

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Abteilung für Orthopädie des Klinikums rechts der Isar

Funktionalität und Lebensqualität sowie prognostische Faktoren bezüglich des
Überlebens nach multimodaler Therapie bei Patienten mit einem Liposarkom

Ludwig Maximilian Kohn

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Dr. H. P. Rechl
2. Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Die Dissertation wurde am 30.04.2009 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 21.07.2010 angenommen.

Abkürzungsliste

AFIP	Armed Force Institute of Pathology
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BWK	Brustwirbelkörper
bzw.	beziehungsweise
Cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
CT	Computertomographie
CTX	Chemotherapie
CyVADIC	Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin, Dacarbazine
d.h.	das heißt
dediff.	dedifferenziert
DITC	Darcabazine
FNP	Feinnadelbiopsie
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
GX	Differenzierung nicht beurteilbar
Gy	Gray
HMGA2	High mobility group AT-hook 2
IMSE	Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie
IORT	intraoperative Strahlentherapie
ISOLS	International Symposium on Limb Salvage
LWK	Lendenwirbelkörper
M	männlich
M. adductor magnus	Musculus adductor magnus
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
MDM2	murine double minute (mdm2) oncogene
MFH	malignes fibröses Histiocytom

MR	Magnetresonanz
MRSA	methicilin resistenter Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomographie
MSTS	Musculoskeletal Tumor Society
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
N0	kein regionärer Lymphknotenbefall
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
NMR	nuclear magnetic resonance
OP	Operation
p	Signifikanz
PET	Positronenemissionstomographie
PNET	primitiv neuroektodermaler Tumor
R0	Resektionrand tumorfrei
R1	mikroskopischer Tumornachweis am Resektionsrand
R2	makroskopischer Tumornachweis am Resektionsrand
RTX	Strahlentherapie
RX	Resektionsrand nicht exakt beurteilbar
T1	Tumor mit einem Durchmesser ≤ 5 cm
T2	Tumor mit einem Durchmesser > 5 cm
TNM	Tumor Nodes Metastasen
USA	United States of Amerika
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

1	EINLEITUNG	7
1.1.	Epidemiologie	7
1.2.	Ätiologie	9
1.3.	Lokalisation	11
1.4.	Histologische Klassifikation und Stadieneinteilung	14
1.5.	Histologische Subtypen	20
1.5.1.	Gut differenzierte Liposarkome	22
1.5.2.	Myxoide Liposarkome	24
1.5.3.	Rundzell-Liposarkome	25
1.5.4.	Dedifferenzierte Liposarkome	26
1.5.5.	Pleomorphe Liposarkome	26
1.6.	Diagnostik	27
1.6.1.	Anamnese	27
1.6.2.	Klinik	28
1.6.3.	Bildgebende Diagnostik	28
1.6.3.1.	Röntgennativuntersuchung	28
1.6.3.2.	Sonographie	29
1.6.3.3.	Magnetresonanztomographie (MRT)	29
1.6.3.4.	Computertomographie (CT)	30
1.6.3.5.	Angiographie und Phlebographie	31
1.6.3.6.	Nuklearmedizinische Untersuchung	31
1.6.3.7.	Zusammenfassung	32
1.6.4.	Biopsie	33
1.6.4.1.	Inzisionsbiopsie	33
1.6.4.2.	Stanzbiopsie	34
1.6.4.3.	Feinnadelbiopsie (FNP)	35
1.6.4.4.	Exzisionsbiopsie	35
1.6.4.5.	Zusammenfassung	35
1.7.	Therapie	36
1.7.1.	Chirurgische Therapie	36
1.7.2.	Strahlentherapie (RTX)	38

1.7.2.1. Präoperative Strahlentherapie	39
1.7.2.2. Postoperative Strahlentherapie	39
1.7.2.3. Intraoperative Strahlentherapie (IORT)	41
1.7.2.4. Brachytherapie	41
1.7.2.5. Regionale Hyperthermie	42
1.7.2.6. Alleinige Strahlentherapie	42
1.7.2.7. Zusammenfassung	43
1.7.3. Chemotherapie (CTX)	45
1.7.4. Therapie von Lokalrezidiven	47
1.7.5. Therapie von Metastasen	49
1.8. Prognosefaktoren und funktionelles Outcome	51
1.9. Fragestellung	53
2. MATERIAL UND METHODEN	54
3. ERGEBNISSE	60
3.1. Alter und Geschlecht	60
3.2. Lokalisation	60
3.3. Histologie	61
3.4. TumorgroÙe	62
3.5. Therapie	63
3.5.1. Operative Therapie	65
3.5.2. Strahlentherapie	67
3.5.3. Chemotherapie	69
3.5.4. Therapie von Lokalrezidiven	70
3.5.5. Therapie von Metastasen	71
3.6. Follow-up	72
3.7. Überleben	73
3.7.1. Überleben – TumorgroÙe	74
3.7.2. Überleben – Grading	75
3.7.3. Überleben – Resektion	78
3.7.4. Überleben – Metastasen	81

3.7.5. Überleben – Rezidiv	83
3.7.6. Überleben – Geschlecht	85
3.7.7. Überleben – Therapieregime	86
3.8. Auswertung der Funktionalität	89
4. DISKUSSION	91
5. ZUSAMMENFASSUNG	100
6. LITERATURVERZEICHNIS	103
7. DANKSAGUNG	117
8. LEBENSLAUF	118

1. Einleitung

1. Einleitung

Liposarkome gehören zu der Gruppe der Weichteilsarkome. Unter Weichteilsarkome fasst man eine heterogene Gruppe von allen malignen Tumoren des extraskelettalen Gewebes mit mesodermaler (Muskulatur, Fettgewebe, Bindegewebe, Gefäße) sowie neuroektodermaler (peripheres Nervengewebe) Abstammung zusammen. Im Folgenden wird nicht nur speziell das Liposarkom besprochen, sondern es wird auch auf die Weichteiltumore im Allgemeinen eingegangen.

1.1. Epidemiologie

Weichteiltumore sind seltene Tumore, welche überwiegend vom mesodermalen Gewebe ausgehen. Die jährliche Inzidenz beträgt 1 – 2/100.000 Einwohner (45, S. 773 – 95; 38, S. 297 – 305; 94, S. 643 – 68; 77, S. 1 – 12). Dies bedeutet ca. 1500 Neuerkrankungen pro Jahr für die Bundesrepublik Deutschland. Es konnte ein geringer Anstieg der Erkrankungsrate in den vergangenen 50 Jahren festgestellt werden. Hierfür konnte jedoch noch keine hinreichende Erklärung gefunden werden. Weichteilsarkome haben einen Anteil an allen Malignomen von ca. 1% (7, S. 522 – 41; 38, S. 297 – 305; 43, S. 197 – 9; 45, S. 773 – 95; 78, S. 307 – 15; 83, S. 691 – 700; 91, S. 444 – 52). Das Verhältnis maligner zu benigner Weichteiltumore beträgt mindestens 1:100. Eine der häufigeren Entitäten unter den Weichteiltumoren des erwachsenen Alters ist das Liposarkom (23, S. 431 – 66) (siehe Tabelle 1). 60% der Weichteilsarkome sind an den Extremitäten, 15% retroperitoneal, 15% visceral und 10% im Halsbereich lokalisiert (77, S. 1 – 12).

Sarkome können in jeder Altersgruppe auftreten, jedoch ist eine gewisse Häufigkeit verschiedener Typen in bestimmten Altersgruppen erkennbar. Die Altersverteilung insgesamt zeigt, dass 20,7% der Patienten unter 40 Jahre, 27,6% zwischen 40 und 60 Jahre und 51,7% über 60 Jahre sind (77, S. 1 – 12). Laut Brich et al 1980 und Young et al 1975 (94, S. 643 – 68) sind 6 – 8% der Malignome im Kindesalter Weichteilsarkome, allen voran dominieren hier die Rhabdomyosarkome. Bei kindlichen Weichteilsarkomen unterscheidet man zwischen Rhabdomyosarkome und Nicht-Rhabdomyosarkome. Letztere verhalten sich ähnlich wie Sarkome bei Erwachsenen. Kindliche

1. Einleitung

Rhabdomyosarkome tendieren zur Lymphknotenmetastasierung und sind meist high-grade Sarkome (66, S. 1471 – 90; 55, S. 197 – 9).

Liposarkome hingegen haben die höchste Inzidenzrate zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, wobei auch hier in jedem Alter die Erkrankung auftreten kann. Reszel et al 1966 geben für Liposarkompatienten ein Durchschnittsalter von 50,2 Jahren an (23, S. 431 – 66), Orson et al 1987 von 52,9 Jahren (70, S. 1362 – 70) und Tateishi et al 2005 von 51,6 Jahre (93, S. 444 – 52) an. Flugstad et al 1999 (28, S. 856 – 62) beschreiben ein Durchschnittsalter von 50,1 Jahre und Nijhuis et al 2000 (67, S. 535 – 43) von 51 Jahre für Weichteilsarkompatienten im Allgemeinen. Des weiteren zeigt sich, dass das Erkrankungsalter von retroperitonealen Liposarkomen im Durchschnitt 5 – 10 Jahre höher ist als bei Liposarkomen der Extremitäten (23, S. 431 – 66).

<i>Histologischer Subtyp</i>	<i>Häufigkeit in %</i>
Malignes fibröses Histiozytom	26
Liposarkom	15
Leiomyosarkom	12
unklassifizierbare Sarkome	11
Synovialsarkom	10
maligner periphere Nervenscheidentumor	6
Rhabdomyosarkom	5
Fibrosarkom	3
Ewingsarkom	2
Angiosarkom	2
Osteosarkom	1
epitheloides Weichteilsarkom	1
Chondrosarkom	1
Klarzell Sarkom	1
alveoläres Weichteilsarkom	1
Malignes Hämangioperizytom	0,4
nach Coindre et al (16, S. 94 – 109)	

Tabelle 1: Subtypen Weichteilsarkome (16, S. 94 – 109)

1. Einleitung

Bezüglich der Geschlechterverteilung ist eine geringgradig häufigere Erkrankungsrate für Männer verglichen mit Frauen zu erkennen (23, S. 431 – 66). Eine groß angelegte Studie der Task Force of Soft Tissue Tumors of America (Russel et al 1977) (94, S. 643 – 68) zeigt eine Verteilung von 53% männlichen und 47% weiblichen Patienten mit Weichteilsarkomen.

Hinsichtlich der Liposarkome sind ebenfalls vermehrt Männer mit einem Anteil von 55-61% an allen Erkrankten betroffen (23, S. 431 – 66; 24, S. 367 – 88).

1.2. Ätiologie

Die Ursache für die Entstehung von Weichteilsarkomen ist noch weitestgehend unklar. Das Auftreten ist in der Regel sporadisch. Dennoch lässt sich in einigen Fällen eine familiäre Häufung feststellen, was auf eine genetische Prädisposition zurückzuführen ist. Bei Weichteilsarkomen ist häufig eine genetische Translokation zu beobachten, z.B. bei Patienten mit Synovialsarkomen lässt sich in über 90% aller Fälle eine Translokation (t X, 18) (p11,2; q11,2) und bei 75 % der Patienten mit myxoiden Liposarkomen eine Translokation (t 12, 16) (q13; p11) feststellen (7, S. 522 – 41; 38, S. 297 – 30; 90, S. 565 – 76) (siehe Tabelle 2). Zudem tritt häufig eine Veränderung der Expression des p53 Tumorsuppressorgens auf (16, S. 94 – 109; 38, S. 297 – 305). Diese steht im Zusammenhang mit der Entwicklung von Liposarkomen, deren Differenzierungsgrad und deren Malignität, welche in Korrelation mit der Prognose von Weichteiltumoren steht (98, S. 39 – 43).

Für die Entstehung von Weichteilsarkomen sind die Onkogene MDM2, N-myc, c-erbB2 und Mitglieder der ras-Familie verantwortlich. Bei dem Retinoblastomgen können auch Deletionen und Mutationen zu Weichteilsarkomen führen (16, S. 94 – 109).

Weitere Prädispositionsfaktoren, welche die Entstehung eines Weichteilsarkoms begünstigen, sind bestimmte Chemikalien und Strahlenbelastung. Eine Bestrahlung z.B. aufgrund eines Tumorleidens erhöht das Risiko an einem Weichteilsarkom zu erkranken um das 8 – 50 fache. Die Latenzzeit beträgt 5 – 10 Jahre und es kommt vermehrt zu Fibrosarkomen und malignen Histiocytyomen (16, S. 94 – 109; 45, S. 773 – 95; 77, S. 1 – 12).

Tierexperimentell konnte eine chemische Induktion von malignen Tumoren und hier vor

1. Einleitung

allen von Sarkomen nachgewiesen werden, z.B. nach einer chronischen Exposition von Polyvinylchloriden. Des Weiteren führen Phenoxyherbizide (bei Wald- und Landwirtschaftsarbeiter), Chlorophenol (bei Sägewerkarbeiter), Arsen, Thorotrast (bei Röntgen) und Dioxin zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Weichteilsarkome. Die Latenzzeit von chemisch induzierten Sarkomen beträgt 10 – 20 Jahre (11, S. 216 – 23; 16, S. 94 – 109; 45, S. 773 – 95; 77, S. 1 – 12).

Ein Zusammenhang zwischen mechanischen Irritationen, die z.B. bei osteosynthetischer Versorgung oder nach einem Trauma entstehen, und einer erhöhten Inzidenz konnte bisher noch nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Sarkomsubtyp	Translokation	Häufigkeit
Extraskellettales myxoides Liposarkom	t(9;22) (q22;q12)	75%
Myxoides Liposarkom	t(12;16) (q13;p11)	75%
Synovialsarkom	t(X;18) (p11;q11)	> 90%
Rhabdomyosarkome	t(2;13) (q35;q14)	68%
Ewing Sarkom/PNET	t(11;22) (q24;q12)	85%
Klarzellsarkom	t(12;22) (q13;q12)	>65%

Tabelle 2: Genetische Translokationen bei Weichteilsarkomunterarten

In einer Studie von H. Schmidt et al 2005 (81, S. 638 – 44) zeigt sich, dass es bei Liposarkomen häufig zu einer Vermehrung einzelner Genregionen auf 1q, 12q und 13q kommt. Es konnte nachgewiesen werden, dass die vermehrte Ausbildung von 13q Regionen signifikant mit einer schlechteren Prognose und mit einem höheren Risiko aufgrund des Tumors zu versterben verbunden ist. Eine erhöhte Anzahl von den Abschnitten 13q31 und 13q32 korrelieren z.B. mit einem höheren Tumorgrading und Tumorstaging.

Zusammenfassend konnte dargestellt werden, dass eine erhöhte Anzahl an den

1. Einleitung

Regionen von 13q21-q32 signifikant mit einer Prognosereduktion bei Liposarkomen verbunden ist.

Bei Patienten mit Myxofibrosarkomen und bei älteren Patienten mit einem Weichteilsarkom besteht ein erhöhtes Risiko von multiplen primären Malignomen (93, S. 444 – 52).

Das Risiko für Menschen zum zweiten Mal an einem Weichteiltumor zu erkranken ist laut einer Studie des Memorial Sloan Cancer Center New York um das 12,5-fache erhöht im Vergleich zu Menschen die zuvor noch kein Weichteilsarkom hatten. In dieser Studie, welche 5505 Patienten umfasst, hatten 9 Patienten (0,2%) ein zweites primäres Weichteilsarkom, wobei 2 Patienten den gleichen primären Tumor hatten. Ein Patient erlitt sogar ein drittes primäres Weichteilsarkom (31, S. 2633 – 5).

1.3. Lokalisation

Liposarkome können grundsätzlich im mesodermalen Gewebe in allen Körperregionen entstehen. Dennoch treten sie bevorzugt an den Extremitäten und retroperitoneal auf. Im Armed Force Institute of Pathology (AFIP) wurden 1067 Fälle von Liposarkomen untersucht (siehe Abbildung 1). Die meisten Tumore wurden hierbei im Bereich des Rumpfes und der unteren Extremität diagnostiziert (23, S. 431 – 66). Die häufigste Lokalisation war am Oberschenkel, aber auch das Retroperitoneum und die Leistenregion waren vermehrt betroffen. Seltener Prädilektionsstellen waren im Bereich der Brust, der oberen Extremität, des Kopfes und Halses. Liposarkome des Oberschenkels befinden sich häufig im M. quadriceps femoris und in der Fossa poplitea. Gründe für diese Verteilung sind bisher noch nicht bekannt. Retroperitoneale Liposarkome sind vermehrt in der perirenal Region lokalisiert (24, S. 367 – 88).

1. Einleitung

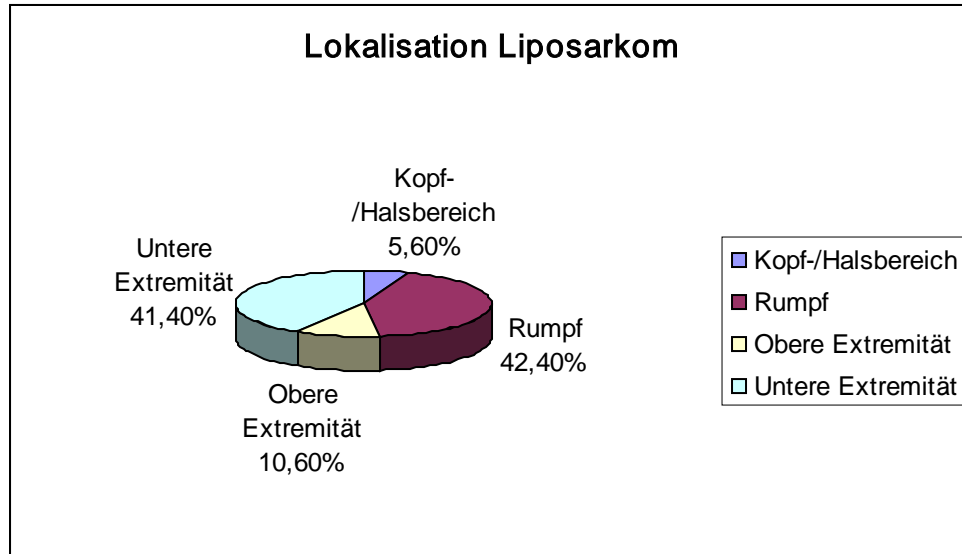


Abbildung 1: Lokalisation Liposarkome laut einer Studie des AFIP (23, S. 431 – 66)

Für Weichteilsarkome gelten im Allgemeinen ähnliche Lokalisationsverteilungen. In einer Studie des Memorial Sloan Kettering Cancer Centers wurden 2004 Weichteilsarkome untersucht, von welchen sich 53% im Bereich der Extremitäten befanden. Insgesamt wurden 38% der Weichteilsarkome im Bereich der unteren Extremität diagnostiziert. Der retroperitoneale Anteil lag bei 14% (siehe Abbildung 2) (23, S. 431 – 66).

Bei Brennan et al 1991 (10, S. 328 – 38) waren 40% der Weichteilsarkome an der unteren Extremität, 11% an der oberen Extremität und 14 % waren retroperitoneal oder intraabdominal. Ebenso 14% betrafen den Rumpfbereich sowie 5 % den Halsbereich und 6% eine andere Körperregion. In einer Arbeit von Gronchi et al 2005 (34, S. 658 – 60) über Sarkome der Extremitäten waren 71 % der Liposarkome an der unteren Extremität und 29% an der oberen lokalisiert.

1. Einleitung

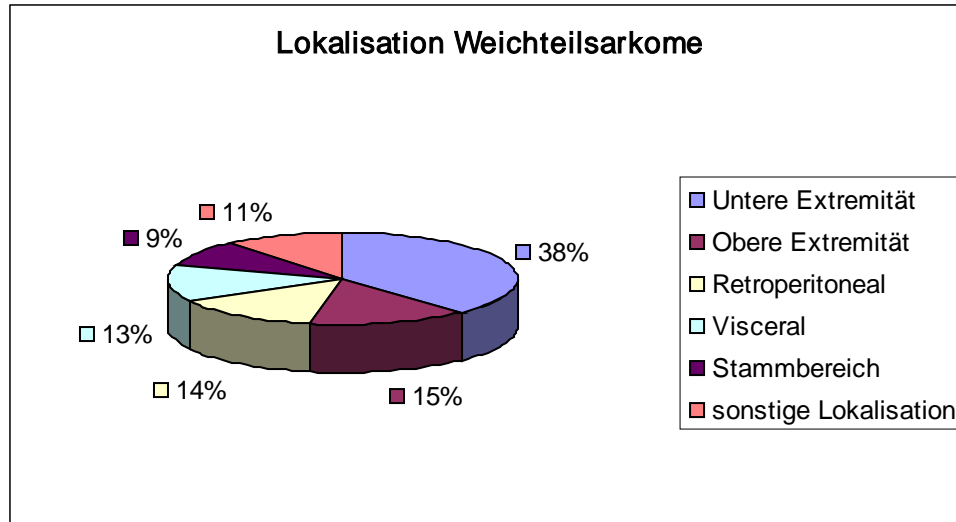


Abbildung 2: Lokalisation Weichteilsarkome Memorial Sloan Kettering Cancer Center (45, S. 773 – 95)

Linehan et al 2000 (59, S. 1637 – 43) konnten nachweisen, dass die Lage des Tumors einen Einfluss auf die Prognose hat. Die 5-Jahresüberlebensrate lag für retroperitoneale und viscerale Liposarkome bei 68% für high-grade und 40% für low-grade Liposarkome. Im Vergleich hierzu hatten Liposarkome der Extremitäten und des Rumpfes für komplett resezierte low-grade Liposarkome eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 93% und für komplett resezierte high-grade Liposarkome von 73%. Des weiteren war die 5-Jahres-lokalrezidivfreie-Überlebensrate bei Liposarkomen der Extremitäten und des Rumpfes bei low- und high-grade Liposarkomen bei 85% und 73%, hingegen bei retroperitonealen und visceralen Liposarkomen bei 49% und 25%. Insgesamt lag das 5-Jahres-erkrankungsspezifische-Überleben für Extremitäten- und Rumpfliposarkome bei 84% und für retroperitonealen und viszeralen Liposarkomen bei 54%. Patienten mit retroperitonealen oder viszeralen Sarkomen starben zumeist aufgrund eines Lokalrezidivs. Im Gegensatz dazu verstarben die Patienten mit Liposarkome der Extremitäten und des Rumpfes vornehmlich an den Folgen einer Metastasierung.

Alektiar et al 2005 (1, S. 202 – 8) verglichen in einer Studie den Einfluss der Lokalisation der Weichteilsarkome an Extremitäten, die adjuvant mit einer Strahlentherapie behandelt wurden. Die 5 Jahresüberlebensrate lag bei 51% und die 5-

1. Einleitung

Jahreslokalkontrollrate bei 82%. Bei Tumoren der oberen Extremität konnte eine 5-Jahreslokalrezidivfreie Zeit von 70% erreicht werden, wobei bei Patienten mit einer Schulterbeteiligung die Rate bei nur 59% lag und bei Patienten ohne Schulterbeteiligung bei 74%. Zum Vergleich hierzu befand sich die 5-Jahreslokalrezidivfreie Zeit bei 86% für Patienten mit einem Weichteilsarkom der unteren Extremität. Ähnliche Ergebnisse konnte Alektiar et al 2002 (2, S. 1643 – 50) für Stage IIb Weichteilsarkome an Extremitäten nachweisen. Hier war die 5-Jahreslokalrezidivfreie Zeit bei zentral gelegenen Sarkomen, d.h. in der Schulter- oder Leistenregion, bei 63% und bei Patienten mit distal gelegenen Sarkomen bei 85%. Das erkrankungsspezifische Überleben nach 5 Jahren lag bei den zentral gelegenen Sarkomen bei 78% und bei peripher gelegenen bei 89%.

1.4. Histologische Klassifikation und Stadieneinteilung

Weichteiltumore werden aufgrund eines Vorschlags der WHO (Enzinger et al 1969) nach histopathologischen Gesichtspunkten eingeteilt (94, S. 643 – 68). Zusätzlich werden der Differenzierungsgrad, die Größe, die Lage und das Wachstum mit zu der Beurteilung herangezogen. Die Klassifikation erfolgt je nach Abstammung der Tumorzellen vom Ursprungsgewebe. Zudem werden die einzelnen Tumortypen in Subtypen unterteilt. Diese einzelnen Subtypen unterscheiden sich teilweise zytologisch, prognostisch und in ihren klinischen Verhalten. Diese weitere Untergliederung ist besonders bei Rhabdomyosarkomen und Liposarkomen wichtig, da die einzelnen Subtypen hinsichtlich der Prognose, Rezidivrate und Metastasierung teilweise deutlich variieren.

TNM-Klassifikation, Grading, Staging

Die Tumorausdehnung wird mit Hilfe der TNM-Klassifikation bestimmt. Die Parameter hierbei sind die Tumorgöße sowie die Fern- und Lymphknotenmetastasierung (siehe Tabelle 3).

Des weiteren spielt der Differenzierungsgrad eine wichtige Rolle für die Malignitätseinschätzung von Weichteilsarkomen. Beurteilt werden hierbei die

1. Einleitung

Zellmorphologie, das Ausmaß der Mitoseaktivität und das Zellreichtum. Tumore mit einem niedrigen Differenzierungsgrad neigen eher zu einer Fernmetastasierung und in Bezug auf gut oder mäßig differenzierte Sarkome ist das Gesamtüberleben signifikant schlechter. Es wird unterschieden zwischen einer klinischen TNM-Klassifikation vor einer operativen Therapie und einer postoperativen Einteilung aufgrund pathologischer Untersuchungen.

Die Stadieneinteilung der AJCC (Green et al 2002) (79, S. 1269 – 78) beinhaltet zum einen die Parameter der TNM-Klassifikation und zum anderen wird zusätzlich noch der Differenzierungsgrad, das Grading, mit einbezogen. Die Einteilung beinhaltet vier Stadien (27, S. 1 – 21; 43, S. 197 – 9; 79, S. 1269 – 78) (siehe Tabelle 4). Ein wichtiger Faktor für diese Einteilung von Liposarkomen ist die Differenzierung hinsichtlich oberflächlicher und tiefer Lokalisation. Oberflächlich gelegene Tumore liegen außerhalb der Faszia superficialis ohne diese zu infiltrieren. Sarkome die unterhalb der Faszia superficialis liegen, diese infiltrieren oder durchdringen werden wie Tumore die mediastinal, retroperitoneal oder im Beckenbereich lokalisiert sind, als tief eingestuft (79, S. 1269 – 78).

1. Einleitung

<u>Klassifikation</u>	<u>Beschreibung</u>
<u>T – Primärtumor</u>	
TX	Tumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	Tumor mit einem Durchmesser $\leq 5\text{cm}$
T1a	O oberflächlicher Tumor *
T1b	tiefgelegener Tumor *
T2	Tumor mit einem Durchmesser $> 5\text{cm}$
T2a	oberflächlicher Tumor *
T2b	tiefgelegener Tumor *
<p>* Ein oberflächlicher Tumor ist vollständig oberhalb der oberflächlichen Faszie lokalisiert und infiltriert diese nicht; ein tiefer Tumor ist entweder ausschließlich unterhalb der oberflächlichen Faszie lokalisiert oder oberhalb der Faszie mit Infiltration der oder durch die Faszie. Retroperitoneale, mediastineale und Weichteilsarkome des Beckens werden als tiefe Tumoren klassifiziert. (104, S. 101 – 9)</p>	
<u>N - Regionale Lymphknoten</u>	
NX	Lymphknotenstatus nicht beurteilbar
N0	kein regionärer Lymphknotenbefall
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
<u>M - Fernmetastasen</u>	
MX	Fernmetastasenstatus nicht beurteilbar
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

1. Einleitung

Tabelle 3: TNM –Klassifikation (104, S. 101 – 9)

Das Grading-System wurde von den Pathologen des French Cancer Centers entwickelt (siehe Tabelle 5). Es wird je nach Differenzierungsgrad oder histologischen Subtyp 1 bis 3 Punkte vergeben, wie auch für die Anzahl der Mitosen in einem high-power-field (<10, 11 – 20, >20). Zudem gibt es 0 bis 2 Punkte für das Vorkommen von Nekrosen in der Tumormasse (keine, <50%, >50%). Zusammengerechnet ergeben die Werte dann das Grading, 2 oder 3 Punkte für G1, 4 oder 5 Punkte für G2 und 6, 7 oder 8 Punkte für G3 Tumore (27, S. 1 – 21).

	<u><i>Staging</i></u>			
Stage I	T1a, 1b, 2a, 2b	N0	M0	G1
Stage II	T1a, 1b, 2a	N0	M0	G2-3
Stage III	T2b	N0	M0	G2-3
Stage IV	jedes T jedes T	N1 N0	M0 M1	jedes G jedes G

Tabelle 4: AJCC Klassifikation (79, S. 1269 – 78)

Ein wichtiges Maß zur Einschätzung der Kurabilität ist neben der Tumorgöße und dem Differenzierungsgrad die Beurteilung der Resektionsränder des Tumorresektats nach einer operativen Therapie (siehe Tabelle 6). Das Vorhandensein mikroskopischen (R1) oder makroskopischen (R2) Resttumors an den Resektionsrändern korreliert mit einer signifikant erhöhten Lokalrezidivrate.

Eine prognostische Einteilung von Weichteilsarkomen stellte hierzu Hermanek 1985 (94, S. 643 – 68) auf (siehe Tabelle 7). Hier wird zwischen low-risk, high-risk und inkurablen Tumoren unterschieden. Dies ermöglicht eine einfache Einteilung nach prognostischen Kriterien im klinischen Alltag.

1. Einleitung

<u>Klassifikation</u>		<u>Beschreibung</u>
<u>G – Differenzierungsgrad</u>		
G1		gut differenziert
G2		mäßig differenziert
G3		schlecht differenziert
GX		nicht beurteilbar

Tabelle 5: Histologisches Grading AJCC 2002 (79, S. 1269 – 78)

<u>Klassifikation</u>		<u>Beschreibung</u>
<u>R – Resektionsstatus</u>		
R0		Resektionsrand tumorfrei
R1		mikroskopisch Tumornachweis am Resektionsrand
R2		makroskopisch Tumornachweis am Resektionsrand
RX		Resektionsrand nicht exakt beurteilbar

Tabelle 6: Einteilung Resektionsstatus (104, S. 101 – 9)

1. Einleitung

Low-risk	Größter Tumordurchmesser < 5cm, keine Infiltration von Knochen, größeren Gefäßen oder Nerven (pT1) Keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0 oder pN0) Keine Fernmetastasen (M0) Histologischer Malignitätsgrad 1 oder 2 (G1 oder 2) Primärtumor komplett beseitigt (R0)
High-risk	Sonstige Tumoren, sofern keine Fernmetastasen (M0) und Primärtumor komplett beseitigt (R0)
Inkurabel	Fernmetastasen (M1) und/oder Primärtumor nicht kontrollierbar (R1, 2)

Tabelle 7: Prognostische Einteilung peripherer Weichteilsarkome nach Hermanek et al 1985 (94, S. 643 – 68)

Die Klassifikation nach Enneking (102, S. 970 – 8) richtet sich nach drei Prognosefaktoren: dem Grading, die Tumorausdehnung (intra- bzw. extrakompartimentell) sowie der Metastasierung (siehe Tabelle 8). Diese Einteilung gilt für Weichteilsarkome an Extremitäten und ermöglicht eine einfache, auf prognostischen Kriterien basierende, Klassifikation. Sarkome gelten immer als extrakompartimentell, wenn sie intrapelvin, in der Kniekehle oder entlang von Nerven- und Gefäßbündel auftreten. Diese Einteilung kann aber auch für Weichteilsarkome des Retroperitoneums und des Thorax- und Stammbereiches verwendet werden. Als Kompartimentgrenzen werden für retroperitoneal lokalisierte Sarkome das Peritoneum und für perirenale Sarkome die Gerota-Faszie angesehen.

1. Einleitung

Stadium	Grading (G)	Tumorausbreitung (T)	Metastasen (M)
IA	low grade (G1)	intrakompartimentell (T1)	keine
IB	low grade (G1)	extrakompartimentell (T2)	keine
IIA	high grade (G2)	intrakompartimentell (T1)	keine
IIB	high grade (G2)	extrakompartimentell (T2)	keine
III	G1 oder G2	T1 oder T2	Fernmetastasen

Tabelle 8: Stadieneinteilung nach Enneking für Extremitätenweichteilsarkome (102, S. 970 – 8)

1.5. Histologische Subtypen

Die histologische Differenzierung der einzelnen Liposarkomsubtypen und die Bestimmung ihres Differenzierungsgrades sind teilweise sehr schwierig. In 25 – 40% der Fälle sind sich verschiedene Pathologen nicht über den Subtyp und/oder das Grading einig (87, S. 11 – 22).

Die histologische Klassifikation des Liposarkoms unterscheidet folgende Subtypen:

1. gut differenzierte
2. myxoide und rundzell
3. dedifferenzierte
4. pleomorphe

In 5 – 10% der Fälle treten in Liposarkomen mehrere Subtypen auf (23, S. 431 – 66).

Bei den verschiedenen histologischen Subtypen der Liposarkome sind die Anteile von

1. Einleitung

Triglyceriden und Phosphatidylcholinen verschieden. Diese können mittels neuer NMR-Techniken (high-resolution MAS protein NMR) dargestellt werden. So besitzen z.B. Fett, Lipome und gut differenzierte Liposarkome einen hohen Triglyceridanteil, pleomorphe und dedifferenzierte Liposarkome haben hingegen einen sehr geringen Triglyceridanteil. Hyperzelluläre myxoide Liposarkome zeigen einen hohen Phosphatidylcholinanteil, wohingegen nicht hyperzelluläre myxoide Liposarkome einen geringen Anteil besitzen (87, S. 11 – 22).

Die Einteilung ist ein wichtiger Prognosefaktor. Demnach haben gut differenzierte Liposarkome eine 5-Jahresüberlebensrate von über 90%, dedifferenzierte eine 5-Jahresüberlebensrate von 75% und pleomorphe Liposarkome von 20 – 30 %, sowie eine hohe Metastasierungsrate. Bei myxoiden/rundzell Liposarkomen unterscheidet man zum einen pure myxoide Läsionen, die als low-grade Liposarkome angesehen werden und eine 5-Jahresüberlebensrate von 90% haben und zum anderen myxoide Liposarkome, welche einen hyperzellulären Anteil von über 25% haben und als intermediate-grade Liposarkome bezeichnet werden und eine 5-Jahresüberlebensrate von 50 – 75% vorweisen. Pure Rundzell-Liposarkome sind aggressive high-grade Sarkome mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 25 – 50% (87, S. 11 – 22).

Es besteht zudem die Möglichkeit einige Weichteilsarkome aufgrund ihrer chromosomalen Translokation oder somatischen Mutation histologisch zu differenzieren. So tritt bei einem myxoiden oder rundzelligen Liposarkom das TLS-CHOP Fusionsgen auf, bei Synovialsarkomen kommt es zu einer SYT-SSX Fusion und bei Klarzellsarkomen entsteht eine EWS-ATF1 Fusion (83, S. 691 – 700) (siehe Tabelle 9).

1. Einleitung

Sarkomsubtyp	Gene rearrangement
alveolares soft-part Sarkom	ASPL-TFE3
Ewingsarkom	EWbS-FLI-1-Fusion
Myxoides Liposarkom	TLS-CHOP-Fusion
alveolares Rhabdomyosarkom	PAX3-FKHR-Fusion
Desmoplastic small round-cell Tumor	EWS-WT1-Fusion
Synovialsarkom	SYT-SSX-Fusion
Klarzellsarkom	EWS-ATF1-Fusion

Tabelle 9: Typische genetische Rearrangements bei Weichteilsarkomunterarten (16, S. 94 – 109; 45, S. 773 – 95; 83, S. 691 – 700)

1.5.1. Gut differenzierte Liposarkome

Gut differenzierte Liposarkome stellen einen Anteil von 40 – 45% aller Liposarkome dar. Sie treten gehäuft im Retroperitoneum und an den Extremitäten auf (19, S. 252 – 66; 54, S. 258 – 62). Die Altersspitze liegt zwischen dem 5. und 6. Lebensjahrzehnt.

Diese spezielle Art von Liposarkomen besitzt ein Ring- oder Riesenmarkerchromosom, auf welchen sich mehrere Kopien der Region 12q 13-15 befinden (19, S. 252 – 66; 49, S. 78 – 84; 74, S. 7423 – 7; 87, S. 11 – 22). Auf dieser Region sind verschiedene Gene, wie z.B. das HMGA2-Gen, verankert, welche in der Tumorgenese eine wichtige Rolle spielen. Aufgrund dessen kommt es häufig bei gut differenzierten Liposarkomen zu einer Überexpression von HMGA2. In einer Studie von Pentimalli et al 2003 (74, S. 7423 – 7) konnte in vitro nachgewiesen werden, dass durch einer Suppression der HMGA2-Bildung durch Infizierung der Zellen mit dem Adenovirus Ad-A2as eine Wachstumshemmung erreicht werden kann. Bei Zellen ohne HMGA2 Überexpression hingegen wird kein Effekt auf das Wachstum festgestellt. Dies kann in Zukunft eine wichtige Therapieoption darstellen, insbesondere bei gut differenzierten Liposarkomen im Retroperitonealraum oder Mediastinum, da hier oft eine zufrieden stellende

1. Einleitung

Resektion, d.h. R0, nicht möglich ist.

Das gut differenzierte Liposarkom wird in vier Untergruppen, den lipoma-like, den inflammatorischen, den sklerosierenden und den Spindelzell-Liposarkom, unterteilt (54, S. 258 – 62).

Das lipoma-like Liposarkom ist die am häufigsten auftretende Unterart. Histologisch gesehen unterscheidet es sich von einem Lipom durch das Auftreten von Lipoblasten mit einem atypischen, unregelmäßig geformten, hyperchromatischen Zellkern und Zelltropfen im Zytoplasma. Des weiteren ist die Fettzelle größer als bei normalen Fettgewebe.

Beim inflammatorischen Liposarkom kann man histologisch willkürliche Infiltrationen im Tumorgewebe mit Lymphozyten und Plasmazellen erkennen. Dadurch entsteht eine Parallele zu anderen, nicht lipomatösen Tumoren, wie dem inflammatorischen myxofibroblastischen Tumoren, den Hodgkin- und Non-Hodgkin Lymphomen oder auch der Castleman Krankheit (19, S. 252 – 66; 54, S. 258 – 62). Ein weiteres histologisches Merkmal sind verstreute Leukoblasten oder Zellen mit hyperchromatischen Zellkernen.

Die dritte Untergruppe der gut differenzierten Liposarkome stellt, wie oben schon genannt, das sklerosierende Liposarkom dar. Dieser Typ ist charakterisiert aufgrund von atypischen Zellen mit hyperchromatischen Zellkernen und Lipoblasten, die in einem derb fibrösen Kollagennetzwerk eingebettet sind.

Im Jahre 1994 wurde zudem noch unter eine weitere Untergruppe des gut differenzierten Liposarkoms eingeführt - das Spindelzell-Liposarkom. Mikroskopisch zeigen sich atypische spindelzellige Tumorkomponenten, eingebettet in einen fibrösen und/oder myxoiden Hintergrund, und atypische lipomatöse Tumoranteile mit verschieden großen Lipoblasten.

Gut differenzierte Liposarkome metastasieren in der Regel nicht (70, S. 1362 – 70).

Ein Metastasierungspotential besteht erst nach einer Dedifferenzierung des gutdifferenzierten Liposarkoms. Laut einer Studie von D.A. Kooby et al 2004 (49, S. 78 – 84) kommt es bei gut differenzierten Liposarkomen in ca. 3% der Fälle zu einer Dedifferenzierung (49, S. 78 – 84). Die Lokalrezidivrate beträgt ca. 30%. Die Prognose wird stark von der Lokalisation beeinflusst. So haben retroperitoneale Tumore eine deutlich schlechtere Erwartung als Sarkome, welche an den Extremitäten lokalisiert sind (26, S. 1 – 14; 99, S. 1051 – 8; 107, S. 311 – 9). Das gutdifferenzierte Liposarkom wird

1. Einleitung

als G1 Tumor eingestuft (53, S. 1151 – 8).

1.5.2. Myxoide Liposarkome

Die myxoiden Liposarkome stellen 30 – 35 % der Liposarkome dar (19, S. 252 – 66; 62, S. 353 – 63; 71, S. 267 – 73). Sie treten gehäuft an den Extremitäten und im Alter zwischen 30 und 50 Jahren auf. Patienten mit myxoiden oder rundzelligen Subtypen sind in der Regel 10 – 15 Jahre jünger als bei anderen Liposarkomarten. In mindestens 95% liegt eine Translokation $t(12,16)(q13;p11)$ vor, die das CHOP-Gen mit dem TLS-Gen zusammenführt (19, S. 252 – 66; 53, S. 1151 – 8; 62, S. 353 – 63; 83, S. 691 – 700; 107, S. 311 – 9). Dieses TLS-CHOP Fusionsgen hat aber keinen signifikanten Einfluss auf die klinische Prognose. Im Gegensatz dazu hat eine Überexpression von p53, wie auch ein erhöhtes histologisches Grading und Nekrosen im Tumor ein schlechteres klinisches Outcome (3, S. 3977 – 87; 54, S. 258 – 62). In ca. 30% kommt es zu einer Metastasierung. Es metastasiert nicht wie die anderen Subtypen in die Lunge sondern tendiert eher dazu in das Retroperitoneum, die Axilla oder sogar dem Pericardium zu metastasieren (46, S. 1450 – 8; 53, S. 1151 – 8; 71, S. 267 – 73; 107, S. 311 – 9). Das myxoide Liposarkom besteht erstens aus proliferativen Lipoblasten in verschiedenen Stadien und Differenzierungen, zweitens aus einem feinen Kapillarnetz in plexiformen Mustern und drittens aus einer myxoiden Matrix mit reichlich Glucosaminoglykogenen. Zudem kann man häufig noch Siegelzelllipoblasten, meist am Rand des Tumors, entdecken. In der Regel ist der Tumor in Lappen unterteilt und von einer fibrösen Kapsel umgeben. Außerhalb dieser Kapsel können sich noch Satellitenknoten befinden. Es können wie beim pleomorphen Liposarkom vielkernige Lipoblasten oder Riesenzellen auftreten. Das deutlichste morphologische Charakteristikum ist das dünnwandige, viel verzweigte Netzwerk aus kleinen oder gleichgroßen Gefäßen (19, S. 252 – 66; 24, S. 367 – 88; 53, S. 1151 – 8; 62, S. 353 – 63; 71, S. 267 – 73; 72, S. 1265 – 9).

Ein wichtiges histologisches Kriterium ist der Anteil von hyperzellulären Gebieten, da es scheint, dass diese Einfluss auf die Prognose haben. Das TLS-CHOP Fusionsgen ist ein histologisch wichtiger Marker für die Unterscheidung eines myxoiden Liposarkoms von einem Myxofibrosarkom und einem Lipoblastom (87, S. 11 – 22).

1. Einleitung

Bei myxoiden Liposarkomen nehmen die Tumorlokalisation, MIB-1-Score, Tumorgading und der Anteil an Rundzellen, Nekrosen und Mitosen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. So haben Patienten mit einem geringen Anteil an Rundzellen eine deutlich bessere Überlebenswahrscheinlichkeit. Auch das Vorhandensein von Nekrosen und vermehrter Mitosen wirkt sich negativ auf das Gesamtüberleben aus. Für myxoide Liposarkome ist die Einteilung auf dem MIB-1-Score basierenden Gradingssystem der wichtigste Prognosefaktor. Dieses Gradingssystem beinhaltet drei Variablen: Tumordifferenzierung, histologischer Subtyp sowie das Vorhandensein von Nekrosen und MIB-1 Score. Der MIB-1(k-67)-Score gibt die Prozentrate von K-67 positiven Zellkernen an. Je höher der Anteil ist desto schlechter ist die Prognose (92, S. 579 – 82).

Intermediate- oder high-grade myxoide Liposarkome haben signifikant bessere prognostische Aussichten in Bezug auf das Gesamtüberleben, das lokalrezidivfreie, das fernmetastasenfreie und das erkrankungsspezifische Überleben als pleomorphe Liposarkome. Des weiteren metastasieren myxoide Liposarkome häufiger extrapulmonal als pleomorphe (73, S. 85 – 92).

Rein myxoide Liposarkome werden als G1 Tumore angesehen (53, S. 1151 – 8). Ab einem Anteil von 25% Rundzellen werden sie als G3 eingestuft. Von einem rundzelligen Liposarkom spricht man ab einem Rundzellanteil von über 75% (53, S. 1151 – 8).

1.5.3. Rundzell-Liposarkome (weniger differenziertes myxoides Liposarkom)

Das Rundzell-Liposarkom ist ansatzweise vergleichbar mit dem myxoiden Liposarkom, jedoch ist es viel aggressiver und metastasiert häufiger. Aufgrund der Ähnlichkeit mit dem myxoiden Liposarkom sind diese beiden Gruppen nach WHO-Richtlinien zusammengefasst worden. Man kann das Rundzell-Liposarkom auch als ein weniger differenziertes myxoides Liposarkom ansehen. Häufig ist auch eine Translokation (t(12;16) (q13;p11) nach zu weisen. Beim Rundzell-Liposarkom besteht eine übermäßige Proliferation von kleinen, gleichförmigen, runden Zellen mit vesikulären Zellkernen. Das für myxoide Liposarkome typische Gefäßnetzwerk ist hier weniger stark ausgeprägt und häufig aufgrund der vielen Tumorzellen verdeckt. Es ist möglich, dass Rundzell-Liposarkome in myxoide übergehen und umgekehrt. Auch hier scheint der Anteil von

1. Einleitung

hyperzellulären Regionen in Korrelation mit der Prognose zu stehen (46, S. 1450 – 8; 71, S. 267 – 73; 75, S. 493 – 503).

1.5.4. Dedifferenzierte Liposarkome

Dedifferenzierte Liposarkome entstehen häufig aus primär gut differenzierten Liposarkomen. Es kann hierbei in ca. 90% der Fälle zu einer Dedifferenzierung in einem Primärtumor kommen. In ca. 10% der Fälle liegt jedoch erst eine Dedifferenzierung in einem Tumorrezidiv vor. Das Risiko für eine Dedifferenzierung ist lageabhängig. So kommt dies bei ca. 15% der retroperitonealen Liposarkome und nur bei 5% der Extremitätenliposarkome vor. Hieraus entsteht bei dedifferenzierten Liposarkomen ein variables histologisches Bild. Häufig findet man aber gutdifferenzierte Liposarkomanteile neben Sarkomanteile, die keine Fettgewebisdifferenzierung aufweisen. Diese Anteile haben meist myxofibromatöse, fibrosarkomatöse oder MFH-artige Komponenten. Der Übergang zwischen dem gutdifferenzierten und dem dedifferenzierten Anteil verläuft in der Regel abrupt (53, S. 1151 – 8).

In dedifferenzierten Liposarkomen kann man ähnlich wie beim gutdifferenzierten Liposarkom Ringanomalien (Ring- oder Riesenmarkerchromosome) finden. Dedifferenzierte Liposarkome besitzen eine geringe Metastasierungsrate. Ist aus einem gut differenzierten Liposarkom ein dedifferenziertes Liposarkom entstanden, so ergibt sich eine Metastasierungsrate von 15 – 20% (19, S. 252 – 66). Zudem können nach mehreren Rezidiven, zusätzlich zu den schon bestehenden Ringanomalien, komplexe Aberrationen festgestellt werden (19, S. 252 – 66; 65, S. 263 – 6; 87, S. 11 – 22). Dedifferenzierte Liposarkome treten gehäuft bei Patienten im Alter von 50 Jahre aufwärts auf. Zudem sind Männer geringgradig vermehrt betroffen (65, S. 263 – 6). Dedifferenzierte Liposarkome werden als G2 eingestuft (53, S. 1151 – 8).

1.5.5. Pleomorphes Liposarkom

Das pleomorphe Liposarkom ist mit einer Rate von ca. 5 – 10 % der seltenste Subtyp (75, S. 493 – 503).

Pleomorphe Liposarkome zeigen ähnliche Genomungleichgewichte wie das myxoide

1. Einleitung

MFH (39, S. 176 – 81). Das pleomorphe Liposarkom gehört zu den seltensten Formen der Liposarkome und ist vermehrt undifferenziert. Die Metastasierungsrate liegt bei ca. 30% und die Gesamtsterberate bei mindestens 40% (19, S. 252 – 66). Pleomorphe Liposarkome treten vor allem im Bereich der Extremitäten älterer Personen auf (19, S. 252 – 66; 69, S. 274 – 85). Es kommt gehäuft zu einer Metastasierung in die Lunge (69, S. 274 – 85). Histologisch zeigen sich Lipoblasten mit vermehrten Vakuoleneinschlüssen (19, S. 252 – 66). Der Nachweis von pleomorphen Lipoblasten ist für die Diagnosestellung eines pleomorphen Liposarkom erforderlich (53, S. 1151 – 8). Genetisch stellen sich oft komplexe karyotypische Aberrationen dar, ohne aber spezifische Abnormalitäten, die auf einen pleomorphen Typ hinweisen könnten (19, S. 252 – 66; 62, S. 353 – 63). Dieser Subtyp wird als ein G2 oder ein G3 Sarkom angesehen (53, S. 1151 – 8).

1.6. Diagnostik

1.6.1. Anamnese

Weichteilsarkome erscheinen zunächst, insbesondere im Bereich der Extremitäten, als schmerzlose Schwellung. Es treten zu anfangs meist keine Beschwerden auf, bzw. der Tumor bleibt häufig lange Zeit unbemerkt. Im Bereich der Extremitäten werden die Tumore oft als „vermehrtes Muskelwachstum“ oder als „irgendeine Schwellung nach einem Trauma“ von den Patienten angesehen. Aufgrund der Beschwerdefreiheit wird der Tumor zunächst als harmlos eingeschätzt. Ein Arzt wird erst spät, meist wenn der Tumor schon eine beachtliche Größe hat, konsultiert. Bei der Anamnese ist es wichtig zu erfragen, wann die Schwellung das erste Mal aufgetreten ist, ob es zu einer Größenzunahme kam und wenn ja über welchen Zeitraum oder wie schnell sich die Größe der Schwellung verändert hat. Ein schnelles Wachstum ist ein Indiz für einen eher malignen Prozess. Auch das Vorhandensein von Schmerzen kann dafür sprechen, da maligne Tumore, insbesondere ab einer Größe von 10 cm, häufig zu Schmerzen führen, wohingegen inaktive, benigne Tumore meist schmerzlos sind.

1. Einleitung

1.6.2. Klinik

Klinisch manifestieren sich Liposarkome zunächst meist als eine indolente Schwellung. Weitere Symptome treten oft erst zu einem späteren Zeitpunkt nach Größenzunahme des Tumors auf, wenn dadurch Strukturen wie Muskulatur, Nerven, Gefäße oder auch Nachbarorgane komprimiert werden. Folgen können z.B. Schmerzen, venöse Thrombosen, Funktionseinschränkungen oder auch neurologische Symptome sein. In der Regel treten erst in späteren Tumorstadien oder bei Metastasierung Gewichtsverlust, Anämie oder vermehrte Infektanfälligkeiten auf.

Die schmerzfreie Schwellung wird zu Beginn meist als ein Hämatom oder ein Lipom diagnostiziert. Liposarkome in der Fossa poplitea können Schmerzen hervorrufen, die ähnlich denen einer Meniskusklausion oder einer Bakerzyste sein können. Bei retroperitonealen Raumforderungen kann es zu einer Beeinträchtigung der paravertebralen Nerven oder auch des Plexus ileosacralis kommen. Die Symptome können Bandscheibenbeschwerden vortäuschen. Zudem kann es aufgrund der Dehnung des Peritoneums zu unklaren, schwer lokalisierbaren abdominalen Beschwerden kommen und es kann eine Zunahme des Bauchumfangs erfolgen. Selten kommt es auch zu Aszites (91, S. 2 – 10). Funktionseinschränkungen bis hin zu Gelenkkontraktionen treten vornehmlich bei Extremitätensarkomen auf, vor allem wenn größere Bereiche der Muskulatur befallen sind. (11, S. 216 – 23; 16, S. 94 – 109; 24, S. 367 – 88; 43, S. 197 – 9; 45, S. 773 – 95; 77, S. 1 – 12; 82, S. 10 – 3)

1.6.3. Bildgebende Diagnostik

Die bildgebende Diagnostik gibt im wesentlichen Hinweise auf die Größe und die Lage des Tumors, sowie auf die Beziehung zu benachbarten anatomischen Strukturen. Dies ist besonders für die Therapie- und OP-Planung wichtig. Auch kann hierdurch oft schon entschieden werden, ob es sich um einen malignen oder benignen Prozess handelt.

1.6.3.1. Röntgennativuntersuchung

Die Aussagefähigkeit des Nativröntgens ist sehr stark abhängig von der Histologie des

1. Einleitung

Liposarkoms. Je nach Beschaffenheit sind Liposarkome vom umliegenden Gewebe gut abgrenzbar. Gut differenzierte Liposarkome sind z.B. vom umliegenden Muskelgewebe gut zu unterscheiden, hingegen sind pleomorphe und myxoide Liposarkome kaum zu erkennen. In 10 – 15 % der Fälle lassen sich Verkalkungen in Liposarkomen feststellen (75, S. 493 – 503). Die wichtigste diagnostische Aufgabe des Nativröntgens ist die Abklärung, inwieweit eine Knochenbeteiligung vorliegt.

1.6.3.2. Sonographie

Die Sonographie ist gut geeignet für die Untersuchung von oberflächlich gelegenen Liposarkomen mit einer Größe von bis zu 3 cm. Eine ungünstige Lage, wie auch eine Echohomogenität zu benachbarten Strukturen kann die Beurteilung des Tumors erheblich erschweren. Sonographisch lässt sich die Größe, die Lage zu den umliegenden Geweben und ob es sich eher um einen zystischen oder soliden Tumor handelt beurteilen. Zudem ist die Sonographie ein wichtiges diagnostisches Mittel in Bezug auf die Abklärung des Lymphknotenstatus und die Untersuchung von Größe und Lage von Lymphknotenmetastasen. Des Weiteren hat die Ultraschalluntersuchung einen wichtigen Stellenwert bei Verlaufskontrollen und Nachsorgeuntersuchungen, da hierdurch eine Größenzunahme und Lokalrezidive erkannt werden können. Für Sarkome mit einem Durchmesser über 3 cm ist die Sonographie ungeeignet, da über Lage und Größe nicht genug Auskunft gegeben werden kann.

1.6.3.3. Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Kernspintomographie stellt die Methode der Wahl bei der bildgebenden Diagnostik dar (4, S. 167 – 72). Aufgrund des guten Weichteilkontrastes lässt sich hierbei die Größe und Lage des Tumors gut beurteilen. In der MRT können Strukturen wie Muskeln, Nerven und Gefäße klar erkannt werden. Hierdurch erhält man Auskünfte über die Abgrenzung des Tumors zu benachbarten Strukturen oder deren Infiltration. Weiter ermöglicht die Kernspintomographie die Beurteilung der regionalen Lymphknoten. Es sollte immer das gesamte befallene Kompartiment und der Tumor in seiner kompletten Ausdehnung in der MRT abgebildet werden. Zudem sollte auch immer auf

1. Einleitung

Satellitenmetastasen, so genannte *slut lesions*, geachtet werden. Der Tumor muss in mindestens zwei Ebenen und in T1 und T2 Wichtung dargestellt werden. Eine MRT-Untersuchung mit einem intravenösen Kontrastmittel (Gadolinium) gibt Hinweise auf die Vaskularisation des Tumors, die für die Planung einer Biopsieentnahme wichtig ist.

Gut differenzierte Liposarkome stellen in der MRT große lipomatöse Gebilde dar, mit Septen und Gebieten mit hoher Intensität in der T2 und niedriger in T1 Wichtung. Das myxoide Liposarkom hingegen ist heterogen mit einer hohen Signalintensität in T2 und mit gleicher Intensität zu Muskelgewebe in T1 (4, S. 167 – 72; 6, S. 140 – 9).

Bei retroperitonealen Weichteilsarkomen ist die T1 Wichtung besonders für die Lagebeziehung des Tumors zu anderen festen Organen wie Leber und Niere geeignet. Hingegen zeigt die T2 Wichtung eine Infiltration oder Lage zu angrenzenden Muskeln (z.B. M. psoas oder M. quadratus) (91, S. 2 – 10).

Bei Extremitätenweichteilsarkomen ist in der T1 Wichtung die Signalintensität höher oder gleich wie die der angrenzenden Muskulatur. Zudem weisen diese heterogene Hochsignalintensitäten in T2 auf. Hämorrhagische, zystische oder nekrotische Veränderungen können eventuell beobachtet werden (97, S. 2 – 10).

Die MRT sollte auch zur postoperativen Kontrolle regelmäßig durchgeführt werden. So ist drei Monate nach der Therapie die erste Kernspintomographiekontrolle indiziert, anschließend dann für die ersten zwei bis fünf Jahre alle sechs Monate und danach jährlich. Rezidive treten meistens in den ersten zwei Jahren nach OP auf. Rezidive erscheinen häufig als Knoten, welche in der T1 Wichtung ungefähr die gleiche oder auch niedrigere Signalintensität aufweisen als das angrenzende Muskelgewebe (97, S. 2 – 10).

1.6.3.4. Computertomographie (CT)

Mit Hilfe einer CT-Untersuchung kann die Größe des Tumors und die Lage zu den benachbarten anatomischen Strukturen gut beurteilt werden. Insbesondere bei der Fragestellung von Knocheninfiltrationen ist die Computertomographie ein wichtiges diagnostisches Verfahren. Bei retroperitonealen Weichteilsarkomen, sowie bei Sarkomen des Mediastinums und des Halsbereiches ist das CT das Mittel der Wahl zur Beurteilung des Tumors (16, S. 94 – 109; 77, S. 1 – 12). Des weiteren sollten

1. Einleitung

postoperativ in den ersten zwei Jahren alle drei bis sechs Monate Kontrollen zum Rezidivausschluss bzw. –nachweis durchgeführt werden, anschließend für die nächsten drei Jahre alle sechs Monate (97, S. 2 – 10). Zur Abklärung einer Lungenmetastasierung sollte nach Sicherung der Diagnose Weichteilsarkom ein hochauflösendes Spiral-CT des Thorax durchgeführt werden. Dies ist die sensitivste Methode zum Nachweis von Metastasen im Bereich der Lunge und besonders bei Liposarkomen mit einem niedrigen Differenzierungsgrad unbedingt erforderlich. Bei Patienten mit Metallimplantaten im Bereich des Tumorgebietes ist das CT der Magnetresonanztomographie vorzuziehen, da die beim MRT entstehende Artefakte durch das Implantat die Beurteilbarkeit des Tumors und der Umgebung einschränken können. Auch bei der Operationsplanung, vor allem bei einem eventuell möglichen Einsatz von Endoprothesen, sollte eine Computertomographie durchgeführt werden. Bei retroperitonealen Sarkomen ist die Computertomographie geeignet um Lage und Größe des Tumors, Nekrosen und Lebermetastasen zu diagnostizieren (91, S. 2 – 10).

1.6.3.5. Angiographie und Phlebographie

Die Durchführung einer Angiographie sollte bei Weichteilsarkomen, in deren Nähe unmittelbar größere oder wichtige Gefäße verlaufen, durchgeführt werden. Des weiteren kann hierdurch die Vaskularisierung des Tumors beurteilt werden. Diese ist für die Biopsieentnahme wichtig, da hierdurch vermieden werden kann, dass nekrotisches Tumormaterial oder Material aus Einblutungen biopsiert wird. Heutzutage wird, anstatt der klassischen Angiographie, eine MR-Angiographie mit dem Kontrastmittel Gadolinium durchgeführt um die Vaskularisierung des Tumors zu beurteilen. Bei Verdacht auf eine Veneninfiltration durch den Tumor oder bei einem Auftreten einer Thrombose, die im Rahmen des Tumorleidens entstehen kann, sollte eine Phlebographie durchgeführt werden.

1.6.3.6. Nuklearmedizinische Untersuchung

Bei Verdacht auf eine Skelettmetastasierung ist eine Szintigraphie indiziert. Da Weichteilsarkome vor allem in die Lunge metastasieren und Skelettmetastasen nur

1. Einleitung

selten vorkommen, ist diese Untersuchungsmethode nur in speziellen Einzelfällen von Nöten.

Die Aussagefähigkeit der Positronenemissionstomographie (PET) ist noch nicht exakt geklärt. Aktuell wird es zur Bestimmung der Dignität und auch zur Suche nach Fernmetastasen bei hochgradigen Sarkomen eingesetzt.

1.6.3.7.Zusammenfassung

Die Methode der Wahl bei der Abklärung von Größe und Lage des Tumors ist die Magnetresonanztomographie, insbesondere bei Extremitätenbefall. Bei abdominalen oder retroperitonealen Tumoren sollte eine Computertomographie durchgeführt werden (16, S. 94 – 109; 77, S. 1 – 12). Hinsichtlich der Planung der Biopsie und eines Nachweises einer Gefäßinfiltration sollte zudem eine MR-Angiographie mit einem intravenösen Kontrastmittel (Gadolinium) durchgeführt werden. Zusätzlich sollten eine Sonographie und eine Röntgenaufnahme in zwei Ebenen von der Tumorlokalisierung erfolgen. Die Sonographie stellt die Methode der Wahl zur Beurteilung des Tumors in der Verlaufskontrolle dar. Insbesondere bei höhergradigen Sarkomen ist ein hochauflösendes Spiral-CT der Lunge zum Ausschluss von Lungenmetastasen indiziert (16, S. 94 – 109; 28, S. 856 – 62). Bei Verdacht von Knocheninfiltrationen sollte zudem eine computertomographische Untersuchung des Tumorgebietes durchgeführt werden. Bei myxoiden Liposarkomen der Extremitäten ist ein CT-Abdomen zur Metastasenabklärung indiziert, da diese häufig dorthin metastasieren (16, S. 94 – 109). Zur Suche nach Fernmetastasen kann die Positronenemissionstomographie (PET) eingesetzt werden und bei Verdacht auf Skelettmetastasen stellt die Szintigraphie eine wichtige Untersuchungsmethode dar. Bei dem Auftreten von Thrombosen ist eine Phlebographie indiziert.

Zur differentialdiagnostischen Abklärung eines Fettgewebetumors in CT und NMR, ob es sich hierbei um ein Lipom oder gut differenziertes Liposarkom handelt, können verschiedene Merkmale herangezogen werden. So sprechen das Vorhandensein von dicken Septen in der Tumormasse, ein Fettanteil von weniger als 75% und globuläre und/oder noduläre Anteile von fettfreier Masse eher für ein gut differenziertes Liposarkom. Des weiteren ist eine Tumorgröße über 10 cm ein Hinweis auf einen eher

1. Einleitung

malignen lipomatösen Prozess (51, S. 99 – 104).

1.6.4. Biopsie

Für die exakte Beurteilung der Art des Tumors, wie auch dessen Dignität ist eine histologische Untersuchung unerlässlich. Wichtig ist hierbei besonders die Lokalisation der Entnahmestelle, da zum einen eventuell nachfolgende Eingriffe nicht aufgrund der Probeentnahme behindert werden und zum anderen Tumorgewebe mit einer hohen Stoffwechselaktivität und Durchblutung gewählt werden sollten. Dies kann vorher mittels einer Kontrastmittel-MRT untersucht und festgelegt werden. Bei der Inzision in den Tumor besteht die Gefahr der Verschleppung von Tumorzellen in den gesamten Bereich des Zugangs. Somit sollte dieser immer so gewählt werden, dass er bei einer nachfolgenden Tumorsektion mit entfernt werden kann. Kleinere Tumore können primär durch eine Exzisionsbiopsie im gesunden Gewebe entfernt werden, ohne dass zuvor eine histologische Untersuchung notwendig ist. Hierbei besteht jedoch häufig die Gefahr auf, dass der Tumor nicht vollkommen im Gesunden reseziert wird. Noria et al 1996 (45, S. 773 – 95) zeigten, dass in 23 von 65 Fällen noch Resttumorgewebe vorhanden war, nachdem vorab laut Operateur eine komplette Tumorexzision stattgefunden hat. Somit sollte bei Geschwülsten, die nicht eindeutig als benigne einzustufen sind, eine histologische Untersuchung mittels Biopsieentnahme erfolgen. Für die Sicherung der Diagnose sowie der weiteren Therapieplanung ist eine histologische Abklärung des Tumors sehr wichtig. Die Entnahme kann mittels Inzisions-, Feinnadelstanz- oder Exzisionsbiopsie erfolgen.

1.6.4.1. Inzisionsbiopsie

Die Inzisionsbiopsie stellt heutzutage das Standardverfahren zur Gewinnung von Tumorgewebe für die histologische Untersuchung dar. Der Vorteil ist, dass ein ausreichend großer Anteil von Tumorgewebe entnommen werden kann. Zudem besteht die Möglichkeit, dass mittels einer Schnellschnittuntersuchung durch den Pathologen festgestellt werden kann, ob ausreichend repräsentative Tumormasse entnommen worden ist. Der Biopsiezugang ist so zu wählen, dass dieser im weiteren

1. Einleitung

Therapieverlauf bei einer definitiven Tumorresektion im Ganzen mit reseziert werden kann. Die Inzisionsrichtung sollte in der des Hautschnitts bei einer späteren operativen Entfernung des Tumors liegen um die Defektdeckung nicht noch zusätzlich zu erschweren (7, S. 522 – 41; 77, S. 1 – 12). Des weiteren sollte der Zugang nur durch das vom Tumor befallenen Kompartiment führen und der Abstand zu Gefäß- und Nervenbündel sollte möglichst groß gewählt werden. Um ein Verstreuen der Tumorzellen durch ein postoperatives Hämatom zu vermeiden, ist eine sorgfältige Blutstillung und das Einlegen von Drainagen häufig notwendig (7, S. 522 – 41; 16, S. 94 – 109). Die Drainagen sind wieder nur durch das vom Tumor befallene Kompartiment auszuleiten und die Ausleitungsstelle sollte in der Nähe des Hautschnitts liegen, da auch diese sowie der Drainagenkanal bei einer späteren Tumorresektion mit entfernt werden müssen. Das Biopsievolumen sollte mindestens 2 cm² groß sein (7, S. 522 – 41)

1.6.4.2. Stanzbiopsie

Eine weitere Möglichkeit zur Gewinnung von Tumorgewebe ist die Feinnadelstanzbiopsie. Hierbei wird ein Stanzzylinder aus dem Tumor gewonnen. Erfolgt dies CT- oder Sonographiegesteuert wird mit dieser Methode in Studien in 93% (16, S. 94 – 109) bzw. 95% (7, S. 522 – 41; 45, S. 773 – 95) der Fälle repräsentatives Gewebe gewonnen. Besonders bei heterogenen Tumoren ist die Möglichkeit, von mehreren verschiedenen Anteilen des Tumors Stanzzylinder zu entnehmen von Vorteil. Dagegen besteht im Vergleich zur Inzisionsbiopsie eine größere Gefahr kein repräsentatives Tumormaterial zu bekommen. Auch bei der Stanzbiopsie kann es entlang des Stichkanals, ähnlich wie bei der Inzisionsbiopsie, zu einer Verschleppung von Tumorzellen kommen, welches zu einer Metastasierung führen kann. Somit muss dieser bei einem Malignitätsnachweis ebenfalls mit reseziert werden. Dadurch sind auch hier die Zugänge der Stanze so zu wählen, dass diese bei einer anschließenden Tumorresektion ohne weitere Probleme mit entfernt werden können.

Bei intraabdominellen oder retroperitonealen Tumoren wird häufig die Stanzbiopsie der Inzisionsbiopsie vorgezogen, da die Inzisionsbiopsie in diesen Körperregionen meist einen größeren operativen Eingriff nach sich zieht.

1. Einleitung

1.6.4.3. Feinnadelbiopsie (FNP)

Eine Feinnadelbiopsie (FNP) ist für die Beurteilung von Lokalrezidiven oder Metastasen bei schon vorab histologisch gesichertem Sarkombefund geeignet. Für eine primäre histologische Diagnostik ist dieses Biopsieverfahren nicht indiziert, da häufig nur eine Beurteilung der Dignität möglich ist aber keine exakte Bestimmung des Tumortyps und des Gradings. Eine diagnostische Beurteilbarkeit ist nur in 60 – 96% der Fälle möglich (16, S. 94 – 109). Bei Nikolaidis et al 2005 (68, S. 383 – 9) konnte in 81% der Fälle bei Liposarkompatienten mittels Feinnadelbiopsie eine Subtypklassifizierung erstellt werden.

1.6.4.4. Exzisionsbiopsie

Eine Exzisionsbiopsie sollte nur bei gutartigen, oberflächlich gelegenen Tumoren mit einer Größe von maximal 3 – 4 cm durchgeführt werden (16, S. 94 – 109; 45, S. 773 – 95). Bei Malignitätsverdacht oder größeren Tumoren ist eine Exzisionsbiopsie kontraindiziert, da hierbei häufig die Notwendigkeit besteht Kompartimentgrenzen zu verletzen, was die Beurteilung der Resektionsränder, die bei nachfolgenden Operationen mit einbezogen werden müssen, erschwert. Der Tumor sollte komplett im Gesunden reseziert werden. Wurde eine Exzisionsbiopsie bei einem anschließend histologisch diagnostizierten Sarkom durchgeführt, gilt diese als eine intraläsionale Resektion, d.h. es muss eine Nachresektion stattfinden.

1.6.5.4. Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für die histologische Untersuchung des Tumorgewebes bei Malignitätsverdacht oder größeren Geschwülsten die Inzisions- oder Stanzbiopsie die Mittel der Wahl sind. Bei Weichteiltumoren im Bereich der Extremitäten ist die Inzisionsbiopsie zu bevorzugen. Hingegen sollte bei einem intraabdominellen oder retroperitonealen Tumorgeschehen eine Stanzbiopsie durchgeführt werden. Diese ergibt aber häufig nicht genug Informationen zur Sicherung der Diagnose bei primär retroperitonealen Neoplasien. Aufgrund dessen kann gelegentlich nicht zwischen Lymphomen, Sarkomen oder urogenitalen Tumoren unterschieden werden. Hierdurch

1. Einleitung

stellt sich dann die Indikation zu einer offenen Biopsie (91, S. 2 – 10). Bei gutartigen, oberflächlich gelegenen Tumoren mit einer Größe bis zu 4 cm kann eine Exzisionsbiopsie angewandt werden. Jedoch ist dies bei Malignitätsnachweis als eine intraläsionale Resektion anzusehen und eine anschließende Nachresektion muss stattfinden. Eine Feinnadelbiopsie ist nur bei schon gesichertem histologischem Befund zur Beurteilung von Metastasen oder Lokalrezidiven indiziert. Bei allen Biopsieverfahren ist zu beachten, dass sämtliche Biopsiezugänge die Grenzen des befallenen Kompartiments nicht überschreiten sollten und bei einer späteren Tumorresektion mit entfernt werden müssen. Dies bedeutet, dass die Wahl der Zugänge sich an einer eventuellen späteren Tumorresektion orientieren sollte.

1.7. Therapie

Bei der Behandlung von Weichteilsarkomen ist ein multimodales Therapiekonzept besonders wichtig. Dies sollte an einem Tumorzentrum durchgeführt werden (78, S. 307 – 15). Die Therapie beinhaltet die Zusammenarbeit von Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie, wobei der lokalen Tumorkontrolle durch eine Tumorresektion und Bestrahlung die größte Bedeutung zukommt.

1.7.1. Chirurgische Therapie

Das primäre Ziel der chirurgischen Therapie ist die komplette Entfernung des Tumors im Gesunden, mit möglichst vollständigem Erhalt der Funktion. Weichteiltumore sind häufig von einer Pseudokapsel umgeben, die aus fibrotischen Material, Entzündungszellen und auch Tumorzellen besteht. Ein Ausschälen des Tumors aus dieser Kapsel ist mit einer hohen Rezidivrate verbunden, da bei einer marginalen Resektion, d.h. es erfolgt eine Exzision entlang der Grenzen des Tumors, ein hohes Risiko besteht, dass mikroskopische Tumorreste noch im Körper zurückbleiben.

Ein tumorfreies Ergebnis ist nur durch eine radikale Resektion oder einer Resektion weit im Gesunden möglich. Eine Entfernung des Tumors mit einem Sicherheitsabstand von 2 – 3 cm im gesunden Gewebe ist adäquat zu einem radikalen operativen Vorgehen, d.h. Augmentation oder Entfernung des gesamten Kompartiments (11, S. 216 – 23). Dieser

1. Einleitung

Abstand kann häufig nicht immer eingehalten werden, besonders zur Tiefe hin. Bei einer Resektion im Gesunden ohne ausreichenden Sicherheitsabstand ergibt sich eine erhöhte Lokalrezidivrate, wodurch eine adjuvante Strahlentherapie indiziert ist. Es sollte eine weite lokale Resektion angestrebt werden, sofern dies aufgrund der anatomischen Lage des Sarkoms möglich ist.

Eine Amputation ist bei Sarkomen häufig dann nötig, wenn große Gefäß- oder Nervenbündel oder Knochen mit entfernt werden müssen oder wenn der Tumor nicht von anatomischen Grenzen wie z.B. Muskelfaszien umgeben ist, beispielsweise bei Sarkomen in Bereich der Kniekehle. Hierbei ist das funktionelle Outcome meist bei einer Amputation in Verbindung mit einem zusätzlichen prothetischen Ersatz besser als bei einer Augmentationsplastik (28, S. 856 – 62). Eine Amputation sollte möglichst oberhalb des vom Tumor proximal gelegenen Gelenks erfolgen. Muskelfaszien und Gelenkkapsel werden lange Zeit als Grenzen von Sarkomen toleriert und erlauben, insofern sie tumorfrei sind, eine Verringerung des Sicherheitsabstandes. Durch eine intraoperative (IORT) bzw. einer adjuvanten Radiotherapie kann auch ein geringerer Resektionsabstand toleriert werden und dadurch evtl. statt einer Augmentation eine weite lokale Resektion durchgeführt werden. Befindet sich ein Sarkom im Bereich eines Gelenkinnenraumes, so ist das Gelenk geschlossen zu entfernen um eine Verschleppung von Tumorzellen über austretende Synovia zu verhindern.

Die Möglichkeit des Gewebetransfers, welche heutzutage besteht, kann häufig eine onkologische Resektion ohne Amputation ermöglichen. Hierbei sollte beachtet werden, dass lokale Gewebelappen im oberen und mittleren Abschnitt der unteren Extremität bevorzugt werden sollten. Hingegen sind im unteren Drittel freie Lappen von Vorteil. Zudem sind bei großen oberflächlichen Defekten auch Latissimus dorsi Lappen möglich. Eine Amputation hat im Vergleich zu einer weiten lokalen Resektion und einer adjuvanten Therapie bei Weichteiltumoren der unteren Extremität keinen Überlebensvorteil, insbesondere bei high-grade Sarkomen. Es wird bei einer extremitätenerhaltenden Operation mit adjuvanter Radiotherapie in der Literatur eine Lokalrezidivrate von weniger als 15% beschrieben. Bei gutdifferenzierten Liposarkomen kann bei negativen Resektionsrändern auf eine zusätzliche Strahlentherapie aufgrund der geringen Rezidivierungstendenz verzichtet werden.

Bei einer intraläsionalen Resektion sind an den Resektionsränder entweder

1. Einleitung

mikroskopisch (R1) oder makroskopisch (R2) Tumorzellen nachweisbar. Bei Patienten mit einem retroperitonealen Weichteilsarkom ist in nur 40 – 60% der Fälle eine komplette Resektion möglich, da häufig wichtige, nicht resektable Strukturen von der Tumormasse schon infiltriert sind (16, S. 94 – 109). Eine vollständige chirurgische Therapie erfordert neben der kompletten Tumorentfernung häufig auch eine Rekonstruktion von Weichteilen, Knochen, Gefäßen und Nerven sowie eine Deckung der durch die Resektion entstandenen Defekte. Zudem müssen Biopsiezugänge, Narben und die Zugänge von den bei der Biopsie eingelegten Drainagen mit reseziert werden. In einer Studie von Trovik et al 2000 konnte in 68% der Fälle bei low-grade Weichteilsarkomen und in 77% bei high-grade Sarkomen eine R0 Resektion erreicht werden (95, S. 710 – 6).

Eine regionale Lymphadenektomie ist bei einem klinischen Nachweis der Lymphknotenmetastasierung indiziert. In der Regel ist dies aber nicht nötig, da nur 2 – 3% der Weichteilsarkome Lymphknotenmetastasen bilden.

In Studien konnte nach einer ungeplanten Exzision eines Weichteilsarkoms noch in 35 – 46% ein verbliebener Resttumor festgestellt werden. Manoso et al 2005 (61, S. 153 – 8) wiesen eine 5-Jahresüberlebensrate für Patienten mit ungeplanter Exzision eines Weichteilsarkoms von 91,3% nach und einem erkrankungsspezifischen Überleben von 82,2% nach einer weiteren Reexzision und adjuvanter Therapie. Die Lokalrezidivrate lag bei 5%.

1.7.2. Strahlentherapie (RTX)

Die Strahlentherapie besitzt im heutigen Konzept der multimodalen Therapie einen wichtigen Stellenwert als ergänzende Maßnahme zu einer operativen Entfernung des Tumors. Die Strahlensensibilität der einzelnen Weichteiltumore und deren Subtypen ist sehr unterschiedlich. So sind das embryonale Rhabdomyosarkom und auch das myxoide Liposarkom sehr empfindlich, hingegen sprechen Fibro- und Synovialsarkom nur bedingt darauf an. Durch die Bestrahlung in Verbindung mit einer Operation ist es heute in ca. 80 – 90% der Fälle mit Extremitätensarkomen möglich, bei gleichzeitigem Funktionserhalt der betroffenen Extremität, eine lokale Tumorkontrolle zu erreichen. Zudem kann bei gleicher lokaler Tumorkontrolle durch eine ergänzende

1. Einleitung

Strahlentherapie bei Sarkomen im Stamm- und Kopfbereich häufig auf große, entstellende operative Eingriffe zugunsten kleinerer, kosmetisch und funktionell besserer, verzichtet werden.

1.7.2.1. Präoperative Strahlentherapie

Das Ziel einer neoadjuvanten Radiotherapie ist es, eine partielle lokale Tumorremission zu erreichen um so operativ eine weite lokale Resektion anstatt z.B. einer Amputation zu ermöglichen. Es wird empfohlen das Tumorgebiet mit einer Dosis von 50 Gy mit Einzeldosen von 1,8 Gy – 2,0 Gy über einen Zeitraum von 5 Wochen zu bestrahlen (90, S. 565 – 576). Anschließend soll nach 3 – 4 Wochen die operative Entfernung des Tumors erfolgen. Es kann zudem eine IORT oder eine postoperative Strahlentherapie durchgeführt werden, wobei hier bei einer R0-Resektion bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy – 66 Gy, bei R1- oder R2-Resektion bis zu einer Gesamtdosis von 72 Gy – 76 Gy aufgesättigt wird. Die Vorteile im Gegensatz zu einer postoperativen Radiotherapie sind, dass das Bestrahlungsfeld im Vergleich zu einer postoperativen Therapie kleiner ist, da die Bestrahlung sich nur auf den Tumor beschränkt. Dies kann höhere Strahlendosen ermöglichen. Des weiteren erleichtert die Volumenreduktion eine Resektion des Tumors oder ermöglicht eine weite lokale Resektion. Ein Nachteil einer neoadjuvanten Therapie ist eine, durch die Bestrahlung entstehende Strahlenfibrose, welche die Operationsbedingungen deutlich erschwert. Zudem sind bei Patienten mit einer präoperativen Strahlentherapie im Vergleich zu Patienten mit postoperativer Bestrahlung vermehrt Wundheilungsstörungen nach der chirurgischen Therapie aufgetreten (11, S. 216 – 23; 16, S. 94 – 109; 61, S. 153 – 8; 82, S. 10 – 3; 89, S. 348 – 59). Die präoperative Radiotherapie empfiehlt sich insbesondere bei strahlensensiblen Weichteilsarkomen wie z.B. myxoide Liposarkome um vorab eine Reduktion des Tumolvolumens zu erreichen.

1.7.2.2. Postoperative Radiotherapie

Die postoperative Radiotherapie wird heutzutage adjuvant zur weiten lokalen Resektion von Weichteilsarkomen eingesetzt. Eine Ausnahme kann hier bei einer R0-Resektion

1. Einleitung

von G1 Sarkomen im Stadium I a gemacht werden. Suit und Reese (1977) (94, S. 643 – 68) und Lindberg et al (1981) (94, S. 643 – 68) zeigen, dass eine weite lokale Resektion in Verbindung mit einer postoperativen Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 50 Gy – 66 Gy äquivalente Ergebnisse hinsichtlich der Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsrate ergeben, wie eine radikale Resektion oder Amputation (94, S. 643 – 68). Zudem weisen Young et al (1978) (7, S. 522 – 41) speziell für high-grade Sarkome eine geringere Lokalrezidivrate bei postoperativ bestrahlten Patienten nach. Auch in anderen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine moderate operative Therapie, kombiniert mit einer Radiotherapie, gleiche Erfolgsaussichten haben, wie eine radikale chirurgische Intervention (90, S. 565 – 76). Intraoperativ sollten die Stellen, welche die geringsten Sicherheitsabstände haben, vom Operateur mit einem Clip markiert werden. Anschließend wird das Tumorbett mit einem Sicherheitsabstand von 5 cm in alle Richtungen bestrahlt. Wichtig ist hierbei, dass auch die Drainage- und Biopsiekanäle in die Bestrahlungsplanung mit einbezogen werden. Es wird zunächst bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy mit fünf Einzeldosen mit 1,8 Gy – 2,0 Gy pro Woche bestrahlt. Anschließend erfolgt dann ein Boost, d.h. eine Verkleinerung des Bestrahlungsvolumens, und es wird bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy – 66 Gy bei negativen Resektionsrändern weiter bestrahlt. Bei positiven Resektionsrändern ist eine Aufsättigung auf bis zu 72 Gy – 76 Gy möglich. Eine postoperative Bestrahlung sollte 4 – 6 Wochen nach der OP durchgeführt werden (28, S. 856 – 62).

Der Vorteil einer postoperativen Radiotherapie ist, dass es im Gegensatz zur neoadjuvanten Therapie eine geringere Rate an Wundheilungsstörungen gibt und eine sofortige chirurgische Intervention durchgeführt werden kann. Der Nachteil ist zum einen, dass das Bestrahlungsvolumen größer ist, da das gesamte Operationsgebiet mit bestrahlt werden sollte. Hierbei kann es zudem geschehen, dass nicht bei jeder Sitzung das komplette, zu bestrahlende Gewebe erreicht wird bzw. normales Gewebe, das sich in das Tumorbett verlagert hat, bestrahlt wird. Dies hat insgesamt eine geringere Strahlengesamtdosis zur Folge. Zum anderen können postoperative Wundheilungsstörungen den Beginn der Strahlentherapie hinauszögern, was eventuell ein erneutes Tumorwachstum zur Folge hat (15, S. 1867 – 74). Patienten mit einer postoperativen Radiatio profitieren mit einer Strahlendosis von 64 – 68 Gy im Vergleich zu einer Dosis von 60 Gy (106, S. 473 – 81).

1. Einleitung

1.7.2.3. Intraoperative Radiotherapie (IORT)

Mit der IORT lässt sich gezielt Tumorgewebe bestrahlen, das entweder nicht resezierbar ist oder nur marginal reseziert werden kann. Das umliegende Gewebe kann hierdurch relativ gut geschont werden, da der Operateur durch den direkten Einblick, den zu bestrahlenden Bereich exakt festlegen kann. Es wird in der Regel eine Einzeldosis von 15 Gy verabreicht (90, S. 565 – 76). In Studien wurde nachgewiesen, dass die lokale Tumorkontrolle durch die intraoperative Radiotherapie verbessert werden kann. Einer Studie des National Cancer Institute, USA, nach konnte durch die IORT die Lokalrezidivrate von 80% auf 40% gesenkt werden (7, S. 522 – 41). Insbesondere bei Tumoren in schlecht zu operierender Lage, wie z.B. retroperitoneal oder paravertebral wird eine intraoperative Strahlentherapie angewandt um dadurch eine verbesserte lokale Tumorkontrolle zu erreichen. In einer Studie des National Cancer Institutes wurde bei Patienten mit retroperitonealen Sarkomen ein Vergleich zwischen einer intraoperativen Strahlentherapie von 20 Gy durchgeführt – zum einen in Kombination mit einer postoperativen low-dose Radiotherapie mit 35 – 40 Gy und zum anderen mit einer postoperativen high-dose Radiotherapie mit 50 – 55 Gy. Hierbei wurde bezüglich des Überlebens kein Unterschied festgestellt. Die lokale Kontrolle war aber bei der intraoperativen Strahlentherapie mit postoperativer low-dose Radiotherapie besser. Zudem war bei der low-dose Gruppe die Inzidenz der strahlungsbedingten Enteritis verringert, aber die Inzidenz von peripherer Neuropathie erhöht (15, S. 1867 – 74).

1.7.2.4. Brachytherapie

Mit der Brachytherapie kann ebenfalls wie mit der intraoperativen Radiotherapie lokal Tumorgewebe bestrahlt werden, wobei umliegendes gesundes Gewebe geschont werden kann. Hierfür werden intraoperativ Katheter an die zu bestrahlenden Stellen gelegt, wie z.B. Bereiche mit geringem Resektionsabstand. Anschließend wird ab dem 5. postoperativen Tag über einen Zeitraum von 4 – 6 Tagen mittels Iridium 192 eine Gesamtdosis von 45 Gy verabreicht (7, S. 522 – 41; 16, S. 94 – 109; 90, S. 565 – 76). Ein Nachteil der postoperativen Brachytherapie ist jedoch ein vermehrtes auftreten von

1. Einleitung

Wundheilungsstörungen (7, S. 522 – 41; 11, S. 216 – 23). In Studien wurde zwar eine Verringerung der lokalen Rezidivrate erreicht, jedoch keine Verbesserung hinsichtlich des Gesamtüberlebens der Patienten (7, S. 522 – 41).

Brennan et al 1991 (10, S. 328 – 38) konnten für Extremitätenweichteilsarkome eine geringere Lokalrezidivrate bei Patienten mit einer adjuvanter Brachyradiotherapie feststellen. Einen Einfluss auf das Überleben der Patienten konnte jedoch nicht gesehen werden.

Kubo et al 2005 (52, S. 79) untersuchten die Neurotoxizität von einer high-dose Brachytherapie bei Patienten mit einem Weichteilsarkom. Insgesamt konnte bei einer Gesamtdosis von 50 Gy bei 5 Gy Fraktionen zweimal täglich über fünf Tagen mit Iridium 192 keine elektrophysiologische Neurotoxizität beobachtet werden.

1.7.2.5. Regionale Hyperthermie

Die Anwendung der Hyperthermie befindet sich noch im experimentellen Stadium. Es wird versucht durch eine Kombination von Hyperthermie und Chemotherapie eine Verminderung des Tumolvolumens und somit eine verbesserte Resektabilität des Tumors zu erreichen.

1.7.2.6. Alleinige Strahlentherapie

Eine alleinige Radiotherapie ist nur bei Patienten indiziert, die an einem nicht operablen Sarkom leiden oder keine Operation wünschen. Um eine lokale Tumorkontrolle zu erreichen ist je nach Größe und Lage des Tumors eine Bestrahlung von bis zu einer Gesamtdosis von 80 Gy nötig. Für Weichteilsarkome unter einem Durchmesser von 5 cm (T1) konnte eine lokale Tumorkontrolle von 90 % erreicht werden, hingegen für T2 Sarkome lag die Rate bei nur noch 33 % (90, S. 565 – 76).

Eine Bestrahlung mit solch hohen Dosen ist häufig mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen vergesellschaftet, wie z.B. Hautulzerationen, Fibrosen oder Nekrosen.

1. Einleitung

1.7.2.7. Zusammenfassung

Bei einer Bestrahlung von Extremitäten sind Strahlentherapiedosen von 65 – 70 Gy gut verträglich. Dagegen sind retroperitoneal nur 45 – 50 Gy möglich aufgrund der geringeren Strahlentoleranz des umliegenden Gewebes. Eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für die lokale Kontrolle besteht aber erst ab einer Dosis von 55 Gy (15, S. 1867 – 74).

Eine Kombination von einer weiten lokalen Resektion und Radiotherapie ist äquivalent zu einer alleinigen radikalen operativen Therapie. Das funktionelle und kosmetische Ergebnis und somit auch die Lebensqualität sind aber bei einer Kombinationstherapie erheblich verbessert. Hierbei hat der Zeitpunkt der Strahlentherapie, ob prä- oder postoperativ, keinen Einfluss auf das funktionelle und gesundheitliche Ergebnis bei Patienten mit Extremitätenweichteilsarkomen (11, S. 216 – 23; 18, S. 4472 – 7; 82, S. 10 – 3). Die Behandlungsstrategie sollte interdisziplinär besprochen werden, um die verschiedenen radiotherapeutischen Möglichkeiten abzuwägen und die Vorgehensweise fest zu legen. Eine Studie des Massachusetts General Hospitals konnte für größere Weichteilsarkome eine verbesserte Tumorkontrolle durch eine präoperative Strahlentherapie als durch eine postoperative nachweisen (90, S. 565 – 576). Durch eine neoadjuvanten Radiotherapie kann eine Verringerung des Tumorumfanges und dadurch eine Steigerung der Resektabilität erreicht werden. Die postoperative Radiotherapie ermöglicht aufgrund der histologischen Untersuchung des Resektats und der Resektionsgrenzen eine exakte Planung des Bestrahlungsfeldes. Cheng et al 1996 (28, S. 856 – 62) konnten in einer Studie nachweisen, dass es keinen Unterschied in Bezug auf die Lokalrezidivrate und das erkrankungsspezifische Überleben hinsichtlich einer neoadjuvanten oder adjuvanten Strahlentherapie bei Weichteilsarkomen gibt.

Bei marginalen oder sogar intraläsionalen Resektionen kann eine verminderte Rezidivrate durch eine intraoperative Strahlentherapie oder einer Brachytherapie erreicht werden. Die Behandlung von Lokalrezidiven sollte individuell und je nach vorheriger Therapie interdisziplinär erfolgen. Eine Kombinationstherapie von einer operativen und radiotherapeutischen Therapie ist bei einer vorherigen definitiven chirurgischen Primärtherapie indiziert. Bei Patienten, die schon mit einer hohen Dosis bestrahlt wurden, kann im Zuge der Nachresektion eine IORT durchgeführt werden.

1. Einleitung

Insbesondere bei Liposarkomen im Kopf- und Halsbereich ist eine additive Radiotherapie von großem Nutzen, da eine chirurgische Behandlungsmöglichkeit häufig nur eingeschränkt möglich ist. Aber auch bei anderen Lokalisationen kann durch eine zusätzliche Radiotherapie eine verlängerte lokale rezidivfreie Überlebensrate erreicht werden (37, S. 70 – 3).

Bei Patienten mit retroperitonealen Weichteilsarkomen hat eine prä- oder postoperative Strahlentherapie keinen Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle und das Überleben. Gründe hierfür sind wahrscheinlich die dosislimitierende Toxizität der Radiotherapie für Darm und Eingeweide. Auch eine Kombination von intraoperativer- und prä- oder postoperativer Radiotherapie bis insgesamt 60 Gy haben keine positiven Auswirkungen auf die lokale Tumorkontrolle und das Überleben (91, S. 2 – 10).

Bei high-grade Weichteilsarkomen führt eine prä- oder postoperative Radiotherapie zu einer signifikanten Reduktion von Lokalrezidiven. Hingegen resultiert bei low-grade Sarkomen daraus keine Verbesserung (61, S. 153 – 8).

Bei Patienten mit einem Stage IIb Weichteilsarkom der Extremität konnten Alkietar et al 2005 mit einer adjuvanter Radiotherapie nach einer Operation eine 5-Jahres-lokalrezidivfreie-Rate von 84% erreicht werden (1, S. 202 – 8). Bei der Vergleichsgruppe mit einer alleinigen OP war die 5-Jahresrate bei 80%. Auffällig war bei dieser Untersuchung, dass die 5-Jahres-lokalrezidivfreie-Rate bei Patienten unter 50 Jahren bei 91% lag und bei Patienten über 50 Jahren nur noch bei 69%. Die Fernmetastasierungsrate lag bei der Strahlentherapiegruppe bei 18% und in der Kontrollgruppe bei 21% (1, S. 202 – 8).

Nach einer ungeplanten Resektion konnte für eine alleinige Radiatio bei Kepka et al 2005 (44, S. 39 – 45) ähnlich gute Ergebnisse erzielt werden, wie bei einer erneuten Therapie mit Reexzision und Strahlentherapie. Das 5-Jahres-erkrankungsspezifische Überleben befand sich bei 82% und nach 10 Jahren bei 77%. Das lokalrezidivfreie Überleben war nach 5 Jahren nach AJCC-Stage I bei 93%, nach AJCC-Stage II bei 85% und nach AJCC-Stage III bei 59%. Die mittlere Strahlendosis lag bei 66 Gy (51 – 88 Gy). Das Risiko an ein durch Strahlentherapie induziertes Weichteilsarkom zu erkranken liegt bei 0,8%. 0,5 – 5,5% aller Weichteilsarkome sind durch Strahlentherapie induziert. Sarkome, die durch eine Radiotherapie bedingt sind, sind meist high-grade Tumore mit schlechter Prognose. In einer Studie von Cha et al 2004 (12, S. 903 – 10) hatten 2,5%

1. Einleitung

der Patienten ein durch Radiotherapie induziertes Weichteilsarkom. Die Rezidivrate lag bei 59%. 80% dieser Rezidivsarkome waren high-grade Tumore. Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 34%. Bei low-grade Sarkome war die 5-Jahresüberlebensrate bei 86%.

1.7.3. Chemotherapie (CTX)

Die Chemotherapie wird hauptsächlich bei metastasierten Weichteilsarkomen angewendet. Durch eine Chemotherapie können Metastasen, bei Ansprechen der Therapie in ihren Wachstum gehemmt oder sogar verkleinert werden, wodurch eventuell eine operative Entfernung ermöglicht wird. Dieses Vorgehen ist insbesondere bei multiplen Fernmetastasen indiziert. Hierdurch kann in manchen Fällen eine Verbesserung der Prognose erzielt werden. Bei einer Kombination aus Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin und Dacarbazine (CyVADIC) konnte in Studien Ansprechraten von 20% bis 50% erreicht werden (94, S. 643 – 68). Auch eine neoadjuvante Behandlung zur Tumorreduktion zur Erleichterung des operativen Eingriffs wird diskutiert. Die Sensibilität des Tumors auf die Chemotherapeutika hängt vom histogenetischen Typ wie auch der Malignität des Sarkoms ab. Höher maligne Sarkome sprechen besser auf eine Chemotherapie an als niedrig maligne. Rhabdomyosarkome und Synovialsarkome sprechen in der Regel sehr gut auf eine Chemotherapie an. Hingegen reagieren Liposarkome nur mäßig und Fibrosarkome fast gar nicht auf Chemotherapeutika. Die wirksamsten Zytostatika stellten Adriamycin, Vincristin, Cyclophosphamid, Epidoxorubicin, Dacarbazine (DITC) und Cisplatin dar (103, S. 52 – 65). Bei einer chemotherapeutischen Behandlung von Weichteilsarkomen mit einem Doxorubicin-Regime haben Patienten mit high-grade Tumoren und ohne Lebermetastasen einen Vorteil in der Responserate. Zudem sind ein junges Patientenalter, keine Lebermetastasen und eine längere Periode zwischen der Diagnose und der Chemotherapie prognostisch gute Faktoren bezüglich des Gesamtüberlebens (96, S. 150 – 7). Ob aber eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens oder der lokalen Tumorkontrolle erreicht werden kann muss noch durch weitere Studien vollständig geklärt werden. Die Daten über einer Volumenverkleinerung variieren in Untersuchungen zwischen 3% und 40% (7, S. 522 –

1. Einleitung

41). Auch konnte die Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie bezüglich des Gesamtüberlebens durch die Studien momentan nicht belegt werden. Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie sollte nur aufgrund von klinischen Studien an Tumorzentren durchgeführt werden. Des Weiteren wird eine Verbesserung der chemotherapeutischen Sensibilität der Sarkome durch eine Kombination mit regionaler Hyperthermie diskutiert und in klinischen Studien untersucht. Bei Extremitätensarkomen besteht die Möglichkeit durch eine isolierte Extremitätenperfusion hochdosierte Chemotherapeutika zu verabreichen, um eine Tumorremission oder eine verbesserte Tumorsektabilität zu erreichen.

Bei high-grade Extremitätenliposarkomen konnte durch eine auf Ifosfamid basierten Chemotherapie eine Verlängerung des spezifischen Überlebens erreicht werden, insbesondere bei kleineren Liposarkomen von myxoiden oder vom rundzelligen Typ. (5-Jahresüberlebensrate mit CTX bei 92%; Vergleichsgruppe ohne CTX bei 64%) Hingegen konnte durch eine auf Doxorubicin basierte Therapie keine verbesserte Prognose erreicht werden (20, S. 686 – 97). In einer Studie des Royal Marsden Hospitals in London konnte für myxoide Liposarkome eine höhere Ansprechrate mit 48% auf Chemotherapeutika als für alle anderen Subtypen nachgewiesen werden (41, S. 2853 – 60).

Bei Patienten mit high-grade Extremitätensarkome und einer Tumorgöße von über 10 cm im Durchmesser, konnte in einer Studie von Williard et al 1992 (101, S. 269 – 75) eine signifikante Überlebensverbesserung durch eine Behandlung mit einer adjuvanten Chemotherapie mit Doxorubicin, Cyclophosphamid und Methotrexat erreicht werden, unabhängig von der Art der Operation (Amputation vs. extremitätenerhaltender Resektion). Bei Grobmyer et al 2004 (32, S. 1667 – 72) führte eine neoadjuvante Chemotherapie mit Doxorubicin, Ifosfamid und Mesna (AIM) bei Patienten mit einem tiefsitzenden high-grade Extremitätensarkom mit einer Größe von über 10 cm zu einem verbesserten 3-Jahres-erkrankungsspezifischen-Überleben von 83% im Vergleich zu 62% für Patienten ohne Chemotherapie. Frustaci et al 2001 (29, S. 1238 – 47) konnten für eine Chemotherapie mit Epirubicin, Ifosfamid und Mesna einen signifikanten Überlebensvorteil nach vier Jahren nachweisen.

Bei Patienten mit high-grade Extremitätenliposarkomen und einer Größe über 5 cm konnte für eine adjuvante Chemotherapie mit Doxorubicin kein verbessertes

1. Einleitung

erkrankungsspezifisches Überleben erreicht werden. Dagegen war das 5-Jahres-erkrankungsspezifische-Überleben bei Patienten, die mit Ifosfamid adjuvant behandelt wurden, mit 92% deutlich besser als bei Patienten ohne adjuvanter Chemotherapie (65%). Das beste Ergebnis war bei Liposarkomen größer als 10 cm (20, S. 686 – 97).

Eine auf Adriamycin basierende präoperative Chemotherapie hatte bei Extremitätenweichteilsarkomen bei Pezzi et al 1990 (76, S. 476 – 81) eine Ansprechrate von 35-45%. Hier konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit Tumoren über 5cm Größe, die präoperativ mit einem CY(V)ADIC-Schema behandelt wurden und auf die Chemotherapie ansprachen, ein signifikant besseres Gesamtüberleben (Responder 60+X Monate, Non-Responder 32,7 Monate) und ein verbessertes fernmetastasierungsfreies Überleben (Responder 60+X Monate, Non-Responder 28,5 Monate) als Non-responder hatten.

Eine zusätzlich zur operativen Behandlung durchgeführte intraperitoneale Chemotherapie mit Mitoxantrone führte bei Abdominalweichteilsarkomen in einer Studie von Eilber et al 1999 (21, S. 645 – 50) zu einer signifikant niedrigeren Rezidivrate von 48%. Dagegen bringt diese Behandlung hinsichtlich der Lebermetastasierungsrate keinen Vorteil. 100% der Stage III Patienten und 51% der Stage II Patienten bekamen Lebermetastasen. Die 5-Jahresüberlebensrate für Patienten mit Stage II und Stage III abdominaler Sarkome lag bei 5% bzw. 46%.

1.7.4. Therapie von Lokalrezidiven

Lokalrezidive treten meistens in den ersten sechs Monaten nach der primären Resektion auf. Es wurden aber auch schon Patienten beobachtet, bei denen erst 30 Jahre später Rezidive auftraten (23, S. 431 – 66). Low-grade Weichteilsarkome rezidivieren zumeist lokal, wohingegen high-grade Weichteilsarkome meist systemisch rezidivieren (89, S. 348 – 59). Lokalrezidive bei kleinen, low-grade Sarkomen haben nur einen geringen Einfluss auf die Prognose. Dagegen spricht das Auftreten von Lokalrezidiven bei großen high-grade Sarkomen für ein erhöhtes Risiko ein erneutes Lokalrezidiv zu bekommen oder dass sich Metastasen entwickeln (34, S. 658 – 60; 35, S. 501 – 3). Die Ursache für ein Lokalrezidiv ist meist eine unvollständige Entfernung des Tumors. Aus diesem Grund sollte immer ein R0 Status angestrebt werden. Weichteilsarkome mit geringem

1. Einleitung

Resektionsabstand rezidivieren in 60 – 90% der Fälle. Bei weitem Abstand hingegen liegt die Rate bei 20 – 60% und bei einer radikalen Resektion bei 0 – 10 % (103, S. 52 – 65).

Laut Wong et al 2004 (105, S. 117 – 22) kommt es in über 90% der Fälle mit inkompletter Resektion von Weichteilsarkomen an Extremitäten zu einem Lokalrezidiv. Zum Vergleich bei R0-resezierten Patienten ist in nur 10% der Fälle ein Lokalrezidiv zu beobachten. Eine Reresektion bedeutet häufig einen größeren chirurgischen Eingriff. Um dies zu verhindern sind eine exakte Diagnostik sowie eine präoperative Planung wichtig (58, S. 58 – 63; 105, S. 117 – 22).

Trovik et al 2000 (95, S. 710 – 6) konnten in einer Studie zeigen, dass high-grade Sarkome (Relatives Risiko 3,0) und positive Resektionsränder (Relatives Risiko 2,9) unabhängige Risikofaktoren für die Ausbildung eines Lokalrezidivs sind. Dagegen konnte hinsichtlich der Tumorgröße, der Tumorage (oberflächlich oder tief sitzend) und des Alters der Patienten keine signifikante Risikoerhöhung festgestellt werden (95, S. 710 – 6). Eilber et al 1999 (21, S. 645 – 50) wiesen nach, dass neben dem Differenzierungsgrad auch die Klassifikation der Sarkome mittels der Staging-Einteilung ein unabhängiger Faktor für die Ausbildung eines Rezidivs ist. Das Relative Risiko für Patienten ein Rezidiv zu erleiden war in dieser Studie für Stage III Weichteilsarkome bei 3,06 und für high-grade Sarkome bei 2,22. Dedifferenzierte Liposarkome haben eine vierfach höhere Tendenz lokal zu rezidivieren als gut differenzierte. Nach 3 Jahren liegt laut einer Arbeit von Singer et al 2003 die Lokalrezidivrate bei 83% (84, S. 358 – 71). Zudem besteht bei retroperitonealen Liposarkomen mit Beteiligung eines angrenzenden Organs außer der Niere ein zweifach erhöhtes Lokalrezidivrisiko.

Die Therapie von Lokalrezidiven sollte individuell je nach Art der Primärtherapie durchgeführt werden. Ist bei der primären operativen Therapie keine R0-Resektion erzielt worden, so ist eine Nachresektion mit eventueller postoperativer Radiotherapie indiziert. Hochmaligne, frühe Lokalrezidive sollten radikal operativ therapiert werden. Bei niedrig malignen Tumoren ist eine weite lokale Resektion in Kombination mit einer postoperativen Strahlentherapie möglich. Falls das umliegende Gewebe aufgrund einer vorangegangenen Bestrahlung zu sehr geschädigt wurde, besteht hierbei als Ersatz, die Möglichkeit der Anwendung einer Brachytherapie oder einer intraoperativen Radiotherapie, welche das gesunde Gewebe weitestgehend schonen (64, S. 313 – 9).

1. Einleitung

Eine Chemotherapie hat laut zusammengetragenen Studien von Storm und Mahvi 1991 (91, S. 2 – 10) keinen Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle und das Überleben.

1.7.5. Therapie von Metastasen

Weichteilsarkome der Extremitäten und des Rumpfes metastasieren vor allem in die Lunge und selten in die Leber. Ca. 20% dieser Patienten entwickeln im Laufe ihres Lebens Lungenmetastasen. Die höchsten Metastasierungsraten haben MFH mit 23%, Synovialsarkome mit 19% und Leiomyosarkome mit 15%. Weitere Entitäten mit einem hohen Metastasierungspotential sind z.B. pleomorphe und dedifferenzierte Liposarkome, extraskelettale Osteosarkome, Angiosarkome, Rhabdomyosarkome und Klarzellsarkome. Ein mittleres Metastasierungspotential haben z.B. myxoide Liposarkome, myxoide MFH's und extraskelettale Chondrosarkome. Gutdifferenzierte Liposarkome, desmoide Tumore und Hemangiopericytome haben ein geringes Potential bezüglich einer Metastasierung. Risikofaktoren sind laut einer Studie von J.B. Koea et al 2003 (19, S. 252 – 66) tiefsitzende high-grade Tumore mit einer Tumorgroße von über 5 cm. Myxoide Liposarkome metastasieren häufig in den Abdominalbereich (11, S. 216 – 23; 16, 94 – 109; 47, S. 432 – 40; 82, 10 – 3). Im Vergleich dazu entwickeln viszerale und retroperitoneale Weichteilsarkome eher Lebermetastasen. Insgesamt kommt es bei ca. 7% der Patienten mit Weichteilsarkomen zu einer Lebermetastasierung. Meist sind diese Lebermetastasen multipel und bilobulär und treten in ca. 50% der Fälle innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung auf. Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit Lebermetastasen beträgt ab Zeitpunkt der Feststellung 12 Monate (40, S. 392 – 7). In verschiedenen Studien wurden für Patienten mit Lungenmetastasen eine 3-Jahresüberlebensrate von 25 – 54 % und eine 5-Jahresüberlebensrate von 21 – 38 % beschrieben. Eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit kann durch eine komplette Resektion der Metastasen erreicht werden. So lag in einer Arbeit von Billingsley et al 1999 (9, S. 602 – 12) die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit kompletter Resektion bei 33 Monate, mit inkompletter Resektion bei 16 Monate und bei Patienten ohne Therapie bei 11 Monate. Die 3-Jahresüberlebensrate war bei 46% bei Patienten mit kompletter Resektion und 17% ohne kompletter Resektion. Gadd et al 1993 (30, S. 705 – 12) betrachteten Lungenmetastasen bei Weichteilsarkomen. Hier

1. Einleitung

zählte die mittlere Überlebenszeit 19 Monaten nach kompletter Resektion, 10 Monate nach inkompletter Resektion und 8 Monate bei keiner operativen Therapie. Die 3-Jahresüberlebensrate bei komplett resezierten Metastasen lag bei 23%, bei 2% ohne Operation und insgesamt für alle Patienten bei 7%.

Des Weiteren ist die Prognose für Patienten mit einem Liposarkom als Primärtumor deutlich schlechter als für Patienten mit anderen Weichteilsarkomen. Die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit Liposarkometastasen in der Lunge betrug 9,8 Monate und für Patienten mit Lungenmetastasen anderer Weichteilsarkome 16,1 Monate. Im Vergleich dazu hatten Patienten eine mittlere Überlebenszeit mit Leiomyosarkom-Lungenmetastasen von 20,1 Monate und mit Fibrosarkom-Lungenmetastasen von 21,2 Monate. Casson et al 1992 und Putnam et al 1984 (9, S. 602 – 12) beschrieben, dass die Anzahl der Tumorknoten im präoperativen Lungen-CT ein prognostischer Faktor für das Überleben sei. So haben Patienten mit drei oder weniger Knoten eine signifikante bessere Prognose. Bei Patienten mit komplett resezierten Metastasen hat dies keinen Einfluss. Hinsichtlich der Resektabilität besteht keine Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Grading. Eine neo- oder adjuvante Chemotherapie hat keinen positiven Effekt bzgl. des Überlebens. Faktoren für ein erhöhtes Lungenmetastasierungsrisiko sind high-grade Sarkome, Tumorgrößen von über 5 cm, Lokalisation des Tumors an der unteren Extremität und Spindelzell- bzw. Tendosynovialsarkome sowie extraskelletale Osteosarkome (30, S. 705 – 12).

4% der Patienten mit Weichteilsarkomen entwickeln Hirnmetastasen (Wronski et al 1995 (25, S. 2706 – 11)). In einer Studie von Espat et al 2002 (25, S. 2706 – 11) lag die mittlere Überlebenszeit bei 14 Monate und das 1- bzw. 2-Jahres-erkrankungsspezifisches-Überleben bei 55% bzw. 25%. Nach Resektion der Metastasen betrug die mittlere Überlebenszeit 9,6 Monate im Vergleich zu 2,7 Monate bei Patienten ohne Metastasenresektion (25, S. 2706 – 11).

Behranwala et al 2004 (8, S. 116 – 20) beschrieben für Patienten mit intraabdominellen Weichteilsarkometastasen ein 1-Jahres-erkrankungsspezifisches-Überleben von 66% und ein 3-Jahres-erkrankungsspezifisches-Überleben von 43%. Am häufigsten stammten die Metastasen von Liposarkomen und Leiomyosarkomen ab.

Eine Metastasektomie verbessert die mittlere Überlebenszeit auf 33 Monate im Gegensatz zu 8 Monate bei nicht resezierten Patienten (8, S. 116 – 20).

1. Einleitung

Die Metastasierung geht zumeist vom Primärtumor aus und seltener vom Lokalrezidiv. Hierfür sprechen Ergebnisse verschiedener Studien. Williard et al 1992 (101, S. 269 – 75) hatten bei Patienten mit Weichteilsarkomen der Extremitäten nach Amputation eine Lokalrezidivrate von 6% aber eine Fernmetastasierungsrate von 43%. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Heise et al 1986 (101, S. 269 – 75) mit einer Lokalrezidivrate von 17% und einer Fernmetastasierungsrate mit oder ohne gleichzeitigen Lokalrezidiv von 59%. Bei Huth und Eilber 1988 (101, S. 269 – 75) konnte eine Lokalrezidivrate von 5% und eine Fernmetastasierungsrate von 28% beobachtet werden.

Einen Einfluss auf die Metastasierungsrate nehmen der Differenzierungsgrad und die Tumorgroße. So haben laut einer Studie von Trovik et al 2000 (95, S. 710 – 6) high-grade Weichteilsarkome ein relatives Risiko von 3,3 im Gegensatz zu low-grade Weichteilsarkome zu metastasieren und eine Tumorgroße von über 7cm hat ein relatives Metastasierungsrisiko von 2,3 im Gegensatz zu kleineren Tumoren. Positive Resektionsränder wirken sich nur bei Patienten mit einem Lokalrezidiv negativ auf die Metastasierungsrate aus. Die Entwicklung eines Lokalrezidivs ist nur bei Patienten mit einem high-grade Sarkom und/oder einer Tumorgroße über 7cm ein Risikofaktor.

Eine Lymphknotenmetastasierung tritt in ca. 5% der Fälle auf, wobei Synovialsarkome, MFH's, Epitheloidsarkome und Klarzellsarkome häufiger in die regionalen Lymphknoten metastasieren. Hingegen kommt es bei Liposarkomen seltener zu einer Lymphknotenmetastasierung (43, S. 197 – 9). Azar et al 2003 (5, S. 750 – 2) beschrieben z.B. bei einer 30 jährigen Patienten mit einem pleomorphen Liposarkom des rechten Oberschenkels eine Metastasierung in die Schilddrüse.

1.8. Prognose und funktionelles Outcome

Weichteilsarkome im Thoraxbereich haben ein ähnliches klinisches und prognostisches Verhalten wie Extremitätenweichteilsarkome.

Prognostisch gute Faktoren für Weichteilsarkome des Rumpfes sind ein niedriges histologische Grading, eine Tumorgroße unter 5 cm, negative Resektionsränder und die Durchführung einer postoperativen Radiotherapie. Für retroperitoneale Weichteilsarkome hingegen nehmen nur das histologische Grading und der Status der Resektionsränder einen Einfluss auf die Prognose (85, S. 185 – 95). Speziell für

1. Einleitung

retroperitoneale Liposarkome sind der histologische Subtyp, das Alter, der Resektionsstatus und eine Resektion benachbarter Organe außer einer Nephrektomie, der Dedifferenzierungsgrad, Lokalrezidivstatus, die AJCC-Einteilung und eine Größe von über 20 cm wichtige unabhängige Prognosefaktoren hinsichtlich des Überlebens (67, S. 535 – 43; 84, S. 358 – 71).

Für das Überleben entscheidend ist bei retroperitonealen Sarkomen die lokale Tumorkontrolle. Patienten mit Extremitätensarkomen dagegen versterben zumeist aufgrund einer Metastasierung (11, S. 216 – 23).

Wichtige prognostische Faktoren bezüglich Weichteilsarkome der Extremitäten sind der Differenzierungsgrad, die Größe, die Lokalisation (oberflächlich vs. tief), Resektionsstatus und Primärtumor vs. Rezidiv (47, S. 432 – 40; 55, S. 197 – 9).

Gronchi et al 2005 (33, S. 96 – 104) fanden in einer Studie heraus, dass hinsichtlich des Metastasierungsverhalten und der erkrankungsspezifischen Mortalität kein Unterschied bezüglich positiver Resektionsränder im Vergleich zu negativen Resektionsrändern bei Weichteilsarkomen der Extremitäten während der ersten 3 – 5 Jahren besteht. Erst ab dem 5. Jahr kommt es zu einem Unterschied.

Ein R0-Status ist kein unabhängiger Prognosefaktor sondern hängt eng mit anderen Kriterien wie der Tiefe und Größe des Tumors zusammen (33, S. 96 – 104).

Einen signifikanten Einfluss auf das funktionelle Outcome haben Wundheilungskomplikationen, große Sarkome der unteren Extremität, Schädigung motorischer Nerven und ungeplante Tumorresektionen. Dagegen hat der Zeitpunkt der Strahlentherapie, ob neoadjuvant oder adjuvant, keinen Einfluss auf das funktionelle Outcome (18, S. 4472 – 7). Eine neoadjuvante Chemotherapie wirkt sich laut Meric et al 2000 (51, S. 99 – 104) im Vergleich zu einer alleinigen operativen Therapie nicht negativ auf die postoperative Morbidität aus. Dagegen sind eine neoadjuvante RTX, autologe Lappendeckung und Extremitätenweichteilsarkome Risikofaktoren für vermehrte Wundkomplikationen. Faktoren für ein schlechtes funktionelles Outcome nach einer Radiotherapie sind große Tumore, hohe Bestrahlungsdosen (über 63 Gy), ein großes Bestrahlungsfeld, Nervenschädigung, postoperative Frakturen und Wundheilungsstörungen. Das Risiko nach einer Radiatio Frakturen und Ödemen zu erleiden ist bei Tumoren der unteren Extremität höher als bei denen der oberen Extremität (16, S. 94 – 109).

1. Einleitung

1.9. Fragestellung

Die Behandlung von Patienten mit Liposarkomen ist diffizil und sollte interdisziplinär erfolgen. Zudem kam es durch neuere adjuvante Therapieoptionen, wie die Strahlentherapie, in den letzten Jahrzehnten zu einer Wandlung des operativen Vorgehens von einer radikalen Resektion weg hin zur extremitätenerhaltenden, weiten lokalen Resektion. Dies ist insbesondere durch die zusätzliche Anwendung einer neo-/adjuvanten und/oder intraoperativen Radiotherapie möglich.

In dieser Arbeit wird zum einen der Einfluss verschiedener Faktoren wie die Tumorgröße, der Differenzierungsgrad, der histologischen Subtyp, der Resektionsstatus, das Geschlecht und der Metastasierungs- und Lokalrezidivstatus bezüglich dem Überleben überprüft.

Zum anderen ist es Ziel, anhand von Patientenbefragungen zu erörtern, wie das funktionelle und auch das persönliche Outcome der Patienten nach der Therapie ist und ob es Unterschiede zwischen den einzelnen, verschiedenen Therapieregimen gibt, vor allem zwischen der weiten lokalen Resektion und einem radikalen Vorgehen.

2. Material und Methoden

2. Material und Methoden

Diese retrospektive Studie umfasst 39 Patienten. Die Erstdiagnose Liposarkom wurde in dem Zeitraum von 1/1993 bis 1/2004 gestellt. Bei 26 der 39 Patienten fand die Primärtherapie in der orthopädischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar statt, bei 13 Patienten wurde eine primäre Behandlung in einem auswärtigen Krankenhaus begonnen und im Folgenden dann im Klinikum rechts der Isar fortgesetzt. Die für die Auswertung der Studie benötigten Daten wurden zum einen durch die Recherche von Patientenakten, OP-Berichten, Pathologie- und Radiologiebefunde und der Sarkomdatenbank des Klinikums rechts der Isar erhoben. Zum anderen wurden die vorhandenen Daten im Rahmen einer Nachuntersuchung, falls diese möglich war, sowie durch Befragung der Patienten selbst oder der jeweiligen Hausärzte bzw. der aktuell behandelnden Ärzte und der Angehörigen aktualisiert. Diese hierdurch neu erworbenen Informationen über den aktuellen Krankheitsverlauf wurden ebenfalls in die Sarkomdatenbank eingegeben. Bei 2 Patienten war eine Aktualisierung der Daten nicht möglich, da der aktuelle Wohnort dieser Patienten nicht ausfindig gemacht werden konnte.

Auswertung der Funktion

Zur Beurteilung der Funktion, der durch das Liposarkom betroffenen Körperregion, wurde der Fragebogen für Funktionale Evaluation nach Enneking et al 1993 (22, S. 241 – 6) herangezogen (siehe Abbildung 3). Dieser wurde während der Nachsorgeuntersuchung oder telefonisch, bei Patienten denen es nicht möglich war einen Nachsorgetermin im Klinikum rechts der Isar wahrzunehmen, in Zusammenarbeit mit dem Patienten ausgefüllt. Inhalt der Befragung waren Angaben zum aktuellen Schmerzbefinden, Evaluierung der objektiven und subjektiven Funktionalität sowie der Zufriedenheit des Patienten mit dem therapeutischen Ergebnis.

Die Evaluierung basiert auf ein durch Enneking et al 1993 (22, S. 241 – 6) modifiziertes Modell, welches erstmals 1981 auf dem ersten International Symposium on Limb Salvage (ISOLS) erarbeitet und auf weiteren Symposien der ISOLS und 1989 von der Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) überarbeitet wurde. Dieses System ist für eine

2. Material und Methoden

standardisierte Beurteilung des funktionellen Ergebnisses nach einer operativen Therapie für Weichteiltumore der Extremitäten erstellt worden und differenziert zwischen Tumore der unteren und oberen Extremität.

Es wird für die obere wie auch für die untere Extremität nach dem aktuellen Schmerzbefinden, dem Funktionsstatus und der emotionalen Akzeptanz gegenüber der Therapie und den damit verbundenen Problemen gefragt. Des weiteren wird zudem für die obere Extremität die Möglichkeit der Handpositionierung, die manuellen Fertigkeiten und das Hebevermögen untersucht. Bei der unteren Extremität werden die Gehfähigkeit und das Gangbild untersucht. Ein weiterer Punkt ist die Verwendung von Gehilfen. Jede dieser Fragen wird mit jeweils 0 bis 5 Punkten bewertet, so dass maximal ein Punktwert von 30 zu erreichen ist. Dadurch kann man für jeden Patienten den Prozentsatz der erreichten Punkte berechnen.

Auswertung der Statistik

Das Überleben der Patienten wurde in Abhängigkeit zu Geschlecht, Tumorgöße, histologischen Grading, histologischer Subtyp, Lokalrezidivrate, Metastasierungsrate, Resektionsstatus und Therapieregime gestellt.

Diese statistische Auswertung erfolgte mittels Kaplan-Maier Überlebenskurven (42, S. 457 – 81), die mit Hilfe der Computersoftware SPSS (Version 15.00 deutsch) angefertigt wurde. Die jeweiligen Überlebensraten wurden mittels Log-Rank Test verglichen. Das Signifikanzniveau wurde hierbei auf 5% festgelegt ($p = 0,05$). Dies wurde ebenfalls mittels der Computersoftware von SPSS (Version 15.00 deutsch) durchgeführt. Ebenso wurden hiermit die mittleren und medianen Überlebenszeiten errechnet. Die statistische Auswertung fand unter Mithilfe des Institutes für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar statt.

2. Material und Methoden

Funktionale Evaluation modifiziert nach Enneking et al (22, S. 241 – 6)

Schmerz

WERT	BEWERTUNG	EINSCHÄTZUNG
5	kein Schmerz	keine Medikation
4	geringfügiger Schmerz	keine Opioide
3	geringer Schmerz/kaum Belastung	keine Opioide
2	mittlerer Schmerz	keine Opioide
1	gerade noch erträglich/kaum belastend	zeitweilig Opioide
0	schwer/andauernd belastend	Dauergabe von Opioiden

Funktion

WERT	BEWERTUNG	EINSCHÄTZUNG
5	keine Einschränkung	volle Funktionsfähigkeit
4	zeitweilige Einschränkung	volle Funktionsfähigkeit
3	Einschränkung der Freizeitaktivitäten	gering eingeschränkte Funktionsfähigkeit
2	zeitweise Einschränkung der beruflichen Aktivität	gering eingeschränkte Funktionsfähigkeit
1	teilweise berufsunfähig	stark eingeschränkte Funktionsfähigkeit
0	Berufsunfähig	komplett funktionsunfähig

2. Material und Methoden

Emotionale Akzeptanz

WERT	BEWERTUNG	EINSCHÄTZUNG
5	Begeistert	„würde ich weiterempfehlen“
4	sehr zufrieden	„würde ich weiterempfehlen“
3	zufrieden	„würde ich wieder machen lassen“
2	einigermaßen zufrieden	„würde ich wieder machen lassen“
1	akzeptiert	„würde ich ungern noch mal machen lassen“
0	enttäuscht	„nie wieder ...“

Kriterien für die Beurteilung der unteren Extremität:

Gehilfen

WERT	BEWERTUNG	EINSCHÄTZUNG
5	keine	keine Hilfe nötig
4	zeitweise Stütze	gelegentlich Nutzung einer Stütze
3	Stütze	meistens mit einer Stütze
2	zeitweise Krücke	gelegentlich Nutzung einer Krücke
1	eine Krücke	meistens mit einer Krücke
0	zwei Krücken	immer mit zwei Krücken

Gehfähigkeit

WERT	BEWERTUNG	EINSCHÄTZUNG
5	uneingeschränkt	wie vor der OP
4	gering eingeschränkt	wie vor der OP
3	eingeschränkt	erheblich geringer als vor der OP
2	stark eingeschränkt	erheblich geringer als vor der OP
1	nur innerhalb der Wohnung	kein Ausgang mehr möglich
0	nicht selbstständig möglich	nur mit Begleitung oder an den Rollstuhl gebunden

2. Material und Methoden

Gangbild

WERT	BEWERTUNG	EINSCHÄTZUNG
5	normal	keine Änderung
4	geringfügige Änderung	keine Änderung
3	Änderung im Erscheinungsbild	Änderung im Erscheinungsbild
2	erhebliche Änderung im Erscheinungsbild	Änderung im Erscheinungsbild
1	starke Änderung im Erscheinungsbild	geringes - mittleres Funktionsdefizit
0	Behindert	großes Funktionsdefizit

Kriterien für die obere Extremität:

Positionierung der Hand

WERT	BEWERTUNG	EINSCHÄTZUNG
5	uneingeschränkt	bis 180° Hebung
4	geringfügige Einschränkung	bis 180° Hebung
3	nicht über die Schulter hinaus	bis 90° Hebung
2	mäßige Einschränkung	bis 90° Hebung
1	nur bis zur Taille	bis 30° Hebung
0	keine	0° Hebung

2. Material und Methoden

Manuelle Fertigkeit

WERT	BEWERTUNG	EINSCHÄTZUNG
5	uneingeschränkt	normale Fertigkeit und Empfindlichkeit
4	geringfügige Einschränkung der Feinmotorik	normale Fertigkeit und Empfindlichkeit
3	Verlust der Feinmotorik	kann nicht zuknöpfen oder ähnliches oder geringer Verlust der Empfindlichkeit
2	mäßige Einschränkung der Feinmotorik	kann nicht zuknöpfen oder ähnliches oder geringer Verlust der Empfindlichkeit
1	kann nicht zukneifen	starker Verlust der Empfindlichkeit
0	kann nicht greifen	unempfindliche Hand

Hebevermögen

WERT	BEWERTUNG	EINSCHÄTZUNG
5	uneingeschränkt	Normal
4	geringfügige Einschränkung	weniger als normal
3	eingeschränkt	nur geringe Gewichte
2	mäßige Einschränkung	nur Eigengewicht
1	nur mit Hilfe der anderen Hand	weniger als Eigengewicht
0	hilflos	Unbeweglich

Summe der Werte _____

dividiert durch die maximal mögliche Summe (Anzahl der ausgefüllten Kriterien x 5)
multipliziert mit 100

= %Rate _____.

Abbildung 3: Funktionale Evaluation modifiziert nach Enneking et al (22, S 241 – 6)

3. Ergebnisse

3. Ergebnisse

3.1. Alter und Geschlecht

Die Altersspanne der untersuchten Patienten erstreckte sich von 28 – 83 Jahren. Durchschnittlich lag das Alter der 39 Patienten bei 54,5 Jahre, wobei sich das mittlere Alter der männlichen Patienten bei 49,1 Jahren (28 – 77 Jahre) und das mittlere Alter der weiblichen Patienten bei 59,2 Jahren (31 – 83 Jahre) befand (siehe Abbildung 4). 21 der 39 Patienten waren weiblich und 18 männlich. Dies ergibt eine Geschlechterverteilung von männlich zu weiblich von 1:1,1.

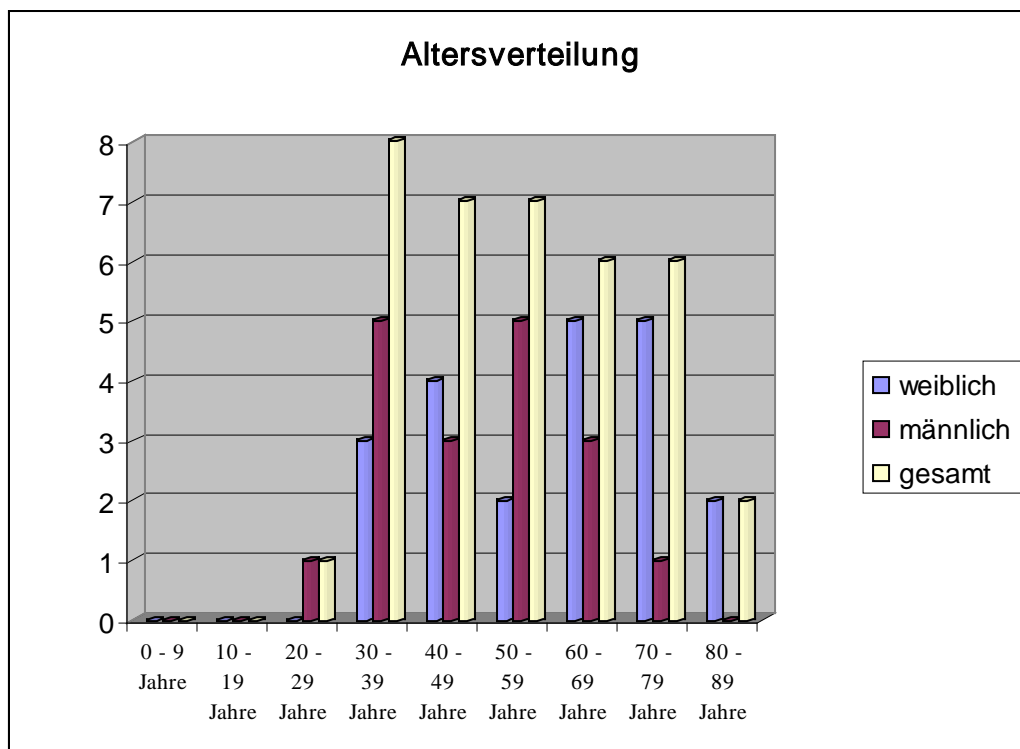


Abbildung 4: Altersverteilung

3.2. Lokalisation

Bei 32 Patienten (82%) war das Liposarkom an der unteren Extremität lokalisiert, wobei

3. Ergebnisse

bei 30 Patienten (77%) der Oberschenkel, bei 1 (2,5%) der Unterschenkel und bei 1 (2,5%) die Leiste betroffen war. Die obere Extremität war bei 4 Patienten (10%) befallen. Jeweils zweimal (5%) befand sich der Tumor im Bereich der Schulter und des Oberarms. Bei 3 Patienten (8%) wurde ein Liposarkom paravertebral festgestellt (siehe Abbildung 5).

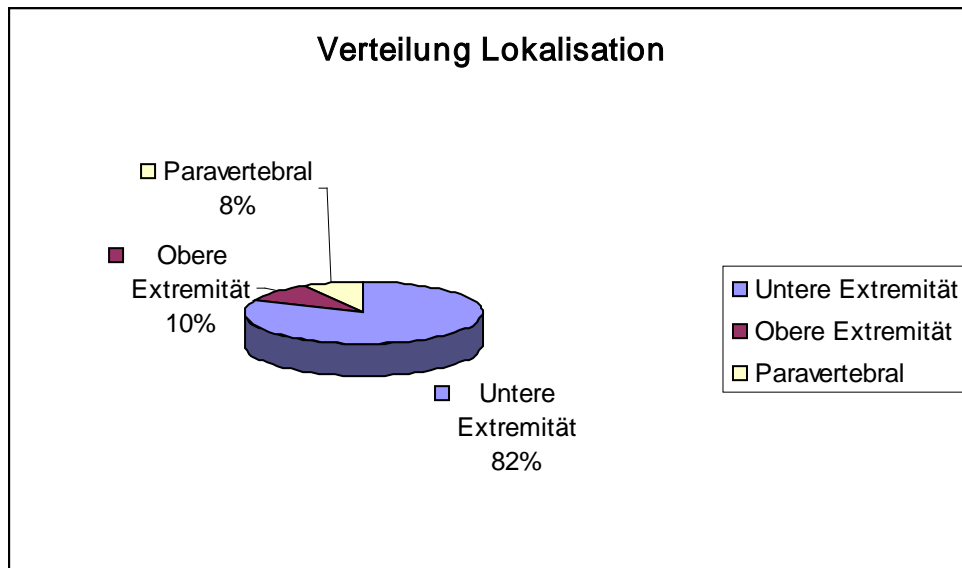


Abbildung 5: Verteilung Lokalisation

3.3. Histologie

Es konnte insgesamt bei 28 Patienten eine histologische Differenzierung in die verschiedenen Liposarkomsubtypen nachvollzogen werden.

Das myxoide/rundzellige Liposarkom wurde bei 17 Patienten (60,7%) histologisch festgestellt. 3 (10,7%) der Patienten hatten ein pleomorphes, 5 (17,9%) ein gut differenziertes und 3 (10,7%) ein undifferenziertes Liposarkom (siehe Abbildung 6). In 22 Fällen (56%) wurde histologisch ein G1 Liposarkom diagnostiziert. Des weiteren waren es bei 8 Patienten (21%) ein G2 und bei 9 (23%) ein G3 Liposarkom (siehe Abbildung 7).

3. Ergebnisse

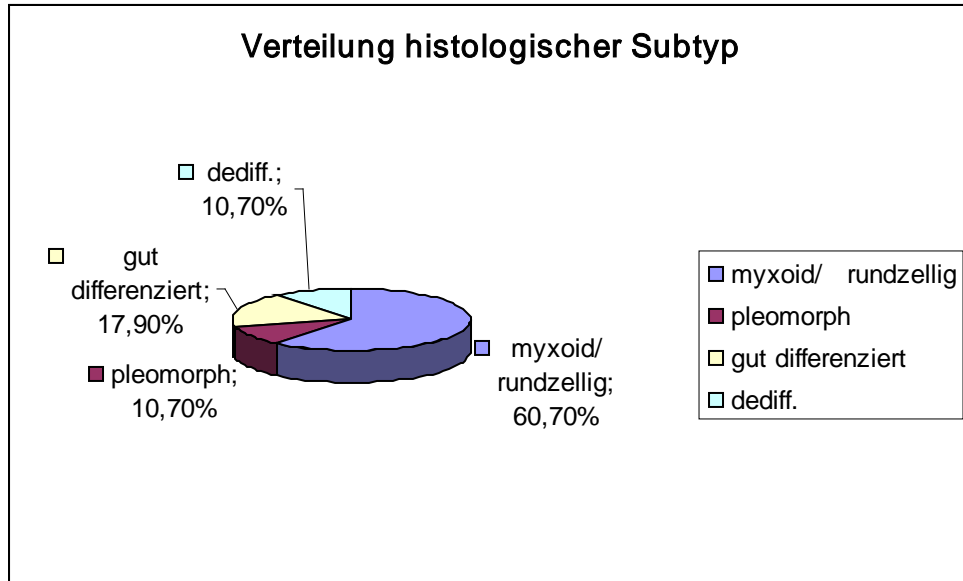


Abbildung 6: Verteilung histologischer Subtyp

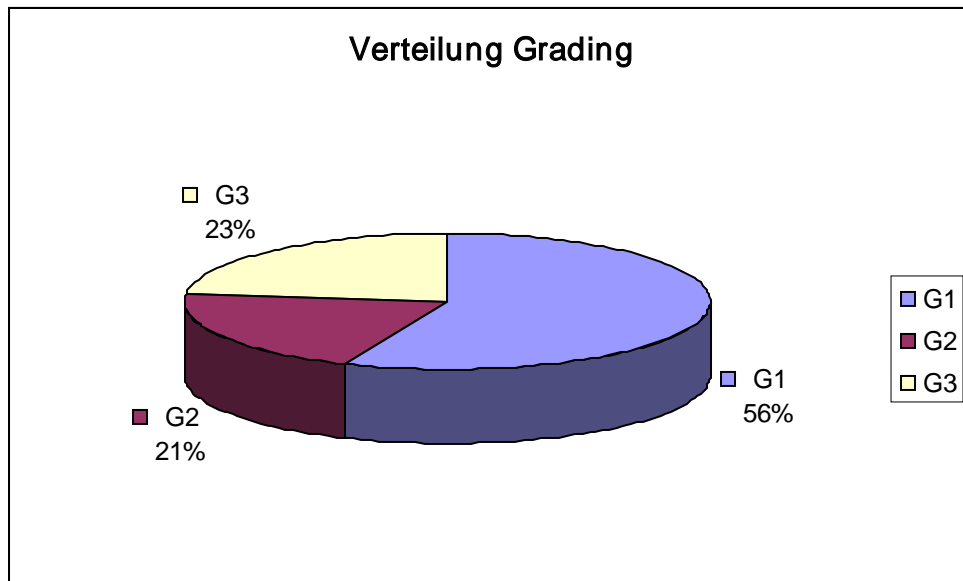


Abbildung 7: Verteilung Grading

3.4. Tumorgröße

Die mittlere Tumorgröße lag bei der Erstdiagnose bei 14,6 cm (3,5 – 30 cm). Die

3. Ergebnisse

TumorgroÙe richtet sich nach dem größten Durchmesser des von Tumor befallenen Resektats und wurde bei Patienten, die im Klinikum rechts der Isar operiert wurden, von der Pathologie des Klinikums rechts der Isar bestimmt. Bei 3 Patienten wurde ein T1 Tumor (TumorgroÙe $\leq 5\text{cm}$) festgestellt. 31 Patienten hatten bei der Erstdiagnose einen T2 Tumor (TumorgroÙe $> 5\text{cm}$) (siehe Abbildung 8). Bei 5 Patienten war weder in den vorhandenen Unterlagen noch durch weiterführende Recherche die TumorgroÙe ermittelbar. Diese Patienten wurden somit hinsichtlich der Auswertung des Überlebens in Abhängigkeit der TumorgroÙe ausgeschlossen.

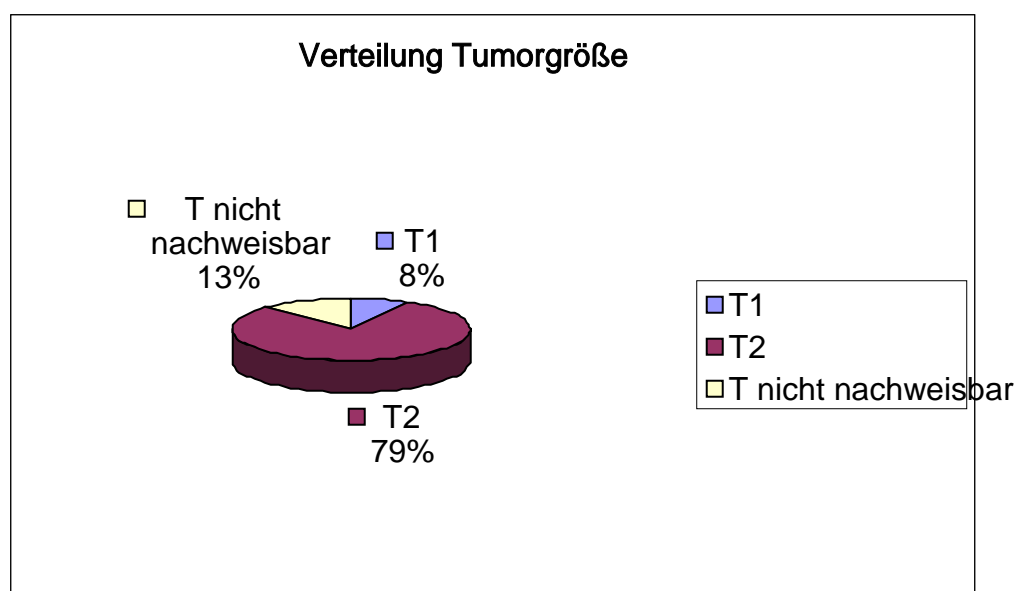


Abbildung 8: Verteilung TumorgroÙe

3.5. Therapie

Bei 26 Patienten erfolgte die Erstdiagnosestellung und die Primärtherapie in der orthopädischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar. Hierbei wurden 9 Patienten mit einer alleinigen operativen Therapie behandelt, wovon bei 4 Patienten jeweils eine Nachresektion nötig war. Es konnte jedoch während des Beobachtungszeitraumes weder ein Lokalrezidiv noch eine Metastasierung festgestellt werden. 7 Patienten erhielten eine Kombination aus einer operativen Therapie mit einer adjuvanten

3. Ergebnisse

Strahlentherapie. In dieser Gruppe waren bei 2 Personen Nachresektionen nötig, bei einem aufgrund von einem Lokalrezidiv. Bei 3 Patienten wurde im Anschluss ein Lokalrezidiv festgestellt und bei einem zusätzlich noch eine Metastasierung. Ebenfalls 7 Patienten wurden mittels einer Kombination aus operativer Resektion, intraoperativer Bestrahlung und adjuvanter Radiotherapie behandelt. Es kam hier bei einem Patienten zu einem Lokalrezidiv. Mittels einer Nachresektion konnte aber über den Beobachtungszeitraum eine Tumorfreiheit erreicht werden. Bei einem Patienten wurde eine Kombination aus einer OP, adjuvanten Radiatio, intraoperativen Bestrahlung und einer neoadjuvanten Chemotherapie durchgeführt. Zudem wurde einmal bei einem Patienten eine Kombination aus einer OP, adjuvanten Radiatio und neoadjuvanten Chemotherapie angewendet und bei einem anderen einmal eine OP, neoadjuvante Radiatio und intraoperative Bestrahlung durchgeführt. Bei ersteren war eine Nachresektion erforderlich. Es wurde aber weder eine Metastasierung noch ein Lokalrezidiv festgestellt. Bei der zweiten Person waren aufgrund eines Rezidivs zwei Nachresektionen nötig, sowie aufgrund einer Metastasenentwicklung eine palliative Chemotherapie. Es konnte jedoch keine Tumorfreiheit erlangt werden. Bei der dritten Person konnte durch die Therapie eine Tumorfreiheit während des Beobachtungszeitraumes erreicht werden. Des weiteren erhielten 2 Patienten die primäre operative Therapie auch in der orthopädische Abteilung des Klinikums rechts der Isar. Bei diesen wurde jedoch die Therapie auswärts begonnen. Bei dem einem mit einer neoadjuvanten Radiotherapie und bei dem anderen mit einer neoadjuvanten Chemotherapie. Es stellte sich bei beiden nach der operativen Therapie eine Tumorfreiheit während des weiteren Verlaufes ein.

Des weitem wurden 11 Patienten, die vorab in anderen Krankenhäusern anbehandelt wurden, aufgrund von Rezidiven zur weiteren Betreuung in diese Abteilung überwiesen. Bei 3 Patienten wurde neben einem Lokalrezidiv auch eine Fernmetastasierung bei Diagnosestellung festgestellt. Insgesamt wurde bei 4 Patienten eine alleinige Nachresektion durchgeführt. Dadurch konnte bei Dreien eine Tumorfreiheit erreicht werden. Bei dem 4. Patienten, dieser hatte zudem eine Fernmetastasierung in die Lunge beidseits, konnte eine Progression des Tumorleidens nicht verhindert werden. Auf weitere Therapiemaßnahmen wurde aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes verzichtet. Zudem erhielten 4 Patienten eine Kombination aus einer Nachresektion und

3. Ergebnisse

einer adjuvanten Strahlentherapie. Es konnte hierbei nur bei einem eine Tumorfreiheit erreicht werden. Bei einem Patienten, bei dem zudem bei der Erstuntersuchung eine Metastasierung festgestellt wurde, kam es zu einem Fortschreiten des Tumorleidens.

Bei 2 weiteren Patienten kam es zu einem erneuten Lokalrezidiv. Zudem wurde bei einer Person eine Kombination aus einer Operation, intraoperativen- und postoperativen Radiatio durchgeführt. Auch hier kam es zu einem erneuten Tumorwachstum. Bei einer Person wurde ein Therapieschema mit Nachresektion und intraoperativer Bestrahlung durchgeführt. Es konnte hierdurch eine vollständige Tumorremission erreicht werden. Bei einem weiteren Patienten konnte aufgrund des fortgeschrittenen Tumorleidens nur noch eine Nachresektion mit palliativer Chemotherapie durchgeführt werden. Es kam zu einer weiteren Progression des Lokaltumors sowie der Metastasen.

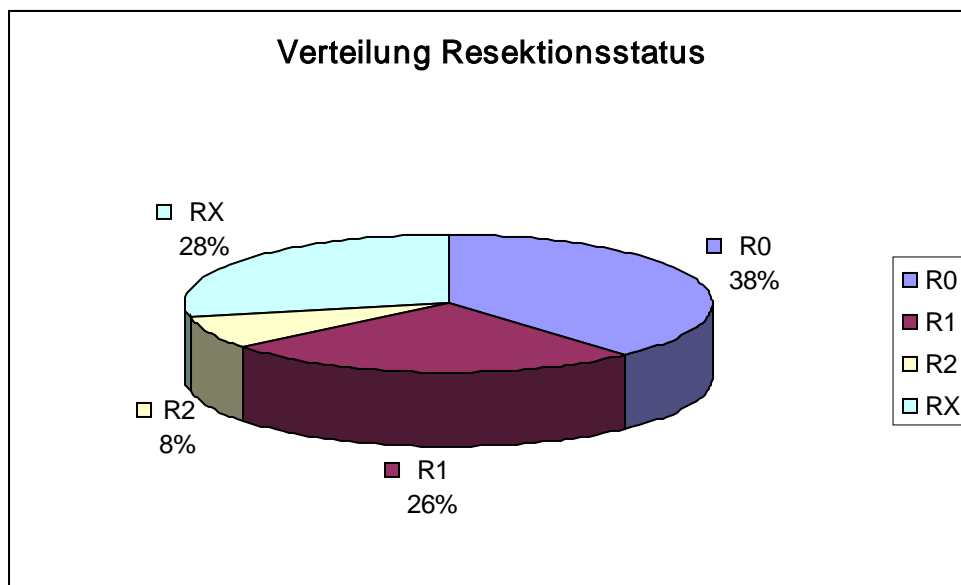
3.5.1. Operative Therapie

28 der 39 Patienten wurden primär operativ im Klinikum rechts der Isar in der orthopädischen Abteilung behandelt, wobei ein Patient zuvor in einem auswärtigen Haus eine Chemotherapie und einer eine Radiotherapie erhalten hatte. 11 Patienten wurden zunächst operativ, wie auch teilweise adjuvant, in einem anderen Krankenhaus anbehandelt und dann aufgrund von Rezidiven im Klinikum rechts der Isar weiter behandelt. Nach der ersten operativen Therapie (Primäreingriff und eventueller Nachresektion) konnte 15 Mal (38%) ein R0 Status erreicht werden, zudem zehnmal (26%) R1- und dreimal (8%) R2-Resektionsränder. In 11 Fällen (28%) konnten die Resektionsränder nicht exakt beurteilt werden oder waren unbekannt, d.h. es wurde ein RX-Status festgelegt (siehe Abbildung 9). Bei den 29 Patienten die primär im Klinikum rechts der Isar operiert wurden, gelang in 12 Fällen (41%) eine R0-Resektion, in 10 Fällen (34%) eine R1-Resektion sowie einmal (3%) eine R2 Resektion und sechsmal (21%) waren die Resektionsgrenzen nicht eindeutig feststellbar und somit ein RX-Status. Bei sieben Patienten waren insgesamt 33 Nachresektionen nötig. Des weiteren war bei fünf Patienten unmittelbar nach der Primäroperation ein erneuter Eingriff notwendig aufgrund von histologisch unzureichenden Resektionsergebnissen nach der Erstoperation. Bei 12 Patienten wurden aufgrund von Rezidiven insgesamt 28 Mal weitere operative Eingriffe durchgeführt. Hierbei musste letztendlich fünfmal eine

3. Ergebnisse

Amputation durchgeführt werden. Es wurde zweimal eine Hemipelvektomie, zweimal eine Hüftexartikulation und einmal eine Exartikulation der Schulter vollzogen.

Es wurde primär im Haus insgesamt achtmal eine weite lokale Resektion ohne (neo-) adjuvanter Therapie durchgeführt. Hierbei waren in 3 Fällen eine oder mehrere Nachresektionen nötig. Es wurde aber bei keinem Patienten ein Rezidiv festgestellt. Ebenfalls bei 8 Patienten war primär eine weite lokale Resektion mit (neo-) adjuvanter Strahlentherapie die Therapiewahl. Dreimal musste eine oder mehrere Nachresektionen durchgeführt werden, wobei bei einem Patienten ein Rezidiv auftrat. Bei den restlichen 5 Patienten kam es in 2 Fällen zu einer weiteren Tumorprogression. Auf eine weitere Therapie wurde hinsichtlich des Allgemeinzustandes der Patienten verzichtet. Bei 9 Patienten wurde primär ein Therapieversuch mit einer weiten lokalen Resektion, (neo-) adjuvanten Strahlentherapie und intraoperativen Bestrahlung unternommen. Hierbei war bei 2 Patienten jeweils eine Nachresektion nötig, wobei bei einem Patienten nach der Primärtherapie ein Rezidiv auftrat. Bei 2 Patienten wurde primär eine radikale Tumorresektion durchgeführt, einmal in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie und einmal mit einer adjuvanten Radiotherapie. Beide Patienten waren über den Beobachtungszeitraum tumorfrei. Bei einem Patienten wurde primär eine radikale Probeexzision durchgeführt. Bei diesem war anschließend eine Nachresektion nötig.



3. Ergebnisse

Abbildung 9: Verteilung Resektionsstatus

Postoperative Komplikationen

Insgesamt traten in 15 Fällen bei 14 Patienten postoperative Komplikationen auf. Hierbei kam es zu Serombildungen, Wundheilungsstörungen, Wundinfektionen, Radialisparesen, einer Hämatombildung, einer Kniegelenkssteife und einer Pseudarthrose an der Ulna. Häufigste Komplikationsursache war hierbei eine Serombildung. Bei 6 Patienten kam es siebenmal postoperativ zu einer Ansammlung von Seromflüssigkeit. Dieses führte bei 3 Patienten zu insgesamt 7 operativen Eingriffen. Des weiteren litten 2 Patienten an postoperativen Wundheilungsstörungen, wobei bei einem eine Wundrevision nötig war. Bei 2 Patienten traten nach der Operation im Ellbogen- bzw. im Schulterbereich eine Radialisparese auf. Bei letzterem war die Parese lagerungsbedingt und bildete sich nach 48 Stunden vollkommen zurück. Bei einem weiteren Patienten kam es nach der Operation zu einer Wundinfektion mit Methicillin resistenten Staphylococcus aureus (MRSA). Zur Behandlung waren hierbei zum einen eine Metallentfernung und Jet-Lavage notwendig sowie zum anderen im Anschluss dreimal ein Debridement mit Jet-Lavage. Des weiteren musste bei einem Patienten mit einer postoperativen Kniegelenkssteife nach einer Tumorentfernung im Bereich des distalen linken Oberschenkels eine Mobilisation des Kniegelenkes in Narkose durchgeführt werden. Nach einer Nachresektion mit einer Ulnateilresektion trat bei einem Patienten eine Pseudarthrose in Bereich der Ulna auf. Bei einem Patienten musste aufgrund eines sehr großen Hämatoms nach einer Tumorresektion im Bereich des rechten dorsalen Oberschenkels eine Hämatomausräumung durchgeführt werden.

3.5.2. Strahlentherapie

Von den 26 primär im Klinikum rechts der Isar anbehandelten Patienten erhielten 17 eine strahlentherapeutische Therapie. Wobei bei 8 Patienten eine alleinige adjuvante Strahlentherapie durchgeführt wurde. (Bei einem Patienten wurde hierbei zusätzlich noch eine neoadjuvante Chemotherapie gemacht.) Die mittlere Strahlendosis lag bei

3. Ergebnisse

63,6 Gy (58,8 – 70 Gy). Dabei kam es im Anschluss bei 4 Patienten zu einem erneuten Tumorwachstum. 2 von diesen entwickelten zudem Metastasen. Des Weiteren wurde 8 Patienten eine intraoperative Bestrahlung mit einer postoperativen Radiatio verabreicht. (Auch hier wurde bei einem Patienten noch eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt.) Die mittlere intraoperative Strahlendosis war bei 14,3 Gy (12 – 15 Gy) und die postoperative bei 54,9 Gy (46 – 66 Gy). In dieser Patientengruppe entwickelte eine Person im Anschluss ein Lokalrezidiv. Zudem wurde ein Patient mit einer neoadjuvanten Strahlentherapie (50 Gy) und intraoperativer Radiatio (15 Gy) erfolgreich behandelt. Von den 11 Patienten, die nach Erstdiagnose zuerst in auswärtigen Häusern ein komplettes Therapieregime erhielten, bekamen hier 5 Patienten zusätzlich zu einer erneuten operativen Behandlung eine strahlentherapeutische Therapie. Bei Vieren wurde eine alleinige adjuvante Radiatio durchgeführt. Die mittlere Strahlendosis lag bei 63 Gy (48 – 81 Gy). Es kam bei 2 Patienten zu einem erneuten Fortschreiten des Tumorleidens im Verlauf, wobei bei einem Patienten schon vorab eine Metastasierung festgestellt wurde. Bei einem Patienten trat trotz einer Kombination aus einer adjuvanten Radiatio (Strahlendosis leider nicht mehr vorhanden) und einer intraoperativen Bestrahlung (15 Gy) ein erneutes Lokalrezidiv auf. Bei einem Patienten konnte durch eine erneute Operation mit intraoperativer Therapie (Dosis 10 Gy) eine vollständige Tumorremission erreicht werden.

Insgesamt wurde also bei 12 Patienten eine Operation mit adjuvanter Strahlentherapie als Erstbehandlung am Klinikum rechts der Isar durchgeführt. Die mittlere verwendete Strahlendosis lag bei 63,4 Gy (48 – 81 Gy). Es kam hierbei insgesamt bei 6 Personen zu einer Tumorprogression. Es traten bei 2 Patienten ein Lokalrezidiv und eine Metastasierung neu auf, 2 entwickelten nur ein Lokalrezidiv und bei 2 Patienten, die vorab schon an einem Lokalrezidiv litten (einer hiervon zudem auch an einer Fernmetastasierung) kam es zu einer sofortigen Tumorprogression. 9 Patienten erhielten insgesamt eine Therapie aus OP, IORT und adjuvanter Radiatio. Die mittlere Strahlendosis war bei 54,9 Gy (46 – 66 Gy) für die postoperative Bestrahlung und 14,3 (12 – 15 Gy) für die intraoperative. Dabei kam es bei einem Patienten zu einem erstmaligen Lokalrezidiv und bei einem zweiten zu einem erneuten Lokalrezidiv. Eine alleinige neoadjuvante Strahlentherapie mit 63 Gy wurde bei einem Patienten zunächst auswärts durchgeführt. In Kombination mit der Operation im Hause konnte hier eine

3. Ergebnisse

Tumorfreiheit erreicht werden. Bei einem weiteren Patienten konnte mittels Operation, neoadjuvanter Radiotherapie (50 Gy) und intraoperativer Bestrahlung (15 Gy) ebenfalls eine Tumorfreiheit erreicht werden.

Zudem wurde bei zwei Patienten mit Metastasen achtmal eine zusätzliche Bestrahlung, die teils palliativ war, angewendet mit einer durchschnittlichen Strahlendosis von 53,5 Gy (20 – 95,4 Gy). Es wurden Metastasen im Bereich der Brust- und Lendenwirbelsäule, paravertebral, gluteal und im Kleinhirn bestrahlt. Die Metastasen bestanden schon bei der Erstuntersuchung im Klinikum rechts der Isar. Es konnte jedoch keine Remission der Metastasen erreicht werden.

3.5.3. Chemotherapie

Insgesamt wurde bei sieben Patienten zwölfmal eine Chemotherapie durchgeführt. Als Chemotherapeutika wurden zum einen Ifosfoamid in Kombination mit Adriamycin, Doxorubicin oder Adriamycin und Etoposid (EIA-Schema) verwendet. Zum anderen wurde Ifosfoamid, Trofosfoamid und Adriamycin alleine verabreicht. Vier Patienten waren an einem G3 Liposarkom erkrankt, zwei an einem G2 Liposarkom und einer an einem G1 Liposarkom. Zwei Patienten wurden im Zuge der Primärtherapie im Hause neoadjuvant chemotherapeutisch behandelt. Es wurde zum einen eine Kombination von Ifosfoamid und Adriamycin verwendet zum anderen eine Dreifachkombination aus Ifosfoamid, Adriamycin und Etoposid (EIA-Schema). Bei beiden Patienten konnte keine Verringerung der Tumormasse festgestellt werden. Ein Patient wurde zunächst auswärtig präoperativ chemotherapeutisch mit Ifosfoamid behandelt. Der operative Eingriff wurde anschließend im Klinikum rechts der Isar durchgeführt. Auch hier konnte nach der Chemotherapie keine Remission beobachtet werden. Bei einem weiteren Patienten wurde prä- und postoperativ eine Chemotherapie durchgeführt, sowie eine Hyperthermiebehandlung. Leider konnte das Chemotherapieschema, sowie der Erfolg der Behandlung nicht in Erfahrung gebracht werden, da dieser Patient erst im Laufe einer Rezidivbehandlung an das Klinikum rechts der Isar gekommen war. Bei vier Patienten (eine Patientin hatte bei der Primärtherapie eine CTX bekommen) wurde eine palliative/additive Chemotherapie durchgeführt. Der Grund für die Therapie war bei drei Patienten eine Metastasierung des Liposarkoms. Zwei davon erhielten je dreimal eine

3. Ergebnisse

Chemotherapie. Zum einen zweimal Ifosfoamid hochdosiert und eine Kombination mit Ifosfoamid und Adriamycin, zum anderen zweimal eine Kombination mit Ifosfoamid und Doxorubicin und eine Monotherapie mit Trofosfoamid. In beiden Fällen konnte keine Veränderung der Tumormasse beobachtet werden. Bei dem 3. Patienten wurde eine palliative Chemotherapie bei Lymphknotenmetastasen inguinal und iliakal durchgeführt. Es kam hier zu einem Fortschreiten der Erkrankung. Der vierte Patient wurden bei der Primärtherapie adjuvant bestrahlt und es war daher bei der Rezidivoperation keine Radiotherapie mehr möglich. Es wurde versucht das Liposarkom mittels einer Adriamycintherapie zu behandeln, aber auch hier kam es zu einem weiteren Tumorwachstum.

3.5.4. Therapie von Lokalrezidiven

Es kam bei 10 Patienten (26%) zu insgesamt 22 Lokalrezidivgeschehen, sowie bei 4 Patienten (11%) wurde eine sofortige Progression nach der Therapie beobachtet. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs betrug 26,4 Monate (6 – 109 Monate), wobei in 10 Fällen (45,5%) das Rezidiv innerhalb des ersten Jahres auftrat (bis 12 Monate nach der Therapie) und in 7 Fällen (31,8%) im zweiten Jahr (13 – 24 Monate nach der Therapie). Bei 4 Patienten konnte durch nachfolgende Therapie eine Vollremission erreicht werden und 5 Patienten verstarben an den Folgen des Liposarkoms. Bei 3 der 4 anschließend tumorfreien Patienten konnte eine Vollremission durch eine Nachresektion erreicht werden, wobei bei einem 3 Nachresektionen und bei einem anderen hierfür eine Hüftexartikulation notwendig gewesen waren. Die Patienten sind seit 23, 56 bzw. 78 Monaten tumorfrei. Der vierte Patient ist letztendlich nach drei alleinigen Nachresektionen durch eine Nachresektion mit intraoperativer Strahlentherapie mit 10 Gy und adjuvanter Bestrahlung mit 45 Gy seit 33 Monaten tumorfrei.

Bei 2 Patienten mit sofortiger Progression des Tumorleidens konnte aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes keine weitere Therapie mehr durchgeführt werden, ein Patient verstarb nach 36 Monaten, der andere überlebte während des Beobachtungszeitraumes für 82 Monaten. Bei den zwei anderen Patienten mit sofortiger Tumorprogression wurde zudem noch im Krankheitsverlauf eine Metastasierung

3. Ergebnisse

festgestellt, welche im Folgenden mitbehandelt wurde und ein Überleben von bereits 73 bzw. 99 Monaten nach Diagnosestellung ermöglichte. Die Therapie beinhaltete chirurgische, strahlentherapeutische und chemotherapeutische Eingriffe, die sich vornehmlich gegen die Metastasen richteten.

3.5.5. Therapie von Metastasen

Bei 5 Patienten sind Metastasen aufgetreten, wobei bei 3 Patienten die Metastasierung schon bei Erstdiagnose festgestellt wurde. Zwei dieser Patienten hatten ein G1 Liposarkom und einer ein G2 Liposarkom. Die Metastasen traten bei einem Patienten in beiden Lungenflügeln auf. Der Primärtumor war paravertebral in Höhe LWK 3 – 5. Bei diesem Patienten wurde zunächst nur bei Größenzunahme der Lungenmetastasen eine Chemotherapie angedacht. Eine weitere Therapie wurde jedoch nicht durchgeführt aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten. Der Patient überlebte den Beobachtungszeitraum von 73 Monaten.

Bei dem zweiten Patienten wurde bei Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen im Inguinalbereich festgestellt bei einem Liposarkom im distalen dorsalen Oberschenkel links. Auch hier wurde keine weitere Therapie durchgeführt, da der Patient eine radikale Therapie ablehnte. Er verstarb 36 Monaten nach Erstdiagnose.

Bei dem dritten Patienten wurde ein systemisch metastasiertes Liposarkom diagnostiziert. Die Metastasen waren in einem Lungenflügel, in Knochen- und Knorpelgewebe, im Mesenterium, in der Leber und paravertebral. Des weiteren wurden drei Jahre später zudem noch Metastasen in der rechten Niere und der linken Thoraxwand festgestellt. Der Primärtumor war im Bereich der rechten Glutealregion lokalisiert. Operativ wurde die Bauchwandmetastase reseziert. Zudem wurde dreimal eine Chemotherapie durchgeführt mit einmal zwei Zyklen Ifosfoamid sowie einmal zwei Zyklen mit Ifosfoamid und Doxorubicin und letztendlich vier Zyklen Trofosfoamid. Es konnte jedoch keine Tumorremission festgestellt werden. Der Patient überlebte den Beobachtungszeitraum von 93 Monaten.

Bei einem Patienten mit einem dedifferenzierten Liposarkom im Bereich des rechten, ventralen Oberschenkels traten 63 Monate nach der Primärtherapie zusätzlich zu einem Lokalrezidiv Lymphknotenmetastasen inguinal auf. Es wurde zunächst das Tumorrezidiv

3. Ergebnisse

am Oberschenkel und die Lymphknotenmetastasen unterhalb des Leistenbandes reseziert. Zudem wurde eine Chemotherapie durchgeführt. Es wurde dennoch eine Tumorprogression festgestellt. Nach sechs weiteren Monaten kam es zu einer massiven Tumorproliferation im Bereich des Primärherdes und zu pulmonalen Metastasen. Daraufhin wurde hinsichtlich des Lokalrezidivs eine Hemipelvektomie durchgeführt. Der Patient überlebt mittlerweile seit Diagnose der Lymphknotenmetastasen für 14 Monate. Bei einem weiteren Patienten mit einem G2 Liposarkom im Bereich des M. adductor magnus des linken Oberschenkels wurde 38 Monate nach dem ersten Eingriff Metastasen im Bereich der Pleura rechts sowie der 6. und 7. Rippe mit Knochendestruktionen festgestellt. Zudem traten Metastasen am craniocervicalen Übergang rechts auf mit Infiltration der rechten Kleinhirnhälfte. Es wurde zunächst dreimal eine Chemotherapie durchgeführt mit einmal vier Zyklen Adriamycin und Ifosfoamid und zum anderen zweimal je vier Zyklen Ifosfoamid hochdosiert. Zudem wurde dreimal eine Bestrahlung durchgeführt. Zuerst wurde das Kleinhirn rechts mit 24 Gy bestrahlt sowie die Pleura rechts und die 6./7. Rippe mit 95,4 Gy und anschließend in Höhe BWK 6 – 7 mit 20 Gy. Der Patient verstarb an seinem Tumorleiden 18 Monate nach Diagnose der Metastasen.

3.6. Follow up

In die Beurteilung hinsichtlich des Überlebens konnten 38 der 39 Patienten aufgenommen werden. Ein Patient konnte nach seiner primären Therapie nicht mehr ausfindig gemacht werden. Der Beobachtungszeitraum lag bei 0,6 – 10,75 Jahre. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 4,5 Jahre. Beurteilt wurden hierbei das Gesamtüberleben sowie das Überleben in Abhängigkeit eines aufgetretenen Lokalrezidives, einer Tumormetastasierung, des Therapieregimes, des histologischen Subtyps, der Tumorgröße, des Resektionsstatus nach dem primären operativen Eingriffes und des Gradings. Die Auswertung erfolgte anhand von Kaplan-Maier-Kurven.

3. Ergebnisse

3.7. Überleben

Von 38 Patienten waren während des Beobachtungszeitraumes von 0,6 – 10,75 Jahren (Mittlere Beobachtungszeitraum 4,5 Jahre) 5 Patienten an den Folgen des Liposarkoms verstorben. Dadurch ergibt sich eine Gesamtüberlebensrate von 86,8%. Das kumulative Überleben nach 2 Jahren beträgt 100% und nach 4 Jahren 93%. Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 87% (siehe Abbildung 10). Das mediane Überleben lag bei 114 Monate und das mittlere Überleben bei 107 Monate.

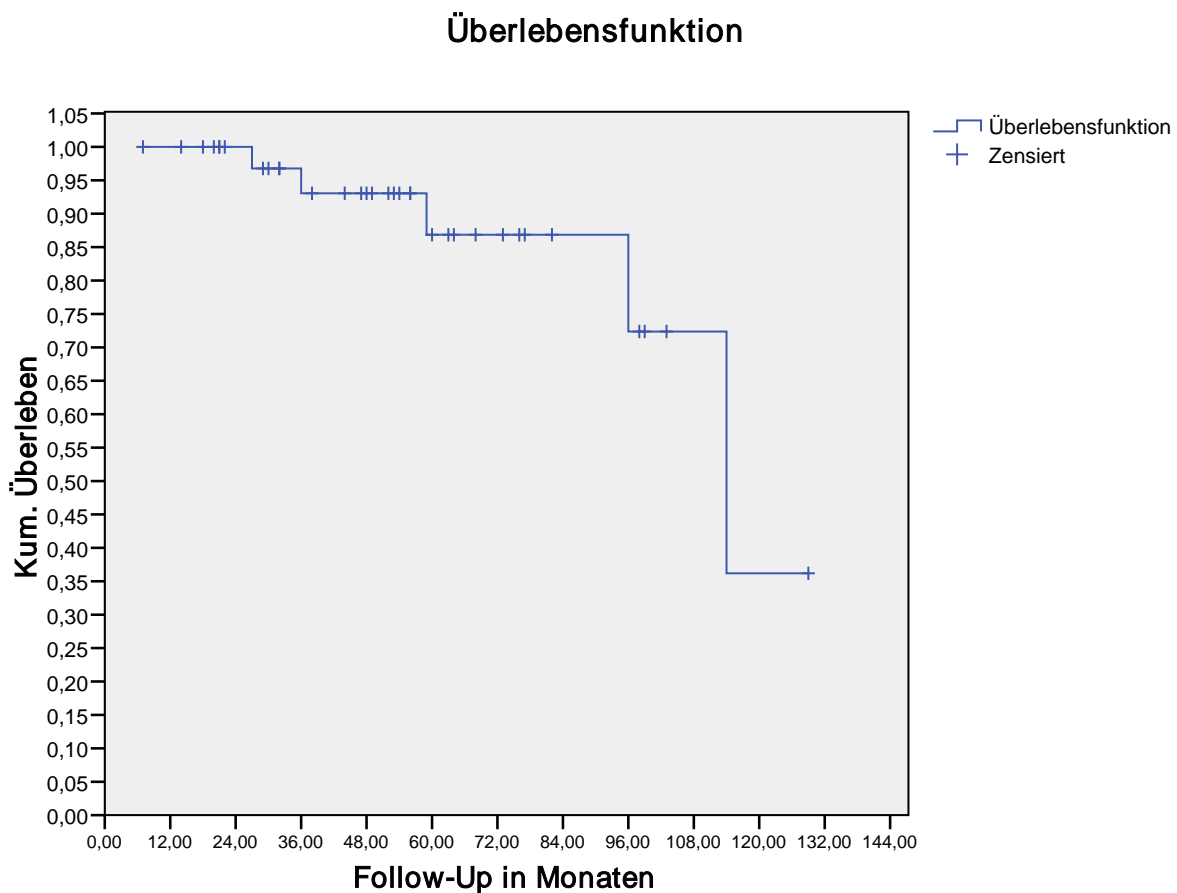


Abbildung 10: Kumulatives Überleben aller Patienten

3. Ergebnisse

3.7.1. Überleben-Tumorgröße

Bei der Primärtherapie konnte für 32 Patienten die Tumorgröße festgestellt werden. Bei 6 Patienten waren die hierfür notwendigen Befunde bzw. Unterlagen nicht mehr vorhanden. Die Patienten wurden hinsichtlich der Tumorgröße in zwei Gruppen unterteilt, Patienten mit einer Tumorgröße von kleiner und gleich 5 cm (T1) sowie Patienten mit einer Tumorgröße von über 5 cm (T2). Die Tumorgröße richtet sich nach dem größten Durchmesser des Sarkoms im Operationsresektat des Tumors und wurde von den jeweiligen hinzugezogenen Pathologen bestimmt. Die durchschnittliche Tumorgröße lag insgesamt bei 14,6 cm (3,5 – 30 cm). In der Gruppe mit einer Tumorgröße unter 5 cm konnten 3 Patienten eingeschlossen werden. 29 Patienten wurde bei der Erstoperation ein Tumor mit einer Größe von über 5 cm reseziert (siehe Abbildung 7). Der Beobachtungszeitraum für Patienten mit T1 Tumoren betrug 30 – 60 Monaten (Mittelwert: 48,7 Monate; Median: 56 Monate) und für Patienten mit T2 Tumoren 7 – 114 Monate (Mittelwert: 49,3 Monate; Median: 48 Monate). Während diesem Zeitraum sind keine von den Patienten der T1 Gruppe und 5 der Patienten mit T2 Tumoren verstorben. Dies entspricht einer Gesamtüberlebensrate von 100% für T1 Tumore und 83% für T2 Tumore. Die 2- bzw. 4-Jahresüberlebensrate für die T2 Patienten beträgt 100% bzw. 91%. Das kumulative Überleben lag nach 5 Jahren bei 80,5% (siehe Abbildung 11).

Ein signifikanter Unterschied konnte aufgrund der geringen Patientenzahl nicht festgestellt werden ($p = 0,556$).

3. Ergebnisse

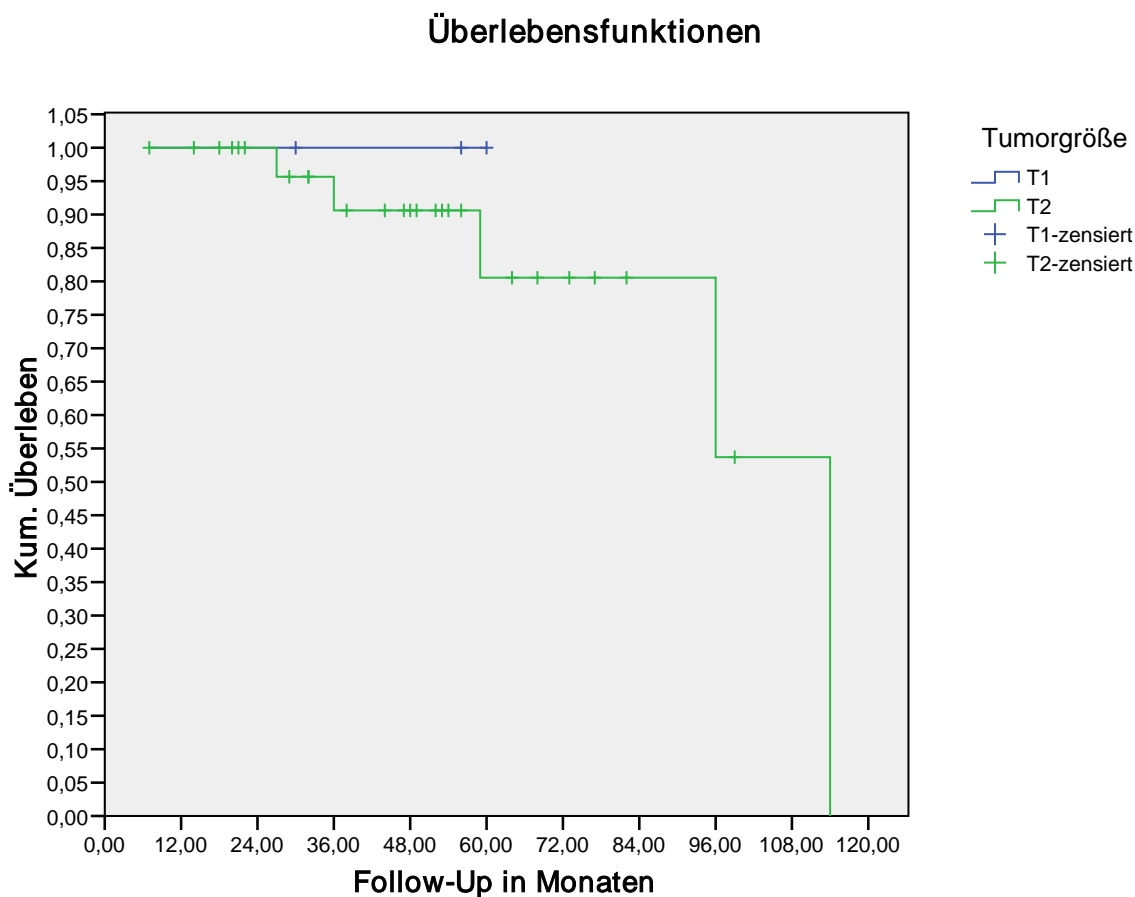


Abbildung 11: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der Tumorgröße (T1 \leq 5 cm, T2 > 5cm)

3.7.2. Überleben-Grading

Der Differenzierungsgrad der Liposarkome bei den Patienten der Studie verteilt sich wie folgt: 21 Patienten hatten ein G1 Liposarkom (56%), 8 ein G2 Liposarkom (21%) und 9 Patienten ein G3 Liposarkom (23%) (siehe Abbildung 7). Der mittlere Beobachtungszeitraum für G1 Patienten lag bei 53,6 Monate und der mediane bei 53 Monate (7 – 103 Monate), für G2 Patienten war der mittlere Wert bei 46,6 Monate und der mediane Wert bei 29,5 Monate (18 – 99 Monate) und für G3 Patienten war der mittlere Beobachtungszeitraum bei 63,1 Monate und der mediane bei 60 Monate (14 – 129 Monate). Nach einem Follow-up von 2 Jahren war für Patienten mit einem G1

3. Ergebnisse

Liposarkom die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 100%, nach 4 Jahren bei 94% und nach 5 Jahren bei 94%. Für Patienten mit einem G2 Liposarkom betrug die 2- und 4-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit jeweils 100%, nach 5 Jahren jedoch nur noch 67%. Bei Patienten mit einem G3 Liposarkom war das kumulative Überleben nach 2-, 4- und 5 Jahren bei 100%, 87,5% und 87,5% (siehe Abbildung 12). Aufgrund der Tumorerkrankung verstarb ein Patient mit einem gutdifferenzierten Liposarkom (G1), jeweils 2 Patienten mit einem mäßig differenzierten Liposarkom (G2) und einer mit einem schlecht differenzierten Liposarkom (G3). Dies entspricht einem Gesamtüberleben für G1 Liposarkompatienten von 95%, für G2 Liposarkompatienten von 75% und für G3 Liposarkompatienten von 78%. Hinsichtlich des mittleren Überlebens ergab sich für G1 Liposarkome ein Wert von 99 Monate, für G2 Liposarkome 85 Monate und für G3 Liposarkome 110 Monate. Das mediane Überleben lag für G2 Patienten bei 96 Monate und für G3 Liposarkome bei 114 Monate.

Des Weiteren wurden, um zwei vergleichbare, aussagefähige Gruppen zu bekommen, die Patienten mit G2 und G3 Liposarkomen zusammengefasst. So wurden die Patienten mit G1 Liposarkomen mit Patienten mit G2 und G3 Liposarkomen verglichen. Dies ergab für die G1-Gruppe eine 2-, 4- und 5 Jahresüberlebensrate von 100%, 94% und 94%. Für die Gruppe der G2/3 Liposarkome waren die Überlebenswahrscheinlichkeiten bei 100%, 92% und 81%. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit betrug für G1-Patienten 95,2% und für G2/3-Patienten 76,5% (siehe Abbildung 13).

Das mittlere Überleben für Patienten mit G2/G3 Liposarkomen war bei 102 Monate und das mediane Überleben war bei 114 Monate.

Eine signifikante Abhängigkeit des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Gradings konnte leider aufgrund des geringen Patientenkollektivs nicht festgestellt werden (p-Werte (Log-Rank-Test): G1 vs. G2: 0,171; G1 vs. G3: 0,498; G2 vs. G3: 0,383; G1 vs. G2/3 0,286).

3. Ergebnisse

Überlebensfunktionen

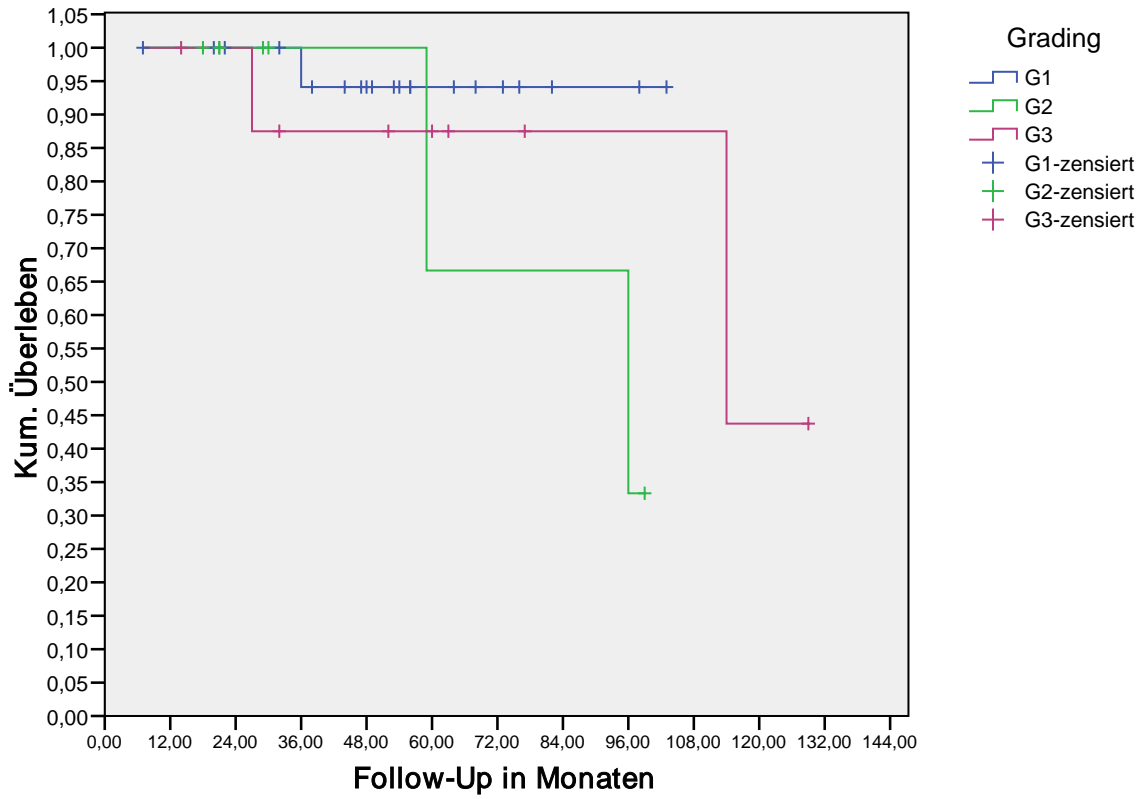


Abbildung 12: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit des Grading

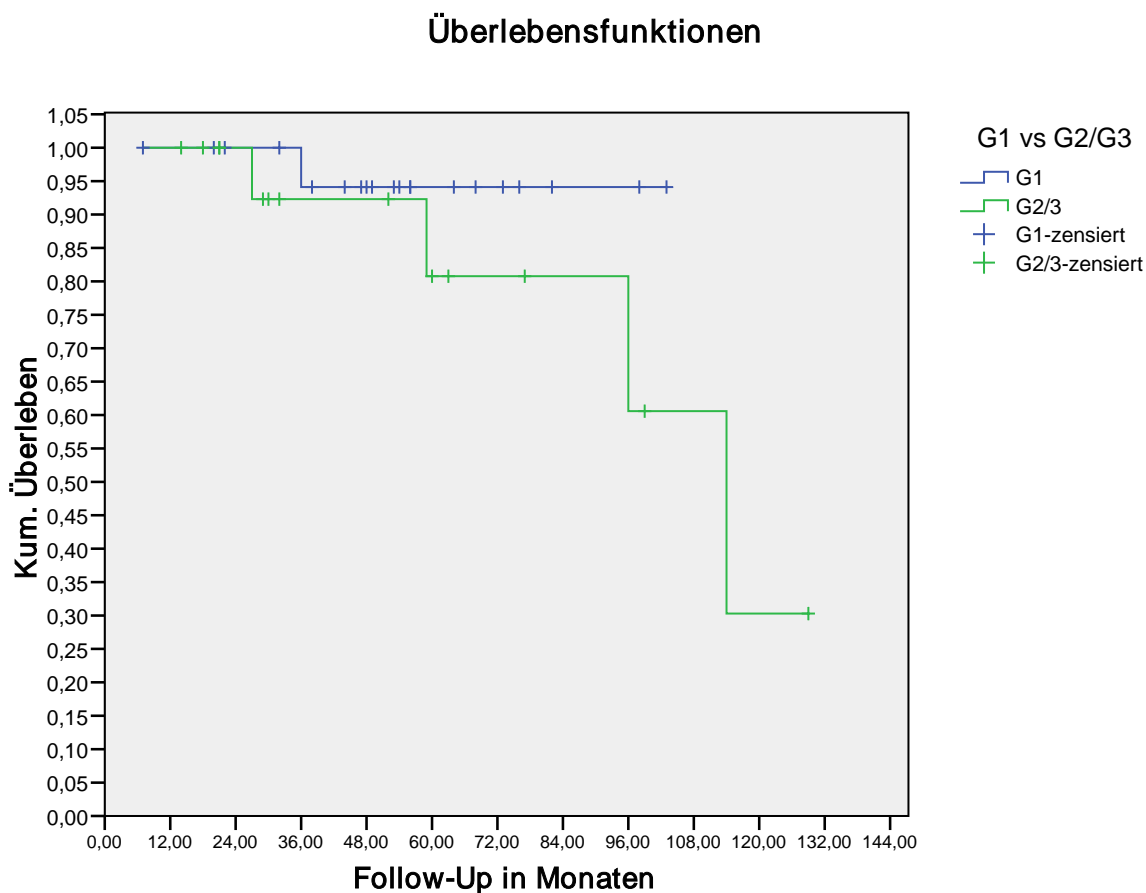


Abbildung 13: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit des Gradings G1 vs. G2//G3

3.7.3. Überleben – Resektion

Bei 15 Patienten waren nach dem primären operativen Eingriff tumorfreie Resektionsränder vorhanden, dies bedeutet dass ein R0-Status bei 38% erreicht wurde. In 10 Fällen (26%) wurde ein R1-Status und in 3 (8%) Fällen ein R2-Status erreicht. Bei 11 Patienten (28%) hingegen konnten die Resektionsränder nicht exakt beurteilt werden (RX-Status) (siehe Abbildung 9). Der mittlere Beobachtungszeitraum für Patienten mit R0-Status lag bei 58,3 Monate (18 – 98 Monate), mit R1-Status bei 41,7 Monate (7 – 129 Monate), mit R2-Status bei 71 Monate (36 – 114) und mit RX-Status bei 55,2 Monate (20 – 103 Monate). Der mediane Beobachtungszeitraum war bei R0 56 Monate, bei R1 38 Monate, bei R2 63 Monate und bei RX 56 Monate. Das Gesamtüberleben

3. Ergebnisse

betrug bei Patienten mit R0-Status 86,7%, wobei 2 von 15 Patienten verstorben sind. Bei Patienten mit mikroskopisch nicht freien Resektionsrändern (R1) ist einer von 9 Patienten verstorben, was ein Gesamtüberleben von 88,9% ergibt und bei einer R2-Resektion ein Gesamtüberleben von 33,3%. Hier sind 2 von 3 Patienten aufgrund des Liposarkoms verstorben. Das Gesamtüberleben für RX resezierte Patienten war bei 100%. Für Patienten mit freien Resektionsrändern (R0) lag das kumulative Überleben nach einem Follow up von 2, 4 bzw. 5 Jahren bei 100%, 100% bzw. 86%. Patienten mit einem R1-Status hatten eine Überlebenschance nach 2, 4 und 5 Jahren von 100%, 83% und 83%. Patienten mit makroskopisch sichtbaren tumorbehafteten Rändern (R2) war die Überlebenschance nach einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren bei 100%, nach 4 und 5 Jahren nur noch bei 67% (siehe Abbildung 14).

Zudem wurden Patienten mit einer R0 Resektion mit Patienten mit tumorbehafteten Resektionsrändern (R1 und R2 Resektion) verglichen. Hier konnte ein Gesamtüberleben für Patienten mit einer R1 oder R2 Resektion von 75% festgestellt werden im Vergleich zu R0 resezierten Patienten mit 86,7%. Das Überleben nach 2, 4 und 5 Jahren war bei der R1/R2 Gruppe bei 100%, 78% und 78% (siehe Abbildung 15). Für Patienten mit einer R0 Resektion lag das mittlere Überleben bei 92 Monate und das mediane Überleben lag bei 96 Monate. Bei der R1/R2 Gruppe war das mittlere Überleben bei 102 Monate und das mediane Überleben bei 114 Monate.

Eine signifikante Abhängigkeit des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Resektionsstatus konnte leider aufgrund des geringen Patientenkollektivs nicht festgestellt werden (p-Werte (Log-Rank-Test): R0 vs. R1: 0,760; R0 vs. R2: 0,743; R0 vs. RX: 0,192; R1 vs. R2: 0,346; R1 vs. RX: 0,221; R2 vs. RX: 0,157; R0 vs. R1/2: 0,687).

3. Ergebnisse

Überlebensfunktionen

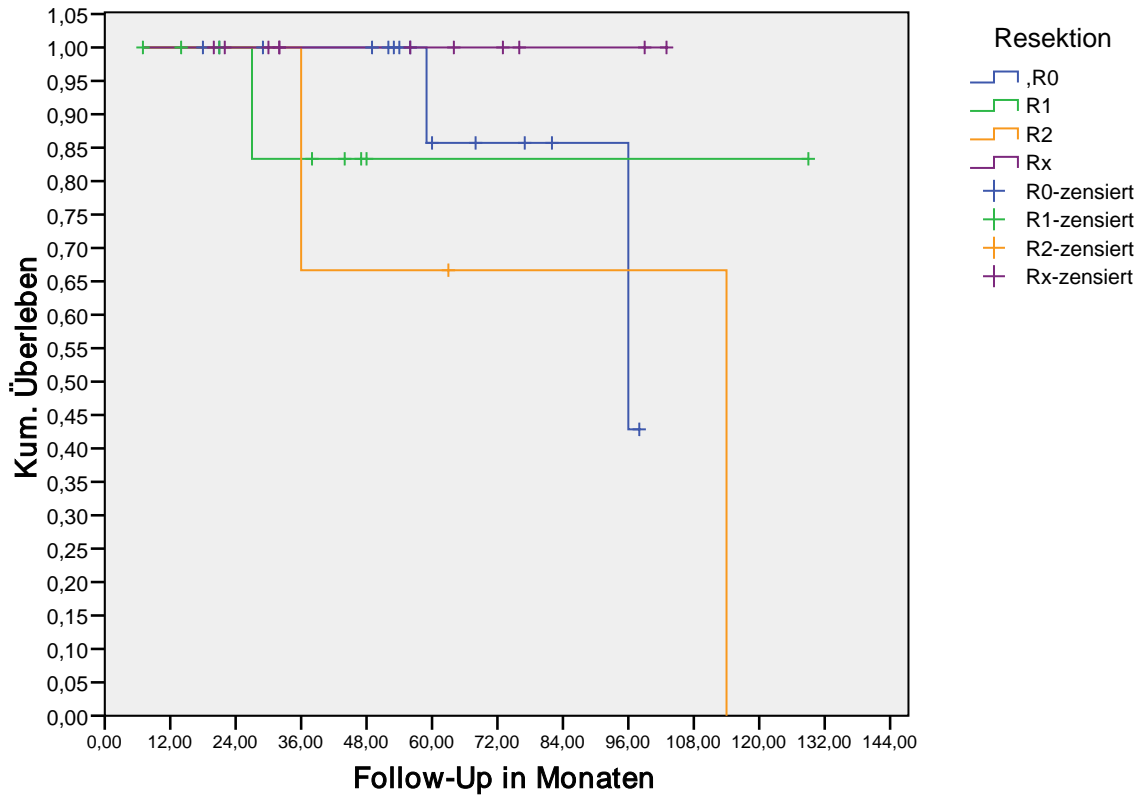


Abbildung 14: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit des Resektionsstatus

3. Ergebnisse

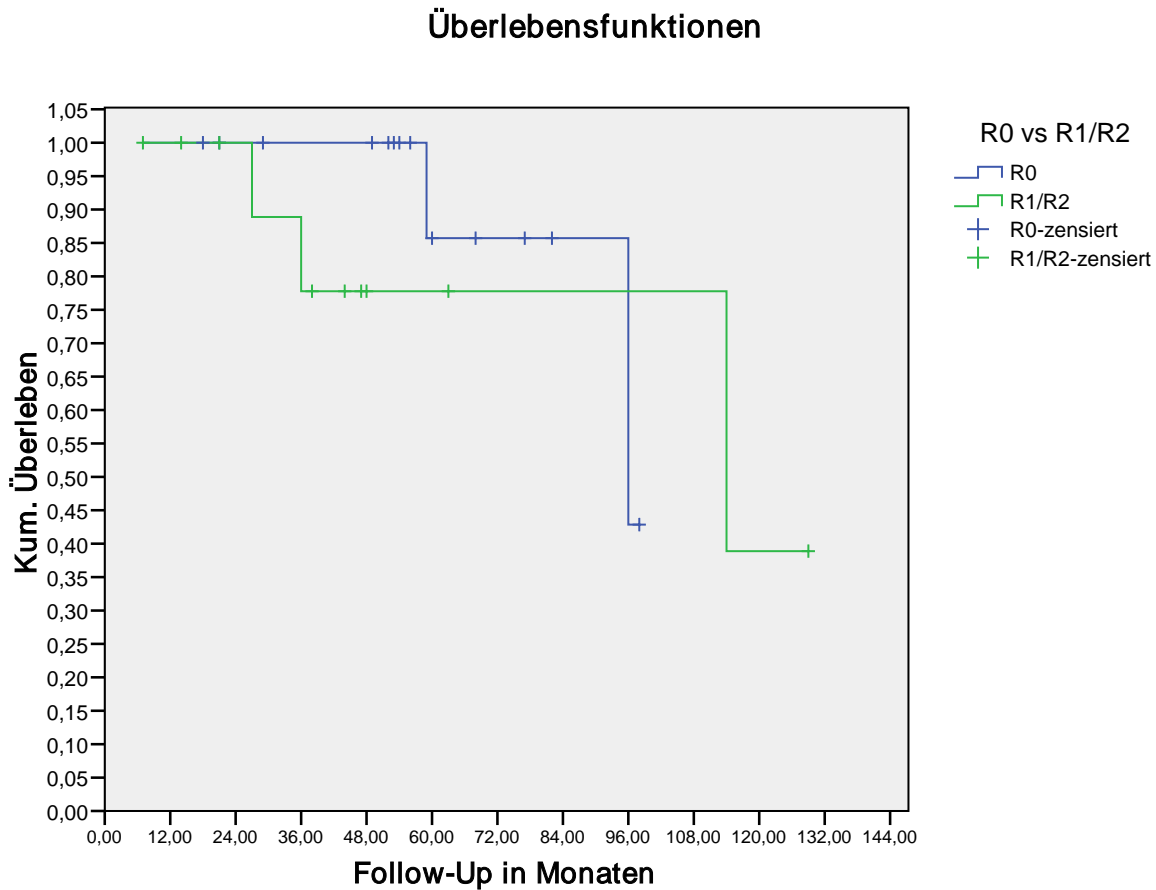


Abbildung 15: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit des Resektionsstatus R0 vs. R1/R2

3.7.4. Überleben – Metastasen

Bei 5 Patienten wurde bei Erstdiagnose des Liposarkoms oder im Laufe des Beobachtungszeitraumes zudem noch eine Metastasierung festgestellt. Von diesen Untersuchten verstarben während des Follow-ups zwei Patienten. Dies bedeutet ein Gesamtüberleben von 60% (3 von 5 Patienten). Der Beobachtungszeitraum betrug für Patienten mit Metastasen im Verlauf insgesamt im Mittel 68,8 Monaten (36 – 99 Monate) und im Median 73 Monate. Das mediane Überleben bei Patienten nach Diagnosestellung der Metastasierung betrug 36 Monate und die mittlere Überlebenszeit 64 Monate. Die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betrug für diese Patienten 75%

3. Ergebnisse

und nach 4 und 5 Jahren jeweils 50% nach Diagnosestellung (siehe Abbildung 16). Die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten, die im Verlauf oder auch bei Erstdiagnose eine Metastasierung erlitten betrug ab Erstdiagnosestellung Liposarkom nach 2 Jahren 100%, nach 4 Jahren 80% und nach 5 Jahren 60% (siehe Abbildung 17).

Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit des Metastasierungsstatus konnte aufgrund der geringen Patientenzahl nicht festgestellt werden ($p = 0,125$).

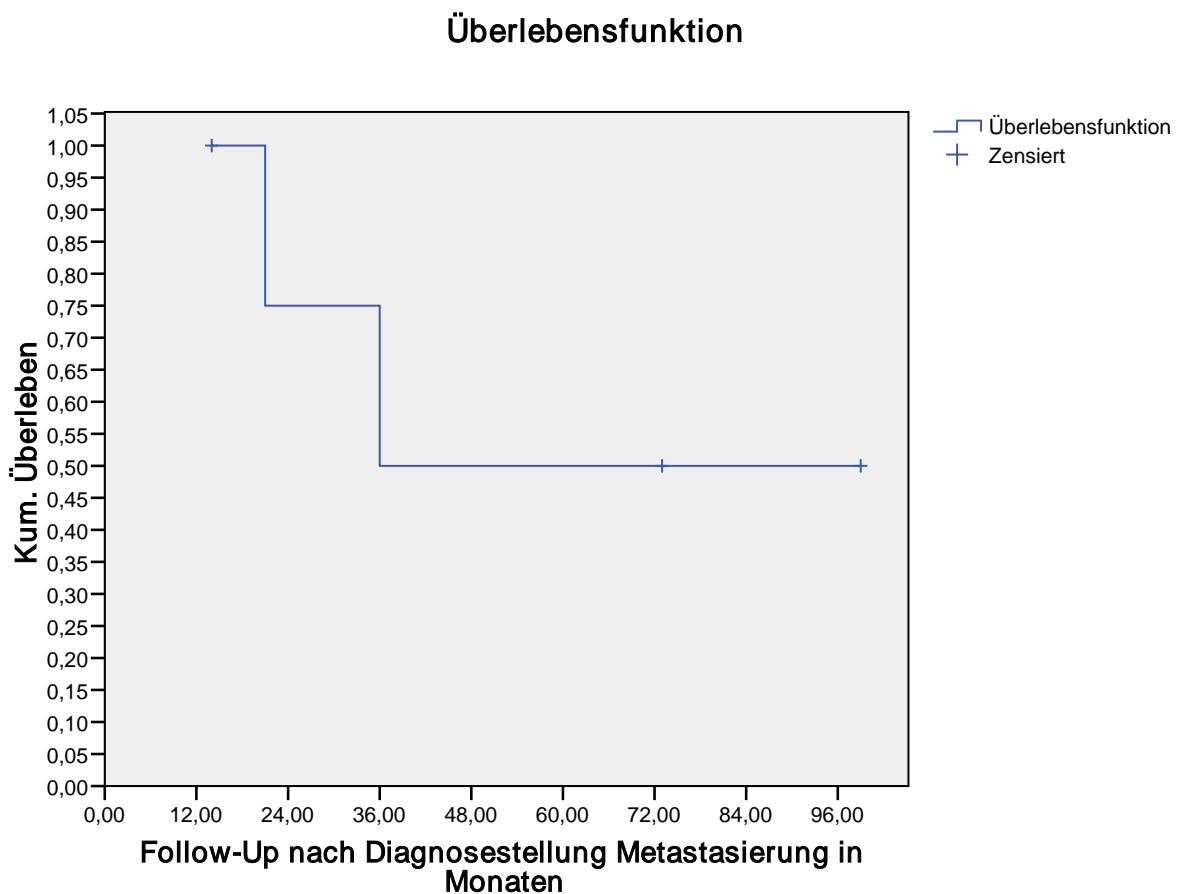


Abbildung 16: Kumulatives Überleben der Patienten mit einer Metastasierung ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung Metastasierung

3. Ergebnisse

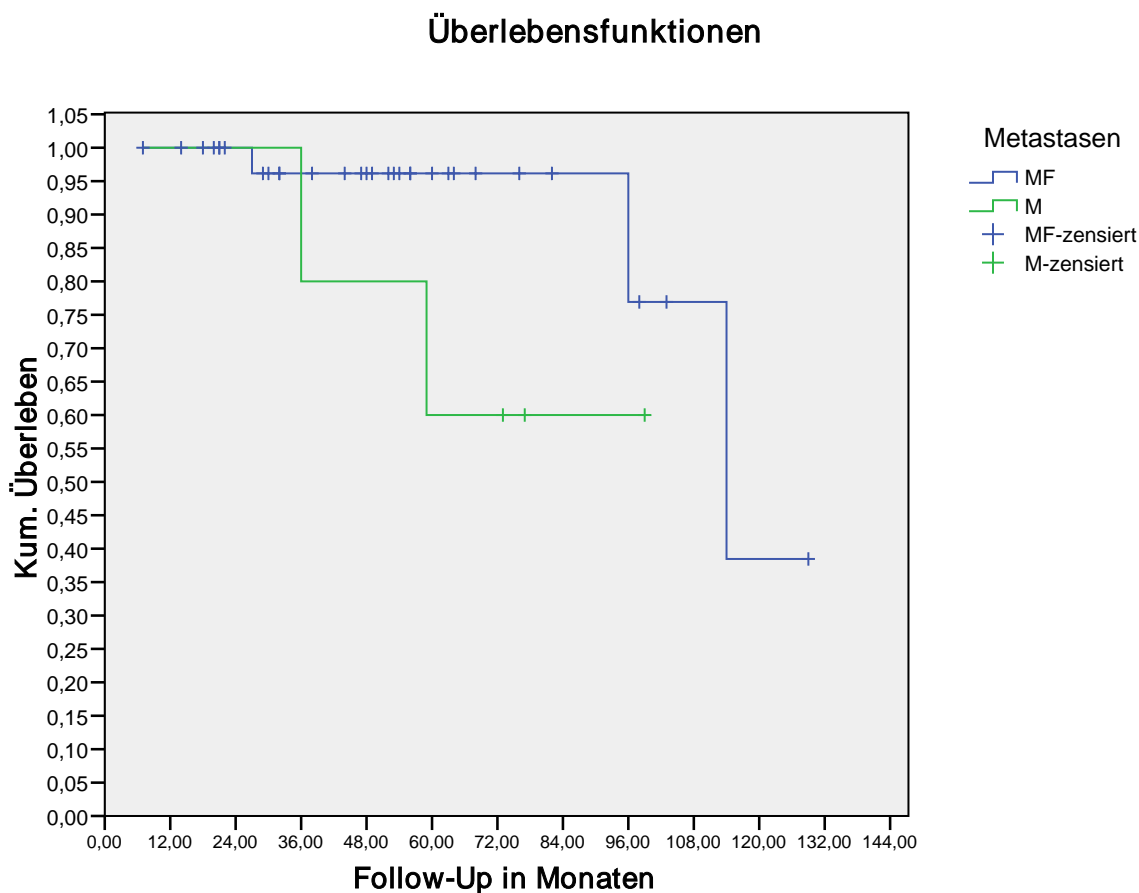


Abbildung 17: Kumulatives Überleben der Patienten mit einer Metastasierung ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung Liposarkom

3.7.5. Überleben – Rezidiv

Es kam insgesamt bei 14 Patienten zu einem Rezidiv, wobei 5 Patienten im weiteren Verlauf verstarben. 4 Patienten konnten durch eine weitere Therapie in ein tumorfreies Stadium gebracht werden. Das Gesamt-Follow-up für Patienten mit einem Lokalrezidiv im Verlauf war ab Erstdiagnosestellung Liposarkom im Mittel 80,9 Monate (27 – 129 Monate) und im Medianen 79,5 Monate. Die Gesamtüberlebensrate für Patienten mit einem Lokalrezidiv betrug 64,3%. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2 Jahren ab Erstdiagnose Liposarkom für Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung mindestens einmal ein Lokalrezidiv erlitten hatten, war bei 100%. Nach 4 Jahren war die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 86% und nach 5 Jahren ergab sich ein kumulatives

3. Ergebnisse

Überleben von 78% (siehe Abbildung 18). Nach Auftreten des Lokalrezidivs betrug die Wahrscheinlichkeit die ersten 2 Jahre zu Überleben 93%. Hingegen lag die 4-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit ebenso wie die 5-Jahreswahrscheinlichkeit nur noch bei 59% für Patienten, nachdem ein Lokalrezidiv festgestellt wurde (siehe Abbildung 19). Die mittlere Überlebenszeit für Patienten nach der Erstdiagnosestellung Lokalrezidiv lag bei 78 Monate.

Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit des Lokalrezidivstatus konnte aufgrund der geringen Patientenzahl nicht festgestellt werden ($p = 0,124$).

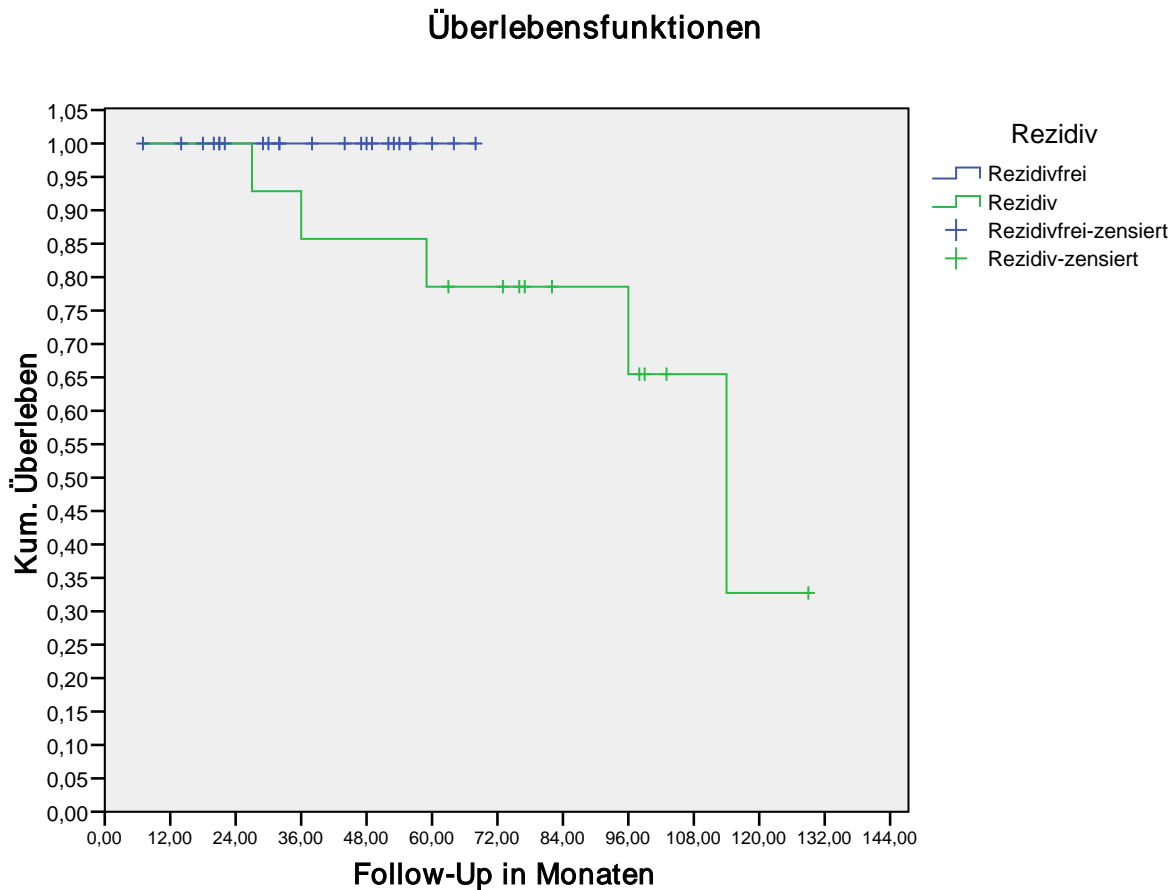


Abbildung 18: Kumulatives Überleben der Patienten mit einem Lokalrezidiv ab Zeitpunkt der Diagnosestellung Liposarkom

3. Ergebnisse

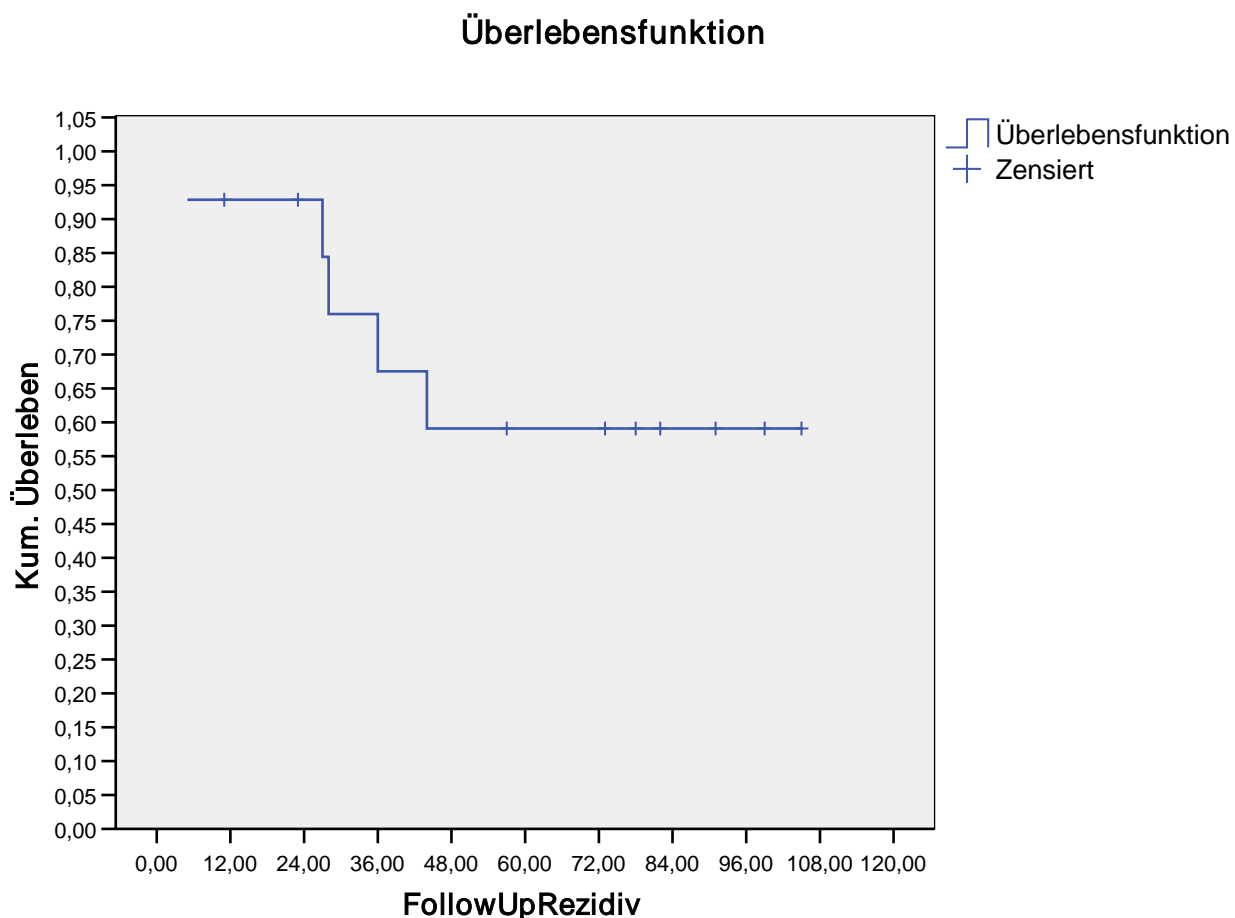


Abbildung 19: Kumulatives Überleben der Patienten mit einem Lokalrezidiv ab Zeitpunkt der Diagnosestellung Lokalrezidiv

3.7.6. Überleben – Geschlecht

Die Überlebenswahrscheinlichkeit für Männer und Frauen betrug nach 5 Jahren jeweils 87,5%. Bei Männern lag zwar die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2 und 4 Jahren bei 100%, wohingegen sich für Frauen eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 100% und eine 4-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von nur noch 87,5% ergab. Das Gesamtüberleben für Männer betrug 94,1%, d.h. ein Patient verstarb, und für Frauen 81% (4 Patientinnen verstarben) (siehe Abbildung 20). Der Beobachtungszeitraum für Männer war im Mittel bei 58,7 Monate (7 – 129 Monate) und der mediane Zeitraum bei 56 Monate. Für Frauen lag er im Mittel bei 50,9 Monate (14 – 114 Monate) und im

3. Ergebnisse

Median bei 48 Monate. Das mittlere Überleben für männliche Patienten betrug 120 Monate und für weibliche 96 Monate. Es konnte kein signifikant unterschiedliches Überleben zwischen den beiden Geschlechtern nachgewiesen werden ($p = 0,144$).

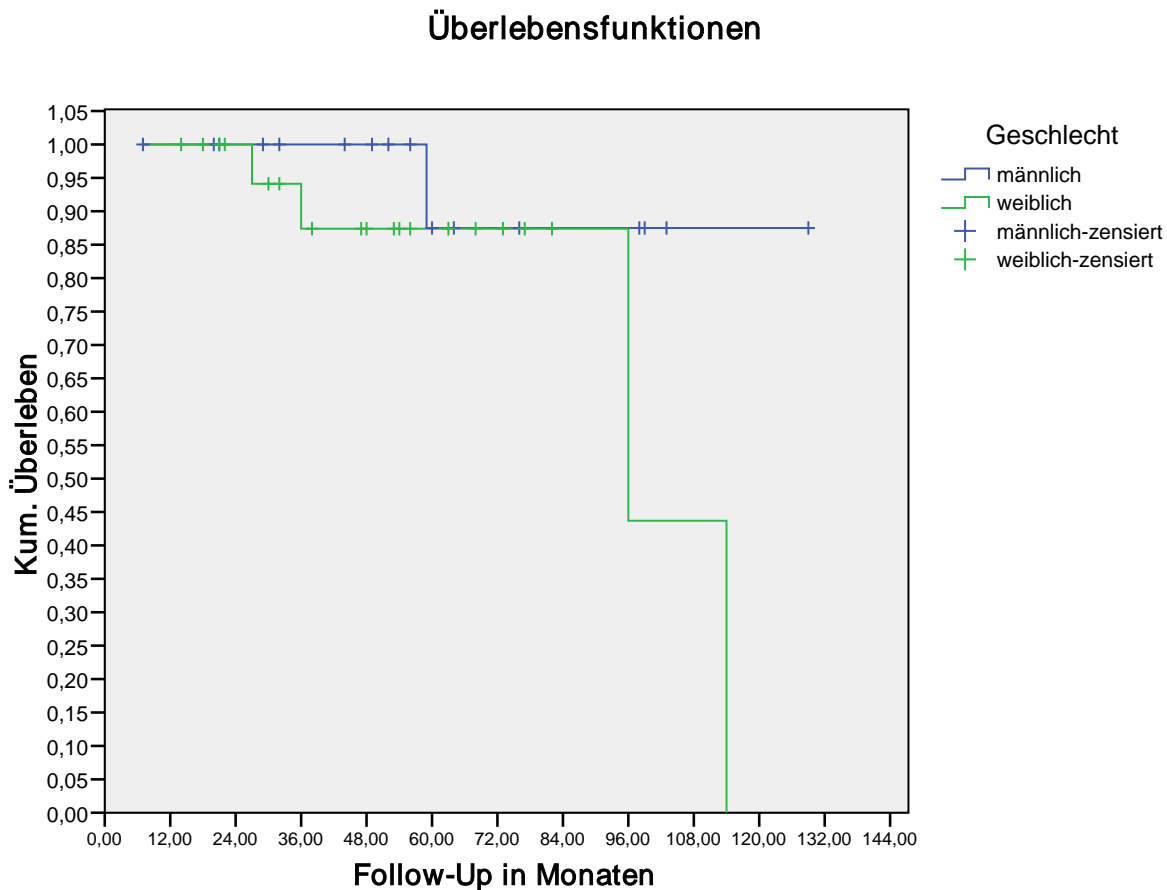


Abbildung 20: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit des Geschlechtes

3.7.7. Überleben – Therapieregime

Es konnten hierbei die Daten von 27 Patienten miteinander verglichen werden. Es wurden nur die Angaben der Personen verwendet, die primär im Klinikum rechts der Isar ihre operative Therapie erhielten. Unterschieden wurde zwischen 3 Patientengruppen mit jeweils 9 Patienten.

Die erste wurde mit einer alleinigen operativen Therapie behandelt. In der zweiten Gruppe erhielten die Patienten eine operative Therapie mit einer neoadjuvanten oder

3. Ergebnisse

adjuvanten Strahlentherapie. Bei der dritten wurde eine Kombination aus einer operativen Therapie und intraoperativer sowie prä- oder postoperativer Radiatio durchgeführt. Auf eine Differenzierung zwischen Patienten, die eine zusätzliche Chemotherapie erhalten haben, wurde verzichtet, da alle Patienten mit chemotherapeutischer Behandlung Non-responder waren. Die mittlere und mediane Beobachtungszeit lag hierbei für die erste Gruppe bei 46,6 Monaten bzw. 49 Monaten (22 – 58 Monate), für die zweite bei 46,1 Monate bzw. 36 Monaten (20 – 82 Monate) und für die dritte bei 34,6 Monate bzw. 29 Monate (7 – 64 Monate). Das Gesamtüberleben betrug hinsichtlich der drei Gruppen 100%, 78% und 89%. Die Rezidivrate lag bei 0%, 44% und 11%. Des weiteren wurde noch eine Differenzierung zwischen Patienten mit einer alleinigen operativen Therapie und Patienten mit operativer Therapie und Strahlentherapie vorgenommen. In den Gruppe für Patienten mit einer alleinigen operativen Therapie war die 2-, 4- und 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei jeweils 100%. Für Patienten mit einer Therapie, welche aus einer Operation und neoadjuvanten oder adjuvanten Radiotherapie bestand, lag das kumulative Überleben nach 2, 4 und 5 Jahren bei 100%, 80% und 60%. Die 2-, 4- und 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten für Patienten, die operativ behandelt wurden und zudem eine intraoperative sowie neo- oder adjuvante Bestrahlung erhielten, lagen bei 100%, 83% und 83%. Das kumulative Überleben für Patienten die neben einer operativen Therapie zudem eine strahlentherapeutische Behandlung erhielten, ohne Differenzierung zwischen den einzelnen radiotherapeutischen Verfahren, lag nach 2, 4 und 5 Jahren bei 100%, 81,5% und 65%. Das Gesamtüberleben für diese Gruppe betrug 83,3% (siehe Abbildung 21 und 22).

Es konnte bezüglich der verschiedenen Therapieschemata keine signifikante Abhängigkeit hinsichtlich des Überlebens aufgrund des geringen Patientenkollektivs festgestellt werden (OP vs. OP+RTX gesamt: $p = 0,230$)

3. Ergebnisse

Überlebensfunktionen

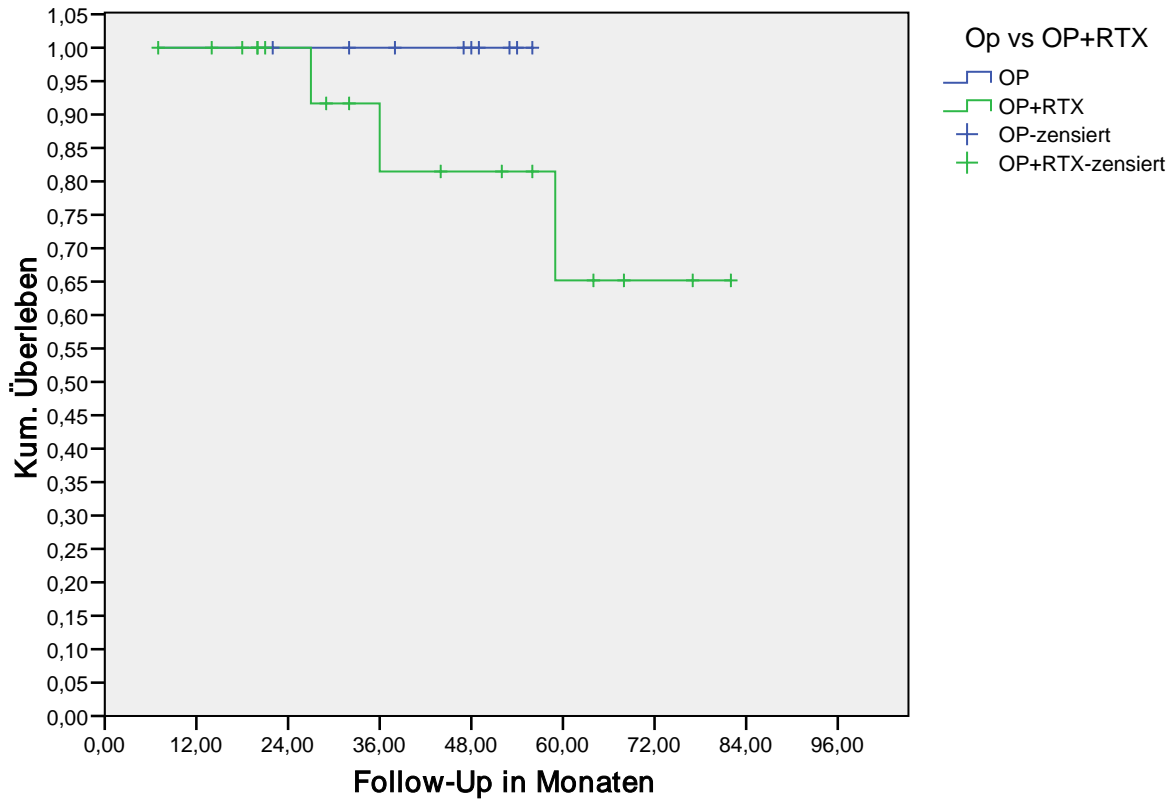


Abbildung 21: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit des Therapieregimes OP vs. OP+RTX

3. Ergebnisse

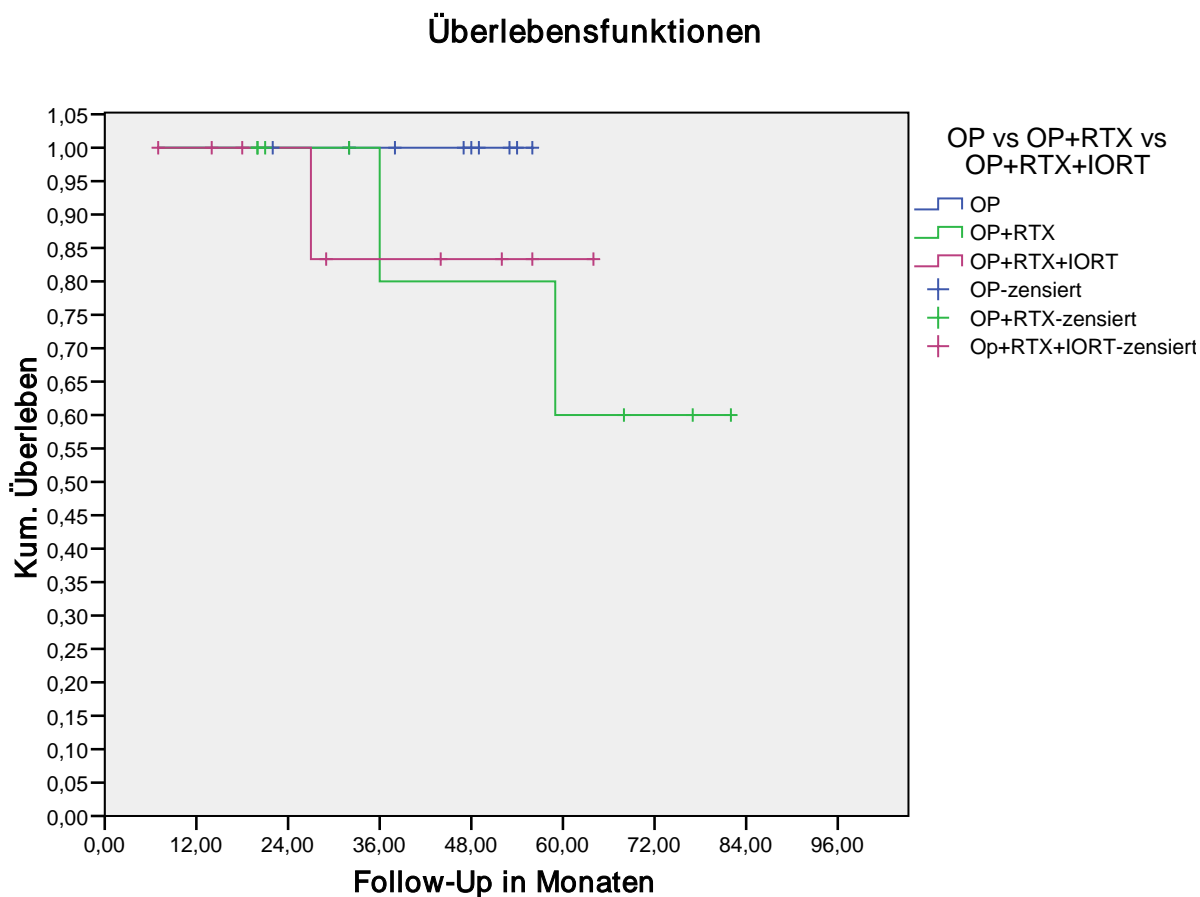


Abbildung 22: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit des Therapieregimes OP vs. OP+RTX vs. OP+RTX+IORT

3.8. Auswertung der Funktion

Zur Auswertung des funktionellen Ergebnisses nach operativer Therapie wurde das Evaluierungssystem nach Enneking et al 1993 (22, S. 241 – 6) verwendet. Dieses Modell wurde für eine standardisierte Beurteilung des funktionellen Outcomes nach operativer Therapie für Weichteiltumore der Extremitäten entwickelt. Hierbei wird zwischen Tumore der unteren und der oberen Extremität differenziert.

Für die untere Extremität konnten 25 Patienten mit eingeschlossen werden. Diese hatten im Durchschnitt 21,6 Punkte von 30, welches einen Prozentsatz von 72% ergibt. In die Beurteilung der Funktionalität der oberen Extremität konnten 3 Patienten

3. Ergebnisse

aufgenommen werden. Hier lag die mittlere Punktezahl bei 18,7 von 30 Punkten (62,3%).

Die durchschnittliche Punktezahl für alle 28 Patienten lag bei 21,2 (70,8%). Für Patienten, die mit einer weiten lokalen Resektion operativ behandelt wurden, war die mittlere Punktezahl bei 22,3 (74,4%) und für diejenigen davon mit einem Sarkom der unteren Extremität bei 22,7 (75,7%). Hingegen hatten alle Patienten, die eine Amputation oder radikale Tumorsektion erhielten, im Durchschnitt 14,8 Punkte (49,3%) und im speziellen für Patienten mit einem Sarkom der unteren Extremität 13 Punkte (43,3%).

4. Diskussion

Liposarkome gehören zu der Gruppe der Weichteilsarkome. Diese sind Malignome des extraskellettalen Gewebes mit mesodermalen oder neuroektodermalen Ursprung. Weichteilsarkome haben einen ungefähren Anteil von 1% aller bösartigen Tumore (7, S. 522 – 41; 38, S.297 – 305; 43, S. 197 – 9; 45, S. 773 – 95; 78, S. 307 – 15; 83, S. 691 – 700; 91, S. 2 – 10). Hiervon sind ca. 20% Liposarkome. Andere häufige Arten von Weichteiltumoren sind das MFH, das Synovialsarkom und das Fibrosarkom.

In der hier durchgeführten Studie wurden 39 Patienten untersucht. Ein Problem bei dieser Studie war, dass einige Patienten zum einen erst nach der Primärtherapie sich im Klinikum rechts der Isar vorstellten oder zum anderen nach der Primärtherapie hier im Hause die weiterführenden Maßnahmen wie auch teilweise die Nachbetreuung auswärts durchführen ließen. So dass in einigen Fällen eine Evaluation des detaillierten Krankheitsverlaufes nicht möglich war.

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose lag im Mittel bei 54,5 Jahre mit einer Altersspanne von 28 – 83 Jahren. Für Männer betrug das mittlere Alter 49,1 Jahre (28 – 77 Jahre) und für Frauen 59,2 Jahre (31 – 83 Jahre). Das durchschnittliche Alter hinsichtlich der histologischen Differenzierung ergab für myxoide Liposarkome 51 Jahre, für pleomorphe 43 Jahre, für dedifferenzierte 59 Jahre und für gutdifferenzierte 61 Jahre. Die hier in dieser Studie ausgewerteten Daten bezüglich des Gesamtdurchschnittsalters entsprachen denen von anderen vorhergegangenen Studien. Hier wurde in älteren Arbeiten ein mittleres Alter für Liposarkome von 45 – 65 Jahren angegeben. (14, S. 1514 – 20; 17, S. 55 – 8; 20, S. 686 – 97; 24, S. 367 – 88; 57, S. 44 – 7; 67, S. 535 – 43; 70, S. 1362 – 70; 73, S. 85 – 92; 88, S. 1005 – 15; 107, S. 311 – 9). Es zeigte sich zwar für myxoide Liposarkome im Gegensatz zu gut- und dedifferenzierten Liposarkomen ein geringerer Altersdurchschnitt, aber im Vergleich zu dem pleomorphen Subtyp ein deutlich erhöhtes Durchschnittsalter. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Patientenzahl mit pleomorphen, de- bzw. gutdifferenzierten Liposarkomen, verglichen mit der von den myxoiden Liposarkompatienten deutlich kleiner war. Bei Patel et al 1994 (72, S. 1265 – 9) wurde für myxoide Liposarkome ein mittleres Alter von 45 Jahren angegeben, bei Enzinger und Winslow 1962 (24, S. 367 – 88) von 41 Jahren, bei Zagars et al 1996 (107, S. 311 - 9)

4. Diskussion

von 43 Jahren und bei Kilpatrick et al 1996 (46, S. 1450 – 8) ein medianes Alter von 44 Jahren. Für gutdifferenzierte Liposarkome wird von anderen Autoren ein mittleres Alter von 47 – 54 Jahren beschrieben und für pleomorphe Liposarkome ein Alter von 53 – 58 Jahre (24, S. 367 – 88; 107, S. 311 - 9).

Bei dieser Studie waren 21 (54%) weibliche und 18 (46%) männliche Patienten eingeschlossen. Dies ergab ein Verhältnis von männlich zu weiblichen Patienten von 1:1,1. Es zeigte sich hier eine geringe Prävalenz für weibliche Patienten. In vielen anderen Arbeiten über Liposarkome wurde im Gegensatz hierzu eine erhöhte Erkrankungsrate bei Männern im Vergleich zu Frauen festgestellt, wie z.B. bei Pearlstone et al 1999 (73, S. 85 – 92) (m: 66%, w: 34%), Linehan et al 2000 (59, S. 1637 – 43) (m: 62%, w: 38%), Eilber et al 2004 (20, S. 686 – 97) (m: 64%, w: 36%), Nijhuis et al 2000 (67, S. 535 – 43) (m: 51%, w: 49%), Orson et al 1987 (70, S. 1362 – 70) (m: 62%, w: 38%) und Reitan et al 1985 (80, S. 2482 – 90) (m: 59%, w: 41%). Hinsichtlich des Überlebens konnte kein Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Patienten in dieser Studie gefunden werden. So betragen die Überlebenschancen für Männer wie auch für Frauen nach 2 bzw. 5 Jahren jeweils 100% bzw. 87,5%. Eilber et al 2004 (20, S. 686 – 97) konnten in ihrer Studie ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des Alters nachweisen. So war die 2-Jahresüberlebenschance für Frauen und Männern bei 90% und nach 5 Jahren bei den weiblichen Patienten bei 81% und bei den männlichen bei 74%. Insgesamt ist in der Literatur eine 5-Jahresüberlebenschance bei weiblichen Personen von 36 – 81% und bei männlichen von 39 – 74 % angegeben (20, S. 686 – 97; 70, S. 1362 – 70; 80, S. 2482 – 90).

Die durchschnittliche Tumorgöße betrug 14,6 cm (3,5 – 30 cm). 9% der Patienten hatten einen T1 Tumor und 91 % einen T2 Tumor. Ähnliche Daten finden sich auch in der Literatur hinsichtlich der mittleren Tumorgöße (Zagars et al 1996 (107, S. 311 – 9), Patel et al 1994 (72, S. 1265 – 9), Enzinger und Winslow 1962 (24, S. 367 - 88), Kilpatrick et al 1996 (46, S. 1450 – 8), Eibler et al 2004 (20, S. 686 – 97), Orson et al 1987 (70, S. 1362 – 70)). Das Gesamtüberleben für Patienten mit einem T1 Tumor betrug 100% und T2 Tumore 83%, d.h. in dieser Gruppe sind insgesamt 5 Personen verstorben. Die 5-Jahresüberlebenschance war in dieser Gruppe bei 80,5%. Ein Vergleich der hier gewonnenen Ergebnisse mit anderen Studien ist schwierig, da die

4. Diskussion

Größenunterteilung bei den jeweiligen Autoren voneinander abweichen. Vergleichbar sind die Ergebnisse hier mit einer Studie von Chang et al 1990 (13, S. 610 – 8). Hier war die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für T1 Tumore bei ca. 90% und für T2 Tumore bei ca. 65%. Es zeigt sich aber auch in anderen Arbeiten (Orson et al 1987 (70, S. 1362 – 70), Kilpatrick et al 1996 (46, S. 1450 – 8), Zagars et al 1996 (107, S. 311 – 9), dass kleinere Tumore bezüglich des Überlebens einen Vorteil haben.

Die vornehmliche Prädilektionsstelle war in dieser Arbeit die untere Extremität mit 82%. Hier war vor allem mit 77% der Oberschenkel betroffen. Je einmal (2,5%) waren die Leiste und der Unterschenkel befallen. In 10% der Fälle war der Tumor an der oberen Extremität und in 8% paravertebral. Diese Verteilung entspricht in etwa auch derer, wie sie in der Literatur beschrieben ist. Für die untere Extremität wurden Angaben von 46 – 71% gemacht, für die obere Extremität 9 – 38% und retroperitoneal von 8 – 43% (17, S. 55 – 8; 24, S. 367 - 88; 59, S. 1637 – 43; 67, S. 535 – 43; 70, S. 1362 – 70; 75, S. 493 – 503; 80, S. 2482 – 90; 99, S. 1051 – 8). Es zeigte sich in anderen Studien hinsichtlich der Lokalisation ein Überlebensvorteil von Extremitätensarkomen gegenüber retroperitoneal gelegenen. So gibt Enzinger und Winslow 1962 (24, S. 367 - 88) eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für retroperitoneale Liposarkome von ca. 40 % an und ein medianes Überleben von ungefähr 4 Jahren und für Liposarkome der unteren Extremität von ca. 70%. Das mediane Überleben betrug ca. 9 Jahre. Bei Reitan et al 1985 (80, S. 2482 – 90) war die Überlebensrate nach 5 Jahren für Liposarkome der oberen Extremität bei 50%, der unteren bei 42%, des Retroperitoneums bei 15% und des Rumpfes bei 39%. Für Weichteilsarkome insgesamt konnten in anderen Studien ähnliche Lokalisationsverteilungen beobachtet werden, insbesondere war auch hier die untere Extremität am häufigsten betroffen und vornehmlich der Oberschenkel. (Zagars und Ballo 2003 (106, S. 473 – 81), Singer et al 1994 (86, S. 165 – 73), Brennan et al 1991 (10, S. 328 – 38), Gustafson und Rydholm 1992 (35, S. 501 – 3), Gustafson et al 1993(34, S. 658 – 60)). Bei einer Studie von Brennan et al 1991 (10, S. 328 – 38) war die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für Extremitätensarkome bei 60% und für retroperitoneale bei 30%. Gutierrez et al 2007 (36, S. 105 – 14) gab eine 5-Jahresüberlebensrate für Sarkome der Extremitäten von 30,5% und eine des Retroperitoneums von 22,5% an.

4. Diskussion

Mit 60,7% hatten die meisten Patienten ein myxoides/rundzelliges Liposarkom. 17,9 % hatten ein gutdifferenziertes und jeweils 10,7% ein pleomorphes oder ein dedifferenziertes Liposarkom. Die Anteile in anderen Studien an myxoiden Liposarkomen wurden mit 15 – 64% angegeben. Gutdifferenzierte Liposarkome kamen in 6 – 47,5% Fälle vor, pleomorphe in 4 – 41% Fälle, dedifferenzierte in 8,9 – 11% Fälle (20, S. 686 – 97; 24, S. 367 – 88; 57, S. 44 – 7; 70, S. 1362 – 70; 75, S. 493 – 503; 107, S. 311 – 9).

Bei 22 Patienten (56%) wurde hier ein G1 Liposarkom festgestellt. In 8 (21%) Fällen war es ein G2 Liposarkom und in 9 (23%) Fällen ein G3 Liposarkom. Die Gesamtüberlebensraten waren hierbei 95%, 75% und 78%. Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten lagen für die Patienten mit G1 Tumoren bei 94%, mit G2 Tumoren bei 67% und mit G3 Tumoren bei 87,5%. Zudem wurde die Gruppe der G1 Liposarkome mit den G2 und G3 Liposarkomen zusammen verglichen. Hier lag die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für Erstere bei 94% und für Zweitere bei 81%. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit war für Patienten mit einem G1 Liposarkom bei 95% und für Patienten mit einem G2 oder G3 Liposarkom bei 76,5%. Es zeigte sich hier ein Vorteil von low-grade Sarkomen hinsichtlich der Überlebensarten im Vergleich zu high-grade Sarkomen. Dies ist auch in anderen Arbeiten sichtbar. In einer Studie von Nijhuis et al 2000 (67, S. 535 – 43) wurden 4-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten für G1 Liposarkome von 100%, für G2 von 70% und für G3 von 0% angegeben. Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für G1 Liposarkome betrug hier über 95%. Bei Orson et al 1987 (70, S. 1362 – 70) waren die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten bei ungefähr 100% (G1), 95% (G2) und 77% (G3) und die 5-Jahreswahrscheinlichkeiten bei ca. 85% (G1), 80% (G2) und 40% (G3).

Bei Chang et al 1990 (13, S. 610 – 8) ergab sich eine 5-Jahresüberlebensrate für low-grade Liposarkome von über 90% und für high-grade von ca. 50%.

Insgesamt sind in dieser Studie 5 Patienten während des Beobachtungszeitraumes von 0,6 – 10,75 Jahren (mittleres Follow-up 4,5 Jahre) an den Folgen des Liposarkoms verstorben. Dies ergibt eine Gesamtüberlebensrate von 86,8% und eine Sterberate von 13%. Die Überlebensraten nach 2, 4 und 5 Jahren lagen für alle Patienten bei 100%, 93% und 87%. Diese Werte entsprechen in etwa auch den Ergebnissen aus anderen Arbeiten. So sind die 5-Jahresüberlebensraten bei Eilber et al 2004 (20, S. 686 – 97)

4. Diskussion

78%, bei Linehan et al 2000 (59, S. 1637 – 43) 75%, bei Pearlstone et al 1999 (73, S. 85 – 92) 74%, bei Chang et al 1990 (13, S. 610 – 8) 72% und bei Zagars et al 1996 (107, S. 311 – 9) 79%. Die Gesamtüberlebensraten werden bei Weiss und Rao 1992 (99, S. 1051 – 8) mit 89%, bei Pearlstone et al 1999 (73, S. 85 – 92) mit 57% und bei Linehan et al 2000 (59, S. 1637 – 43) 67% angegeben. Für Weichteilsarkome generell gelten Gesamtsterberaten von 26 – 31% und 5-Jahresüberlebensraten von 23,6 – 79% angegeben (33, S. 96 – 104; 36, S. 105 – 14; 86, S. 165 – 73; 106, S. 473 – 81).

Ein weiteres Kriterium, das in dieser Arbeit hinsichtlich des Überlebens untersucht wurde, war die Auswirkung des Resektionsstatus. In 38% der Fälle konnten negative Resektionsränder erreicht werden (R1-Status). Bei 26 % der Patienten waren mikroskopisch positive Resektionsränder (R1-Status) und bei 8% der Fälle makroskopisch positive Resektionsränder (R2-Status) nach der Operation vorhanden. In 28% der Fälle konnte keine exakte Beurteilung der Resektionsränder durch den Pathologen getroffen werden (RX-Status). Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten waren bei R0 86%, bei R1 83% und bei R2 67%. Zudem wurde eine Unterteilung zwischen Patienten mit negativen Resektionsrändern (R0) und mit positiven Resektionsrändern (R1 und R2) vorgenommen. Für die Gruppe mit R1/2 Resektion wurde eine 5-Jahresüberlebensrate von 78% errechnet. Es zeigte sich, dass insbesondere zwischen einem R0 und einem R2-Status ein deutlicher Überlebensvorteil für negative Resektionsränder vorliegt. Dies wurde auch in anderen Arbeiten ersichtlich. So wurden z.B. bei Linehan et al 2000 (59, S. 1637 – 43) 5-Jahresüberlebensraten für Patienten mit positiven Resektionsrändern mit 66% angegeben und für Patienten mit negativen Rändern mit 76%. Bei Eilber et al 2004 (20, S. 686 – 97) waren es nach 5 Jahren 72% für die Gruppe mit positiven Rändern im Vergleich zu 80% bei der mit negativen. Nijhuis et al 2000 (67, S. 535 – 43) wiesen in ihrer Arbeit ebenfalls einen negativen Einfluss positiver Resektionsränder auf das erkrankungsspezifische Überleben nach. Der geringe Unterschied zwischen R0 und R1 Resektionen in dieser Studie lässt sich eventuell dadurch erklären, dass viele Patienten mit einer R1-Resektion im Anschluss eine adjuvante Strahlentherapie erhalten haben.

Bei insgesamt 14 Patienten kam es entweder zu einem oder mehreren Lokalrezidiven oder zu einer sofortigen Progression des Tumorgeschehens nach der Primärtherapie. Dies ergab eine Lokalrezidivrate von 37%. Von den Patienten, die primär in der

4. Diskussion

orthopädischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar eine Behandlung erhielten, haben 12% ein Lokalrezidiv erlitten (3 von 26 Patienten). Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug 26,4 Monate, wobei 45% davon das Lokalrezidiv innerhalb des ersten Jahres entwickelten und 77% innerhalb der ersten 2 Jahre. Die Überlebensrate für Patienten, nachdem ein Lokalrezidiv aufgetreten ist, lag nach 2 Jahren bei 93% und nach 5 Jahren bei 59%. Bei Patienten ohne einem Lokalrezidiv waren die Überlebenswahrscheinlichkeiten bei 100%. In der Literatur werden Lokalrezidivraten zwischen 13% und 83% (17, S. 55 – 8; 20, S. 686 – 97; 24, S. 367 – 88; 57, S. 44 – 7 ; 59, S. 1637 – 43; 67, S. 535 – 43; 70, S. 1362 – 70; 73, S. 85 - 92; 80, S. 2482 - 90; 107, S. 311 – 9) angegeben. Für Weichteilsarkome im Allgemeinen sind die Lokalrezidivraten in der Literatur zwischen 12% bis 57% (33, S. 96 – 104; 34, S. 658 – 60; 86, S. 165 - 73; 95, S. 710 – 6; 106, S. 473 – 81). In einer Arbeit von Reitan et al 1985 (80, S. 2482 - 90) war die 5-Jahressüberlebensrate für Patienten mit einem Lokalrezidiv bei ungefähr 41%. Im Vergleich dafür für Patienten ohne Lokalrezidiv bei ca. 61%. Zudem zeigte sich in dieser Studie, dass die meisten Lokalrezidivraten innerhalb der ersten 2 Jahre auftreten. Die große Breite der Lokalrezidivraten lässt sich am ehesten dadurch erklären, je nachdem wie hoch der Anteil der Patienten ist, die primär an einem Zentrum für Weichteilsarkome behandelt wurden. Dies zeigte deutlich wie wichtig eine multimodale Therapie an einem Tumorzentrum ist.

Es kam bei 5 Patienten zu einer Fernmetastasierung. Dies entspricht einer Metastasierungsrate von 13%. Während des Beobachtungszeitraumes verstarben hiervon 2 Patienten an den Folgen der Tumorerkrankung. Die Metastasen traten in Lunge, Niere, Leber, Thoraxwand, Rippen, Wirbelsäule, Mesenterium, Lymphknoten inguinal und iliakal und am craniocervicalen Übergang mit Infiltration der rechten Kleinhirnhälfte auf. Der häufigste Metastasierungsort war die Lunge. Hier traten bei 4 der 5 Patienten Metastasen auf. Bei 3 Patienten wurde eine Metastasierung schon bei Erstdiagnose festgestellt. Bei den 2 anderen Patienten ergab sich eine Metastasierung nach 38 bzw. 63 Monaten. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit lag bei 60% nach Auftreten von Metastasen. Die 2- und 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für diese Patienten war bei 75% bzw. 50%. Im Vergleich dazu hatten Patienten ohne einer Metastasierung eine Überlebensrate nach 2 und 5 Jahren von 100% und 97% und eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 91%. In anderen Studien wurden

4. Diskussion

Metastasierungsraten von 10 – 50% angegeben (14, S. 1514 – 20; 17, S. 55 – 8; 20, S. 686 – 97; 46, S. 1450 – 8; 57, S. 44 – 7, 59, S. 1637 – 43; 67, S. 535 – 43; 70, S. 1362 – 70; 73, S. 85 – 92; 80, S. 2482 – 90; 107, S. 311 – 9). Es zeigte sich beim Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten, dass das Auftreten von Metastasen einen negativen Einfluss auf das Überleben nimmt. Ähnliches wird auch in einer Arbeit von Reitan et al 1985 (80, S. 2482 – 90) beschrieben. Hier zeigte sich ein Wert von 10% bezüglich der 5-Jahresüberlebensraten für Patienten mit Metastasen und ein Wert von 65% ohne Metastasen. Ebenso war bei Pearlstone et al 1999 (73, S. 85 – 92) für Patienten mit extrapulmonale Metastasen gegenüber metastasenfremen Patienten ein deutlicher Unterschied hinsichtlich des Überlebens zu erkennen (5-Jahresüberlebensrate: 17% vs. 57%).

Es wurde zudem in dieser Studie ein Vergleich zwischen verschiedenen Therapieregimen bezüglich des Überlebens vorgenommen. So wurde zum einen zwischen einer alleinigen OP, OP und neo-/adjuvanter Strahlentherapie und OP, neo-/adjuvanter und intraoperativer Strahlentherapie entschieden sowie zum anderen zwischen einer alleinigen OP und OP und Strahlentherapie. Hier lag die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit einer alleinigen operativen Therapie bei 100%. Für Patienten mit einer zusätzlichen radiotherapeutischen Behandlung betrug die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei 65%. Das kumulative Überleben nach 5 Jahren lag für Patienten, die mittels einer Kombination aus einer Operation, einer intraoperativen sowie prä- oder postoperativen Bestrahlung behandelt wurden bei 83%. Diejenigen, die nur eine prä- oder postoperative Radiatio erhielten, zeigten eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 60%. Bei Patienten deren Therapieregime eine operative und strahlentherapeutische Behandlung beinhalteten, ohne Differenzierung der verschiedenen strahlentherapeutischen Vorgehensweisen, war die 5-Jahresüberlebensrate bei 65%. In anderen Arbeiten konnten ähnliche Ergebnisse verzeichnet werden. Untersuchungen bei Zagars et al 1996 (107, S. 311 – 9) ergaben eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten von 79% für Patienten mit einer operativen Therapie und einer zusätzlicher Strahlentherapie. Bei Enzinger und Winslow 1962 (24, S. 367 – 88) wurde ebenfalls eine Unterscheidung zwischen alleiniger chirurgischer Therapie und Operation in Verbindung mit einer Radiatio vorgenommen. Zudem wurde noch zwischen retroperitonealen Liposarkomen und Liposarkome der

4. Diskussion

unteren Extremität differenziert. Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten lagen hier für retroperitoneale Tumore für Patienten mit alleiniger operativer Therapie bei 53% und bei Patienten mit zusätzlicher Strahlentherapie bei 63%. Für Patienten mit Liposarkome der unteren Extremität wurde mit 87% eine bessere 5-Jahresüberlebensrate für diejenigen mit alleiniger OP erzielt als bei denen der anderen Gruppe mit 75%. Bei Reitan et al 1985 (80, S. 2482 – 90) betragen die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit einer operativen Therapie und einer Radiatio unter 50 Gy 39%, für Patienten mit einer zusätzlichen Strahlentherapie über 50 Gy 45% und für Patienten mit alleiniger OP 61%. Bei Gutierrez et al 2007 (36, S. 105 – 14) konnte hinsichtlich des medianen Überlebens für Liposarkompatienten bezüglich einer adjuvanten Strahlentherapie kein Unterschied festgestellt werden. In einer Arbeit von Zagars und Ballo (106, S. 473 – 81) lag für Weichteilsarkome im Allgemeinen die 5-Jahresüberlebensrate für Patienten mit einer postoperativen Radiatio bei 69%. Bei Brennan et al 1991 (10, S. 328 – 38) wurde eine 5-Jahresüberlebensrate für Weichteilsarkompatienten mit einer adjuvanten Strahlentherapie mit 77% angegeben und für Patienten ohne mit 70%.

Die funktionelle Evaluierung nach einer operativen Therapie für Patienten mit einem Liposarkom der Extremitäten wurde mittels des durch Enneking et al 1993 (22, S. 241 – 6) modifizierten Systems des 4. und 5. International Symposiums on Limb Salvage (ISOLS) erhoben. Patienten mit einem Liposarkom der unteren Extremität erreichten hier 72% und Patienten mit einem Liposarkom im Bereich der oberen Extremität 62,3%. Es zeigte sich hinsichtlich des funktionellen Ergebnisses, dass Patienten mit einer radikalen operativen Tumorsektion oder einer Amputation ein deutlich schlechteres funktionelles Outcome mit insgesamt 49,3% aufwiesen und besonders für Patienten mit einem Liposarkom der unteren Extremität mit 43,3% im Vergleich zu Patienten mit weiter lokaler Resektion. Hier ergab sich für alle Patienten eine mittlere Rate von insgesamt 74,4% und differenziert nach Patienten mit einem Liposarkom der unteren Extremität von 75,7%. Im Vergleich hierzu zeigte eine Studie von Enneking et al 1993 (22, S. 241 – 6) für die mittlere Rate bei Patienten mit Tumoren der unteren Extremität einen Wert von 73% und bei Patienten mit Tumoren der oberen Extremität einen Wert von 68%.

In dieser hier vorgelegten Studie wird deutlich, dass verschiedenen Faktoren einen

4. Diskussion

Einfluss auf die Prognose für Patienten mit einem Liposarkom nehmen. So zeigte sich, dass zum einen die Tumorgroße Einfluss auf das Gesamtüberleben nimmt. Dies wurde nicht nur hier in dieser Arbeit dargestellt, sondern konnte schon in anderen Arbeiten zuvor belegt werden (13, S. 610 – 8; 14, S. 1514 – 20; 46, S. 1450 – 8; 70, S. 1362 – 70; 107, S. 311 – 9). Des weiteren stellt das Tumorgrading einen wichtigen prognostischen Faktor dar. Im Vergleich zu einem G1 Liposarkom haben Patienten mit einem G2/3 Liposarkom eine deutlich schlechter Überlebenschance (13, S. 610 – 8; 67, S. 535 – 43; 70, S. 1362 – 70). Zudem sollte bei einer operativen Therapie ein negativer Resektionsstatus erreicht werden, da dies ebenfalls einen Einfluss auf die Prognose nimmt (20, S. 686 – 97; 67, S. 535 – 43; 91, S. 2 – 10). Patienten, die im Laufe ihres Tumorleidens Lokalrezidive und Fernmetastasen entwickelten, haben ebenfalls ein schlechteres Outcome als rezidivfreie Patienten (73, S. 85 – 92; 80, S. 2482 – 90). Auf das Gesamtüberleben hat das Geschlecht hingegen keinen Einfluss (20, S. 686 – 97; 70, S. 1362 – 70; 80, S. 2482 – 90). Die Überlebenschancen für männliche und weibliche Patienten waren nach 5 Jahren gleich.

Somit lässt sich zusammenfassend sagen, dass für die Prognose die Tumorgroße, das Tumorgrading, der Resektionsstatus und der Lokalrezidiv- bzw. Metastasierungsstatus wichtige Faktoren sind. Für ein optimales funktionelles und prognostisches Outcome ist eine individuelle multimodale Therapie nötig, die am Besten an einem Tumorzentrum durchgeführt werden sollte.

5. Zusammenfassung

In der Abteilung für Orthopädie im Klinikum rechts der Isar sind von 1/1993 – 1/2004 39 Patienten mit einem Liposarkom mit jeweils individuellen multimodalen Therapieschemata (Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie) behandelt worden. Das mittlere Alter der Patienten war bei Erstdiagnosestellung 54 (28 – 83) Jahre bei einer Geschlechterverteilung von w : m 1,1 : 1 (21 Frauen, 18 Männer). Bei der primär operativen Therapie konnte in 15 Fällen (38%) eine R0-Resektion, in 10 Fällen (26%) eine R1-Resektion und in 3 Fällen (8%) eine R2-Resektion erreicht werden. In 11 Fällen (28%) konnten die Resektionsgrenzen nicht genau beurteilt werden oder waren unbekannt. 22 (56%) Patienten hatten ein G1, 8 (21%) ein G2 und 9 (23%) ein G3 Liposarkom. Bei 32 Patienten (82%) war das Liposarkom an der unteren Extremität lokalisiert, bei 4 (10%) an der oberen und bei 3 (8%) paravertebral. Metastasen traten bei 5 Patienten (13%) auf, wobei bei 3 dieser Patienten die Metastasen schon bei Erstdiagnose vorhanden waren.

Bei einem Follow up von 4,5 Jahren (0,6 – 10,75 Jahren) bei 38 der 39 Patienten lag das Gesamtüberleben bei 87%. Insgesamt verstarben 5 Patienten (13%) an den Folgen des Liposarkoms. Nach R0-Resektion lebten nach 5 Jahren noch 86%, nach R1 83% und nach R2 67%. Die 5-Jahresüberlebensrate bezüglich des Gradings lag bei: G1: 94%, G2: 67% und G3: 87,5%. Das Überleben für Patienten mit einer Tumorgroße T1 (größter Tumordurchmesser \leq 5cm) lag bei 100%, Patienten mit T2 Liposarkomen hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 81%.

Insgesamt traten bei 10 Patienten (26%) 22 Lokalrezidive auf und bei 4 Patienten (11%) war eine sofortige Tumorprogression nach der Therapie zu beobachten. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidives war 26,4 (6 – 109) Monate, wobei in 17 Fällen (77%) das Rezidiv innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Therapie diagnostiziert wurde. Das Überleben dieser Patienten war nach 2 Jahren bei 100%, nach 4 Jahren bei 86% und nach 5 Jahren bei 78% ab Erstdiagnosestellung. Die 2- bzw. 4-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit nach Auftreten eines Rezidives lag bei 93% bzw. 59%. Metastasen kamen bei 5 Patienten (13%) vor. Die 2-Jahresüberlebensrate nach der Diagnose einer Metastasierung betrug 75%. Lokalisationsorte für Metastasen waren Lunge, Niere, Thoraxwand, Leber, Rippen, Wirbelsäule, Mesenterium und der

5. Zusammenfassung

craniocervicale Übergang mit Infiltration der rechten Kleinhirnhälfte. 4 von 5 Patienten hatten pulmonale Metastasen. Des weiteren wurden Lymphknotenmetastasen inguinal und iliakal festgestellt. Postoperative Komplikationen gab es in 15 Fällen bei 14 Patienten (7mal Serombildung, 4mal Wundheilungsstörung aufgrund von Wundinfektionen, und je 1 lagerungsbedingte periphere Radialislähmung für 48 Stunden, 1 postoperative Radialisparese, Hämatomausräumung, 1 Ausbildung einer Kniesteife, 1 Pseudarthrose an der Ulna).

Die postoperative Funktion wurde mittels dem Evaluierungssystem nach Enneking et al 1993 (22, S. 241 – 6) ausgewertet. Hierbei konnten für die untere Extremität 25 Patienten eingeschlossen werden, welche im Durchschnitt 21,8 von 30 Punkten erreichten. Dies ergibt einen Prozentsatz von 72%. 3 Patienten konnten hinsichtlich der oberen Extremität evaluiert werden mit einer durchschnittlichen Punktezahl von 18,7 von 30 Punkten (62,3%) Insgesamt konnte für alle Patienten ein mittlerer Wert von 21,2 Punkten (70,8%) errechnet werden. Im Vergleich zwischen den operativen Methoden hatten die Patienten mit einer weiten lokalen Resektion eine durchschnittliche Punktezahl von 22,3 (74,4%) und diejenigen mit einer Amputation oder einer radikalen Tumorsektion im Durchschnitt 14,8 Punkte (49,3%).

Aufgrund der geringen Patientenzahl, die in der Seltenheit des Liposarkoms begründet ist, konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Überlebens in Abhängigkeit der diversen Faktoren festgestellt werden. Jedoch konnten bei der statistischen Auswertung eindeutige Tendenzen aufgezeigt werden, so dass insgesamt Tumorgröße, Grading, Resektionstatus und Lokalrezidiv- und Metastasierungsstatus Einfluss auf die Prognose nehmen.

So sind bei einer operativen Therapie negative Resektionsränder anzustreben um eine geringere Lokalrezidivrate sowie eine verbesserte Gesamtprognose zu erreichen. Bei Liposarkomen im Bereich der Extremitäten sollte aufgrund der höheren Lebensqualität möglichst eine extremitätenerhaltende weite lokale Resektion durchgeführt werden. Niedrig differenzierte Liposarkome, T2 Tumore, Lokalrezidive, positive Resektionsränder und eine Metastasierung verschlechtern die Gesamtprognose. Um ein möglichst gutes Ergebnis zu erreichen sollte eine individuelle, multimodale Therapie (Operation,

5. Zusammenfassung

Strahlentherapie, Chemotherapie) an einem Tumorzentrum durchgeführt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Alektiar, K.M., Brennan, M.F., Singer, S.
Influence of site on the therapeutic ratio of adjuvant radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the extremity.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Sep 1;63(1):202-8.
2. Alektiar, K.M., Leung, D., Zelefsky, M.J., Brennan, M.F.
Adjuvant radiation for stage II-B soft tissue sarcoma of the extremity.
J Clin Oncol. 2002 Mar 15;20(6):1643-50.
3. Antonescu, C.R., Tschernyavsky, S.J., Decuseara, R., Leung, D.H., Woodruff, J.M., Brennan, M.F., Bridge, J.A., Neff, J.R., Goldblum, J.R., Ladanyi, M.
Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma: a molecular and clinicopathologic study of 82 cases.
Clin Cancer Res. 2001 Dec;7(12):3977-87.
4. Arkun, R., Memis, A., Akalin, T., Ustun, E.E., Sabah, D., Kandiloglu, G.
Liposarcoma of soft tissue: MRI findings with pathologic correlation.
Skeletal Radiol. 1997 Mar;26(3):167-72.
5. Azar, A.R., Weynand, B., Daumerie, C., Coche, E.
Metastatic liposarcoma of the thyroid gland.
Br J Radiol. 2003 Oct;76(910):750-2.
6. Barile, A., Zugaro, L., Catalucci, A., Caulo, M., Di Cesare, E., Splendiani, A., Gallucci, M., Masciocchi, C.
Soft tissue liposarcoma: histological subtypes, MRI and CT findings.
Radiol Med (Torino). 2002 Sep;104(3):140-9.
7. Becker, H.D., Hohenberger, W., Junginger, T., Schlag, P.M.
Weichgewebssarkome, Kapitel 25
Chirurgische Onkologie
Becker, H.D., Hohenberger, W., Junginger, T., Schlag, P.M.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2002, S. 522 – 541.

6. Literaturverzeichnis

8. Behranwala, K.A., Roy, P., Giblin, V., A'hern, R., Fisher, C., Thomas, J.M.
Intra-abdominal metastases from soft tissue sarcoma.
J Surg Oncol. 2004 Sep 1;87(3):116-20.
9. Billingsley, K.G., Burt, M.E., Jara, E., Ginsberg, R.J., Woodruff, J.M., Leung, D.H., Brennan, M.F.
Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival.
Ann Surg. 1999 May;229(5):602-10; discussion 610-2.
10. Brennan, M.F., Casper, E.S., Harrison, L.B., Shiu, M.H., Gaynor, J., Hajdu, S.I.
The role of multimodality therapy in soft-tissue sarcoma.
Ann Surg. 1991 Sep;214(3):328-36; discussion 336-8.
11. Brennan, M.F.
Soft tissue sarcoma: advances in understanding and management.
Surgeon. 2005 Jun;3(3):216-23. Review.
12. Cha, C., Antonescu, C.R., Quan, M.L., Maru, S., Brennan, M.F.
Long-term results with resection of radiation-induced soft tissue sarcomas.
Ann Surg. 2004 Jun;239(6):903-9; discussion 909-10.
13. Chang, H.R., Gaynor, J., Tan, C., Hajdu, S.I., Brennan, M.F.
Multifactorial analysis of survival in primary extremity liposarcoma.
World J Surg. 1990 Sep-Oct;14(5):610-8.
14. Chang, H.R., Hajdu, S.I., Collin, C., Brennan, M.F.
The prognostic value of histologic subtypes in primary extremity liposarcoma.
Cancer. 1989 Oct 1;64(7):1514-20.
15. Clark, J.A., Tepper, J.E.
Role of radiation therapy in retroperitoneal sarcomas.
Oncology (Williston Park). 1996 Dec;10(12):1867-72; discussion 1872-4. Review.
16. Cormier, J.N., Pollock, R.E.
Soft tissue sarcomas.
CA Cancer J Clin. 2004 Mar-Apr;54(2):94-109. Review.
17. Daniell, S.J.
Liposarcoma: a ten year experience.

6. Literaturverzeichnis

- Int Orthop. 1985;9(1):55-8.
18. Davis, A.M., O'Sullivan, B., Bell, R.S., Turcotte, R., Catton, C.N., Wunder, J.S., Chabot, P., Hammond, A., Benk, V., Isler, M., Freeman, C., Goddard, K., Bezjak, A., Kandel, R.A., Sadura, A., Day, A., James, K., Tu, D., Pater, J., Zee, B.
Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma.
J Clin Oncol. 2002 Nov 15;20(22):4472-7.
 19. Dei Tos, A.P.
Liposarcoma: new entities and evolving concepts.
Ann Diagn Pathol. 2000 Aug;4(4):252-66. Review.
 20. Eilber, F.C., Eilber, F.R., Eckardt, J., Rosen, G., Riedel, E., Maki, R.G., Brennan, M.F., Singer, S.
The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma.
Ann Surg. 2004 Oct;240(4):686-95; discussion 695-7.
 21. Eilber, F.C., Rosen, G., Forscher, C., Nelson, S.D., Dorey, F.J., Eilber, F.R.
Surgical resection and intraperitoneal chemotherapy for recurrent abdominal sarcomas.
Ann Surg Oncol. 1999 Oct-Nov;6(7):645-50.
 22. Enneking, W.F., Dunham, W., Gebhardt, M.C., Malawar, M., Pritchard, D.J.
A System for the Functional Evaluation of Reconstructive Procedures after Surgical Treatment of the Musculoskeletal system
Clin Orthop Relat Res. 1993 Jan; (286):241-6
 23. Enzinger, F.M., Weiss, S.W.
Liposarcoma, Chapter 17
Soft Tissue Tumors
Enzinger, F.M., Weiss, S.W.
Mosby, St. Louis-Baltimore-Berlin-Boston-Carlsbad-Chicago-London-Madrid-Naples-New York-Philadelphia-Sydney-Tokyo-Toronto; 1995, 3rd Edition; S. 431-466
 24. Enzinger, F.M., Winslow, D.J.

6. Literaturverzeichnis

- Liposarcoma. A study of 103 cases.
Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med. 1962;335:367-88.
25. Espat, N.J., Bilsky, M., Lewis, J.J., Leung, D., Brennan, M.F.
Soft tissue sarcoma brain metastases. Prevalence in a cohort of 3829 patients.
Cancer. 2002 May 15;94(10):2706-11.
26. Evans, H.L.
Atypical lipomatous tumor, its variants, and its combined forms: a study of 61 cases, with a minimum follow-up of 10 years.
Am J Surg Pathol. 2007 Jan;31(1):1-14.
27. Fisher, C.
Pathology of soft tissue sarcomas.
Cancer Treat Res. 1989;44:1-21.
28. Flugstad, D.L., Wilke, C.P., McNutt, M.A., Welk, R.A., Hart, M.J., McQuinn, W.C.
Importance of surgical resection in the successful management of soft tissue sarcoma. Arch Surg. 1999 Aug;134(8):856-61; discussion 861-2.
29. Frustaci, S., Gherlinzoni, F., De Paoli, A., Bonetti, M., Azzarelli, A., Comandone, A., Olmi, P., Buonadonna, A., Pignatti, G., Barbieri, E., Apice, G., Zmerly, H., Serraino, D., Picci, P. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial.
J Clin Oncol. 2001 Mar 1;19(5):1238-47.
30. Gadd, M.A., Casper, E.S., Woodruff, J.M., McCormack, P.M., Brennan, M.F.
Development and treatment of pulmonary metastases in adult patients with extremity soft tissue sarcoma.
Ann Surg. 1993 Dec;218(6):705-12. Review.
31. Grobmyer, S.R., Luther, N., Antonescu, C.R., Singer, S., Brennan, M.F.
Multiple primary soft tissue sarcomas.
Cancer. 2004 Dec 1;101(11):2633-5.
32. Grobmyer, S.R., Maki, R.G., Demetri, G.D., Mazumdar, M., Riedel, E., Brennan, M.F., Singer, S.
Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma.
Ann Oncol. 2004 Nov;15(11):1667-72.

6. Literaturverzeichnis

33. Gronchi, A., Casali, P.G., Mariani, L., Miceli, R., Fiore, M., Lo Vullo, S., Bertulli, R., Collini, P., Lozza, L., Olmi, P., Rosai, J.
Status of surgical margins and prognosis in adult soft tissue sarcomas of the extremities: a series of patients treated at a single institution.
J Clin Oncol. 2005 Jan 1;23(1):96-104.
34. Gustafson, P., Dreinhofer, K.E., Rydholm, A.
Metastasis-free survival after local recurrence of soft-tissue sarcoma.
J Bone Joint Surg Br. 1993 Jul;75(4):658-60.
35. Gustafson, P., Rydholm, A.
Selection bias in treatment of soft-tissue sarcoma.
J Bone Joint Surg Br. 1992 Jul;74(4):501-3.
36. Gutierrez, J.C., Perez, E.A., Franceschi, D., Moffat, F.L. Jr., Livingstone, A.S., Koniaris, L.G.
Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry.
J Surg Res. 2007 Jul;141(1):105-14. Epub 2007 May 18.
37. Harder, D., Schmuziger, N.
[Liposarcoma in the area of the head-neck]
Schweiz Med Wochenschr Suppl. 2000;116:70S-73S. Review. German.
38. Hipp, E., Burghardt, R., Plötz, W., Schelker, R.
Weichteiltumore, Kapitel 9.3
Orthopädie und Traumatologie
Hipp, E.G., Plötz, W., Thiemel, G.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2003, S.297 – 305.
39. Idbah, A., Coindre, J.M., Derre, J., Mariani, O., Terrier, P., Ranchere, D., Mairal, A., Aurias, A.
Myxoid malignant fibrous histiocytoma and pleomorphic liposarcoma share very similar genomic imbalances.
Lab Invest. 2005 Feb;85(2):176-81.

6. Literaturverzeichnis

40. Jaques, D.P., Coit, D.G., Casper, E.S., Brennan, M.F.
Hepatic metastases from soft-tissue sarcoma.
Ann Surg. 1995 Apr;221(4):392-7. Review.
41. Jones, R.L., Fisher, C., Al-Muderis, O., Judson, I.R.
Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy.
Eur J Cancer. 2005 Dec;41(18):2853-60. Epub 2005 Nov 10.
42. Kaplan, E. L., Meier, P.
Nonparametric estimation from incomplete observation.
Journal of the American Statistical Association 1958; 53: 457-481.
43. Karakousis, C.P., Perez, R.P.
Soft Tissue sarcomas in Adults.
CA Cancer J Clin. 1994 Jul-Aug;44(4):197-9.
44. Kepka, L., Suit, H.D., Goldberg, S.I., Rosenberg, A.E., Gebhardt, M.C., Hornicek, F.J., Delaney, T.F.
Results of radiation therapy performed after unplanned surgery (without re-excision) for soft tissue sarcomas.
J Surg Oncol. 2005 Oct 1;92(1):39-45.
45. Kettelhack, C., Schlag, P. M.
Weichgewebssarkome – Epidemiologie, chirurgische Diagnostik und Therapie
Praxis der Viszeralchirurgie – Onkologische Chirurgie
Siewert, J. R., Harder, F., Rothmund M.
Springerverlag, Berlin, 2001, S. 773 – 795.
46. Kilpatrick, S.E., Doyon, J., Choong, P.F., Sim, F.H., Nascimento, A.G.
The clinicopathologic spectrum of myxoid and round cell liposarcoma. A study of 95 cases.
Cancer. 1996 Apr 15;77(8):1450-8.
47. Koea, J.B., Leung, D., Lewis, J.J., Brennan, M.F.
Histopathologic type: an independent prognostic factor in primary soft tissue sarcoma of the extremity?
Ann Surg Oncol. 2003 May;10(4):432-40.

6. Literaturverzeichnis

48. Köhler, T., Ziegler, J., Hanisch, U., Thielemann, F., Baretton, G., Günther, K.P.
[Midterm results after treatment of liposarcoma in the extremities]
Z Orthop Ihre Grenzgeb. 2003 Nov-Dec;141(6):684-9.
49. Kooby, D.A., Antonescu, C.R., Brennan, M.F., Singer, S.
Atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma of the extremity and trunk wall: importance of histological subtype with treatment recommendations.
Ann Surg Oncol. 2004 Jan;11(1):78-84.
50. Koscielniak, E., Harms, D., Henze, G., Jurgens, H., Gadner, H., Herbst, M., Klingebiel, T., Schmidt, B.F., Morgan, M., Knietig, R., Treuner, J.
Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86.
J Clin Oncol. 1999 Dec;17(12):3706-19.
51. Kransdorf, M.J., Bancroft, L.W., Peterson, J.J., Murphey, M.D., Foster, W.C., Temple, H.T. Imaging of fatty tumors: distinction of lipoma and well-differentiated liposarcoma.
Radiology. 2002 Jul;224(1):99-104.
52. Kubo, T., Sugita, T., Shimose, S., Matsuo, T., Hirao, K., Kimura, H., Kenjo, M., Ochi, M. Nerve tolerance to high-dose-rate brachytherapy in patients with soft tissue sarcoma: a retrospective study.
BMC Cancer. 2005 Jul 19;5(1):79.
53. Kuhnen, C., Lenhardt, M., Steinau, H.U., Müller, K.-M.
Liposarkome – Aspekte zur Pathomorphologie – eine Analyse von 209 Tumoren
Chirurg 2004; 75:1151-1158.
54. Laurino, L., Furlanetto, A., Orvieto, E., Del Tos, A.P.
Well-differentiated liposarcoma (atypical lipomatous tumors).
Semin Diagn Pathol. 2001 Nov;18(4):258-62. Review.
55. Lawrence Jr., W.
Soft tissue sarcomas in adults and children: a comparison.
CA Cancer J Clin. 1994 Jul-Aug;44(4):197-9.

6. Literaturverzeichnis

56. Lehnhardt, M., Kuhnen, C., Drucke, D., Homann, H.H., Joneidi Jafari, H., Steinau, H.U. [Liposarcoma of the extremities: recent developments in surgical therapy--analysis of 167 patients]
Chirurg. 2004 Dec;75(12):1182-90. German.

57. Lehti, P.M., Moseley, H.S., Peetz, M.E., Fletcher, W.S.
Liposarcoma of the leg.
Am J Surg. 1982 Jul;144(1):44-7.
58. Leow, A.M., Halim, A.S., Wan, Z.
Reconstructive treatment following resection of high-grade soft-tissue sarcomas of the lower limb.
J Orthop Surg (Hong Kong). 2005 Apr;13(1):58-63.
59. Linehan, D.C., Lewis, J.J., Leung, D., Brennan, M.F.
Influence of biologic factors and anatomic site in completely resected liposarcoma.
J Clin Oncol. 2000 Apr;18(8):1637-43.
60. Maki, R.
Sarcoma.
Oncologist. 2001;6(4):333-7. Review.
61. Manoso, M.W., Frassica, D.A., Deune, E.G., Frassica, F.J.
Outcomes of re-excision after unplanned excisions of soft-tissue sarcomas.
J Surg Oncol. 2005 Sep 1;91(3):153-8.
62. Mentzel, T., Fletcher, C.D.
Lipomatous tumours of soft tissues: an update.
Virchows Arch. 1995;427(4):353-63. Review.
63. Meric, F., Milas, M., Hunt, K.K., Hess, K.R., Pisters, P.W., Hildebrandt, G., Patel, S.R., Benjamin, R.S., Plager, C., Papadopolous, N.E., Burgess, M.A., Pollock, R.E., Feig, B.W.
Impact of neoadjuvant chemotherapy on postoperative morbidity in soft tissue sarcomas.
J Clin Oncol. 2000 Oct 1;18(19):3378-83.

6. Literaturverzeichnis

64. Moureau-Zabotto, L., Thomas, L., Bui, B.N., Chevreau, C., Stockle, E., Martel, P., Bonneville, P., Marques, B., Coindre, J.M., Kantor, G., Matsuda, T., Delannes, M. Management of soft tissue sarcomas (STS) in first isolated local recurrence: a retrospective study of 83 cases. *Radiother Oncol.* 2004 Dec;73(3):313-9.
65. Nascimento, A.G. Dedifferentiated liposarcoma. *Semin Diagn Pathol.* 2001 Nov;18(4):263-6. Review.
66. Neville, H.L., Raney, R.B., Andrassy, R.J., Cooley, D.A. Multidisciplinary management of pediatric soft-tissue sarcoma. *Oncology (Williston Park).* 2000 Oct;14(10):1471-81; discussion 1482-6, 1489-90. Review.
67. Nijhuis, P.H., Sars, P.R., Plaat, B.E., Molenaar, W.M., Sluiter, W.J., Hoekstra, H.J. Clinico-pathological data and prognostic factors in completely resected AJCC stage I-III liposarcomas. *Ann Surg Oncol.* 2000 Aug;7(7):535-43.
68. Nikolaidis, P., Silverman, S.G., Cibas, E.S., Vansonnenberg, E., Rybicki, F.J., Manola, J.B., Tuncali, K., Karshbaum, S.H., Singer, S., Fletcher, C.D., Demetri, G.D. Liposarcoma subtypes: identification with computed tomography and ultrasound-guided percutaneous needle biopsy. *Eur Radiol.* 2005 Feb;15(2):383-9. Epub 2004 Oct 6.
69. Oliveira, A.M., Nascimento, A.G. Pleomorphic liposarcoma. *Semin Diagn Pathol.* 2001 Nov;18(4):274-85. Review.
70. Orson, G.G., Sim, F.H., Reiman, H.M., Taylor, W.F. Liposarcoma of the musculoskeletal system. *Cancer.* 1987 Sep 15;60(6):1362-70.
71. Orvieto, E., Furlanetto, A., Laurino, L., Del Tos, A.P.

6. Literaturverzeichnis

- Myxoid and round cell liposarcoma: a spectrum of myxoid adipocytic neoplasia.
Semin Diagn Pathol. 2001 Nov;18(4):267-73. Review.
72. Patel, S.R., Burgess, M.A., Plager, C., Papadopoulos, N.E., Linke, K.A., Benjamin, R.S. Myxoid liposarcoma. Experience with chemotherapy.
Cancer. 1994 Aug 15;74(4):1265-9.
73. Pearlstone, D.B., Pisters, P.W., Bold, R.J., Feig, B.W., Hunt, K.K., Yasko, A.W., Patel, S., Pollack, A., Benjamin, R.S., Pollock, R.E.
Patterns of recurrence in extremity liposarcoma: implications for staging and follow-up.
Cancer. 1999 Jan 1;85(1):85-92.
74. Pentimalli, F., Dentice, M., Fedele, M., Pierantoni, G.M., Cito, L., Pallante, P., Santoro, M., Viglietto, G., Dal Cin, P., Fusco, A.
Suppression of HMGA2 protein synthesis could be a tool for the therapy of well differentiated liposarcomas overexpressing HMGA2.
Cancer Res. 2003 Nov 1;63(21):7423-7.
75. Peterson, J.J., Kransdorf, M.J., Bancroft, L.W., O'Connor, M.I.
Malignant fatty tumors: classification, clinical course, imaging appearance and treatment.
Skeletal Radiol. 2003 Sep;32(9):493-503. Epub 2003 Jun 11. Review.
76. Pezzi, C.M., Pollock, R.E., Evans, H.L., Lorigan, J.G., Pezzi, T.A., Benjamin, R.S., Romsdahl, M.M.
Preoperative chemotherapy for soft-tissue sarcomas of the extremities.
Ann Surg. 1990 Apr;211(4):476-81.
77. Pisters, P. W. T., Weiss, M., Maki, R., Mann G.N. (2007)
Soft-Tissue Sarcomas, Chapter 25
Cancer Management Handbook: A multidisciplinary Approach
Medical, Surgical & Radiation Oncology, 2007 – 2008, 10th Edition
(<http://www.cancernetwork.com/cancer->

[management/chapter25/article/10165/1244344](#))

Stand: 06.01.2009

78. Ray-Coquard, I., Thiesse, P., Ranchere-Vince, D., Chauvin, F., Bobin, J.Y., Sunyach, M.P., Carret, J.P., Mongodin, B., Marec-Berard, P., Philip, T., Blay, J.Y. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas.
Ann Oncol. 2004 Feb;15(2):307-15.
79. Rechl, H., Wörtler, K., Weirich, G., Specht, K., Grading, R. Weichteilsarkome. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie
Orthopäde 2006, 35: 1269 – 1278.
80. Reitan, J.B., Kaalhus, O., Brennhovd, I.O., Sager, E.M., Stenwig, A.E., Talle, K. Prognostic factors in liposarcoma.
Cancer. 1985 May 15;55(10):2482-90.
81. Schmidt, H., Bartel, F., Kappler, M., Wurl, P., Lange, H., Bache, M., Holzhausen, H.J., Taubert, H.
Gains of 13q are correlated with a poor prognosis in liposarcoma.
Mod Pathol. 2005 May;18(5):638-44.
82. Scoggins, Ch.R., Pollock, R.E.
Extremity soft tissue sarcoma: evidence-based multidisciplinary management.
J Surg Oncol. 2005 Apr 1;90(1):10-3. Review.
83. Segal, N.H., Pavlidis, P., Antonescu, C.R., Maki, R.G., Noble, W.S., DeSantis, D., Woodruff, J.M., Lewis, J.J., Brennan, M.F., Houghton, A.N., Cordon-Cardo, C. Classification and subtype prediction of adult soft tissue sarcoma by functional genomics.
Am J Pathol. 2003 Aug;163(2):691-700.
84. Singer, S., Antonescu, C.R., Riedel, E., Brennan, M.F.
Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma.
Ann Surg. 2003 Sep;238(3):358-70; discussion 370-1.
85. Singer, S., Corson, J.M., Demetri, G.D., Healey, E.A., Marcus, K., Eberlein, T.J. Prognostic factors predictive of survival for truncal and retroperitoneal soft-tissue

6. Literaturverzeichnis

- sarcoma.
Ann Surg. 1995 Feb;221(2):185-95.
86. Singer, S., Corson, J.M., Gonin, R., Labow, B., Eberlein, T.J.
Prognostic factors predictive of survival and local recurrence for extremity soft tissue sarcoma.
Ann Surg. 1994 Feb;219(2):165-73.
87. Singer, S.
New diagnostic modalities in soft tissue sarcoma.
Semin Surg Oncol. 1999 Jul-Aug;17(1):11-22. Review.
88. Snover, D.C., Sumner, H.W., Dehner, L.P.
Variability of histologic pattern in recurrent soft tissue sarcomas originally diagnosed as liposarcoma.
Cancer. 1982 Mar 1;49(5):1005-15.
89. Spira, A.I., Ettinger, D.S.
The use of chemotherapy in soft-tissue sarcomas.
Oncologist. 2002;7(4):348-59. Review.
90. Spiro, I. J., Suit, H. D.
Soft Tissue Sarcomas – Chapter 11
Clinical radiation oncology – Indications Techniques and Results
Wang, C.C.
Wiley-Liss, New York-Chichester-Weinheim-Brisbane-Singapore-Toronto, 2000,
Second Edition, S. 565 – 576.
91. Storm, F.K., Mahvi, D.M.
Diagnosis and management of retroperitoneal soft-tissue sarcoma.
Ann Surg. 1991 Jul;214(1):2-10. Review.
92. Tateishi, U., Hasegawa, T., Beppu, Y., Kawai, A., Moriyama, N.
Prognostic significance of grading (MIB-1 system) in patients with myxoid liposarcoma. J Clin Pathol. 2003 Aug;56(8):579-82.
93. Tateishi, U., Hasegawa, T., Yamamoto, S., Yamaguchi, U., Yokoyama, R., Kawamoto, H., Satake, M., Arai, Y.

6. Literaturverzeichnis

Incidence of multiple primary malignancies in a cohort of adult patients with soft tissue sarcoma.

Jpn J Clin Oncol. 2005 Aug;35(8):444-52. Epub 2005 Jul 15.

94. Tonak, J.
Maligne Weichteiltumore, Kapitel 32
Chirurgische Onkologie – Histologie- und Stadiengerechte Therapie maligner Tumore
Gall, F.P., Hermanek, P., Tonak, J.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York- London-Paris-Tokyo, 1986, 643 – 668.
95. Trovik, C.S., Bauer, H.C., Alvegard, T.A., Anderson, H., Blomqvist, C., Berlin, O., Gustafson, P., Saeter, G., Walloe, A.
Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register.
Eur J Cancer. 2000 Apr;36(6):710-6.
96. Van Glabbeke, M., van Oosterom, A.T., Oosterhuis, J.W., Mouridsen, H., Crowther, D., Somers, R., Verweij, J., Santoro, A., Buesa, J., Tursz, T.
Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens--a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study.
J Clin Oncol. 1999 Jan;17(1):150-7.
97. Varma, M.D.
Optimal radiologic imaging of soft tissue sarcomas.
Semin Surg Oncol. 1999 Jul-Aug;17(1):2-10. Review.
98. Wang, Y., Qiu, J., Xiong, M.
Relationship between tumor suppressor gene p53 and tumors of adipose tissue.
Chin Med J (Engl). 2001 Jan;114(1):39-43.
99. Weiss, S.W., Rao, V.K.
Well-differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum, and miscellaneous sites. A follow-up study of 92

6. Literaturverzeichnis

- cases with analysis of the incidence of "dedifferentiation".
Am J Surg Pathol. 1992 Nov;16(11):1051-8.
100. Weitz, J, Antonescu, Ch.R., Brennan, M.F.
Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time.
J Clin Oncol. 2003 Jul 15;21(14):2719-25.
101. Williard, W.C., Hajdu, S.I., Casper, E.S., Brennan, M.F.
Comparison of amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity.
Ann Surg. 1992 Mar;215(3):269-75.
102. Wirbel, R.J., Feifel, G., Mutschler, W.E.
Weichteiltumore Teil 1 – Epidemiologie, Klassifikation und Diagnostik
Unfallchirurg. 1997 Dec; 100(12):970-8
103. Wirbel, R.J., Feifel, G., Mutschler, W.E.
Weichteiltumore Teil 2 – Behandlung, multimodale Therapiekonzepte
Unfallchirurg. 1998 Jan; 101(1):52-65
104. Wittekind, Ch., Meyer, H.J., Bootz, F.
Tumore der Knochen und Weichteile
TNM – Klassifikation maligner Tumore
Wittekind, Ch., Meyer, H.J., Bootz, F.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Barcelona-Hong Kong-London-Mailand-Paris-Tokio, 6.Auflage, 2003, S. 101-109
105. Wong, C.K., Lam, Y.L., So, Y.C., Ngan, K.C., Wong, K.Y.
Management of extremity soft tissue sarcoma after unplanned incomplete resection: experience of a regional musculoskeletal tumour centre.
Hong Kong Med J. 2004 Apr;10(2):117-22.
106. Zagars, G.K., Ballo, M.T.
Significance of dose in postoperative radiotherapy for soft tissue sarcoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Jun 1;56(2):473-81.
107. Zagars, G.K., Goswitz, M.S., Pollack, A.
Liposarcoma: outcome and prognostic factors following conservation surgery and

6. Literaturverzeichnis

radiation therapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996 Sep 1;36(2):311-9.

7. Danksagung

7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. H. Rechl möchte ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung bedanken. Zudem danke ich Herrn Tibor Schuster vom IMSE (Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie) des Klinikums rechts der Isar für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Des weiteren möchte ich allen Patienten und deren Angehörigen danken, die mir stets alle Fragen zu Ihrer Erkrankung beantwortet haben.

Des weiteren bedanke ich mich bei meinen Eltern und Geschwistern, ohne deren Hilfen und Unterstützung der Abschluss der Medizinstudiums wie auch dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

8. Lebenslauf

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Kohn
Vorname	Ludwig Maximilian
Wohnort	Steinhauserstr. 40 81677 München
Geburtsdatum/-ort	29.05.1982 in Freising
Familienstand	ledig
Nationalität	deutsch

Hochschulausbildung

Juni/2008	Staatsexamen
10/2003-6/2008	TU München, Studium der Humanmedizin, klinischer Abschnitt
24.9.2003	Ärztliche Vorprüfung
10/2001-09/2003	Georg-August Universität in Göttingen, Studium der Humanmedizin, vorklinischer Abschnitt

Schullaufbahn

29.6.2001	Allgemeine Hochschulreife
1992 – 2001	Karl-Ritter-von-Frisch Gymnasium in Moosburg
1988 – 1992	Grundschule Rotbuchenschule in München

Praktisches Jahr

Chirurgie :	Rotkreuzkrankenhaus, München
Orthopädie :	Klinikum rechts der Isar, Abteilung Sportorthopädie, München
Innere Medizin :	Rotkreuzkrankenhaus, München

8. Lebenslauf

Berufserfahrung

- 1.7. – 30.9.2008 Kooperationsstelle Medicalpark St. Hubertus, Bad Wiessee und
Abteilung für Sportorthopädie, Klinikum rechts der Isar, München als
Assistenzarzt
- seit 1.10.2008 Abteilung für Sportorthopädie, Klinikum rechts der Isar, München
als Assistenzarzt

Praktische Erfahrung und sonstige Qualifikationen

- 10/2006 Ultraschall-Grundkurs nach den Richtlinien der DEGUM
- 04/2007 Ultraschall-Aufbaukurs nach den Richtlinien der DEGUM

Famulaturen

- 3/2004 Krankenhaus Landshut-Achdorf, Abteilung für Chirurgie-
Unfallchirurgie, Leiter: Dr. med. R. Pfaud
- 9/2004 Kinderkrankenhaus St. Marien Landshut, Abteilung für
Kinderchirurgie, Leiter: Dr. med. Fels und Dr. med. Fuchs
- 9/2005 Praxis Dr. med. E. Wöhr / Dr. med. K.H. Holzer, Praxis für
Orthopädie und Unfallchirurgie in Moosburg
- 3/2006 Orthopädisches Krankenhaus der Stadt Wien-Gersthof,
2. orthopädische Abteilung, Leiter: Prof. Dr. K. Zweymüller

München, den 27.03.2009