30
Tabelle 12: Sarkompatienten mit Tumorprogress (n=14): Anzahl an Lokalrezidiven und Fernmetastasen nach Stratifizierung in primäre Sarkome und Sarkomrezidive. Lokalisation und Häufigkeit der Fernmetastasen.....	35
Tabelle 13: Stratifizierung der Sarkompatienten (n=38) nach Geschlecht, Primärtumoren/Rezidiven und Grading.....	41
Tabelle 14: Stratifizierung der Sarkompatienten nach Grading und BMI (beides bekannt bei n=30).....	42
Tabelle 15: Univariate und multivariate Analyse von Prognosefaktoren auf die Überlebensrate (OS) und die progressionsfreie Zeit (DFS)	51
Tabelle 16: Patienten mit Brustwandmetastasen (n=45): Anzahl an Metastasen (solitär/multipel), Lokalisation bei multiplen Metastasen (Brustwand/extrathorakal) und Tumorfreiheit (= komplett reseziert) bei multiplen Metastasen	53

Tabelle 17: Patienten mit erneuten Brustwandmetastasen (n=13): Lokalisation der erneuten Metastasen.....	54
Tabelle 18: Patienten mit Metastasen (n=45): Aufteilung nach Geschlecht, Metastasenanzahl und Entität des Primarius.....	56
Tabelle 19: Univariate und multivariate Analyse von Prognosefaktoren auf die Überlebensrate und die Progressionsrate	63
Tabelle 20: Gesamtkollektiv (n=121): Häufigkeit der Rekonstruktionstechnik nach Resektionstechnik sowie mittleres Resektionsvolumen in Abhängigkeit von der Resektionstechnik	64
Tabelle 21: Gesamtkollektiv (n=121): Häufigkeit der Anzahl an resezierten Rippen und mittleres Resektatvolumen nach Anzahl an resezierten Rippen	69
Tabelle 22: Aufenthaltsdauer des Gesamtkollektivs (bekannt bei n=113): Unterteilung in Normalstation und Intensivstation. Stratifizierung nach mit/ohne Komplikation	71
Tabelle 23: Verweildauer der Patienten mit Komplikationen (bekannt bei n=36) in Tagen: Stratifizierung nach Komplikationsart, Gesamtverweildauer und Verweildauer auf Normal- und Intensivstation.....	72
Tabelle 24: Analyse von perioperativen Risikofaktoren	72

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Knöchernes Skelett des Brustkorbs. A: Anteriore Ansicht. B: Posteriore Ansicht (Quelle: Atlas of Anatomy, Georg Thieme Verlag, 2005, illustriert von Karl Wesker, S. 134) (4)	1
Abbildung 2: A: Innere Muskeln des Brustkorbs. B: Äußere Muskeln des Brustkorbs (Quelle: Atlas of Anatomy, Georg Thieme Verlag, 2005, illustriert von Karl Wesker, S. 144) (4).....	2
Abbildung 3: Topographie der Rippenareale (Quelle: Eigene Erstellung).....	17
Abbildung 4: Häufigkeit der Tumorarten nach Altersverteilung	24
Abbildung 5: Kaplan Meier Analyse - Kumulatives Überleben. A: Gesamtkollektiv. B: Nach Tumorentitäten. C: Nach Sarkomentitäten. D: Nach Ursprungstumor der Brustwandmetastasen.....	27-28
Abbildung 6: Anzahl und Lokalisation der Tumoren außerhalb des Rippenthorax .	29
Abbildung 7: Tumorhäufigkeit nach Brustwandarealen (Quelle: Eigene Erstellung)	30
Abbildung 8: Tumorhäufigkeit nach Einteilung in sagittale Drittel (Quelle: Eigene Erstellung)	31
Abbildung 9: Tumorhäufigkeit nach Einteilung in axiale Drittel (Quelle: Eigene Erstellung)	32
Abbildung 10: Kaplan Meier Analyse – Kumulatives Überleben nach Lokalisation des Tumors. A: Nach Einteilung des Thorax in sagittale Drittel. B: Nach Einteilung des Thorax in axiale Drittel.....	33
Abbildung 11: Kaplan Meier Analyse - Patienten mit primären Sarkomen vs. Sarkomrezidive. A: Überleben. B: Progressionsfreies Überleben.	34
Abbildung 12: Kaplan Meier Analyse – Überleben von Sarkompatienten mit progressionsfreiem Intervall ≤ 6 Monaten vs > 6 Monaten	35
Abbildung 13: Kaplan Meier Analyse - Überleben von Sarkompatienten mit progressionsfreiem Intervall ≤ 6 Monaten vs. > 6 Monaten. A: Für Lokalrezidiv als Progress. B: Für Progress in Form einer Metastasierung.....	36
Abbildung 14: Kaplan Meier Analyse – Überleben von Sarkompatienten mit progressionsfreiem Intervall ≤ 12 Monaten vs > 12 Monaten	37
Abbildung 15: Kaplan Meier Analyse – Überleben von Sarkompatienten mit progressionsfreiem Intervall ≤ 12 Monaten vs. > 12 Monaten. A: Für Progress in Form eines Rezidivs. B: Für Progress in Form einer Metastasierung.	38

Abbildung 16: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Differenzierungsgrads G1/2 vs G3 bei Sarkompatienten. A: Überleben. B: Progressionsfreies Überleben.	39
Abbildung 17: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Differenzierungsgrades auf das Überleben und das progressionsfreie Überleben von Patienten mit primären Sarkomen und Sarkomrezidiven. A: Überleben der Patienten mit primären Sarkomen G1/2 vs. G3. B: Überleben der Patienten mit Sarkomrezidiven G1/2 vs. G3. C: Progressionsfreies Überleben der Patienten mit primären Sarkomen G1/2 vs. G3. D: Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Sarkomrezidiven G1/2 vs. G3.....	40
Abbildung 18: Kaplan Meier Analyse - Überleben der Männer vs. Frauen. A: Gesamtkollektiv der Sarkompatienten. B: Kollektiv der Patienten mit primären Sarkomen	41
Abbildung 19: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des BMI auf Patienten mit Sarkomen A: Überleben. B: Progressionsfreies Überleben.....	43
Abbildung 20: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Resektionsstatus R0 vs. R1/2 auf Patienten mit Sarkomen. A: Überleben. B: Progressionsfreies Überleben.....	44
Abbildung 21: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Resektionsstatus R0 vs. R1/2 auf das Überleben und das progressionsfreie Überleben von Patienten mit primären Sarkomen und Sarkomrezidiven. A: Überleben der Patienten mit primären Sarkomen. B: Überleben der Patienten mit Sarkomrezidiven. C: Progressionsfreies Überleben der Patienten mit primären Sarkomen. D: Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Sarkomrezidiven	44-45
Abbildung 22: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des minimalen Resektionsabstandes $\leq 1\text{mm}$ vs. $> 1\text{mm}$ auf Patienten mit Sarkomen. A: Überleben. B: Progressionsfreies Überleben	46
Abbildung 23: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Resektionsabstandes $\leq 1\text{mm}$ vs. $> 1\text{mm}$ auf das Überleben und das progressionsfreie Überleben von Patienten mit primären Sarkomen und Sarkomrezidiven. A: Überleben der Patienten mit primären Sarkomen. B: Überleben der Patienten mit Sarkomrezidiven. C: Progressionsfreies Überleben der Patienten mit primären Sarkomen D: Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Sarkomrezidiven	47
Abbildung 24: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Tumolvolumens ($\leq 30\text{cm}^3$ vs. $30\text{-}200\text{cm}^3$ vs. $> 200\text{cm}^3$) auf Patienten mit Sarkomen. A: Überleben. B: Progressionsfreies Überleben	48

Abbildung 25: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Tumolvolumens ($\leq 30\text{cm}^3$ vs. $30\text{-}200\text{cm}^3$ vs. $> 200\text{cm}^3$) auf das Überleben und progressionsfreie Überleben von Patienten mit primären Sarkomen und Sarkomrezidiven. A: Überleben der Patienten mit primären Sarkomen. B: Überleben der Patienten mit Sarkomrezidiven. C: Progressionsfreies Überleben der Patienten mit primären Sarkomen. D: Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Sarkomrezidiven.....	49-50
Abbildung 26: Kaplan Meier Analyse – Patienten mit solitärer Metastase vs. mehrere Brustwandmetastasen. A: Überleben. B: Progressionsfreies Überleben. ..	54
Abbildung 27: Kaplan Meier Analyse – Überleben von Patienten mit Metastasen A: Mit progressionsfreiem Intervall > 6 Monaten vs. ≤ 6 Monaten. B: Mit progressionsfreiem Intervall > 12 Monaten vs. ≤ 12 Monaten	55
Abbildung 28: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Geschlechts auf Patienten mit Metastasen. A: Überleben. B: Progressionsfreies Überleben	56
Abbildung 29: Kaplan Meier Analyse - Einfluss der Rippenbeteiligung auf Patienten mit Metastasen. A: Überleben. B: Progressionsfreies Überleben.....	58
Abbildung 30: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Resektionsstatus R0 vs. R1/2 auf Patienten mit Metastasen. A: Überleben. B: Progressionsfreies Überleben.....	59
Abbildung 31: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Resektionsstatus R0 vs. R1/2 auf Patienten mit solitären Metastasen. A: Überleben. B: Progressionsfreies Überleben.....	60
Abbildung 32: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Resektionsabstands $\leq 1\text{mm}$ vs. $> 1\text{mm}$ auf das Überleben und das progressionsfreie Überleben von Patienten mit Metastasen. A: Überleben. B: Progressionsfreies Überleben.	61
Abbildung 33: Kaplan Meier Analyse - Einfluss des Tumolvolumens ($\leq 7,5\text{cm}^3$ vs. $7,5\text{-}60\text{cm}^3$ vs. $> 60\text{cm}^3$) auf Patienten mit Metastasen. A: Überleben. B: Progressionsfreies Überleben	62
Abbildung 34: Häufigkeit der Komplikationsarten	66
Abbildung 35: Häufigkeit und Art der Komplikationen nach Resektionstechnik	67
Abbildung 36: Häufigkeit und Art der Komplikationen nach Rekonstruktionstechnik	68
Abbildung 37: Häufigkeit an Komplikationen nach ASA-Score	70
Abbildung 38: Komplikationsarten nach ASA - Score	70

9 Literaturverzeichnis

1. Jeung MY, Gangi A, Gasser B, Vasilescu C, Massard G, Wihlm JM, Roy C. Imaging of chest wall disorders. *Radiographics*. 1999;19(3):617-37.
2. Clemens MW, Evans KK, Mardini S, Arnold PG. Introduction to chest wall reconstruction: anatomy and physiology of the chest and indications for chest wall reconstruction. *Semin Plast Surg*. 2011;25(1):5-15.
3. Macea JR, Fregnani JHTG. Anatomy of the thoracic wall, axilla and breast. *Int J Morph*. 2006;24(4):691-704.
4. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Ross LM, Lamperti ED. Atlas of anatomy. General anatomy and musculoskeletal system. 1. Auflage. Thieme, Stuttgart 2005: 100-164. DOI10.1055/s-0031-1275166 (abgerufen am 17.7.2018).
5. David EA, Marshall MB. Review of chest wall tumors: a diagnostic, therapeutic, and reconstructive challenge. *Semin Plast Surg*. 2011;25(1):16-24.
6. Spicer JD, Shewale JB, Antonoff MB, Correa AM, Hofstetter WB, Rice DC, Vaporciyan AA, Mehran RJ, Walsh GL, Roth JA, Swisher SG, Sepesi B. The Influence of Reconstructive Technique on Perioperative Pulmonary and Infectious Outcomes Following Chest Wall Resection. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(5):1653-9.
7. Burt ME, Anderson BO. Chest wall neoplasms and their management. *Ann Thorac Surg*. 1994;58(6):1774-81.
8. Faber LP. Chest wall tumors: introduction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;11(3):250.
9. Bagheri R, Haghi SZ, Kalantari MR, Sharifian Attar A, Salehi M, Tabari A, Soudaneh M. Primary malignant chest wall tumors: analysis of 40 patients. *J Cardiothorac Surg*. 2014;19(9):106.

10. Threlkel JB, Adkins RB Jr. Primary chest wall tumors. *Ann Thorac Surg.* 1971;11(5):450-9.
11. Shah AC, Komperda KW, Mavanur AA, Thorpe SW, Weiss KR, Goodman MA. Overall survival and tumor recurrence after surgical resection for primary malignant chest wall tumors: a single-center, single-surgeon experience. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2019;27(2):2309499019838296.
12. Shah AA, D'Amico TA. Primary chest wall tumors. *J Am Coll Surg.* 2010;210(3):360-6.
13. King RM, Pairolero PC, Trastek VF, Piehler JM, Payne WS, Bernatz PE. Primary chest wall tumors: factors affecting survival. *Ann Thorac Surg.* 1986;41(6):597-601.
14. Scarnecchia E, Liparulo V, Pica A, Guarro G, Alfano C, Puma F. Multidisciplinary approach to chest wall resection and reconstruction for chest wall tumors, a single center experience. *J Thorac Dis.* 2017;9(12):5093-5100.
15. Incarbone M, Pastorino U. Surgical treatment of chest wall tumors. *World J Surg.* 2001;25(2):218-30.
16. Hsu PK, Hsu HS, Lee HC, Hsieh CC, Wu YC, Wang LS, Huang BS, Hsu WH, Huang MH. Management of primary chest wall tumors: 14 years' clinical experience. *J Chin Med Assoc.* 2006;69(8):377-82.
17. Athanassiadi K, Kalavrouziotis G, Rondogianni D, Loutsidis A, Hatzimichalis A, Bellenis I. Primary chest wall tumors: early and long-term results of surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19(5):589-93.
18. Sabanathan S, Salama FD, Morgan WE, Harvey JA. Primary chest wall tumors. *Ann Thorac Surg.* 1985;39(1):4-15.

19. Scarnecchia E, Liparulo V, Capozzi R, Ceccarelli S, Puma F, Vannucci J. Chest wall resection and reconstruction for tumors: analysis of oncological and functional outcome. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 16):1855-63.
20. McAfee MK, Pairolero PC, Bergstralh EJ, Piehler JM, Unni KK, McLeod RA, Bernatz PE, Payne WS. Chondrosarcoma of the chest wall: factors affecting survival. *Ann Thorac Surg.* 1985;40(6):535-41.
21. Gladish GW, Sabloff BM, Munden RF, Truong MT, Erasmus JJ, Chasen MH. Primary thoracic sarcomas. *Radiographics.* 2002;22(3):621-37.
22. Kachroo P, Pak PS, Sandha HS, Lee C, Elashoff D, Nelson SD, Chmielowski B, Selch MT, Cameron RB, Holmes EC, Eilber FC, Lee JM. Single-institution, multidisciplinary experience with surgical resection of primary chest wall sarcomas. *J Thorac Oncol.* 2012;7(3):552-8.
23. Wouters MW, van Geel AN, Nieuwenhuis L, van Tinteren H, Verhoef C, van Coevorden F, Klomp HM. Outcome after surgical resections of recurrent chest wall sarcomas. *J Clin Oncol.* 2008;26(31):5113-8.
24. Zargane H, Viala P, Dallaudiere B, Vernhet H, Cyteval C, Larbi A. Tumors of the rib. *Diagn Interv Imaging.* 2013;94(11):1095-108.
25. Shewale JB, Mitchell KG, Nelson DB, Conley AP, Rice DC, Antonoff MB, Hofstetter WL, Walsh GL, Swisher SG, Roth JA, Mehran RJ, Vaporciyan AA, Weissferdt A, Sepesi B. Predictors of survival after resection of primary sarcomas of the chest wall-A large, single-institution series. *J Surg Oncol.* 2018;118(3):518-524.
26. Somers J, Faber LP. Chondroma and chondrosarcoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;11(3):270-7.
27. Friesenbichler J, Leithner A, Maurer-Ertl W, Szkandera J, Sadoghi P, Frings A, Maier A, Andreou D, Windhager R, Tunn PU. Surgical therapy of primary malignant

- bone tumours and soft tissue sarcomas of the chest wall: a two-institutional experience. *Int Orthop*. 2014;38(6):1235-40.
28. Desai IME, Fleuren EDG, van der Graaf WTA. Systemic Treatment for Adults with Synovial Sarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(2):13.
29. Tsukushi S, Nishida Y, Sugiura H, Nakashima H, Ishiguro N. Soft tissue sarcomas of the chest wall. *J Thorac Oncol*. 2009;4(7):834-7.
30. Dudek W, Schreiner W, Horch RE, Sirbu H. Sternal resection and reconstruction for secondary malignancies. *J Thorac Dis*. 2018;10(7):4230-5.
31. Pfannschmidt J, Geisbüsch P, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Surgical resection of secondary chest wall tumors. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;53(4):234-9.
32. Tateishi U, Gladish GW, Kusumoto M, Hasegawa T, Yokoyama R, Tsuchiya R, Moriyama N. Chest wall tumors: radiologic findings and pathologic correlation: part 1. Benign tumors. *Radiographics*. 2003;23(6):1477-90.
33. Gross JL, Younes RN, Haddad FJ, Deheinzelin D, Pinto CA, Costa ML. Soft-tissue sarcomas of the chest wall: prognostic factors. *Chest*. 2005;127(3):902-8.
34. Carter BW, Benveniste MF, Betancourt SL, de Groot PM, Lichtenberger JP 3rd, Amini B, Abbott GF. Imaging Evaluation of Malignant Chest Wall Neoplasms. *Radiographics*. 2016;36(5):1285-306.
35. Tateishi U, Gladish GW, Kusumoto M, Hasegawa T, Yokoyama R, Tsuchiya R, Moriyama N. Chest wall tumors: radiologic findings and pathologic correlation: part 2. Malignant tumors. *Radiographics*. 2003;23(6):1491-508.
36. Saifuddin A. The accuracy of imaging in the local staging of appendicular osteosarcoma. *Skeletal Radiol*. 2002;31(4):191-201.

37. Crim JR, Seeger LL, Yao L, Chandnani V, Eckardt JJ. Diagnosis of soft-tissue masses with MR imaging: can benign masses be differentiated from malignant ones? *Radiology*. 1992;185(2):581-6.
38. Fendler WP, Lehmann M, Todica A, Herrmann K, Knösel T, Angele MK, Dürr HR, Rauch J, Bartenstein P, Cyran CC, Hacker M, Lindner LH. PET response criteria in solid tumors predicts progression-free survival and time to local or distant progression after chemotherapy with regional hyperthermia for soft-tissue sarcoma. *J Nucl Med*. 2015;56(4):530-7.
39. Pfannschmidt J, Geisbüsch P, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical treatment of primary soft tissue sarcomas involving the chest: experiences in 25 patients. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;54(3):182-7.
40. Perham DW. Thoracic resections for tumors growing from from bony chest wall. *Trans South Surg Assoc*. 1899;2:233.
41. Wald O, Islam I, Amit K, Ehud R, Eldad E, Omer O, Aviad Z, Moshe SO, Uzi I. 11-year experience with Chest Wall resection and reconstruction for primary Chest Wall sarcomas. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15(1):29.
42. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH. UICC International Union against Cancer. TNM classification of malignant tumors. 7. Auflage. Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, UK, 2009:155, 160.
43. Harati K, Kolbenschlag J, Behr B, Goertz O, Hirsch T, Kapalschinski N, Ring A, Lehnhardt M, Daigeler A. Thoracic Wall Reconstruction after Tumor Resection. *Front Oncol*. 2015;29(5):247.
44. Coindre JM, Trojani M, Contesso G, David M, Rouesse J, Bui NB, Bodaert A, De Mascarel I De Mascarel A, Goussot JF. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer*. 1986;58(2):306-9.

45. Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S, Manabe J, Matsushita Y. The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 2004(419):165-72.
46. Riedel K, Kremer T, Hoffmann H, Pfannschmidt J, Reimer P, Dienemann H, Germann G, Sauerbier M. Plastisch chirurgische Rekonstruktion von Defekten der Thoraxwand nach onkologischen Resektionen. *Interdisziplinäre Strategien. Chirurg.* 2008;79(2):164-74.
47. Warzelhan J, Stoelben E, Imdahl A, Hasse J. Results in surgery for primary and metastatic chest wall tumors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19(5):584-8.
48. Salo JTK, Tukiainen EJ. Oncologic Resection and Reconstruction of the Chest Wall: A 19-Year Experience in a Single Center. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142(2):536-47.
49. Chiappetta M, Facciolo F. Sternum reconstruction using titanium plates matched with "sandwich" Gore-Tex meshes. *J Vis Surg.* 2018;12(3):4-47.
50. Khalil HH, Kalkat M, Malahias MN, Rhobaye S, Ashour T, Djearaman MG, Naidu B. Chest Wall Reconstruction with Porcine Acellular Dermal Matrix (Strattice) and Autologous Tissue Transfer for High Risk Patients with Chest Wall Tumors. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2018;6(5):1703.
51. Lampl L. Chest wall resection: a new and simple method for stabilization of extended defects. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(4):669-73.
52. Skoracki RJ, Chang DW. Reconstruction of the chestwall and thorax. *J Surg Oncol.* 2006;94(6):455-65.
53. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, AWMF. S1-Leitlinie Osteosarkome. Version 4, 2021. Verfügbar: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-005l_S1_Osteosarkome_2021-11.pdf (Zugriff am 23.09.2018)

54. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-LeitlinieAulte Weichteilsarkome, Version 1, 2021. Verfügbar:
https://www.awmf.org./uploads/tx_szleitlinien/032-044OLk_S3_Adulte_Weichgewebesarkome_2021-09.pdf (Zugriff am 23.09.2018)
55. Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, Marina N, Jovic G, Hook JM, Krailo MD, Gebhardt M, Papai Z, Meyer J, Nadel H, Randall RL, Deffenbaugh C, Nagarajan R, Brennan B, Letson GD, Bernstein M. Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(20):2279-87.
56. Cesari M, Bertoni F, Bacchini P, Mercuri M, Palmerini E, Ferrari S. Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patients treated at a single institution. *Tumori.* 2007;93(5):423-7.
57. Donati D, Yin JQ, Colangeli M, Colangeli S, Bella CD, Bacchini P, Bertoni F. Clear cell chondrosarcoma of bone: long time follow-up of 18 cases. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008;128(2):137-42.
58. Kawaguchi S, Wada T, Nagoya S, Ikeda T, Isu K, Yamashiro K, Kawai A, Ishii T, Yoshikawa H, Hasegawa T. Extraskkeletal myxoid chondrosarcoma: a Multi-Institutional Study of 42 Cases in Japan. *Cancer.* 2003;97(5):1285-92.
59. Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(3):852-9.
60. Nakahashi N, Emori M, Tsuchie H, Nagasawa H, Sonoda T, Takada K, Miyajima M, Watanabe A, Shimada Y, Yamashita T. Treatment outcome of chest wall soft tissue sarcomas: Analysis of prognostic factors. *J Surg Oncol.* 2019;120(7):1235-40.

61. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Brodowicz T, Broto JM, Buonadonna A, De Alava E, Dei Tos AP, Blay JY. ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(4):51-67.
62. Foroulis CN, Kleontas AD, Tagarakis G, Nana C, Alexiou I, Grosomanidis V, Tossios P, Papadaki E, Kioumis I, Baka S, Zarogoulidis P, Anastasiadis K. Massive chest wall resection and reconstruction for malignant disease. *Onco Targets Ther.* 2016;9:2349-58.
63. Schvartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, Gauthier M, Cueff A, Fieffé S, Pochart JM, Cochet I, Crevisy E, Dalac A, Papathanassiou D, Toubreau M. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1526-35.
64. Mansour KA, Thourani VH, Losken A, Reeves JG, Miller JI Jr, Carlson GW, Jones GE. Chest wall resections and reconstruction: a 25-year experience. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(6):1720-5.
65. Leuzzi G, Nachira D, Cesario A, Novellis P, Petracca Ciavarella L, Lococo F, Facciolo F, Granone P, Margaritora S. Chest wall tumors and prosthetic reconstruction: A comparative analysis on functional outcome. *Thoracic Cancer.* 2015;6(3):247-54.
66. Deschamps C, Tirnaksiz BM, Darbandi R, Trastek VF, Allen MS, Miller DL, Arnold PG, Pairolero PC. Early and long-term results of prosthetic chest wall reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117(3):588-91.
67. Weyant MJ, Bains MS, Venkatraman E, Downey RJ, Park BJ, Flores RM, Rizk N, Rusch VW. Results of chest wall resection and reconstruction with and without rigid prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(1):279-85.

68. Azoury SC, Grimm JC, Tuffaha SH, Broyles JM, Fischer AC, Yang SC, Tufaro AP. Chest Wall Reconstruction: Evolution Over a Decade and Experience With a Novel Technique for Complex Defects. *Ann Plast Surg.* 2016;76(2):231-7.
69. Prisciandaro E, Hustache-Castaing R, Michot A, Jougon J, Thumerel M. Chest wall resection and reconstruction for primary and metastatic sarcomas: an 11-year retrospective cohort study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2021;32(5):744-52.
70. Yoon SH, Jung JC, Park IK, Park S, Kang CH, Kim YT. Clinical Outcomes of Surgical Treatment for Primary Chest Wall Soft Tissue Sarcoma. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;52(3):148-154.
71. McMillan RR, Sima CS, Moraco NH, Rusch VW, Huang J. Recurrence patterns after resection of soft tissue sarcomas of the chest wall. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(4):1223-8.
72. Gangopadhyay A, Nandy K, Puj K, Sharma M, Jayaprakash D, Salunke A, Jain A, Pandya S. Primary chest wall sarcoma; a single institution experience of 3 years. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;27:100326.
73. Bongiolatti S, Voltolini L, Borgianni S, Borrelli R, Innocenti M, Menichini G, Politi L, Tancredi G, Viggiano D, Gonfiotti A. Short and long-term results of sternectomy for sternal tumours. *J Thorac Dis.* 2017;9(11):4336-46.
74. Angelini A, Guerra G, Mavrogenis AF, Pala E, Picci P, Ruggieri P. Clinical outcome of central conventional chondrosarcoma. *J Surg Oncol.* 2012;106(8):929-37.
75. Gutierrez JC, Perez EA, Franceschi D, Moffat FL Jr, Livingstone AS, Koniaris LG. Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry. *J Surg Res.* 2007;141(1):105-14.
76. Ahmad U, Yang H, Sima C, Buitrago DH, Ripley RT, Suzuki K, Bains MS, Rizk NP, Rusch VW, Huang J, Adusumilli PS, Rocco G, Jones DR. Resection of Primary

and Secondary Tumors of the Sternum: An Analysis of Prognostic Variables. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(1):215-21.

77. Mullins RJ, Mann NC, Hedges JR, Worrall W, Helfand M, Zechnich AD, Jurkovich GJ. Adequacy of hospital discharge status as a measure of outcome among injured patients. *JAMA.* 1998;279(21):1727-31.

78. Pairolero PC, Arnold PG. Chest wall tumors. Experience with 100 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;90(3):367-72.

79. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, Wolf U. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch Institut, Berlin, 2016.

80. Tiedje V, Ting S, Dralle H, Schmid KW, Führer D. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom. *Internist (Berl).* 2015;56(9):1019-31.

81. Walsh GL, Davis BM, Swisher SG, Vaporciyan AA, Smythe WR, Willis-Merriman K, Roth JA, Putnam JB Jr. A single-institutional, multidisciplinary approach to primary sarcomas involving the chest wall requiring full-thickness resections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121(1):48-60.

82. van Geel AN, Wouters MW, Lans TE, Schmitz PI, Verhoef C. Chest wall resection for adult soft tissue sarcomas and chondrosarcomas: analysis of prognostic factors. *World J Surg.* 2011;35(1):63-9.

83. Gordon MS, Hajdu SI, Bains MS, Burt ME. Soft tissue sarcomas of the chest wall. Results of surgical resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101(5):843-54.

84. Park I, Shin S, Kim HK, Choi YS, Kim J, Zo JI, Shim YM, Cho JH. Primary Chest Wall Sarcoma: Surgical Outcomes and Prognostic Factors. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;52(5):360-7.

85. Chagpar A, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Ross MI, Cristofanilli M, Singletary SE, Buchholz TA, Ames FC, Marcy S, Babiera GV, Feig BW, Hortobagyi GN, Kuerer

HM. Chest wall recurrence after mastectomy does not always portend a dismal outcome. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(6):628-34.

86. Hazel K, Weyant MJ. Chest Wall Resection and Reconstruction: Management of Complications. *Thorac Surg Clin*. 2015;25(4):517-21.

10 Danksagung

Auf diesem Wege möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Gerhard Preissler für die Überlassung des spannenden Themas und die langjährige Unterstützung, der durch konstruktive Kritik und unermüdlichen Einsatz den größten Anteil am Gelingen der Arbeit hat.

Auch meinem Betreuer Dr. med. Cosmas Wimmer möchte ich für die stetige Hilfe und Beratung bedanken.

Weiterhin möchte ich Prof. Dr. med. Rudolf Hatz für die Ermöglichung dieser Doktorarbeit in der Abteilung für Thoraxchirurgie an der Ludwig-Maximilians-Universität München danken.

Ein weiteres Dankeschön gilt Jonas Stiltz für die Unterstützung in der Erstellung der Abbildungen zur Topographie der Brustwandtumoren.

Für die Beratung bei Fragen zu statistischen Analysen möchte ich mich bei Prof. Georg Thaller bedanken.

Zuletzt möchte ich insbesondere meiner Familie danken, die mit unendlicher Geduld und stets offenem Ohr dem Promotionsverfahren immer unterstützend zur Seite stand.

11 Eidesstattliche Versicherung

Berger, Magdalena

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Klassifizierung und Identifikation prognostischer Kriterien bei Tumoren der Brustwand

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 24.07.2023

Ort, Datum

Berger Magdalena

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand