



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Prognostische Faktoren des Überlebens und der Rezidivwahrscheinlichkeit
von Patienten mit
Liposarkomen in einem muskuloskelettalen Tumorzentrum

Jonathan Breitenbach

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

Vorsitz: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Dr. Hans Peter Rechl
2. Prof. Dr. Rüdiger von Eisenhart-Rothe

Die Dissertation wurde am 04.11.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.10.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis 4

Tabellenverzeichnis 5

Abkürzungsverzeichnis 6

1. Einleitung 8

1.1 Definition.....	8
1.2 Epidemiologie.....	8
1.3 Ätiologie.....	9
1.4 TNM-Klassifikation und Grading	10
1.5 Subtypen	11
1.5.1 Atypischer lipomatöser Tumor/Gut differenziertes Liposarkom	13
1.5.2 Dedifferenziertes Liposarkom	15
1.5.3 Myxoides Liposarkom.....	16
1.5.4 Pleomorphes Liposarkom.....	17
1.6 Klinik	19
1.7 Diagnostik.....	19
1.8 Therapie	24
1.8.1 Therapie bei Primärtumoren	24
1.8.2 Therapie bei Rezidivbildung.....	27
1.8.3 Therapie bei Metastasen	27
1.9 Forschungsfrage.....	29

2. Material und Methoden 30

3. Ergebnisse 33

3.1 Eigenschaften des Patientenkollektivs.....	33
3.2 Eigenschaften der Liposarkome: Histologie, Malignitätsgrad, Größe, Lokalisation.....	35
3.3 Therapie: Resektionsstatus, Strahlentherapie, Chemotherapie, Komplikationen.....	42
3.4 Rezidiv-Entstehung und -Therapie.....	51
3.5 Metastasen-Entstehung und -Therapie.....	58
3.6 Gesamtüberleben und Einflussfaktoren	63
3.6.1 Überleben nach Grading.....	64
3.6.2 Überleben nach histologischem Subtyp.....	65
3.6.3 Überleben nach primärem Resektionsstatus	67
3.6.4 Überleben nach Rezidiv-Entstehung.....	70
3.6.5 Überleben nach Metastasen-Entstehung	71

3.6.6 Überleben nach Lagebeziehung und Größe des Tumors.....	73
3.6.7. Multivariate Analysen.....	75
4. Diskussion	79
5. Zusammenfassung	89
6. Literaturverzeichnis	90
7. Danksagung	97

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung.....	34
Abbildung 2: Verteilung der Subtypen.....	35
Abbildung 3: Verteilung der Malignitätsgrade.....	36
Abbildung 4: Tumorgröße und -lage.....	37
Abbildung 5: Lokalisation	40
Abbildung 6: Lokalisation nach Tumorentität	42
Abbildung 7: Resektionsstatus	43
Abbildung 8: Bestrahlung nach Tumorentität	48
Abbildung 9: Bestrahlung nach Malignitätsgrad	49
Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben der 29 Patienten mit Rezidiv	55
Abbildung 11: Zeit bis Rezidiv	56
Abbildung 12: Rezidivfreies Überleben nach Tumorentität	57
Abbildung 13: Metastasenfreies Überleben der 28 Patienten mit Metastasen	59
Abbildung 14: Gesamtüberleben.....	63
Abbildung 15: Überleben nach Malignitätsgrad	65
Abbildung 16: Überleben nach histologischem Subtyp.....	66
Abbildung 17: Überleben nach Resektionsstatus	68
Abbildung 18: Überleben nach Rezidivbildung	70
Abbildung 19: Überleben nach Metastasierung	71
Abbildung 20: Überleben nach Lagebeziehung des Primärtumors.....	73
Abbildung 21: Überleben nach Tumorgröße	74

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erhobene Parameter	32
Tabelle 2: TNM-Klassifikation (2002).....	38
Tabelle 3: TNM-Klassifikation nach Tumorentität	39
Tabelle 4: Resektionsstatus nach Subtyp	45
Tabelle 5: Resektionsstatus nach Lokalisation.....	46
Tabelle 6: Bestrahlungszeitpunkt nach Tumorentität.....	47
Tabelle 7 Chemotherapie nach Tumorentität	50
Tabelle 8 Komplikationen nach Tumorentität	51
Tabelle 9 Rezidiv-Entstehung nach Tumorentität.....	52
Tabelle 10: Rezidivrate nach Lokalisation	53
Tabelle 11: Rezidivrate nach Resektionsstatus	54
Tabelle 12: Lokalisation der Metastasen	61
Tabelle 13 Einfluss von Grading und Resektionsstatus auf Überleben.....	76
Tabelle 14 Einfluss von Grading und Rezidiv auf Überleben	77

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Atypischer lipomatöser Tumor
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DLS	Dedifferenziertes Liposarkom („dedifferentiated liposarcoma“)
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
FNCCLC	Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
Gy	Gray
JNK	c-Jun N-terminale Kinase
LK	Lymphknoten
LS	Liposarkom
M.	Musculus
M0	keine Metastasen
M1	Metastasen
Mx	Metastasierung nicht beurteilbar
MDM	Mouse double minute
MLS	Myxoides Liposarkom
MRT	Magnetresonanztomographie
N0	kein Lymphknotenbefall
N1	Lymphknotenbefall
Nx	Lymphknoten nicht beurteilbar
p	Signifikanz
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLS	Pleomorphes Liposarkom
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren

R0	Absetzungsränder des Tumors mikroskopisch frei von Tumorzellen
R1	Absetzungsränder des Tumors mikroskopisch nicht frei von Tumorzellen
R2	Zurückbleiben von makroskopischen Tumorresten in situ
Rx	Resektionsausmaß nicht beurteilbar
T1	Tumor \leq 5cm
T2	Tumor $>$ 5cm
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WDL	Gut differenziertes Liposarkom („well differentiated liposarcoma“)
WHO	World Health Organization
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
UICC	Union internationale contre le cancer

1. Einleitung

In der folgenden Arbeit sollen unterschiedliche Faktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf das Überleben und die Rezidivwahrscheinlichkeit von Patienten mit Liposarkomen analysiert werden. Im ersten Teil der Arbeit erfolgt eine Darstellung der Entität der Liposarkome und seiner verschiedenen Subtypen. Es folgt eine Beschreibung der klinischen Präsentation, sowie der möglichen diagnostischen Methoden und der möglichen Therapie. Im Anschluss wird die Forschungsfrage dieser Arbeit konkret formuliert. Im zweiten Teil werden das Patientenkollektiv sowie die angewandten Methoden der Analyse detailliert aufgeführt. Der dritte Teil umfasst die Präsentation der Ergebnisse. Zuletzt erfolgt im vierten Teil eine Diskussion der erzielten Resultate im Kontext gegenwärtiger Forschungsergebnisse.

1.1 Definition

Liposarkome gehören zur großen Entität der Weichteilsarkome. Alle malignen Tumore, nichtepithelialen Ursprungs, die sich nicht in parenchymatösen Organen, im Skelettsystem, im zentralen Nervensystem, oder dem lymphoretikulären System entwickeln, werden als Weichteilsarkome bezeichnet (Rath et al., 2002).

Liposarkome bezeichnen Weichteilsarkome, deren Zellen denen von adultem oder embryonalem Fettgewebe ähneln (Gerry et al., 2014).

1.2 Epidemiologie

Weichteilsarkome stellen eine sehr seltene Tumorentität dar. Insgesamt umfassen sie ungefähr ein Prozent aller malignen Neoplasien (C. D. Fletcher et al., 2013).

Liposarkome machen zwischen 17 und 30 Prozent aller Weichteilsarkome aus (Brennan et al., 2014; Conyers et al., 2011; C. D. Fletcher et al., 2013; Gerry et al., 2014).

Männer sind etwas häufiger als Frauen betroffen (Dalal et al., 2006). Am häufigsten tritt dieser Tumor im Alter zwischen 50 und 70 Jahren auf. Ein Liposarkom kann zwar auch im Kindesalter auftreten, ist allerdings dort eine absolute Seltenheit (Stanelle et al., 2012).

Liposarkome sind vor allem in den tiefen Weichteilen der Extremitäten lokalisiert. Die meisten Tumoren finden sich an der unteren Extremität. Hier insbesondere am

Oberschenkel. Ein kleiner Teil befindet sich retroperitoneal. Selten werden Liposarkome im Samenstrang, der Leiste, oder im Kopf-Hals-Bereich diagnostiziert (Gerry et al., 2014; Weiss et al., 2007).

1.3 Ätiologie

Die Entstehung der Liposarkome ist nicht geklärt. Es besteht die Frage, ob der Tumor seinen Ausgang in einer pluripotenten mesenchymalen Stammzelle hat, oder ob es sich um Veränderungen einer bereits differenzierten mesenchymalen Zelle handelt, aus der eine teilungsfähige Präkursorzelle entsteht (Rath et al., 2002).

Einige zytogenetische Aberrationen sind jedoch bekannt. So spielen überzählige Riesenmarker- und Ringchromosome eine bedeutende Rolle. Diese enthalten bestimmte amplifizierte Regionen. Dies führt zu einer unkontrollierten Amplifikation von Proteinen, die in den Zellzyklus und in die Zelldifferenzierung eingreifen. Ebenso entscheidend sind bestimmte Translokationen, wie die Translokation t(12;16)(q13;p11) beim myxoiden Liposarkom. Diese resultieren in der Entstehung neuer Fusionsproteine, wie dem Protein FUS-CHOP, das in die Adipogenese eingreift und dazu führt, dass unreife Adipozyten ungehemmt proliferieren, ohne sich zu differenzieren (Conyers et al., 2011; C. D. Fletcher et al., 2013).

Die einzelnen zytogenetischen Aberrationen variieren jedoch abhängig vom Subtyp, sodass diese explizit in den jeweiligen Kapiteln besprochen werden.

Der einzige bisher belegte exogene Auslöser von Liposarkomen ist die Induktion durch Radiotherapie. Es existieren jedoch nur wenige Fälle, in denen Liposarkome durch Strahlung induziert wurden (Weiss et al., 2007). Insgesamt entwickeln nur 0,1 Prozent der bestrahlten Patienten ein Weichteilsarkom, nach einer tumorfreien Zeit von fünf Jahren (Rath et al., 2002). Um eine durchgeführte Radiotherapie als Ursache für ein de novo entstandenes Liposarkom festzulegen, müssen vier Kriterien erfüllt sein. Der Tumor darf frühestens fünf Jahre nach der Radiotherapie entstanden sein. Die Diagnose muss histologisch gesichert werden und muss sich in dem zuvor bestrahlten Areal befinden. Es darf sich bei dem Tumor der primär bestrahlt wurde nicht um ein Liposarkom gehandelt haben. Abschließend muss die Bestrahlung des betroffenen Areals ausreichend dokumentiert sein (Demir et al., 2006).

Weitere Faktoren, wie die Induktion durch chemische Substanzen, Fremdkörper, oder onkogene Viren sind nicht hinreichend belegt (Rath et al., 2002).

Ein Zusammenhang mit bestimmten Erbkrankheiten gilt bisher nur für das Li-Fraumeni-Syndrom und die Neurofibromatose als gesichert. Es handelt sich jedoch lediglich um Einzelfallbeschreibungen (Schofer et al., 2009; Sui et al., 2011).

1.4 TNM-Klassifikation und Grading

Die Einteilung der Liposarkome erfolgt nach dem TNM System. Das „T“ entspricht der Tumorgöße. Es erfolgt eine weitere Unterteilung in T1 und T2 Tumoren. Alle Tumoren die einen maximalen Durchmesser aufweisen, der kleiner als fünf Zentimeter ist, werden als T1 klassifiziert. Die Liposarkome, deren maximaler Durchmesser fünf Zentimeter überschreitet, werden als T2 klassifiziert (Katenkamp, 2011).

Es folgt eine weitere Unterscheidung je nach Lage des Tumors. Liegt der Tumor oberflächlich, also epifaszial, erhält er die Zusatzbezeichnung „a“. Alle tief, also subfaszial gelegenen Tumoren erhalten die Zusatzbezeichnung „b“. Als tief gelegen gelten zudem alle Tumoren, die sich intraperitoneal, retroperitoneal, intrathorakal oder im pelvikalen Bereich befinden (Katenkamp, 2011).

Der Lymphknotenstatus des Tumors wird mit „N“ beschrieben. Existieren bei Diagnosestellung bereits Lymphknotenmetastasen, wird der nodale Status als „N1“ bezeichnet. Sind die Lymphknoten tumorfrei erfolgt die Bezeichnung „N0“. Da der Lymphknotenstatus aus Sicht des Pathologen nicht mit abschließender Sicherheit beurteilt werden kann, erfolgt häufig die Bezeichnung „Nx“. Lymphknoten finden sich im Allgemeinen bei Weichgewebssarkomen sehr selten (Katenkamp, 2011).

Zuletzt erfolgt die Beurteilung ob Fernmetastasen vorliegen oder nicht. Im Falle einer Metastasierung wird der Tumor mit „M1“ betitelt. Liegt keine Metastasierung vor erhält er die Bezeichnung „M0“. Auch hier gilt die Bezeichnung „Mx“, wenn eine Metastasierung durch den Pathologen nicht zu beurteilen ist (Katenkamp, 2011).

Zusätzlich erfolgt die Kennzeichnung bei neoadjuvant behandelten Patienten mit dem Präfix „y“. Ist die TNM-Klassifikation durch einen Pathologen durchgeführt worden, wird vor jede einzelne Kategorie ein „p“ gesetzt. Ist die Diagnose lediglich anhand klinischer Aspekte gestellt worden, so ist dies mit einem vorangestellten „c“ zu benennen. Handelt

es sich bei dem Tumor um ein Rezidiv, erfolgt die Klassifikation mit einem vorangestellten „r“ (Katenkamp, 2011).

Die Einteilung des Malignitätsgrades eines Liposarkoms erfolgt nach dem französischen FNCLCC (Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer).

Es werden dazu der Differenzierungsgrad der Tumorzellen, die Anzahl der Mitosen, sowie das Vorhandensein von Nekrosen und deren Anteil am Präparat beurteilt (Coindre et al., 1986; Trojani et al., 1984).

Jeder einzelnen Kategorie wird ein Punktwert zugeordnet, um abschließend eine Gesamtpunktzahl zu erhalten. Diese ermöglicht die Einteilung in drei Malignitätsgrade (G1, G2, G3) (Coindre et al., 1986; Trojani et al., 1984).

Durch die Festlegung des Malignitätsgrades kann eine Prognose bezüglich des Metastasierungsverhaltens, der Lokalrezidivrate und der Mortalität gestellt werden (Trojani et al., 1984).

Im Jahr 2016 veröffentlichten sowohl die UICC, als auch das American Joint Committee on Cancer (AJCC) eine aktualisierte Klassifikation. In Bezug auf Weichteiltumore legen beide einen erhöhten Wert auf die Lokalisation des Primärtumors und die Tumorgöße. So werden bei der UICC-Klassifikation Tumoren an den Extremitäten und des oberflächlichen Stamms differenziert von Tumoren des Retroperitoneums betrachtet. In Bezug auf die Tumorgöße werden vier Gruppen gebildet: $\leq 5\text{cm}$, $> 5\text{cm}$ und $\leq 10\text{cm}$, $> 10\text{cm}$ und $\leq 15\text{cm}$ oder $> 15\text{cm}$ (Brierley et al.; Callegaro et al., 2017).

Das AJCC unterscheidet Weichteiltumoren der Extremitäten und des Stamms, des Retroperitoneums, Kopf und Hals, abdominalen und thorakalen Organen. Die Tumorgöße wird ebenfalls in vier Kategorien eingeteilt (Callegaro et al., 2017; Edge et al.).

Zudem wird in Zukunft den einzelnen Subtypen eine größere Bedeutung bei der Stadien-Einteilung beigemessen (Callegaro et al., 2017).

Die in dieser Arbeit abgebildeten Daten verwenden noch die zum Zeitpunkt der Datenerhebung gültigen Einteilungen.

1.5 Subtypen

Die World Health Organization (WHO) unterteilt Liposarkome in vier Subtypen. Diese unterscheiden sich sowohl in ihren zytogenetischen Aberrationen, ihrem

Differenzierungsgrad, als auch ihrem Verhalten. Vor allem in Hinblick auf die Metastasierungstendenz sind deutliche Unterschiede festzustellen. Eine exakte Diagnose des Subtyps ist deshalb beim Liposarkom von erheblicher Bedeutung (Weiss et al., 2007).

Die WHO unterscheidet zwischen atypischen lipomatösen Tumoren/gut differenzierten Liposarkomen (ALT/WDL), dedifferenzierten Liposarkomen (DDL), myxoiden Liposarkomen (MLS) und pleomorphen Liposarkomen (PLS). Bis zur Herausgabe der neuen Klassifikation von Weichgewebstumoren durch die WHO im Jahr 2013, existierte das Liposarkom vom Mischtyp, bei dem der Tumor nicht eindeutig einem der vorangegangenen Typen zugeordnet werden kann. Diese Kategorie existiert seit 2013 nicht mehr. Derartige Tumoren werden nun den dedifferenzierten Liposarkomen zugeordnet (C. D. Fletcher et al., 2013; C. D. M. Fletcher et al., 2002).

Weiss und Goldblum halten eine Unterteilung in lediglich drei Kategorien für sinnvoller, da das entdifferenzierte Liposarkom pathogenetisch eng mit dem atypischen lipomatösen Tumor/gut differenzierten Liposarkom verwandt ist (Weiss et al., 2007).

In dieser Arbeit werden die, von der WHO festgelegten, vier Subtypen charakterisiert.

1.5.1 Atypischer lipomatöser Tumor/Gut differenziertes Liposarkom

Der atypische lipomatöse Tumor (ALT) bzw. das gut differenzierte Liposarkom (WDL) wird als intermediärer, lokal aggressiver Tumor bezeichnet, der nur eine sehr geringe Metastasierungstendenz aufweist (Conyers et al., 2011).

Die Namensgebung orientiert sich an der Lokalisation des Tumors. Tumoren, die retroperitoneal liegen, werden aufgrund häufiger Inoperabilität als gut differenziertes Liposarkom beschrieben, um dem potenziell fatalen Krankheitsverlauf Rechnung zu tragen. Alle anders gelegenen Tumoren werden als atypischer lipomatöser Tumor klassifiziert (Katenkamp, 2011).

Es handelt sich bei dem ALT, mit 40-50 Prozent aller Liposarkome um den häufigsten Subtyp. Männer und Frauen sind ungefähr zu gleichen Teilen betroffen. Vor allem bei Patienten des mittleren Lebensalters, besonders im sechsten Lebensjahrzent, wird ein ALT diagnostiziert. Bei Kindern tritt er äußerst selten auf (C. D. Fletcher et al., 2013; Stanelle et al., 2012). Laut Weiss und Goldblum liegt der ALT zu 75 Prozent in der unteren Extremität und zu 20% im Retroperitoneum. Die verbleibenden Fälle befinden sich unter anderem in der Leistenregion, oder dem Samenstrang (Weiss et al., 2007).

Die Rate der Lokalrezidive ist stark abhängig von der Lokalisation des Tumors. Weiss und Goldblum beschreiben eine Rezidivrate von 91% bei retroperitoneal gelegenen ALT (Weiss et al., 2007). Coindre spricht von einer nahezu 100 prozentigen Rezidivrate bei derartigen ALT (Coindre et al., 2010). Liegt der Tumor im Bereich der Extremitäten, liegt die Rezidivrate laut Weiss und Goldblum bei 43 Prozent (Weiss et al., 2007).

Laut Katenkamp und Coindre besitzen ALT/WDL kein Metastasierungspotenzial (Coindre et al., 2010; Katenkamp, 2011). Es existieren jedoch Einzelfallberichte, die eine Metastasierung auch bei derartigen Tumoren beschreiben (Mystakidou et al., 2011). Es bleibt jedoch die Frage, ob sich in den beschriebenen Fällen nicht doch um ALT/WDL handelte, die bereits einen dedifferenzierten Anteil aufwiesen (Coindre et al., 2010).

In einem Teil der Fälle kommt es zu einer Dedifferenzierung der ALT. Coindre et al. sprechen von über 20 Prozent bei retroperitonealer Lage und weniger als fünf Prozent bei ALT der Extremitäten (Coindre et al., 2010). Bei Kooby et al. dedifferenzierten drei Prozent der ALT der Extremitäten (Kooby et al., 2004). Bei Fletcher et al. ist von einer Dedifferenzierungsrate von über 20 Prozent bei retroperitonealer Lage und unter zwei Prozent bei ALT der Extremitäten die Rede (C. D. Fletcher et al., 2013).

In der Studie von Dalal et al., aus dem Memorial Sloane Kettering Cancer Center in New York und der Cleveland Clinic, mit dem bisher größten Patientenkollektiv von 801 Liposarkompatienten, davon 157 mit einem ALT/WDL, betrug die Überlebensrate 93 Prozent für eine Zeit von fünf Jahren und 78 Prozent für zwölf Jahre. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass für den Zeitraum von zwölf Jahren lediglich 37 Patienten analysiert wurden (Dalal et al., 2006).

Innerhalb der Gruppe der ALT existiert zudem eine weitere Unterteilung in vier Haupttypen, die sich in histopathologischen Gesichtspunkten unterscheiden. Die WHO nennt hier das adipozytäre („lipoma-like“) Liposarkom, das sklerosierende Liposarkom, das inflammatorische Liposarkom und das spindelzellige Liposarkom (C. D. Fletcher et al., 2013).

Da diese Unterteilung jedoch keinen prognostischen Stellenwert hat, wird auf eine genauere Beschreibung dieser vier Haupttypen verzichtet (Weiss et al., 2007).

Zytogenetisch ist das ALT vor allem durch überzählige Riesenmarkerchromosome und Ringchromosome gekennzeichnet. Diese enthalten zum großen Teil amplifizierte Sequenzen, die vom Chromosom 12q13-15 stammen (C. D. Fletcher et al., 2013). Zusätzlich können auch weitere Regionen amplifiziert sein, wie zum Beispiel 12q22 oder 1q23. Die genaue Bedeutung dieser Amplifikationen ist jedoch noch nicht geklärt (Coindre et al., 1986).

Das alleinige Vorhandensein von Ringchromosomen erlaubt noch nicht die Diagnose eines ALT. Ringchromosomen können beispielsweise auch in Lipomen vorkommen (Rubin et al., 1997).

Folge der beschriebenen Amplifikationen sind die konstante Expression von MDM2, einer Ubiquitin-Ligase, die p53 abbaut und somit einen wichtigen Kontrollmechanismus des Zellzyklus ausschaltet (Conyers et al., 2011). Zusätzlich wird das Gen CDK4 konstant amplifiziert. Dieses Gen kodiert für eine Zyklin-abhängige Kinase CDK 4, die im Zellzyklus den Übergang von der G1-Phase in die S-Phase ermöglicht. Zellen mit einer derartigen Amplifikation haben laut Conyers et al. einen Selektionsvorteil (Conyers et al., 2011). Dies erlaubt die Abgrenzung zu gutartigen Fettgewebstumoren mittels Immunfärbung (Binh et al., 2005).

1.5.2 Dedifferenziertes Liposarkom

Der Begriff „Dedifferenziertes Liposarkom“ wurde 1979 von Evans et al. eingeführt (Evans, 1979). Die Ansicht, dass DLS immer aus ALT/WDL entstehen konnte widerlegt werden (Henricks et al., 1997).

Ungefähr zehn Prozent aller ALT/WDL dedifferenzieren im Lauf der Zeit. Neunzig Prozent der DLS stellen eine Erstdiagnose dar, zehn Prozent finden sich in Rezidiven. Entscheidend für die Dedifferenzierung von ALT/WDL ist vor allem die Lage des Tumors. Dies wird darauf zurückgeführt, dass tief gelegene ALT/WDL später diagnostiziert werden und somit die Möglichkeit einer Dedifferenzierung größer ist (C. D. Fletcher et al., 2013).

Betroffen sind Männer und Frauen gleichermaßen, vor allem zwischen dem fünfzigsten und siebzigsten Lebensjahr (Weiss et al., 2007). Im Kindesalter ist das DLS eine Rarität (Okamoto et al., 2010). Laut Weiss und Goldblum ist der Tumor zu 75 Prozent im Retroperitoneum lokalisiert (Weiss et al., 2007). Die restlichen Fälle verteilen sich auf die Extremitäten, den Samenstrang und nicht retroperitoneale intraabdominelle Tumoren (Coindre et al., 2010).

Die Rezidivrate liegt zwischen 40 und 60 Prozent. Wobei fast alle retroperitoneal gelegenen Tumoren rezidivieren (Coindre et al., 2010; Henricks et al., 1997; McCormick et al., 1994).

Die Metastasierungsrate liegt zwischen 15 und 20 Prozent (Henricks et al., 1997; McCormick et al., 1994). Weiss und Goldblum vermuten den Grund einer derartigen Rate darin, dass viele der Patienten an ihrem Lokalbefund versterben, bevor sich Metastasen ausbilden können (Weiss et al., 2007).

In der von Dalal et al. durchgeführten Studie lag die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 44 Prozent. Die Zwölf-Jahres-Überlebensrate betrug 38 Prozent. (Dalal et al., 2006).

Aus histopathologischen Aspekten ist das DLS in nahezu allen Fällen als hochgradig (G3) einzustufen. Im Vergleich zu hochgradigen pleomorphen Sarkomen ist das DLS jedoch weniger aggressiv (C. D. Fletcher et al., 2013).

Zytogenetisch ist das DLS, wie bereits erwähnt, eng mit dem ALT/WDL verwandt. Es wird vermutet, dass der JNK-pathway für die Dedifferenzierung bedeutend ist (Conyers et al., 2011). Chibon et al. entdeckten 2002, dass Teile des JNK-pathway (c-jun, ASK1) nur in DLS amplifiziert sind, nicht aber in gut differenzierten (Chibon et al., 2002). Der

JNK-pathway mündet in der Deaktivierung von PPAR γ , das für die Differenzierung der Adipozyten von Bedeutung ist (Conyers et al., 2011).

1.5.3 Myxoides Liposarkom

Das myxoide Liposarkom (MLS) ist mit 20-50% aller Liposarkome der zweithäufigste Subtyp (C. D. Fletcher et al., 2013; Weiss et al., 2007). Männer und Frauen sind zu gleichen Teilen betroffen. Es besteht eine erhöhte Inzidenz im vierten und fünften Lebensjahrzent (C. D. Fletcher et al., 2013). Im Kindesalter stellt das MLS die häufigste Untergruppe der Liposarkome dar (Huh et al., 2011; Stanelle et al., 2012).

Ungefähr 75 Prozent aller MLS finden sich in der unteren Extremität. Hier sind vor allem die tiefen Weichteile des Oberschenkels betroffen. Die verbleibenden Fälle finden sich in der oberen Extremität, selten auch retroperitoneal (Weiss et al., 2007).

Hoffman et al. beschreiben die Lokalrezidivrate mit 14 Prozent (Hoffman et al., 2013). Moreau et al. berichten von einer Lokalrezidivrate von sieben Prozent, bei insgesamt 418 Patienten (Moreau et al., 2012). Etwa ein Drittel aller Patienten entwickelt im weiteren Verlauf Fernmetastasen (C. D. Fletcher et al., 2013; Hoffman et al., 2013). Hier unterscheidet sich das myxoide Liposarkom von den weiteren Subtypen, da es bevorzugt Metastasen in anderem Weichteilgewebe bildet, wie den retroperitonealen Weichteilen, der gegenüberliegenden Extremität, oder der Axilla (C. D. Fletcher et al., 2013).

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beziehungsweise die Zwölf-Jahres-Überlebensrate wird bei Dalal et al. mit 92 Prozent und 86 Prozent angegeben (Dalal et al., 2006). Dies deckt sich mit Hoffman et al., die eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 93 Prozent und eine Zehn-Jahres-Überlebensrate von 87 Prozent beschreiben (Hoffman et al., 2013).

Eine Abgrenzung der myxoiden Liposarkome von rundzelligen Liposarkomen wird von der WHO nicht mehr explizit vorgenommen. Jedoch ist es aus prognostischen Gründen wichtig, den Anteil der rundzelligen Areale eines Liposarkoms zu bestimmen. Kilpatrick et al. schlagen ein System vor, dass drei Gruppen beinhaltet. Myxoide Liposarkome mit einem Anteil rundzelliger Areale kleiner fünf Prozent, größer oder gleich fünf Prozent, sowie größer oder gleich 25 Prozent (Kilpatrick et al., 1996). Das Metastasierungspotential myxoider Liposarkome unterscheidet sich je nach Anteil

rundzelliger Areale. Kilpatrick et al. beschreiben, analog zu den oben genannten drei Gruppen, eine Metastasierungsrate von 23, 35 und 58 Prozent (Kilpatrick et al., 1996). Kennzeichnend für das myxoide Liposarkom ist die Translokation t(12;16)(q13;p11). Laut der WHO lässt sich diese Translokation in über 90 Prozent aller myxoiden Liposarkome nachweisen (C. D. Fletcher et al., 2013). Conyers et al. sprechen sogar von über 95 Prozent aller myxoiden Liposarkome (Conyers et al., 2011). Diese Translokation führt zur Bildung eines neuen Fusionsproteins FUS-CHOP (Rabbitts et al., 1993). Das Vorkommen von FUS-CHOP hat keinen Einfluss auf den weiteren klinischen Verlauf, spielt aber eine Rolle in der Adipogenese. Diese wird durch FUS-CHOP inhibiert und führt somit zu einer unkontrollierten Proliferation unreifer Adipozyten, ohne dass sich diese weiter differenzieren (Conyers et al., 2011). Selten wird auch eine Translokation t(12;22)(q13;q12) beobachtet, deren Resultat eine Fusion der Gene CHOP mit EWS ist (Dal Cin et al., 1997; Panagopoulos et al., 1996). Prognostisch bedeutsam sind das Ausmaß von Nekrosen, die Überexpression von p53, sowie ein rundzelliger Anteil größer oder gleich fünf Prozent. Diese Faktoren sind mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet (Antonescu et al., 2001; Haniball et al., 2011).

1.5.4 Pleomorphes Liposarkom

Das pleomorphe Liposarkom bildet mit fünf bis acht Prozent die kleinste Untergruppe der Liposarkome (Dalal et al., 2006; C. D. Fletcher et al., 2013). Es ist vor allem durch ein sehr ungeordnetes Wachstumsmuster und einen ausgeprägten zellulären Polymorphismus gekennzeichnet (Weiss et al., 2007).

Aus histologischen Gesichtspunkten existieren zwei verschiedene Ausprägungsformen: Die erste ähnelt einem malignen fibrozytären Histiocytom, oder einem Rhabdomyosarkom, die zweite eher einem Karzinom, oder einem Melanom (Weiss et al., 2007).

Betroffen sind vor allem Patienten, die das fünfzigste Lebensjahr überschritten haben (C. D. Fletcher et al., 2013). Das PLS kann auch im Kindesalter vorkommen, stellt dort nach Stanelle et al. mit ungefähr 15 Prozent aller Liposarkome im Kindes- und Jugendalter allerdings eher eine Seltenheit dar (Stanelle et al., 2012).

Eine Geschlechterbevorzugung wurde bis dato nicht beobachtet (C. D. Fletcher et al., 2013).

Zwei Drittel aller Fälle betreffen die Extremitäten, wobei die untere Extremität etwa die Hälfte aller Fälle ausmacht. Fünfzehn Prozent finden sich am Stamm. Die übrigen PLS verteilen sich, nahezu zu gleichen Teilen, auf das Retroperitoneum, den Kopf-Hals-Bereich, das Abdomen und das Becken, sowie den Samenstrang (Gebhard et al., 2002; Hornick et al., 2004).

Die Rezidivrate beträgt zwischen 30 und 45 Prozent. Eine Metastasierung findet in etwa 30 bis 50 Prozent aller Fälle statt (C. D. Fletcher et al., 2013; Gebhard et al., 2002; Hornick et al., 2004).

Bei Dalal et al. lagen die Fünf-Jahres-Überlebensrate und die Zwölf-Jahres-Überlebensrate bei 59 Prozent und 53 Prozent (Dalal et al., 2006). Die Studie von Gebhard et al. zeigte eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 57 Prozent (Gebhard et al., 2002). Hornick et al. berichten von einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 63 Prozent (Hornick et al., 2004).

Zytogenetisch liegen bislang sehr wenige Information vor, da der Karyotyp von nur wenigen Tumoren vorliegt (Mertens et al., 1998; Sreekantiah et al., 1992).

1.6 Klinik

Klinisch imponiert das Liposarkom häufig als schmerzlose Schwellung, ohne jegliche Begleitsymptomatik. Retroperitoneal gelegene Tumoren werden oftmals nur durch Zufall diagnostiziert. Diese Tumoren können bis zu Diagnosestellung eine beträchtliche Größe von über 20 Zentimetern annehmen. B-Symptomatik wird nahezu nie beobachtet und deutet bei Auftreten auf ein weit fortgeschrittenes Stadium hin (C. D. Fletcher et al., 2013).

Das Liposarkom an sich verursacht keine Schmerzen. Wenn es dennoch zu Schmerzen kommt, ist das vermutlich auf die Verdrängung oder Infiltration von nervalen Strukturen zurückzuführen. Dies spricht ebenfalls für ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium (Rath et al., 2002).

Die Patienten geben nur sehr selten andere Allgemeinsymptome wie Inappetenz oder eine Abnahme der Leistungsfähigkeit an (Rath et al., 2002).

In einigen Fällen geben Patienten ein vermeintlich ursächliches Trauma für die beobachtete Schwellung an. Da in der Regel keine Allgemeinsymptome auftreten, scheint dies der Befriedigung eines Kausalitätsbedürfnisses zu dienen. In derartigen Fällen kommt es nicht selten zur irrtümlichen Diagnose eines Hämatoms (Hoos et al., 2000; Rath et al., 2002).

1.7 Diagnostik

Um ein Liposarkom eindeutig diagnostizieren zu können, ist eine histopathologische Untersuchung unerlässlich. Die Indikation zur bioptischen Sicherung des Tumors sollte jedoch erst am Ende der diagnostischen Kette stehen.

Zunächst ist anamnestisch das Wachstumsmuster des Tumors zu klären. So ist die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors zu erfragen. Ein schnell wachsender Tumor deutet auf eine höhergradige Läsion hin. Langsames Wachstum findet sich eher bei benignen Läsionen. Zudem ist stets die Frage nach eventueller B-Symptomatik zu stellen, sowie sonstige Beschwerden wie Schmerzen oder eine Leistungsminderung zu erfragen (Windhager et al., 2007).

In der klinischen Untersuchung ist eine möglichst genaue Größenangabe des Tumors mittels Palpation zu erstellen. Bei der Dokumentierung sollte eine Größenangabe in Zentimetern erfolgen. Die Angabe von Vergleichsgrößen, wie beispielsweise

tennisballgroß, oder ähnliche Beschreibungen sind zu vermeiden. Die regionalen Lymphknotenstationen sind in der klinischen Untersuchung stets mitzubeurteilen. Zudem kann die Verschieblichkeit des Tumors gegenüber dem umliegenden Gewebe beurteilt werden (Windhager et al., 2007).

In der Folge sollte die Diagnostik durch die Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) ergänzt werden. Die MRT stellt unter den bildgebenden Verfahren im Rahmen der Diagnostik von Weichteiltumoren den Goldstandard dar. Durch die MRT lassen sich die Ausmaße des Tumors, seine genaue Lokalisation, sowie seine Beziehung zu umliegenden Strukturen, wie Muskulatur, Nerven, Gefäßen, Faszien und Knochen am besten beurteilen. Außerdem kann das Ausmaß von Einblutungen, Nekrosen, zystischen oder myxoiden Veränderungen, oder einem eventuellen perifokalen Ödem eingeschätzt werden (Windhager et al., 2007).

Die MRT kann zudem zur Durchführung der Biopsie, zur Planung der Operation, oder zur Quantifizierung eines Ansprechens auf Radio- oder Chemotherapie genutzt werden (C. D. Fletcher et al., 2013).

Gut differenzierte Liposarkome fallen häufig durch ein hyperintenses T1-Signal auf. Myxoide Liposarkome zeichnen sich hingegen durch ein gemischt hyper- und hypointenses Signal in der T1-Wichtung aus (C. D. Fletcher et al., 2013).

Eine MR-tomographisch gute Abgrenzbarkeit von umliegendem Gewebe sollte nicht zur Dignitätsbeurteilung verwendet werden, da Liposarkome durch eine Pseudokapsel oftmals wie benigne Läsionen imponieren (Windhager et al., 2007).

Die MRT sollte stets mit Kontrastmittelgabe kombiniert werden, um die Durchblutungssituation des Tumors korrekt einzuschätzen (Windhager et al., 2007).

Eine Computertomographie (CT) sollte stets bei Weichteiltumoren des Thorax oder Abdomens angefertigt werden. Die Qualität einer MRT würde durch Luft-, oder Gewebeüberlagerungen, sowie durch Bewegungsartefakte kompromittiert werden. Bei bereits gesicherter Diagnose eines Liposarkoms ist eine CT im Rahmen des Stagings zum Ausschluss von Lungenmetastasen unerlässlich (C. D. Fletcher et al., 2013).

Eine Positronenemissionstomographie kombiniert mit einer CT (PET-CT), oder MRT (PET-MRT) kann zur Beurteilung der biologischen Aktivität eines Weichteiltumors eingesetzt werden. Zudem kann es dabei helfen, benigne von malignen Läsionen zu unterscheiden oder Lokalrezidive zu detektieren (C. D. Fletcher et al., 2013). Eine

abschließende Beurteilung der Wertigkeit der PET-CT und PET-MRT-Diagnostik ist derzeit jedoch noch Gegenstand laufender klinischer Studien.

Die Labordiagnostik hat im Rahmen der Diagnosestellung von Liposarkomen nur einen geringen Stellenwert. Erhöhte Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-, oder Angiopoietin-2 Spiegel stehen in direktem Zusammenhang mit der Tumorgröße von Weichteilsarkomen. Eine routinemäßige Bestimmung dieser Parameter findet im klinischen Alltag derzeit allerdings nicht statt (Windhager et al., 2007).

Wie bereits erwähnt, ist zur Sicherung der Diagnose Liposarkom eine histologische Beurteilung durch den Pathologen unerlässlich. Zudem ist sie notwendig, um den Malignitätsgrad und den exakten Subtyp des Liposarkoms zu bestimmen. Je nach histopathologischem Befund kann dann ein genauer Therapieplan mit eventueller neoadjuvanter Therapie aufgestellt werden (C. D. Fletcher et al., 2013).

Zur Gewinnung einer Biopsie gibt es verschiedene Verfahren, deren Bedeutung für die Diagnose eines Liposarkoms im Anschluss kurz erläutert werden soll.

Grundsätzlich lassen sich offene von geschlossenen Verfahren unterscheiden. Die einzelnen Biopsieformen sollen im Anschluss hinsichtlich ihrer Bedeutung bei Liposarkomen beurteilt werden.

Zu den geschlossenen Verfahren zählt man die Feinnadelaspiration, oder die Entnahme eines Stanzzylinders. Eine Feinnadelbiopsie, oder die Entnahme eines Stanzzylinders sollte nur in speziellen Zentren durchgeführt werden, die durch große Fallzahlen eine ausreichende Expertise erlangt haben. Der Nachteil einer geschlossenen Biopsie liegt in der geringen Menge Material, die gewonnen werden kann. Es besteht dadurch eine größere Wahrscheinlichkeit einen nicht-repräsentativen Teil der Läsion zu beurteilen, was eine erneute Biopsie erforderlich machen würde (C. D. Fletcher et al., 2013). Innerhalb der geschlossenen Verfahren hat sich die Stanzbiopsie als etwas akkurater im Bezug auf die Genauigkeit der Diagnose herausgestellt (Layfield et al., 2014). Yang et al. sprechen beispielsweise bei der Beurteilung der Dignität einer Läsion von einer Genauigkeitsrate von 88 Prozent bei einer Feinnadelbiopsie gegenüber 93 Prozent bei einer Stanzbiopsie (Y. J. Yang et al., 2004). Kasraeian et al. berichten mit einer Genauigkeitsrate von 80,7 Prozent und 75,4 Prozent ebenfalls von einer Überlegenheit der Stanzbiopsie gegenüber der Feinnadelaspiration (Kasraeian et al., 2010).

Besondere Bedeutung kommt den geschlossenen Verfahren jedoch bei tief liegenden Läsionen zu, die einem operativen Verfahren nur schwer zugänglich sind. Eine exakte Planung des Vorgehens unter radiologischer Kontrolle ist dabei unabdingbar (C. D. Fletcher et al., 2013).

Hinsichtlich der Genauigkeit der Diagnose stellen die offenen, operativen Verfahren den Goldstandard dar. Kasraeian et al. erzielten in ihrer Studie eine Rate von 100 Prozent im Sinne der Genauigkeit der Diagnose bezogen auf Dignität, Entität der Läsion und Auswirkungen einer neoadjuvanten Therapie (Kasraeian et al., 2010).

Laut der WHO ist eine Exzisionsbiopsie, bei der der Tumor in toto entfernt wird, nur bei Läsionen durchzuführen, die kleiner als zwei Zentimeter und oberflächlich gelegen sind. Grund dafür ist, dass eine eventuelle Nachresektion einen deutlich größeren Umfang einnehmen würde, da das gesamte ehemalige Operationsgebiet als kontaminiert anzusehen ist (C. D. Fletcher et al., 2013).

Leithner et al. beschreiben, dass bei Läsionen unter drei Zentimetern, die oberflächlich gelegen sind oder aufgrund der Bildgebung als benigne eingestuft werden können, eine Exzisionsbiopsie durchgeführt werden kann (Leithner et al., 2007).

Bei einem subfaszial gelegenen lipomatösen Tumor und differentialdiagnostisch hochgradigem Verdacht auf einen ALT kann ebenfalls eine primäre marginale Resektion indiziert werden (Hardes et al., 2014).

Ist ein operativer Zugang möglich, ist demnach in den meisten Fällen eine Inzisionsbiopsie durchzuführen, bei der in einem offen-chirurgischen Verfahren eine Probe aus dem Tumor entnommen wird. Der Vorteil besteht hier im größeren Umfang des gewonnenen Materials. Eine Beeinträchtigung des umliegenden Gewebes ist dabei tunlichst zu vermeiden (C. D. Fletcher et al., 2013).

Für alle Arten der Biopsie gilt gleichermaßen, dass der Zugangsweg stets so zu wählen ist, dass er im Rahmen des Zugangs bei der definitiven Resektion des Tumors ohne Probleme mitreseziert werden kann (Windhager et al., 2007).

Die Indikationsstellung einer offenen oder geschlossenen Biopsie sollte stets in einem Sarkomzentrum erfolgen.

Nachdem ein Liposarkom im Rahmen der histopathologischen Untersuchung diagnostiziert worden ist, folgt das Staging um eine eventuell bereits stattgefundene Metastasierung zu entdecken.

Für ein korrektes Staging sind eine Computertomographie des Abdomens und des Thorax oder gegebenenfalls eine PET-Untersuchung durchzuführen. Bei der Diagnose eines myxoiden Liposarkoms (insbesondere bei Nachweis eines relevanten rundzelligen Anteils) wird zum Ausschluss weiterer Tumormanifestationen die Durchführung einer Ganzkörper-MRT Bildgebung empfohlen. Alternativ zur computertomographischen Untersuchung des Abdomens kann auch eine Sonographie des Abdomens erfolgen (Windhager et al., 2007).

1.8 Therapie

Im Rahmen der Therapie sind die chirurgische Therapie, die Radiotherapie und die Chemotherapie zu unterscheiden. Zudem muss bei der Wahl der Therapie beachtet werden, in welchem Stadium sich das Liposarkom befindet und ob es sich bei dem Befund um einen Primärtumor bzw. einen Rezidivtumor handelt oder ob Fernmetastasen vorliegen.

Je nach Ausgangslage ist ein entsprechend auf den Patienten ausgelegtes Therapieregime zu wählen. Die Therapie eines Liposarkoms sollte, wie die Therapie eines Weichteilsarkoms im Allgemeinen, in einem spezialisierten Zentrum erfolgen.

1.8.1 Therapie bei Primärtumoren

Bei primär diagnostizierten Liposarkomen ist vor allem die vollständige chirurgische Resektion entscheidend für die weitere Prognose. Je nach Stadium der Erkrankung oder erzielten Resektionsgrenzen kann eine zusätzliche Radio- oder Chemotherapie zum Einsatz kommen (Brennan, 2005).

Oberstes Ziel bei der chirurgischen Therapie ist die vollständige Resektion des Tumors unter Mitnahme seiner Tumorpseudokapsel. Diese Tumorpseudokapsel stellt nicht die eigentliche Begrenzung des Tumors dar, sondern lediglich die Begrenzung des aktiven Wachstums. Über diese Pseudokapsel hinaus können bis zu 65 % vitale Tumorzellen nachgewiesen werden (Schütte et al., 2011). Abhängig vom Grading wird eine marginale oder weite Tumorsektion angestrebt.

Im Rahmen der histopathologischen Untersuchung kann das Ausmaß der Resektion in vier Grade eingeteilt werden. Sind die Absetzungsränder des Tumors mikroskopisch frei von residualem Tumorgewebe, so bezeichnet man dies als „R0“. Finden sich mikroskopisch jedoch noch Tumorzellen, die bis an die Absetzungsränder heranreichen, wird der Resektionsstatus als „R1“ klassifiziert. Sind bereits in situ makroskopisch Tumorreste zurückgeblieben, so ist der Resektionsstatus „R2“. Ist das Ausmaß der Tumorentfernung durch den Pathologen nicht ausreichend beurteilbar, wird die Bezeichnung „Rx“ verwendet (Katenkamp, 2011).

Der Umfang der chirurgischen Therapie richtet sich nach der Lokalisation, der Größe, dem Bezug zu umliegenden Strukturen, der Tiefe der Lokalisation und dem Grading.

Bei fünf Prozent aller Patienten mit Weichteilsarkomen lässt sich ein ausreichender Sicherheitsabstand nur durch eine Amputation bewerkstelligen. In derartigen Fällen muss natürlich stets die spätere Lebensqualität gegen die Verbesserung der Prognose durch die Amputation abgewogen werden (Cormier et al., 2004).

Eine Indikation für eine Amputation kann beispielsweise die Infiltration von großen Nervensträngen, wie zum Beispiel des Nervus ischiadicus sein. Die Infiltration von Gefäßen stellt per se keine Indikation zur Amputation dar, da es in einem solchen Fall einige Möglichkeiten zur Rekonstruktion der Gefäße gibt. So können vor allem im Bereich der Extremitäten autologe Venen-Interponate verwendet werden (Schütte et al., 2011). Beim Vorliegen einer Gefäß- oder Nerveninfiltration muss eine individualisierte Therapieentscheidung unter Einbeziehung des Patienten nach sorgfältiger Aufklärung über die Risiken, die Einschränkungen der onkologischen Resektabilität und Gesamtprognose erfolgen.

Eine Amputation verringert das Gesamtüberleben im Vergleich zur extremitätenerhaltenden Chirurgie nicht (Brennan, 2013).

Bei subkutan oder intramuskulär gelegenen Tumoren, die eine Größe von fünf Zentimetern nicht überschreiten, beziehungsweise bei allen Liposarkomen mit einem niedrigen Malignitätsgrad, die mit einem Sicherheitsabstand von einem bis zwei Zentimeter reseziert werden können, reicht die alleinige chirurgische Therapie aus (C. D. Fletcher et al., 2013).

Ist eine R0-Resektion nicht möglich, sollte abhängig vom Grading bzw. histopathologischen Subtyp eine adjuvante Radiotherapie der betroffenen Region im Anschluss an die Operation erfolgen (C. D. Fletcher et al., 2013). Dies ist allerdings nur bei entsprechender Lokalisation des Tumors möglich. Vor allem bei Liposarkomen der Extremitäten kann durch eine Radiotherapie die Rezidivrate gesenkt werden (J. C. Yang et al., 1998). Retroperitoneal gelegene Tumoren würden laut Brennan vermutlich ebenso von einer Strahlentherapie profitieren, allerdings ist das zu bestrahlende Feld häufig sehr groß und das umliegende Gewebe würde zu stark geschädigt werden (Brennan, 2005). Aus diesem Grunde wird, wenn möglich, eine neoadjuvante Strahlentherapie angestrebt. Eine individuelle Beurteilung der Befunde im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz eines Sarkomzentrums ist stets indiziert.

Eine postoperative Strahlentherapie sollte innerhalb von sechs Wochen nach der Operation durchgeführt werden (Schütte et al., 2011).

Die Indikation für eine präoperative Strahlentherapie ist laut der Weichteilsarkom-Leitlinie von 2011, bei einem aller Voraussicht nach primär nicht R0-resektablen Primärtumor gegeben. Ist der Tumor bereits weit fortgeschritten, kann hier auch die zusätzliche Durchführung einer Chemotherapie erwogen werden. Liegt der Tumor an der unteren Extremität, ist eine präoperative Radiotherapie mit einer erhöhten Rate an Wundheilungsstörungen verbunden. Bezüglich der Lokalrezidivrate und dem progressionsfreien Überleben, sind prä- und postoperative Strahlentherapie als gleichwertig zu betrachten (Schütte et al., 2011).

Eine Ausnahme bilden die atypischen lipomatösen Tumoren/gut differenzierten Liposarkome. Aufgrund der ohnehin geringen Rezidivrate kann hier auch bei einer R1-Resektion von einer adjuvanten Strahlentherapie abgesehen werden (Kooby et al., 2004).

Wurde ein high-grade Liposarkom, zum Beispiel unter Annahme eines benignen Befundes, lediglich marginal reseziert, ist eine weite Nachresektion durchzuführen, um die Prognose des Patienten zu verbessern. Ohne Nachresektion liegt die Lokalrezidivrate, für alle Weichteilsarkome, zwischen 40 und 75 Prozent (Cahlon et al., 2008). Im Falle einer Nachresektion, nach primär marginaler Resektion des Tumors, konnte eine signifikant erhöhte Lokalrezidivrate gegenüber Tumoren, die primär weit reseziert wurden, nachgewiesen werden. Auf das Gesamtüberleben hat dieses Vorgehen jedoch keine Auswirkungen (Schütte et al., 2011).

Eine besondere Untergruppe stellen die retroperitoneal gelegenen Liposarkome dar. Diese Tumoren werden aufgrund ihrer Lage später diagnostiziert, da sie meistens erst spät zu Beschwerden führen. Grundsätzlich ist auch bei retroperitonealen Liposarkomen eine R0-Resektion anzustreben. Allerdings ist dies oftmals nur durch die Resektion beziehungsweise partielle Resektion mehrerer Organe zu bewerkstelligen. Insgesamt liegt bei retroperitonealen Liposarkomen die Rate an R1-Resektion höher als bei anders gelegenen Liposarkomen (Schütte et al., 2011).

Für retroperitoneal gelegene Liposarkome kann die Indikation einer intraoperativen Strahlentherapie gestellt werden, da es sich hierbei um eine kleinvolumige Art der

Bestrahlung handelt und so umliegende Organe besser geschützt werden können (Schütte et al., 2011).

1.8.2 Therapie bei Rezidivbildung

Grundsätzlich existieren für den Fall einer Rezidiventstehung keine genauen Algorithmen. Es ist stets eine individualisierte, meist multimodale Therapie anzuwenden, die unter anderem die Art, Größe und Lokalisation des Tumors berücksichtigt. Zudem muss stets die Vorbehandlung des Patienten mit in Betracht gezogen werden. Der einzige kurative Ansatz besteht auch hier in der vollständigen chirurgischen Resektion des Tumors. Im Falle einer palliativen Situation ist selbstverständlich die Therapiestrategie anzupassen und die Lebensqualität des Patienten in den Vordergrund zu stellen.

Im Falle des Auftretens eines Rezidivs spielt die komplette chirurgische Resektion ebenfalls die Hauptrolle. Für den Fall, dass der Primärtumor lediglich chirurgisch therapiert wurde, ist eine erneute Resektion mit einer adjuvanten Radiotherapie durchzuführen (Rechl et al., 2006).

Sollte bereits in erster Linie eine zusätzliche Radiotherapie durchgeführt worden sein, besteht im Falle eines Rezidivs die Möglichkeit neben der erneuten Resektion eine Strahlentherapie durchzuführen, die lediglich kleinvolumig ist. Ein Beispiel dafür wäre die Brachytherapie (Rechl et al., 2006).

In etwa 10-25% aller Fälle ist es nicht möglich die chirurgische Resektion eines Lokalrezidivs Extremitäten-erhaltend durchzuführen.

Allgemein gesprochen bestehen für den Fall eines Rezidivs die gleichen therapeutischen Möglichkeiten wie bei Diagnose eines Primärtumors.

1.8.3 Therapie bei Metastasen

Die Therapie im Falle eines metastasierten Liposarkoms besteht vor allem aus der chirurgischen Resektion einzelner Metastasen, sowie einer Chemotherapie.

Nach den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) sollte unterschieden werden, ob isolierte pulmonale Metastasen vorliegen, oder ob es bereits zu einer extrapulmonalen Metastasierung gekommen ist. Im Falle einer isolierten pulmonalen Metastasierung, muss entschieden werden, ob eine R0-Resektion möglich ist. Ist dies der Fall wird eine chirurgische Resektion mit der Option einer

adjuvanten Chemotherapie empfohlen. Sollte dies nicht möglich sein, kann eine Chemotherapie durchgeführt werden. Möglich ist auch eine zytoreduktive Operation. Diese Entscheidung sollte stets in einem interdisziplinärem Tumorboard festgelegt werden (Casali et al., 2018).

Es ist nicht belegt, ob die Kombination einer Metastasen-Entfernung mit einer zusätzlichen Chemotherapie eine Auswirkung auf das Überleben hat. Ebenso existieren keine belastbaren Daten, die eine bestimmte Resektionstechnik (minimalinvasive versus offene Technik) favorisieren (Schütte et al., 2011).

Bei Vorliegen extrapulmonaler Metastasen sollte eine Chemotherapie durchgeführt werden (Casali et al., 2018).

Die Resektion von Lymphknotenmetastasen spielt nur eine untergeordnete Rolle. Dies liegt vor allem in der Tatsache begründet, dass Weichteilsarkome nur in einem kleinen Teil der Fälle (weniger als 5 Prozent) lymphogen metastasieren. Zudem konnte kein Überlebensvorteil nach einer Lymphknotenresektion gezeigt werden (Schütte et al., 2011).

Im Bezug auf die Chemotherapie empfiehlt die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) die Verwendung von Adriamycin und Ifosfamid. Insbesondere myxoide Liposarkome sprechen auf anthrazyklinhaltige Chemotherapie-Schemata an. Im Vergleich zu gut differenzierten/entdifferenzierten Liposarkomen und anderen Liposarkomen ergaben sich Remissionsraten von 48 Prozent gegenüber 11 Prozent, beziehungsweise 18 Prozent (Schütte et al., 2011). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Jones et al., mit Remissionsraten von 48 Prozent für myxoide Liposarkome gegenüber 18 Prozent für alle anderen histopathologischen Subtypen kombiniert (Jones et al., 2005).

Als Chemotherapeutika der zweiten und dritten Wahl kommt zudem Trabectedin in Frage. Außerdem können bei Liposarkomen Gemcitabin und Dacarbazin (DTIC) eingesetzt werden (Jones et al., 2005; Schütte et al., 2011).

1.9 Forschungsfrage

Ziel dieser Arbeit ist es die unterschiedlichen Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben von Liposarkom-Patienten zu analysieren. So werden die Auswirkungen von Grading, histologischem Subtyp, Resektionsstatus, Lagebeziehung und Größe, sowie Metastasen- und Rezidivbildung untersucht.

Ferner sollen die unterschiedlichen Eigenschaften der histologischen Subtypen des Liposarkoms herausgearbeitet werden.

Dies ist besonders wichtig, da sich gezeigt hat, dass die exakte Typisierung des Primärtumors einen entscheidenden Einfluss auf die Gesamtprognose des Patienten hat (Callegaro et al., 2017).

2. Material und Methoden

Insgesamt wurden 133 Patienten in diese retrospektive Studie eingeschlossen, die im Zeitraum vom 17.10.1997 bis zum 05.11.2012 am Muskuloskelettalen Tumorzentrum und Wilhelm Sander-Therapieeinheit für Knochen- und Weichteilsarkome am Klinikum rechts der Isar behandelt worden sind. Insgesamt wurden 32 Patienten in auswärtigen Kliniken bereits voroperiert.

Die in Tabelle 1 abgebildeten Parameter wurden durch die Auswertung der Patientenakten, der Operationsberichte, der Pathologie- und Radiologie-Befunde, sowie der Protokolle der interdisziplinären Tumorkonferenz erhoben. Die interdisziplinäre Tumorkonferenz wird gebildet von der Klinik für Orthopädie, dem Institut für Radiologie, dem Institut für Pathologie, der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, der III. Medizinischen Klinik (Hämatologie und Onkologie), der Klinik für Nuklearmedizin und der Kinderklinik. Die Sterbedaten wurden, falls nicht aus der Patientenakte ersichtlich, durch eine Abfrage des Tumorregisters München des Tumorzentrums München am Klinikum der Universität München ermittelt.

Die genaue Diagnose des jeweiligen Subtyps wurde in den Fällen einer Erstbehandlung im Klinikum rechts der Isar durch das Institut für Pathologie der Technischen Universität München gestellt. In den verbleibenden Fällen wurde die Diagnose durch einen externen Pathologen gestellt.

Die TNM-Klassifikation erfolgte nach den Vorgaben der UICC (Union Internationale contre le Cancer) (Sobin et al., 2009).

Der Differenzierungsgrad der Liposarkome erfolgte nach dem Grading-System der FNCLCC (Coindre et al., 1986).

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels der Statistiksoftware SPSS (Version 23). Mit Hilfe dieser Software wurden die Häufigkeiten und Verteilungen der jeweiligen Parameter bestimmt. Ebenso wurden Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit mittels SPSS berechnet.

Die Überlebenszeitanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Test erstellt.

Bei der Kaplan-Meier Methode werden die Beobachtungsintervalle durch die Ereignisse, in diesem Fall dem Eintreten des Todes bedingt durch den Tumor, definiert. Sie sind

nicht bereits im Vorfeld festgelegt worden. Jedes Zeitintervall gibt Auskunft über die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient dieses Zeitintervall überlebt. Tritt das Ereignis bei einem Patienten ein, beginnt ein neues Zeitintervall (Ziegler et al., 2002).

Patienten, die im Laufe der Studie die Nachsorge abgebrochen haben, oder Patienten bei denen das Ereignis bis zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes nicht eingetreten ist, werden als zensiert bezeichnet.

Der Einfluss diverser Faktoren auf das Mortalitätsrisiko, wie der Malignitätsgrad des Tumors, die Größe, Rezidiv-Entstehung oder ähnliche, wurde mit dem Log-Rank-Test berechnet.

Der Log-Rank-test ist ein nichtparametrischer Test, der den Unterschied zwischen tatsächlich beobachteten und erwarteten Fällen berechnet (Kleinbaum et al., 2012). Das Signifikanzniveau wurde auf fünf Prozent ($p=0,05$) festgelegt.

Erhobene Parameter	
Parameter	Beschreibung
Alter	Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
Geschlecht	Männlich, Weiblich
Histologischer Subtyp	ALT,MLS, DLS, PLS, Mischtyp
Grading	G1, G2, G3
TNM	Größe des Primärtumors, Bezeichnung der Lage, Lymphknotenbefall, Metastasen
Lokalisation	Obere Extremität, Untere Extremität, Becken, Retroperitoneum, Kopf-Hals-Bereich, Samenstrang, Dorsum
Art der Biopsie	Feinnadelbiopsie, Stanzbiopsie, Exzisionsbiopsie, Inzisionsbiopsie
Resektionsstatus	R0, R1, R2, Rx
Nachresektion	Wurde bei unvollständiger Resektion eine Nachresektion durchgeführt: ja/nein
Komplikationen	Kam es im Verlauf der Behandlung zu Komplikationen: ja/nein
Strahlentherapie	Neoadjuvant, Adjuvant, Intraoperativ, Bestrahlungsdosis (Gray)
Chemotherapie	Neoadjuvant, Adjuvant
Gesamtüberleben	Zeitpunkt von Erstdiagnose bis zum Tod
Rezidiv	Zeitpunkt des Auftretens, Differenzierungsgrad, Therapie
Metastasen	Zeitpunkt des Auftretens, Lokalisation
Follow-up	Nachbeobachtungszeitraum ab dem Tag der Operation

Tabelle 1: Erhobene Parameter

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie dargestellt. Zunächst werden die Eigenschaften des Patientenkollektivs bezüglich Alters- und Geschlechterverteilung beschrieben. Es folgt eine Charakterisierung der beobachteten Liposarkome mit einer genauen Häufigkeitsverteilung der einzelnen Subtypen, der Malignitätsgrade, sowie der Lokalisation der Tumoren. Darauf folgt eine Beschreibung der erfolgten Therapie und der Rezidiv-Entstehung beziehungsweise der Metastasierung im weiteren klinischen Verlauf. Den Abschluss bildet die Auswertung der Überlebensfunktionen bezogen auf das Gesamtüberleben und das Überleben im Zusammenhang mit verschiedenen Einflussfaktoren wie Grading, Subtyp, primärem Resektionsstatus, Rezidiventstehung, Metastasenbildung, sowie Lokalisation und Größe des Liposarkoms. Zum Abschluss wird die Durchführung einer multivariaten Analyse beschrieben.

3.1 Eigenschaften des Patientenkollektivs

Es wurden 133 Patienten in diese retrospektive Studie eingeschlossen, die im Zeitraum von 1997-2012 in der Klinik für Orthopädie behandelt wurden. Es handelte sich bei 121 (91,0%) Fällen um Primärtumore und bei 12 (9,0%) um Rezidivtumore. Insgesamt waren 67 (50,4%) Patienten männlich und 66 (49,6%) Patienten weiblich. Der Altersmedian betrug 55,1 Jahre mit einer Spannweite von 14 bis 86 Jahren. Der Altersmedian der männlichen Patienten betrug 55 (14-79) Jahre und der der weiblichen Patienten 59 (20-86) Jahre (Abbildung 1). Bezogen auf die unterschiedlichen Subtypen der Liposarkome ergab sich folgende Altersverteilung: Der Altersmedian für atypische lipomatöse Tumoren (ALT) betrug 62 (28-81) Jahre, für dedifferenzierte Liposarkome 57 (33-86) Jahre, für myxoide Liposarkome 50 (14-78) Jahre und für pleomorphe Liposarkome 52 (34-71) Jahre. Von den 133 Patienten wurden 101 (75,9%) Patienten im Klinikum rechts der Isar behandelt und 32 (24,1%) Patienten waren in auswärtigen Kliniken bereits voroperiert worden. Zum Zeitpunkt der Diagnose befanden sich 2 (1,5%) Patienten in einem metastasierten Stadium.

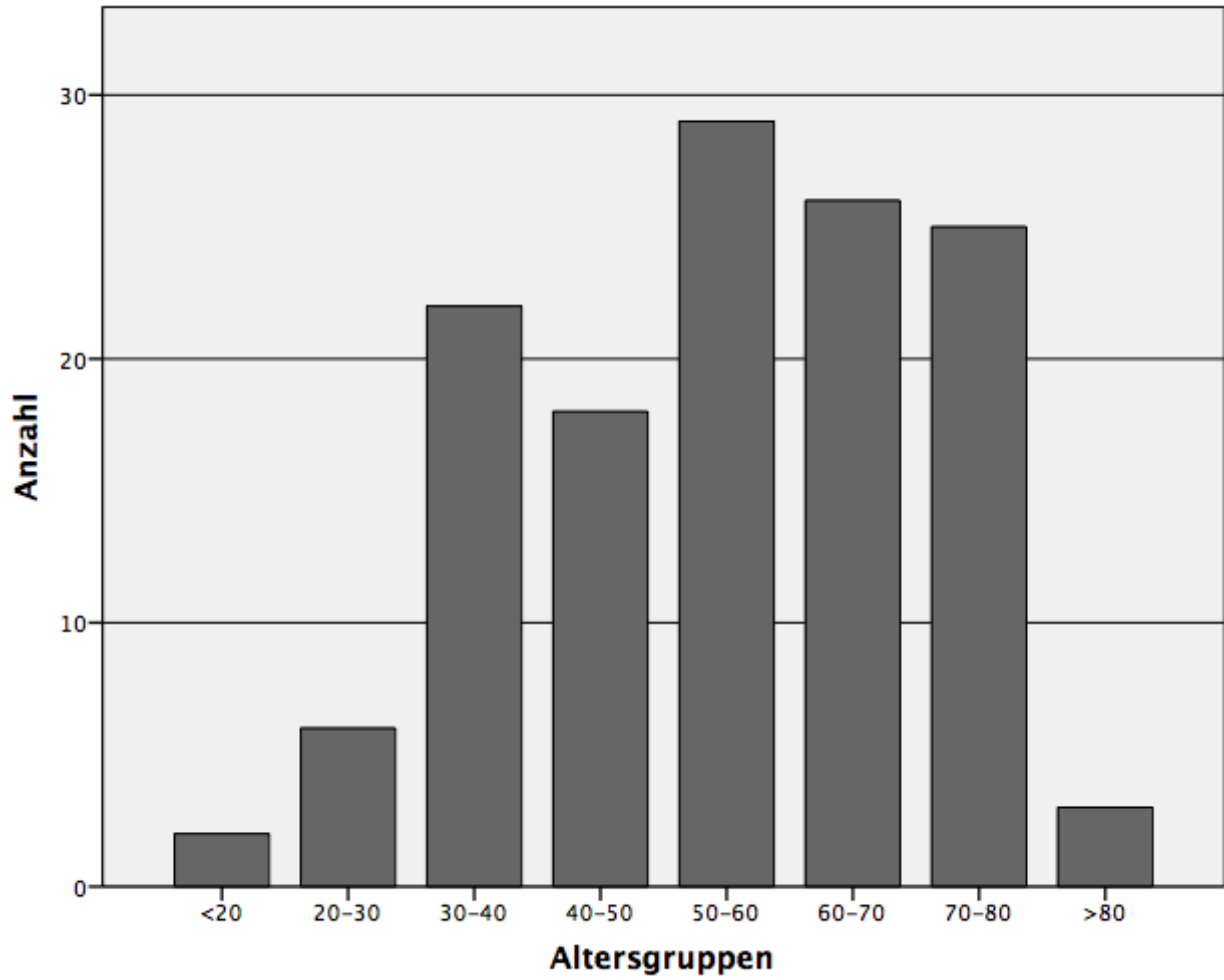


Abbildung 1: Altersverteilung

3.2 Eigenschaften der Liposarkome: Histologie, Malignitätsgrad, Größe, Lokalisation

Es wurden insgesamt 56 (43,1%) ALT, 21 (16,2%) DLS, 40 (30,8%) MLS, 12 (9,2%) PLS und 1 (0,8%) Liposarkom vom Mischtyp beobachtet. Bei drei Patienten fehlten die genauen Angaben bezüglich des exakten histologischen Subtyps (Abbildung 2).

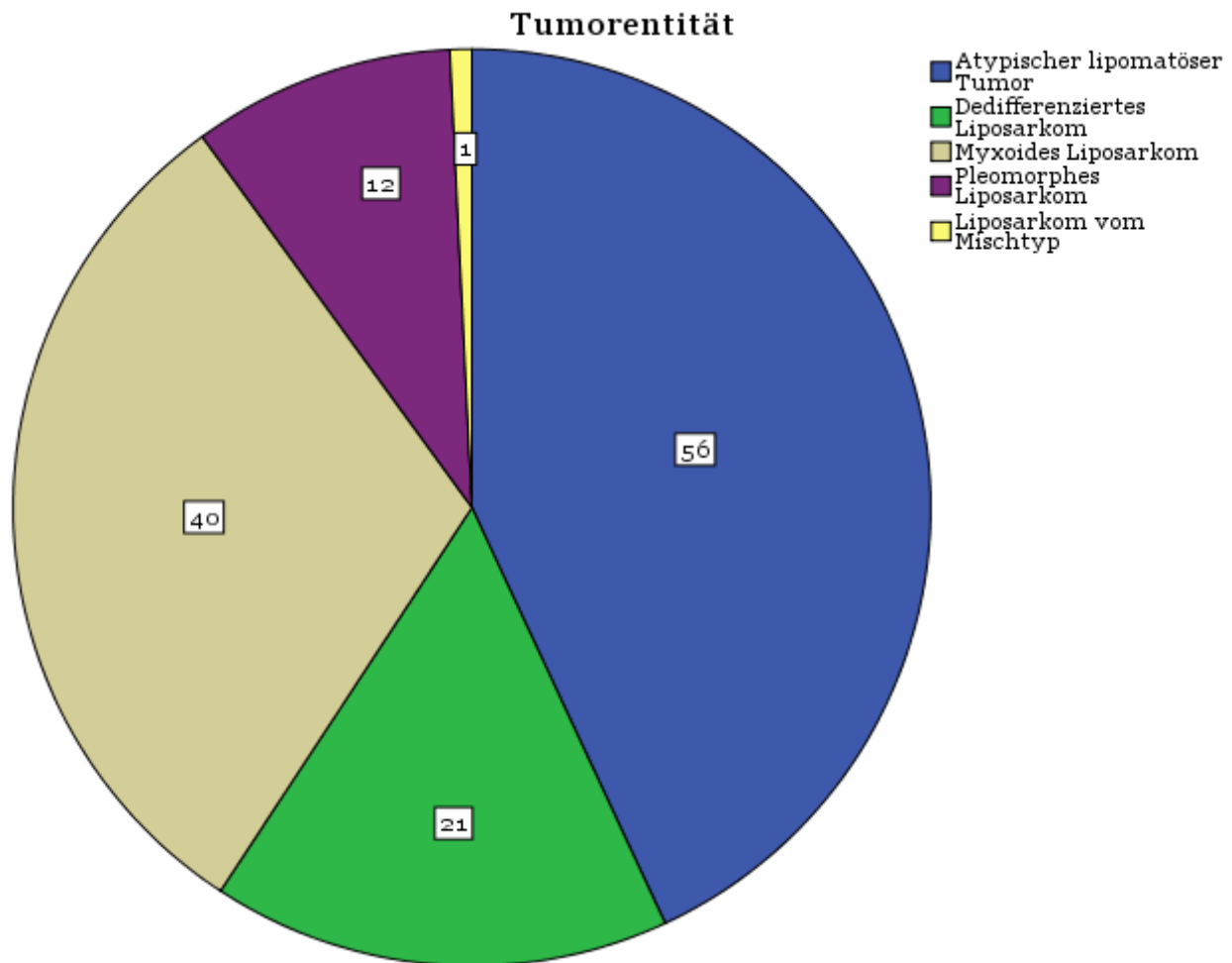


Abbildung 2: Verteilung der Subtypen

Es stellten sich 80 (60,6%) der Patienten mit einem G1-Tumor, 19 (14,4%) mit einem G2-Tumor und 33 (25,0%) mit einem G3-Tumor vor. Bei einem Patienten fehlte der exakte Malignitätsgrad (Abbildung 3).

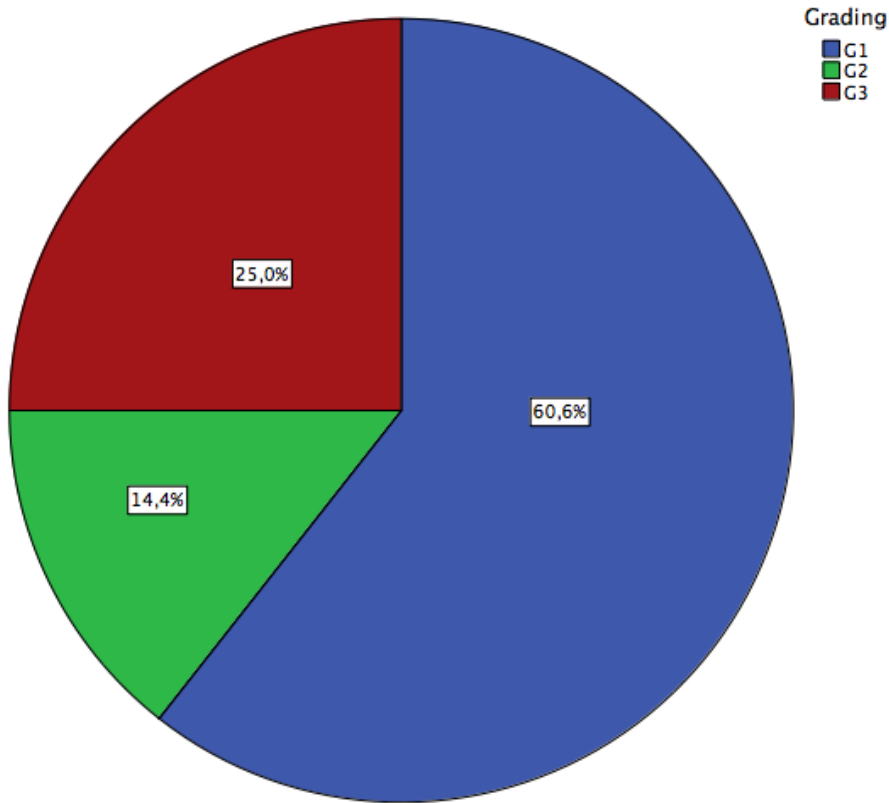


Abbildung 3: Verteilung der Malignitätsgrade

Die Tumorgöße betrug bei 5 (4,3%) Tumoren weniger als fünf Zentimeter. Bei 111 (95,7%) Patienten war der Tumor bei Diagnosestellung bereits über fünf Zentimeter groß. Eine exakte Angabe zur Tumorgöße fehlte bei 17 Patienten.

Zum Zeitpunkt der Diagnose waren 13 (10,4%) Liposarkome epifascial und 112 (89,6%) Liposarkome subfascial beziehungsweise tief gelegen. In acht Fällen waren keine Angaben zur Lokalisationstiefe des Tumors vorhanden (Abbildung 4).

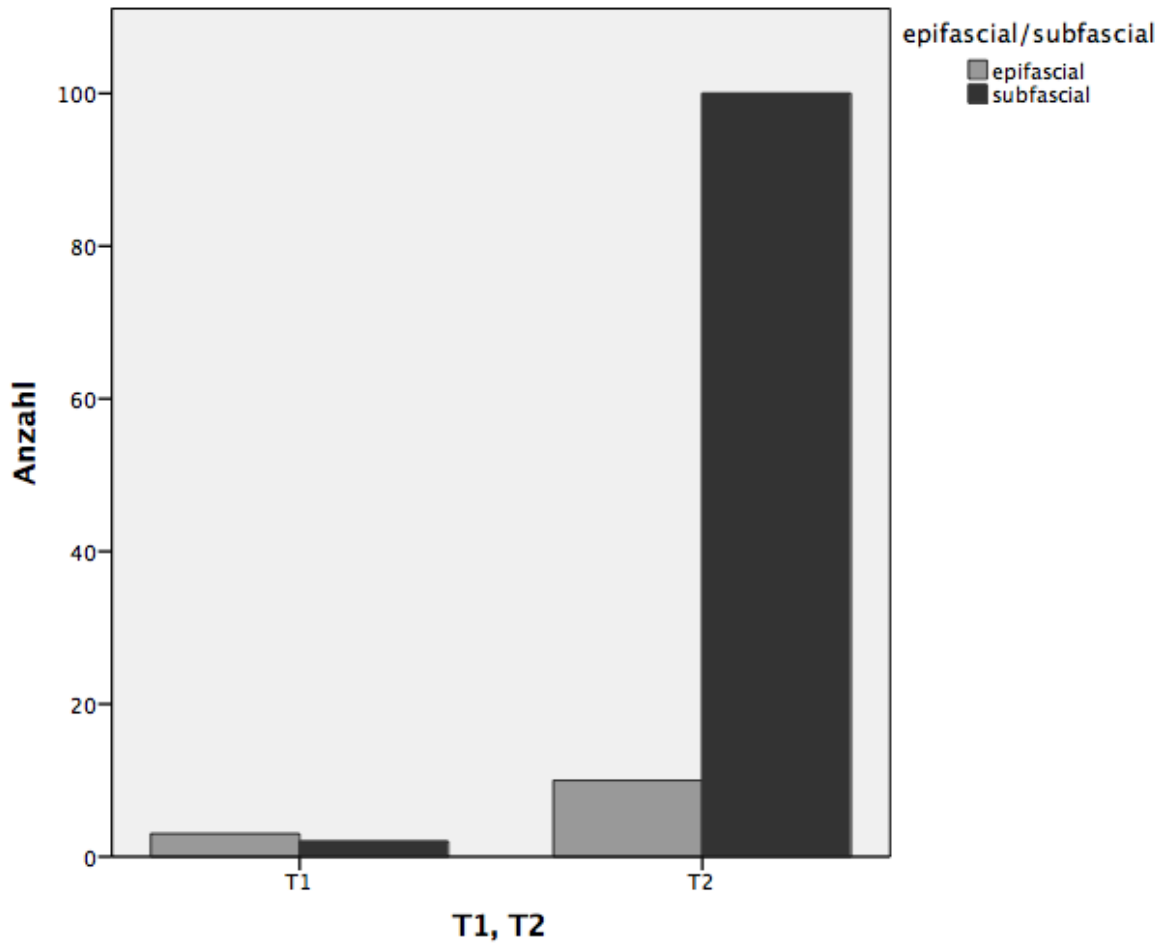


Abbildung 4: Tumorgroße und -lage

Eine genaue Aufteilung der TNM-Klassifikation (2002) der Liposarkome kann aus Tabelle 2 entnommen werden. In sieben Fällen konnte die TNM Klassifikation retrospektiv nicht mehr ermittelt werden und in zehn Fällen konnte lediglich eine Aussage bezüglich der Lagebeziehung des Tumors zur Faszie gemacht werden.

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	pT1a, pNx, pMx	3	2,3
	pT1b, pNx, pMx	2	1,5
	pT2a, pNx, pMx	10	7,5
	pT2b, pNx, pMx	82	61,7
	pT2b, pNx, cM1	2	1,5
	kein TNM vorhanden	7	5,3
	pT2, pNx, pMx	1	0,8
	rpT2b, Nx, Mx	5	3,8
	ypT2b, pNx, pMx	11	8,3
	subfascial	10	7,5
	Gesamtsumme	133	100,0

Tabelle 2: TNM-Klassifikation (2002)

		Tumorentität					Gesamtsumme
		ALT	DLS	MLS	PLS	LSM	
TNM-Klassifikation	pT1a, pNx, pMx	1	0	0	2	0	3
	pT1b, pNx, pMx	0	2	0	0	0	2
	pT2a, pNx, pMx	5	0	4	1	0	10
	pT2b, pNx, pMx	46	8	20	5	1	80
	pT2b, pNx, cM1	0	1	1	0	0	2
	kein TNM vorhanden	1	2	3	1	0	7
	pT2, pNx,	0	0	1	0	0	1
	rpT2b, Nx, Mx	0	1	4	0	0	5
	ypT2b, pNx, pMx	1	5	4	1	0	11
	subfascial	2	2	3	2	0	9
Gesamtsumme		56	21	40	12	1	130

Tabelle 3: TNM-Klassifikation nach Tumorentität

ALT= Atypischer lipomatöser Tumor, DLS= Dedifferenziertes Liposarkom, MLS= Myxoides Liposarkom, PLS= Pleomorphes Liposarkom, LSM= Liposarkom vom Mischtyp

Am häufigsten waren die Tumoren im Bereich der unteren Extremität lokalisiert. Insgesamt 97 (72,9%) Liposarkome fanden sich dort. Am Oberschenkel wurden 90 (67,7%), am Unterschenkel 6 (4,5%) und am Fuß 1 (0,8%) Liposarkom diagnostiziert. Eines der am Unterschenkel lokalisierten Liposarkome fand sich intramedullär im Tibiakopf und wurde als strahleninduziertes Liposarkom gewertet. Die Patientin hatte im Jahr 1986 nach der R0-Resektion eines spindelzelligen Synovialsarkoms eine

postoperative Radiotherapie mit einer Kumulativdosis von 55 Gray erhalten. Das neu diagnostizierte Liposarkom befand sich im ehemaligen Strahlenfeld.

An der oberen Extremität fanden sich 15 (11,3%) Tumoren. Davon waren 8 (6,0%) am Oberarm, 5 (3,8%) an der Schulter und 2 (1,5%) Liposarkome am Ellenbogen lokalisiert. Im Beckenbereich fanden sich 8 (6,0%) Liposarkome. Im Retroperitoneum lagen 5 (3,8%) der Tumoren. Im Bereich des Dorsum befanden sich 4 (3,0%) Tumoren. Jeweils 1 (0,8%) Fall befand sich im Kopf-Hals-Bereich, an der Thoraxwand, am Samenstrang, sowie multilokulär (Abbildung 5).

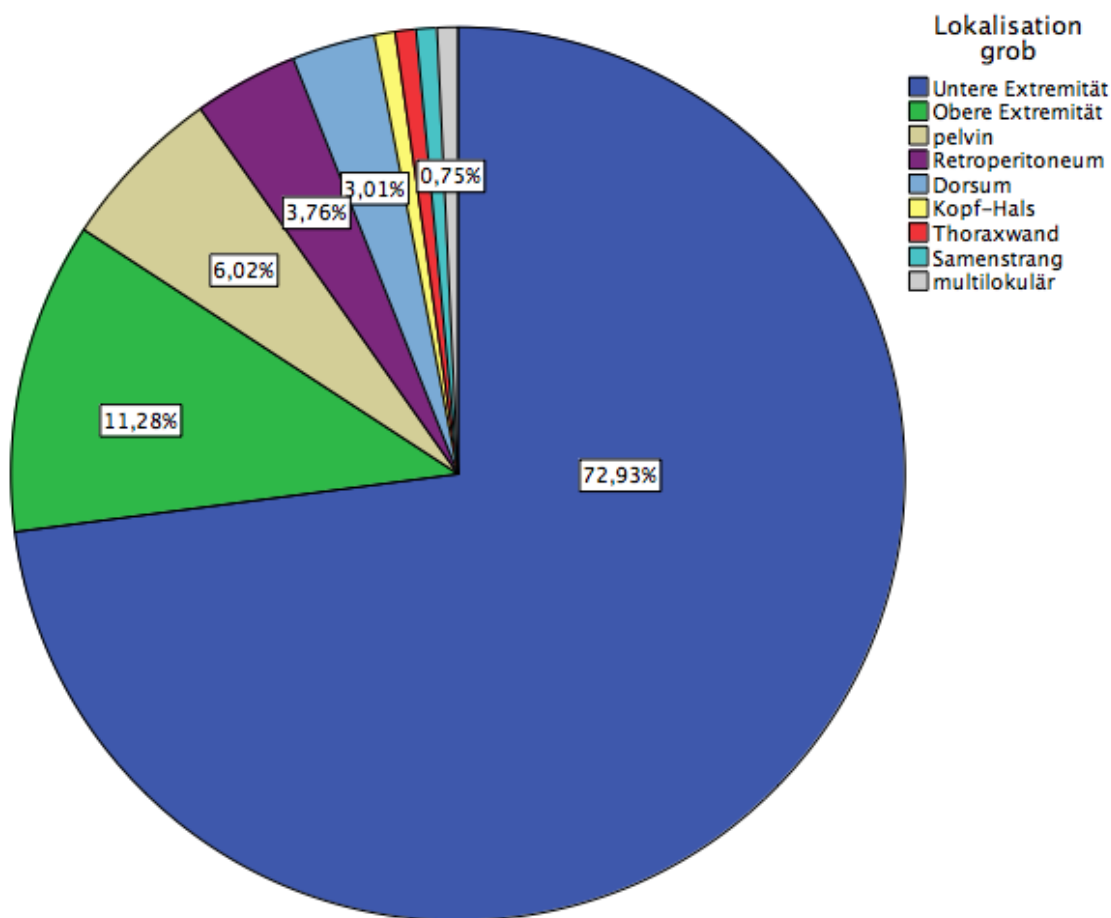


Abbildung 5: Lokalisation

Aufgeteilt nach Tumorentität ergab sich folgende Verteilung der Lokalisation:

Bei den ALT befanden sich 43 (76,8%) im Bereich der unteren Extremität, 7 (12,5%) an der oberen Extremität, 2 (3,6%) pelvin, 1 (1,8%) im Retroperitoneum, 1 (1,8%) in der Thoraxwand und 2 (3,6%) im Dorsum.

Bei den DLS befanden sich 12 (57,1%) der Tumoren an der unteren Extremität, 4 (19,0%) an der oberen Extremität, 3 (14,3%) im Retroperitoneum und jeweils 1 (4,8%) Tumor pelvin und im Dorsum.

Unter den MLS befanden sich 31 (77,5%) Tumoren im Bereich der unteren Extremität, 4 (10,0%) pelvin, 2 (5,0%) an der oberen Extremität und jeweils 1 (2,5%) Tumor im Kopf-Hals-Bereich, im Samenstrang und multilokulär.

Die PLS fanden sich mit 8 (66,7%) Tumoren ebenfalls mehrheitlich in der unteren Extremität. Die restlichen pleomorphen Liposarkome fanden sich mit 2 (16,7%) Tumoren an der oberen Extremität und mit jeweils 1 (8,3%) Tumor pelvin und im Dorsum.

Bei den ALT lagen 49 (87,5%) subfascial und 6 (10,7%) epifascial. Unter den DLS lagen alle subfascial. Von den MLS befanden sich 32 (80,0%) subfascial und 4 (10,0%) epifascial. Unter den PLS lagen 8 (66,7%) subfascial und 3 (25,0%) epifascial. Das Liposarkom vom Mischtyp lag subfascial. Für insgesamt acht Liposarkome lagen keine genauen Lagebeziehungen vor (Abbildung 6).

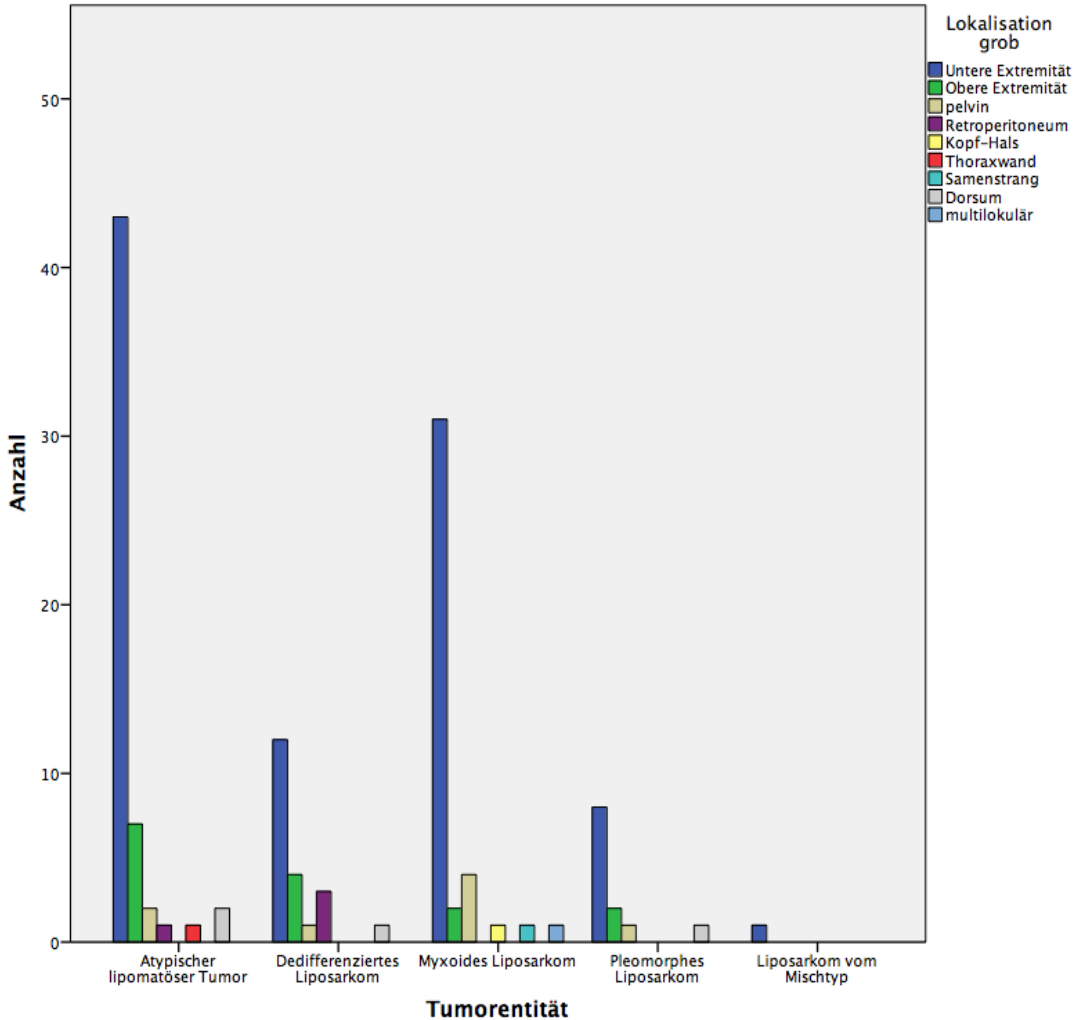


Abbildung 6: Lokalisation nach Tumorentität

3.3 Therapie: Resektionsstatus, Strahlentherapie, Chemotherapie, Komplikationen

Von 133 Patienten wurden 128 (96,2%) Patienten operiert. Nicht operiert wurden 5 (3,8%) Patienten. Bei zwei der nicht operierten Patienten hatte der Tumor ein nicht-resektables Stadium erreicht. Im ersten der beiden Fälle wurde bei dem Patienten ein DLS diagnostiziert, das bereits alle drei Nerven des Plexus brachialis und das Gefäßbündel umwachsen hatte. Im zweiten Fall war der Tumor (pleomorphes Liposarkom) im Bereich des Beckens lokalisiert und aufgrund seiner Größe nicht resektabel. In den übrigen drei Fällen entschieden sich die Patienten für die Fortführung der Therapie in einer anderen Klinik. Bei einem dieser drei Fälle wurden die bioptische Sicherung und die präoperative Strahlentherapie im Klinikum rechts der Isar

durchgeführt. Bei den verbliebenen zwei Fällen wurde lediglich die Biopsie im Klinikum rechts der Isar vorgenommen.

Bei 67 (53,6%) Patienten waren die Resektionsränder mikroskopisch frei von Tumorzellen (R0). Bei 44 (35,2%) Patienten ragten mikroskopisch Tumorzellen an den Resektionsrand heran (R1). In 12 (9,6%) Fällen verblieben in situ makroskopisch sichtbare Tumorreste (R2). In zwei (1,6%) Fällen konnten die Resektionsränder durch den Pathologen nicht zweifelsfrei beurteilt werden. In beiden Fällen war eine Operation unter Annahme eines benignen Tumors durchgeführt worden. In drei Fällen war keine exakte Information über den Resektionsstatus vorhanden (Abbildung 7).

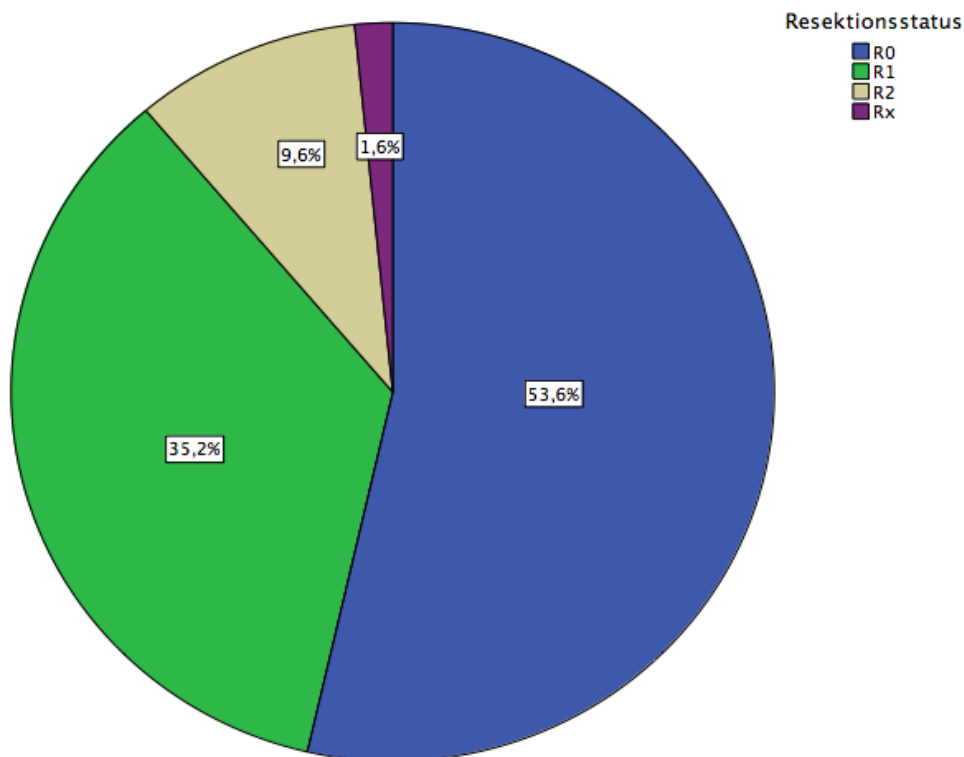


Abbildung 7: Resektionsstatus

Von 43 Patienten mit R1-Resektionsstatus wurden 7 (16,3%) Patienten zusätzlich nachreseziert. In 5 Fällen erbrachte die Nachresektion eine vollständige Tumorfreiheit (R0). In einem Fall wurde trotz Nachresektion mikroskopisch noch Tumorgewebe nachgewiesen (R1). Einmal konnte nach der Nachresektion der genaue Status durch den Pathologen nicht bestimmt werden (Rx). Bei dem verbliebenen Fall mit R1-Resektionsstatus fehlten die Informationen bezüglich einer Nachresektion.

Von 12 Patienten mit R2-Resektionsstatus erhielten 6 (50%) eine Nachresektion. Danach lautete der Resektionsstatus in zwei Fällen R0, in einem Fall R1, in einem Fall immer noch R2, und in zwei Fällen waren keine Daten über das Ergebnis der Nachresektion vorhanden.

Beide Patienten mit Rx-Resektionsstatus wurden nachreseziert. In einem der beiden Fälle wurde eine R0-Situation erreicht, im anderen waren keine Daten zum Ergebnis der Nachresektion vorhanden.

In Tabelle 4 sind die Erfolge der Resektion in Bezug auf die Tumorentität dargestellt. Die fehlenden sechs Fälle sind durch fehlende Daten für einen der beiden Parameter (Resektionsstatus, Tumorentität) zu erklären.

		Resektionsstatus				Gesamtsumme
		R0	R1	R2	Rx	
Tumorentität	ALT	30	22	3	0	55
	DLS	7	9	4	0	20
	MLS	22	10	4	1	37
	PLS	7	2	0	1	10
Gesamtsumme		66	43	11	2	122

Tabelle 4: Resektionsstatus nach Subtyp

ALT= Atypischer lipomatöser Tumor, DLS= Dedifferenziertes Liposarkom, MLS= Myxoides Liposarkom, PLS= Pleomorphes Liposarkom

Tabelle 5 gibt einen Überblick über den Resektionsstatus in Bezug auf die Lokalisation des Tumors. Die fehlenden drei Fälle sind durch fehlende Daten für den Parameter Resektionsstatus zu erklären.

		Resektionsstatus				Gesamtsumme
		R0	R1	R2	Rx	
Lokalisation	Untere Extremität	55	31	5	2	93
	Obere Extremität	6	5	2	0	13
	pelvin	6	0	1	0	7
	Retroperitoneum	0	3	2	0	5
	Kopf-Hals	0	1	0	0	1
	Thoraxwand	0	1	0	0	1
	Samenstrang	0	0	1	0	1
	multilokulär	0	1	0	0	1
	Dorsum	0	2	1	0	3
Gesamtsumme		67	44	12	2	125

Tabelle 5: Resektionsstatus nach Lokalisation

Von den operierten Patienten erhielten 55 (43,0%) zusätzlich eine Radiotherapie. In neun (16,4%) Fällen lag ein ALT vor, in 16 (29,1%) ein DLS, in 19 (34,5%) Fällen ein MLS und in acht (14,5%) ein PLS. Von den fünf nicht im Klinikum rechts der Isar operierten Patienten erhielten 2 (40%) Patienten eine Radiochemotherapie und 1 (20%) Patient eine präoperative Radiotherapie. Die weitere Therapie des letztgenannten Falles wurde außerhalb des Klinikums rechts der Isar durchgeführt. Deshalb lagen über eine eventuelle Operation und deren Erfolg keine Daten vor.

Präoperativ wurden 11 (20,0%) Patienten bestrahlt, präoperativ und intraoperativ wurden 2 (3,6%) Patienten bestrahlt. Ausschließlich postoperativ wurden 28 (50,9%) Patienten bestrahlt. Sowohl intraoperativ, als auch postoperativ erhielten 14 (25,5%) Patienten eine Radiotherapie. Die kumulative Strahlendosis betrug im Mittel 56,8 Gray (20-71Gy). Tabelle 6 gibt Aufschluss über die genaue Verteilung der Tumorentitäten nach dem Zeitpunkt der Bestrahlung. Abbildung 8 zeigt den Anteil der bestrahlten Patienten je nach Tumorentität. In Abbildung 9 ist die Anzahl der bestrahlten Patienten je nach Malignitätsgrad ihres Tumors aufgeteilt.

		Tumorentität					Gesamt
		ALT	DLS	MLS	PLS	L M T	
Bestrahlungszeitpunkt	präoperativ	2	3	4	1	1	11
	postoperativ	2	8	10	8	0	28
	präoperativ +intraoperativ	0	0	2	0	0	2
	postoperativ +intraoperativ	5	6	3	0	0	14
Gesamt		9	17	19	9	1	55

Tabelle 6: Bestrahlungszeitpunkt nach Tumorentität

ALT= Atypischer lipomatöser Tumor, DLS= Dedifferenziertes Liposarkom, MLS= Myxoides Liposarkom, PLS= Pleomorphes Liposarkom, LMT= Lipoosarkom vom Mischtyp

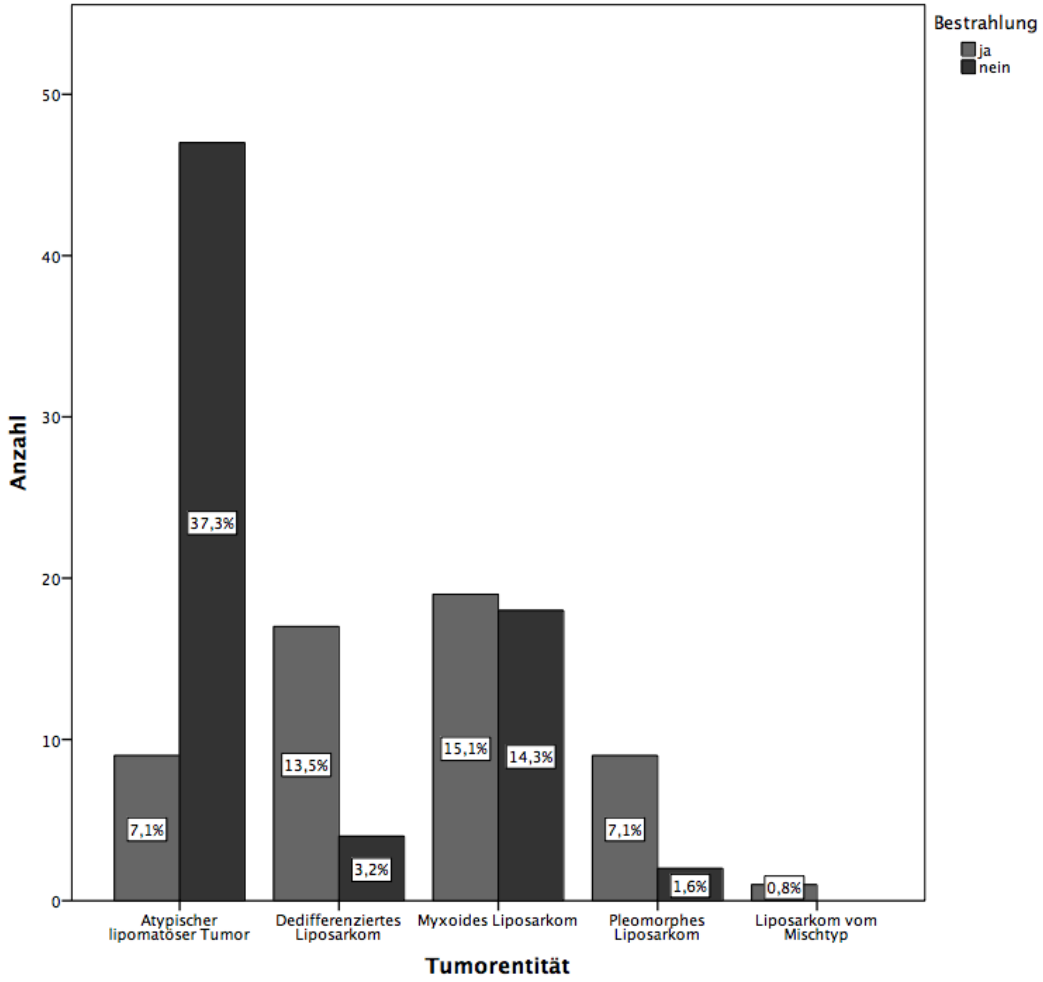


Abbildung 8: Bestrahlung nach Tumorentität

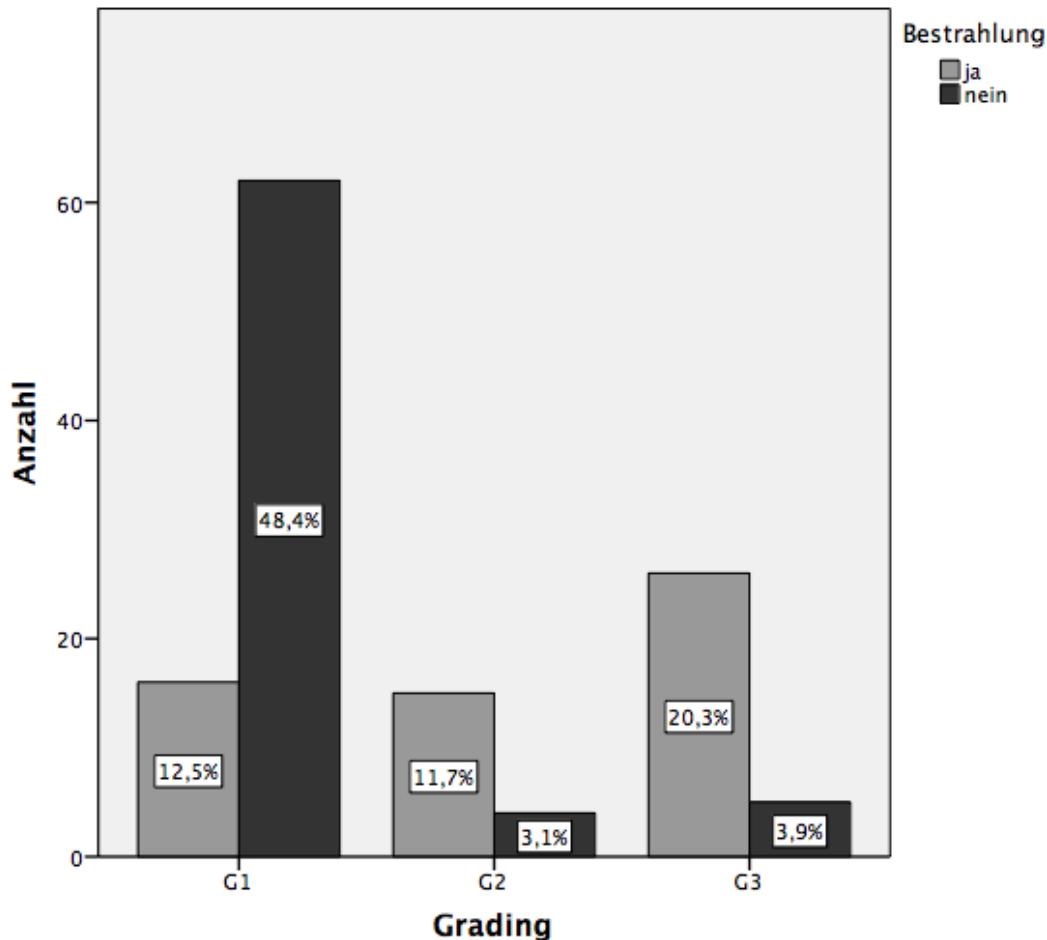


Abbildung 9: Bestrahlung nach Malignitätsgrad

Insgesamt 18 (13,5%) Patienten erhielten eine Chemotherapie. Davon erhielten 11 Patienten die Chemotherapie aufgrund von Metastasen. Ein Patient erhielt eine Chemotherapie im Rahmen der Diagnose eines Zweitliposarkoms im Retroperitoneum. Zwei Patienten erhielten die Chemotherapie aufgrund eines inoperablen Liposarkoms. Ein Patient erhielt die Chemotherapie im Rahmen eines lokal weit fortgeschrittenen retroperitoneal gelegenen Liposarkoms. Bei den verbliebenen drei Patienten ist die Ursache für die Durchführung einer Chemotherapie aus den vorhandenen Unterlagen nicht nachvollziehbar gewesen.

Es handelte sich in fünf (29,4%) Fällen um Patienten mit einem dedifferenzierten Liposarkom, in sechs (35,3%) Fällen um ein myxoides Liposarkom und in ebenfalls sechs (35,3%) Fällen um Patienten mit einem pleomorphen Liposarkom. Bei dem verbleibenden Fall konnte die exakte Entität des Liposarkoms nicht ermittelt werden. Von den Patienten mit einem atypischen lipomatösen Tumor erhielt keiner eine

Chemotherapie (Tabelle 7). Die fehlenden fünf Fälle sind auf unvollständige Nachsorgedaten bezüglich einer eventuell durchgeführten Chemotherapie zurückzuführen.

			Tumorentität					Gesamtsumme
			ALT	DLS	MLS	PLS	LSM	
Chemotherapie	ja	Anzahl	0	5	6	6	0	17
		Prozent	0,0	29,4	35,3	35,3	0,0	100,0
	nein	Anzahl	56	16	32	6	1	111
		Prozent	50,5	14,4	28,8	5,4	0,9	100,0
Gesamtsumme		Anzahl	56	21	38	12	1	128
		Prozent	43,8	16,4	29,7	9,4	0,8	100,0

Tabelle 7 Chemotherapie nach Tumorentität

ALT= Atypischer lipomatöser Tumor, DLS= Dedifferenziertes Liposarkom, MLS= Myxoides Liposarkom, PLS= Pleomorphes Liposarkom, LSM= Liposarkom vom Mischtyp

Bei 14 (10,9%) Patienten traten im Laufe der Behandlung Komplikationen auf. Diese umfassten strahleninduzierte Schäden, postoperative Infekte, Serom- und Hämatombildung, Narbenhernien und eine postoperative Lungenembolie.

In sechs (42,9%) der komplikativen Fälle waren Patienten mit einem ALT betroffen, in drei (21,4%) Fällen Patienten mit einem dedifferenzierten Liposarkom, in drei (21,4%) Fällen Patienten mit myxoidem Liposarkom, in einem (7,1%) Fall ein Patient mit pleomorphem Liposarkom und ein Patient mit Liposarkom vom Mischtyp. In drei Fällen war nicht bekannt, ob es zu Komplikationen gekommen ist (Tabelle 8).

			Tumorentität					Gesamtsumme
			ALT	DLS	MLS	PLS	LSM	
Komplikationen ja	Anzahl	6	3	3	1	1	14	
	Prozent	42,9	21,4	21,4	7,1	7,1	100,0	
nein	Anzahl	49	18	34	10	0	111	
	Prozent	44,1	16,2	30,6	9,0	0,0	100,0	
Gesamtsumme	Anzahl	55	21	37	11	1	125	
	Prozent	44,0	16,8	29,6	8,8	0,8	100,0	

Tabelle 8 Komplikationen nach Tumorentität

ALT= Atypischer lipomatöser Tumor, DLS= Dedifferenziertes Liposarkom, MLS= Myxoides Liposarkom, PLS= Pleomorphes Liposarkom, LSM= Liposarkom vom Mischtyp

3.4 Rezidiv-Entstehung und -Therapie

Bei 29 (23,2%) Patienten wurde im Laufe der Erkrankung ein Rezidiv diagnostiziert. Bei 15 (51,7%) dieser Patienten traten im weiteren Verlauf mehrere Lokalrezidive auf. In 3 (10,3%) Fällen, der von einem Rezidiv betroffenen Patienten, wies das Rezidiv einen höheren Malignitätsgrad als der Primärtumor auf. In allen drei Fällen handelte es sich bei der Erstdiagnose um G1-Tumoren. In zwei Fällen wies das Rezidiv einen mittleren Malignitätsgrad G2 auf, in einem Fall einen hohen Malignitätsgrad G3.

Bezogen auf den Malignitätsgrad des Primärtumors ergaben sich 10 Rezidive bei Patienten mit einem G1 Liposarkom, 3 Rezidive bei Patienten mit einem G2 Liposarkom und 15 Lokalrezidive bei Patienten mit einem G3 Liposarkom. Dies entspricht einer Rezidivrate von 12,5 Prozent für G1 Liposarkome, 15,8 Prozent für G2 Liposarkome und 45,5 Prozent für G3 Tumoren. Für einen Patienten mit einem Rezidiv fehlten die Angaben zum genauen Malignitätsgrad des Primärtumors.

Unter den ALT bildeten 6 (11,5%) ein Rezidiv. Von den DLS bildeten mit 10 (47,6%) Tumoren nahezu die Hälfte ein Rezidiv. Von den MLS rezidierten 8 (21,6%) Fälle. Bei

den Patienten mit PLS erlitten 4 (36,4%) ein Rezidiv. Bei einem Patienten mit Rezidiv-Entstehung fehlte die genaue Angabe bezüglich der Tumorentität. Bei zehn Patienten ließ sich nicht abschließend ermitteln, ob im weiteren Verlauf ein Rezidiv diagnostiziert wurde (Tabelle 9).

			Tumorentität					Gesamtsumme
			ALT	DLS	MLS	PLS	LSM	
Rezidiv ja/nein	ja	Anzahl	6	10	8	4	0	28
		Prozent	11,5	47,6	21,6	36,4	0,0	23,0
	nein	Anzahl	46	11	29	7	1	94
		Prozent	88,5	52,4	78,4	63,6	100,0	77,0
Gesamtsumme		Anzahl	52	21	37	11	1	122
		Prozent	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Tabelle 9 Rezidiv-Entstehung nach Tumorentität

ALT= Atypischer lipomatöser Tumor, DLS= Dedifferenziertes Liposarkom, MLS= Myxoides Liposarkom, PLS= Pleomorphes Liposarkom, LMT= Lipoosarkom vom Mischtyp

Insgesamt fanden sich 18 Rezidive an der unteren Extremität. Das entspricht einem Anteil von 19,4% aller Liposarkome der unteren Extremität. An der oberen Extremität rezidierten 15,4% (2 Fälle) aller Liposarkome. Liposarkome in pelviner Lage rezidierten zu 37,5% (3 Fälle). Liposarkome, die im Retroperitoneum lokalisiert waren, rezidierten zu 80,0% (4 Fälle). Das Liposarkom am Samenstrang bildete ein Rezidiv im weiteren klinischen Verlauf, ebenso wie einer der beiden Tumoren am Dorsum. Die Liposarkome im Kopf-Hals Bereich, an der Thoraxwand, sowie das multilokuläre Liposarkom bildeten kein Lokalrezidiv innerhalb des Beobachtungszeitraumes (Tabelle 10).

			Rezidiv ja/nein		Gesamtsumme
			ja	nein	
Lokalisation	Untere Extremität	Anzahl	18	75	93
			19,4%	80,6%	100,0%
	Obere Extremität	Anzahl	2	11	13
			15,4%	84,6%	100,0%
	pelvin	Anzahl	3	5	8
			37,5%	62,5%	100,0%
	Retroperitoneum	Anzahl	4	1	5
			80,0%	20,0%	100,0%
	Kopf-Hals	Anzahl	0	1	1
			0,0%	100,0%	100,0%
	Thoraxwand	Anzahl	0	1	1
			0,0%	100,0%	100,0%
	Samenstrang	Anzahl	1	0	1
			100,0%	0,0%	100,0%
	Dorsum	Anzahl	1	1	2
			50,0%	50,0%	100,0%
	multilokulär	Anzahl	0	1	1
			0,0%	100,0%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	29	96	125
			23,2%	76,8%	100,0%

Tabelle 10: Rezidivrate nach Lokalisation

In Bezug auf den Resektionsstatus des Primärtumors bildeten 12,7% (8 Fälle) der R0-resezierten Liposarkome ein Lokalrezidiv. Wurde eine primäre R1-Resektion erreicht bildeten 28,6% (12 Fälle) der Patienten ein Lokalrezidiv und 63,6% (7 Fälle) der Patienten mit einer R2-Resektion. Für zwei Patienten fehlten die genauen Angaben über den primären Resektionsstatus. Die weitere Differenz zu den insgesamt analysierten 133 Patienten, lässt sich dadurch erklären, dass entweder keine Information darüber vorhanden war, ob ein Rezidiv auftrat, oder darüber welcher Resektionsstatus erzielt werden konnte (Tabelle 11).

			Rezidiv ja/nein		Gesamtsumme
			ja	nein	
Resektionsstatus	R0	Anzahl	8	55	63
			12,7%	87,3%	100,0%
	R1	Anzahl	12	30	42
			28,6%	71,4%	100,0%
	R2	Anzahl	7	4 *	11
			63,6%	36,4%	100,0%
	Rx	Anzahl	0	2	2
			0,0%	100,0%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	27	91	118
			22,9%	77,1%	100,0%

Tabelle 11: Rezidivrate nach Resektionsstatus

* kein größenprogredientes Residuum

Das mittlere rezidivfreie Überleben betrug 36,8 (3-138) Monate. Das mediane rezidivfreie Überleben betrug 24 Monate. In einem Fall betrug die Zeit zwischen der Erstdiagnose eines atypischen lipomatösen Tumors und des erneuten Nachweises eines Liposarkoms an der gleichen Lokalisation nur einen Monat. Allerdings wurde bei diesem Patienten bereits neun Jahre zuvor ein Lipom an selber Stelle (Oberschenkel) in einer auswärtigen Klinik reseziert. Es ist davon auszugehen, dass es sich bereits bei der Exstirpation des „Lipoms“ um einen atypischen lipomatösen Tumor gehandelt hat. Dieser Fall wurde dennoch aus der Berechnung des rezidivfreien Überlebens ausgeschlossen, da eine Rezidiv-Entstehung unter drei Monaten als Residuum und nicht als Rezidiv zu bezeichnen ist (Abbildung 10).

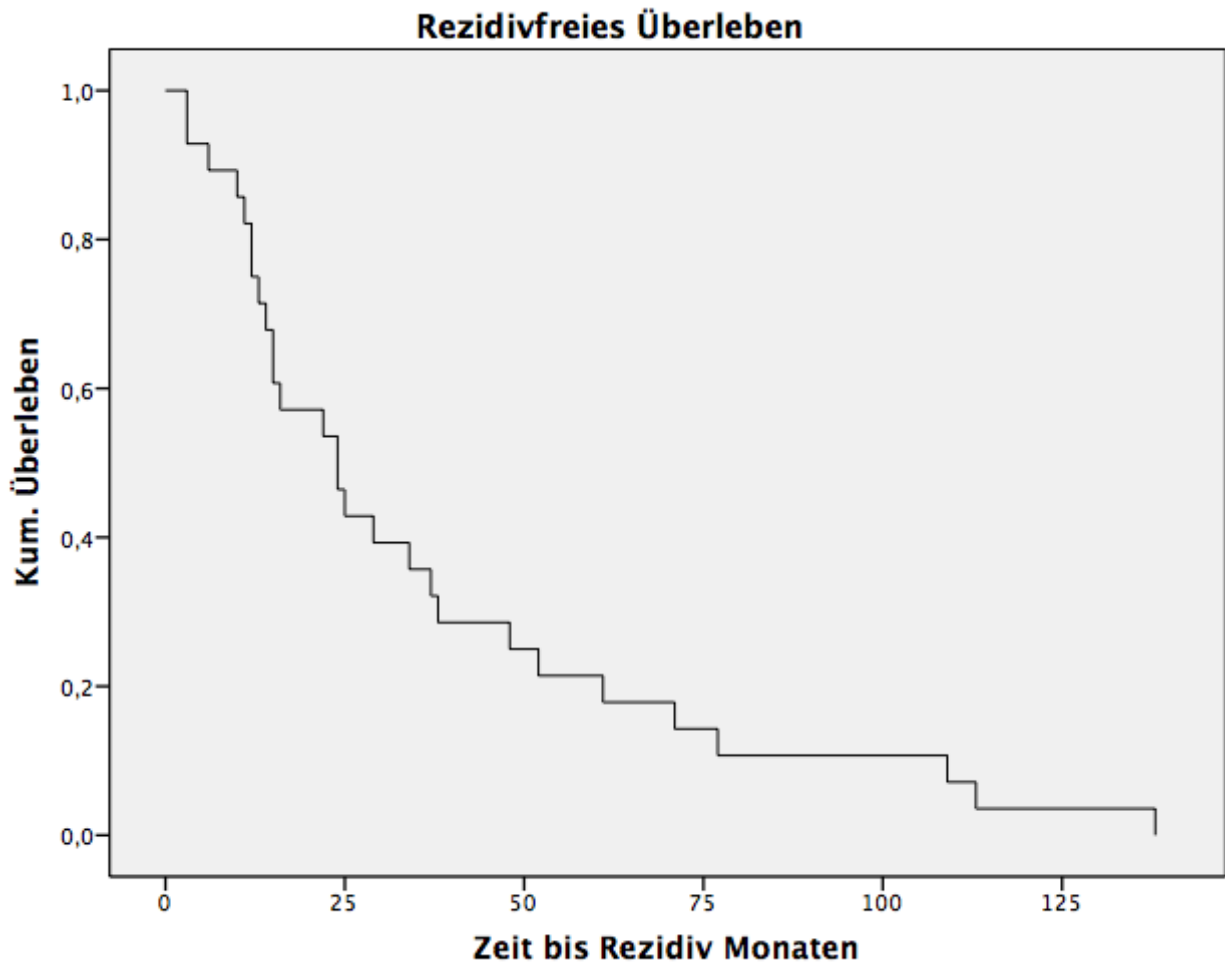


Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben der 29 Patienten mit Rezidiv

14 (48,3%) Rezidive entstanden in weniger als 24 Monaten. Neun (31,0%) Rezidive entstanden zwischen 24-60 Monaten und sechs (20,7%) nach über 60 Monaten (Abbildung 11).

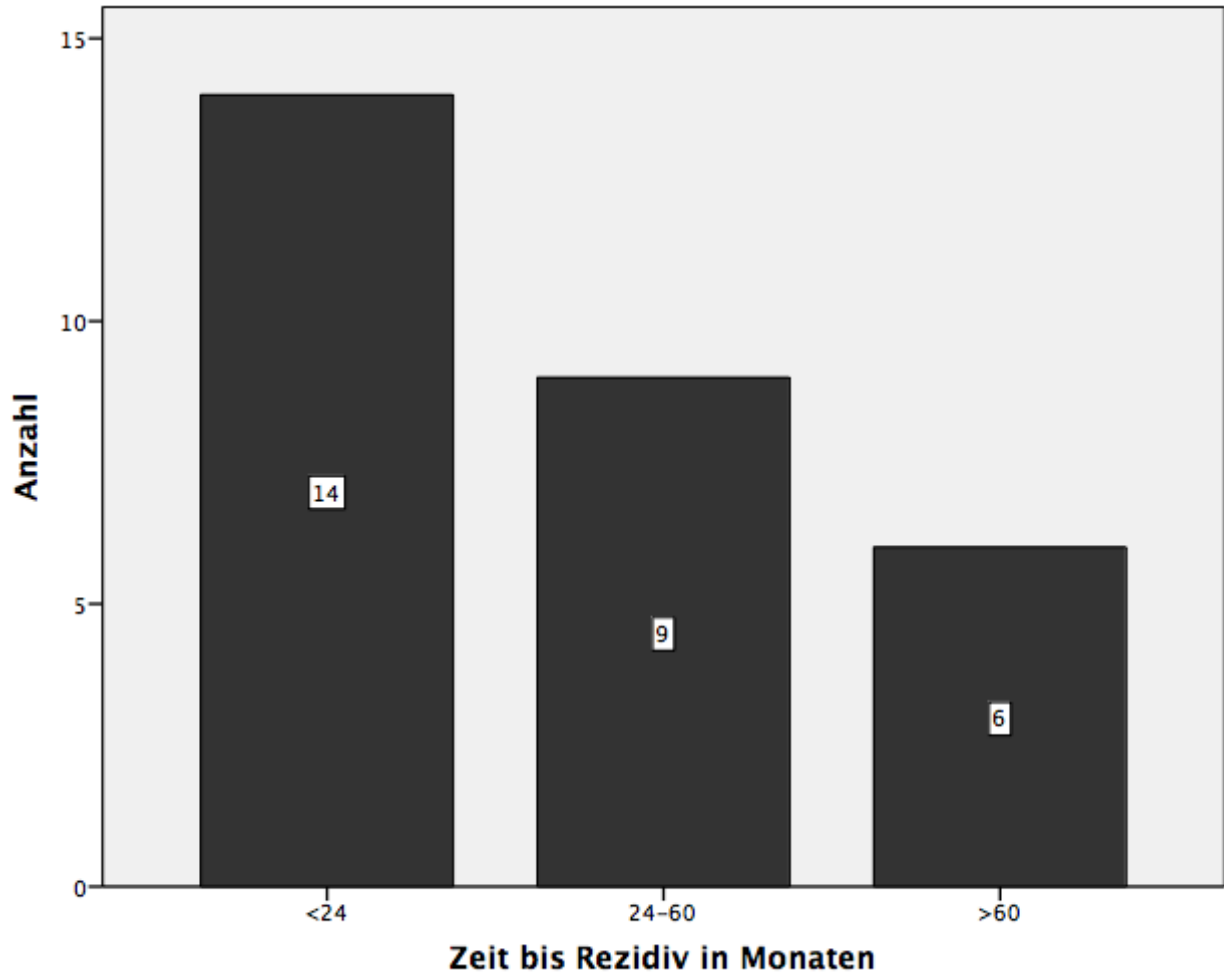


Abbildung 11: Zeit bis Rezidiv

Bei Patienten mit Rezidiv eines ALT betrug die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit 34 Monate (3-113 Monate). Das mediane rezidivfreie Überleben betrug in dieser Gruppe 14 Monate. Bei Patienten mit dedifferenziertem Liposarkom ergab sich ein rezidivfreies Überleben von 27 Monaten (6-77 Monate). Der Median betrug 22 Monate. Im Falle eines myxoiden Liposarkoms zeigte sich ein mittleres rezidivfreies Überleben von 59 Monaten (15-138 Monate) und ein medianes rezidivfreies Überleben von 48 Monaten. Patienten mit Rezidiv eines pleomorphen Liposarkoms überlebten im Mittel 27 Monate (10-61 Monate) rezidivfrei. Das mediane rezidivfreie Überleben betrug in dieser Patientengruppe 12 Monate (Abbildung 12).

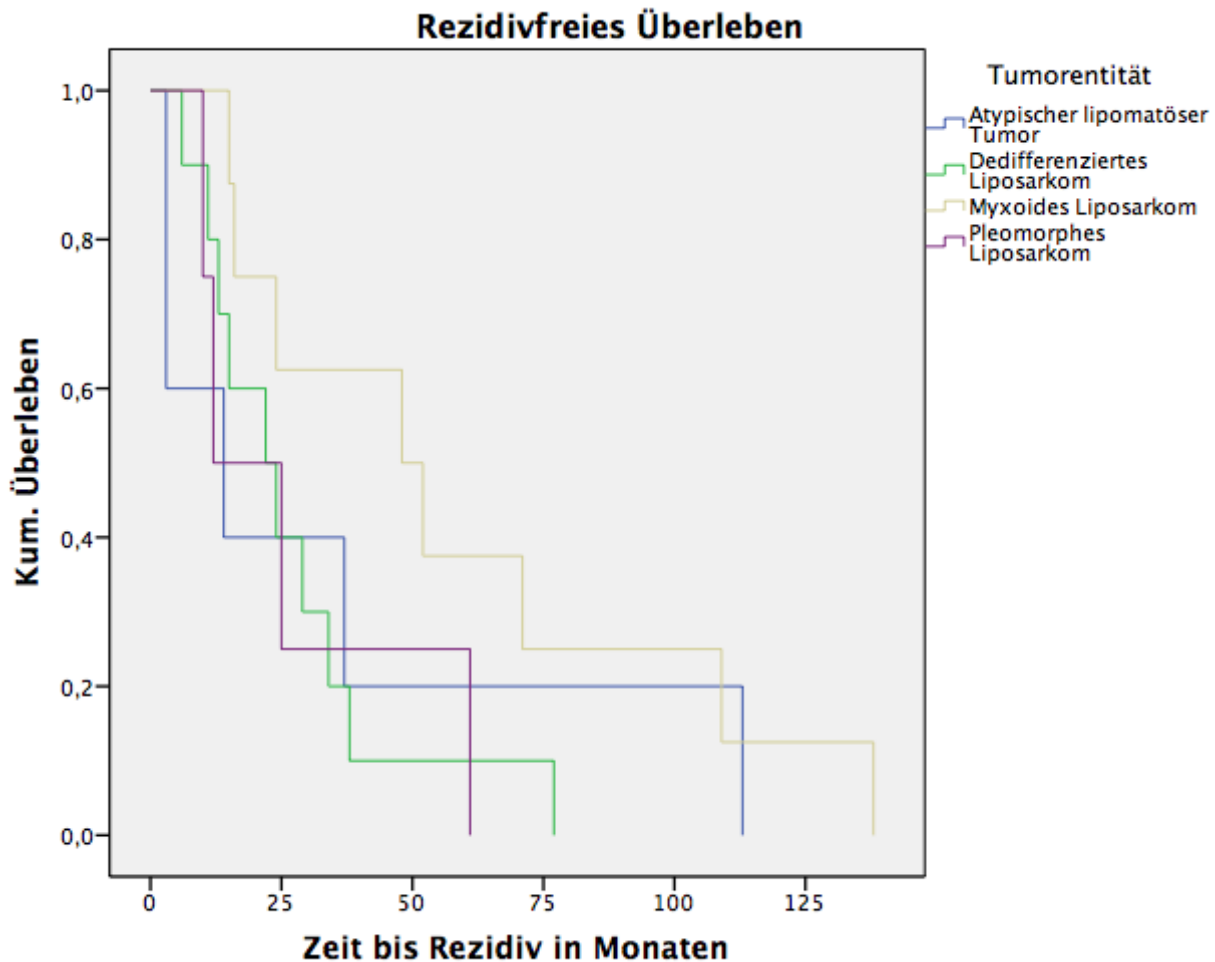


Abbildung 12: Rezidivfreies Überleben nach Tumorentität

In 18 Fällen wurden die Rezidive ausschließlich reseziert. Davon konnte in zehn Fällen eine R0-Resektion erzielt werden. Bei drei dieser Patienten konnte die R0-Resektion nur durch eine Amputation erfolgen. In vier Fällen handelte es sich um eine R1-Resektion, in zwei Fällen um eine R2-Resektion, in einem Fall um eine Rx-Resektion und in einem Fall konnte der exakte Resektionsstatus nicht ermittelt werden. Zwei der 18 Patienten wurden aufgrund multipler Rezidive mehrfach operiert. Bei einem Patienten wurden eine R1-Resektion und eine Resektion, über deren Ergebnis keine Information bezüglich des pathologischen Resektionsstatus vorliegt, durchgeführt. Im anderen Fall wurden mehrfach R2-Resektionen durchgeführt, daraufhin eine R0-Hemipelvektomie und nach erneutem Lokalrezidiv eine weiteres Debulking (R2) des Tumors. Beide Patienten entwickelten im weiteren Verlauf Metastasen und verstarben an ihrer Krankheit.

Von den sechzehn übrigen Patienten waren sieben zum letzten Beobachtungszeitpunkt tumorfrei. Zwei Patienten waren zum letzten Beobachtungszeitpunkt am Leben, hatten jedoch Metastasen entwickelt.

Sieben Patienten verstarben im weiteren Verlauf im Rahmen der Tumorerkrankung. Von diesen Patienten hatten fünf zusätzlich Metastasen entwickelt.

Bei sieben Patienten wurde zusätzlich zur Resektion des Rezidivs eine Radiotherapie durchgeführt. Drei dieser Patienten verstarben im weiteren Verlauf, wobei bei zwei der Patienten zusätzlich Metastasen auftraten. Vier Patienten waren zum letzten Beobachtungszeitpunkt am Leben. Bei zwei dieser Fälle erbrachte die Nachresektion eine R0-Situation und einmal eine Rx-Situation. Der verbliebene Patient ist zwar am Leben, hat aber im weiteren Verlauf Metastasen entwickelt. Bei dem Primärtumor handelte es sich um einen retroperitonealen ALT, dessen Rezidiv nicht vollständig reseziert werden konnte (R2).

Bei einem Patienten wurde nach Rezidiv-Entstehung eines myxoiden Liposarkoms (G2) nur eine Radiotherapie durchgeführt, da sich zusätzlich Metastasen in der Lunge und Iliakale Lymphknoten-Metastasen gebildet hatten. Dieser Patient war bis zum Ende der Beobachtung am Leben.

Zwei Patienten wurden zusätzlich zur Resektion mit einer Radiochemotherapie behandelt. In beiden Fällen aufgrund eines inoperablen Rezidivs. Einer der Patienten war zum Ende der Beobachtung am Leben, hatte jedoch Metastasen entwickelt. Der zweite Patient erlag im weiteren Verlauf seiner Erkrankung.

3.5 Metastasen-Entstehung und -Therapie

Von den beobachteten Patienten bildeten 28 (22,4%) Metastasen. Bei neun Patienten lagen keine Nachsorgedaten bezüglich einer aufgetretenen Metastasierung vor.

Es handelte sich bei 13 Fällen um Patienten mit G3-Liposarkomen, bei 11 Fällen um Patienten mit G2-Liposarkomen und bei 4 Patienten um G1-Liposarkome (drei myxoide, ein gut differenziertes Liposarkom). Unter den G1-Liposarkomen bildeten somit 5,4 Prozent Metastasen, von den G2-Tumoren bildeten 57,9% Metastasen und unter den G3-Tumoren bildeten 41,9% Metastasen.

Die Zeit bis zur Ausbildung von Metastasen, gemessen ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose, betrug im Median 27 Monate bei einer Spannweite von null Monaten

(zwei Patienten befanden sich bei Erstdiagnose bereits in einem metastasierten Stadium) bis 138 Monaten.

Aufgeteilt nach den unterschiedlichen Tumorentitäten ergaben sich für die Zeit bis zur Diagnosestellung von Metastasen folgende Daten:

Ein Patient mit einem retroperitonealem ALT bildete nach 95 Monaten Metastasen im Dünndarm, Colon und Mesenterium aus.

Bei Patienten mit dedifferenziertem Liposarkom bildeten sich Metastasen nach einer medianen Zeit von 17 Monaten (0-82 Monate).

Im Falle eines myxoiden Liposarkoms wurden Metastasen im Median nach 27 Monaten (2-119 Monate) diagnostiziert.

Handelte es sich bei dem Primärtumor um ein pleomorphes Liposarkom, betrug das metastasenfreie Überleben im Median 50 Monate (25-132 Monate) (Abbildung 13).

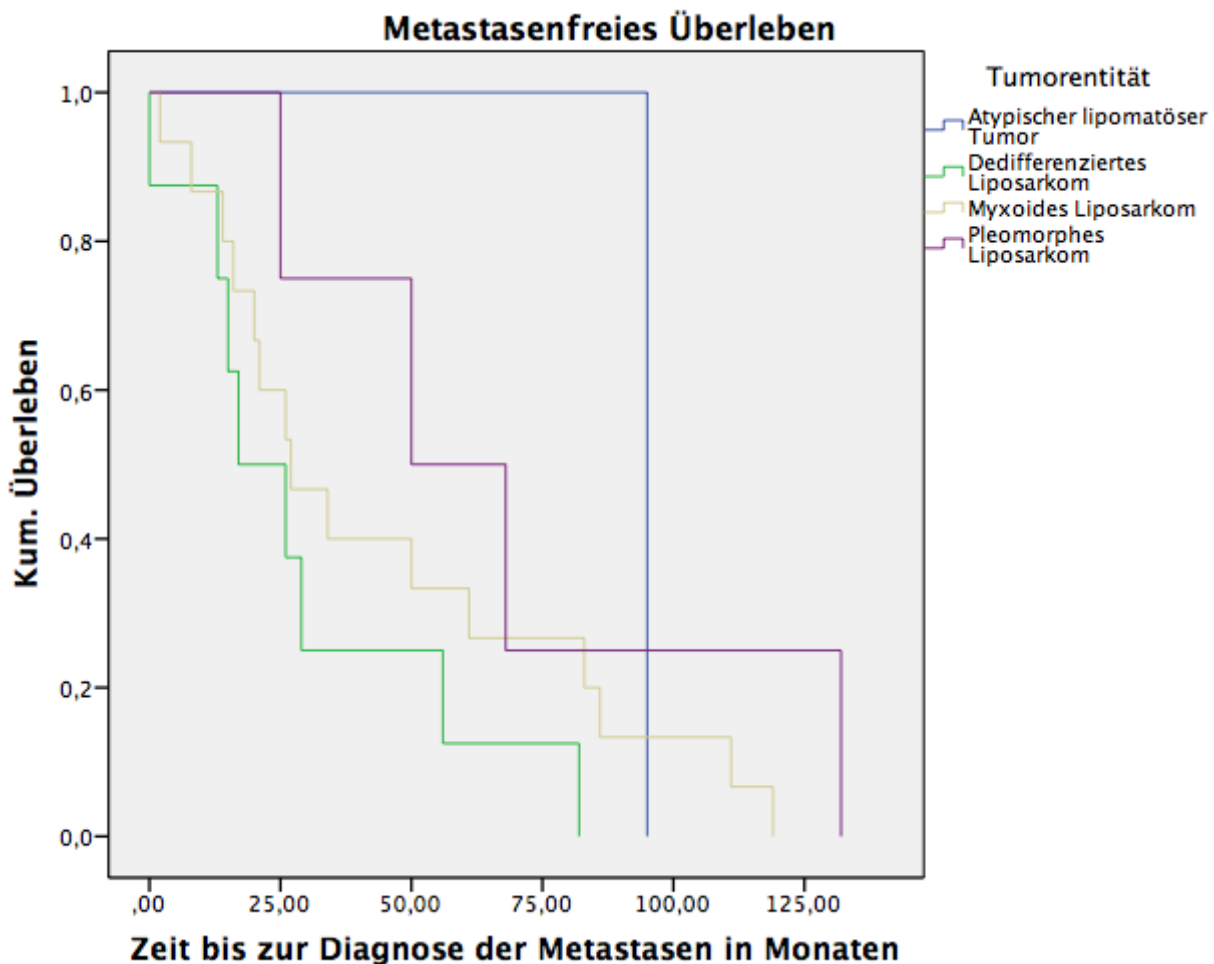


Abbildung 13: Metastasenfreies Überleben der 28 Patienten mit Metastasen

Für einen Patienten war das exakte Datum für die Erstdiagnose des Tumors nicht zu ermitteln. Bei diesem Patienten wurde in einem auswärtigen Krankenhaus zunächst ein pleomorphes Liposarkom (G3) des Oberschenkels diagnostiziert. Im gleichen Jahr wurde zudem ein Liposarkom (G2) paravertebral diagnostiziert. Dieser Tumor wurde nicht als Metastase, sondern als Zweittumor gewertet. Das Liposarkom des Oberschenkels wurde primär reseziert (keine Angabe über den Resektionsstatus vorhanden) und es erfolgte eine postoperative Radiotherapie. Der zweite Tumor wurde ebenfalls in einer ausgedehnten Operation mit Entfernung der linken Niere, Nebenniere, linker Kolonflexur und Colon descendens reseziert (R1) und bildete im folgenden Jahr ein Rezidiv. Dieses wurde mit einer simultanen Radiochemotherapie behandelt. Darauf folgte eine extensive Laparotomie mit Adhäsiolyse, Sigma- und Colon descendens-Segmentresektion, Jejunumteilresektion, Descendorektostomie, Jejunum-Jejunostomie mit Nachweis eines pleomorphen Sarkoms G3 (R2). Im weiteren klinischen Verlauf bildeten sich zwei weitere Rezidive, die bestrahlt wurden, sowie eine Rezidivmetastase in der Muskelloge des Musculus psoas links. Diese wurde ebenfalls reseziert (R1). Im Klinikum rechts der Isar wurde ein retroperitoneales Rezidiv intraläsional reseziert (R2). Der Patient verstarb schließlich an seiner Erkrankung. Da der paravertebrale Tumor, von den auswärtigen Kollegen als Zweitliposarkom gewertet wurde, geht nur die Metastase aus dem Bereich der Psoasloge in die statistische Auswertung ein.

Die genaue Verteilung der Metastasen-Lokalisation lässt sich aus Tabelle 12 entnehmen. Am häufigsten fanden sich Metastasen ossär, pulmonal, in Muskel- und Weichteilgewebe und in Lymphknoten. Für die eben genannten Regionen ergaben sich folgende Raten: ossär 46,4% (13 Fälle), pulmonal 39,3% (11 Fälle), Muskulatur und übrige Weichteile 39,3% (11 Fälle), sowie Lymphknoten 25,0% (7 Fälle). Vereinzelt fanden sich Metastasen subkutan (3 Fälle), pleural (2 Fälle), mediastinal (2 Fälle), mesenterial (2 Fälle), sowie hepatisch (3 Fälle) und intestinal (2 Fälle). Ebenso konnten Nieren- und Nebennierenmetastasen (jeweils 1 Fall) beobachtet werden. In einem Fall war aus den Akten lediglich der Verdacht auf eine zentrale pulmonale Metastase ersichtlich. Abschließend bestätigt bzw. verworfen wurde dieser Verdacht zumindest in den vorliegenden Akten nicht.

Zudem fand sich in einem Fall eine intraspinale epidurale Metastase bei einem gluteal gelegenen Primärtumor.

Über die genaue zeitliche Abfolge der Metastasen-Entstehung im Falle multipler Metastasen kann keine Auskunft gegeben werden.

Lokalisation der Metastasen				
#	Lokalisation Metastase/n	Lokalisation Primärtumor	Histologischer Subtyp	Malignitätsgrad
1	gluteal, nuchal subkutan	Oberschenkel	Myxoides LS	G2
5	Pulmonal, iliakale LK	Oberschenkel	Dedifferenziertes LS	G3
10	subkutan	paravertebral	Dedifferenziertes LS	G3
20	M. erector spinae	Pelvin (gluteal)	Myxoides LS	G1 (Rezidiv G2)
28	ossär	Oberschenkel	Rundzelliges LS	G3
29	ossär, mediastinale LK, M.psoas	Oberschenkel	Myxoides LS	G2
30	pulmonal, iliakale LK	Pelvin	Myxoides LS	G2
41	iliakal	Oberschenkel	Myxoides LS	G2
45	ossär	Pelvin (gluteal)	Myxoides LS	G2
48	ossär, retroperitoneal, hepatisch	Oberschenkel	k.A.	G2
51	pulmonal, hiläre LK	Schulter	Dedifferenziertes LS	G3
52	pulmonal, ossär, intramuskulär Oberschenkel, Nebennieren, hepatisch, retroperitoneale LK	Oberschenkel	Dedifferenziertes LS	G3
53	Pulmonal bds.	Oberschenkel	Dedifferenziertes LS	G3
57	ossär, pleural	Unterschenkel	Myxoides LS	G1
59	ossär, retroperitoneale LK	Oberschenkel	Myxoides LS	G1
61	ossär, mesenterial, mediastinal, pleural, peritoneal	Oberschenkel	Myxoides LS	G2
64	pulmonal, ossär, Niere, retroperitoneale LK	Oberschenkel	Pleomorphes LS	G3
66	Dünndarm, Colon, mesenterial	Retroperitoneum	Atypischer lipomatöser Tumor	G1

67	Pulmonal (multipel und pleuraständig)	Oberschenkel	Dedifferenziertes	G3
80	pulmonal, ossär, epidural intraspinal, Weichteile paraspinal/ Mamma, subkutan, paraaortale LK retroperitoneal/nuchal/ cervical/supraclavikulär, M. iliopsoas	Pelvin (gluteal)	Myxoides LS	G2
93	Bauchdecke, Leiste	Pelvin (unter M. psoas)	Pleomorphes LS	G3
97	Pulmonal, ossär, Weichteile Unter-/ Oberarm	Oberschenkel	Dedifferenziertes LS	G3
103	M. psoas	Oberschenkel paravertebral (als Zweitliposarkom bezeichnet)	Pleomorphes LS	G3 bzw. G2
104	Pulmonal bds.	Samenstrang	Myxoides LS	G2
108	ossär, hepatisch	Oberarm	Myxoides LS	G2
110	ossär	Pelvin	Myxoides LS	G2
114	M. iliopsoas, linke Colonflexur	Retroperitoneum	Dedifferenziertes LS	G3
120	V.a. zentrale pulmonale Metastase	Tibiakopf (intramedullär, strahleninduziert)	Dedifferenziertes LS	G3

Tabelle 12: Lokalisation der Metastasen

Im Falle einer Metastasierung wurden die Metastasen teilweise reseziert. Zudem erhielten 12 (42,9%) der Patienten eine palliative Chemotherapie.

Es verstarben insgesamt 20 (71,4%) Patienten, die Metastasen entwickelt hatten während des Beobachtungszeitraumes. Ein Patient der Anfang des Jahres 2005 Metastasen gebildet hatte, konnte nur bis zum Oktober 2005 nachbeobachtet werden. Es ist davon auszugehen, dass dieser Patient im weiteren Verlauf an seiner Krankheit verstorben ist.

3.6 Gesamtüberleben und Einflussfaktoren

Während des Beobachtungszeitraums verstarben insgesamt 33 (24,8%) Patienten.

An ihrem Tumorleiden erlagen 29 (21,8%) Patienten. Ein Patient verstarb tumorunabhängig. Bei drei Patienten konnte die Todesursache aus den vorhandenen Daten nicht abschließend geklärt werden.

Die Gesamtüberlebensraten (Zeitpunkt der Diagnose bis zum Tod) für ein, fünf und zehn Jahre betragen 98,5%, 81,8% und 65,8% (Abbildung 14).

Die mittlere Überlebenszeit betrug 177 Monate. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 97 Monate (1-259 Monate) und die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 84 Monate.

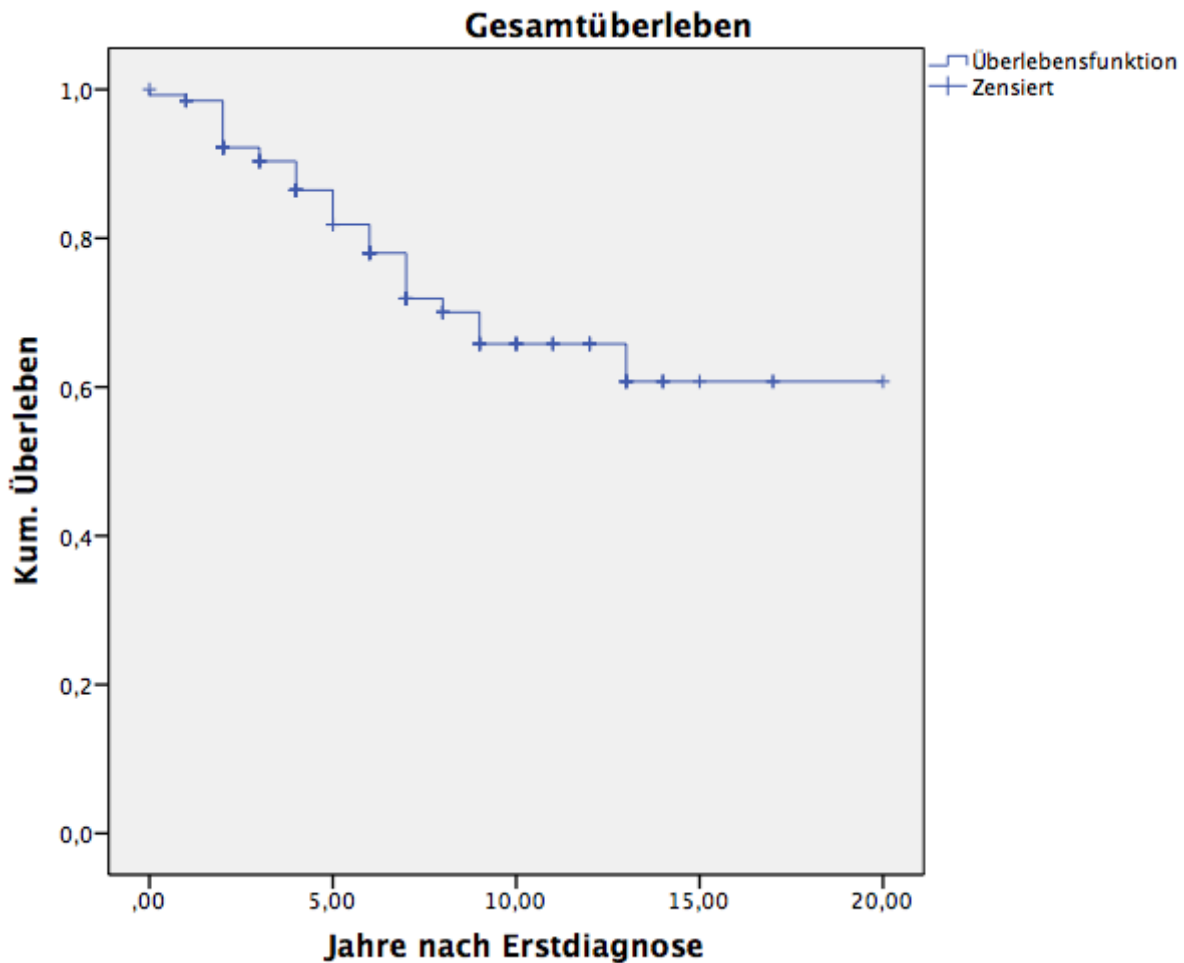


Abbildung 14: Gesamtüberleben

3.6.1 Überleben nach Grading

Für die G1-Liposarkome zeigten sich Überlebensraten für ein, fünf und zehn Jahre von 98,8%, 95,9% und 80,7%. Unter den Patienten mit G1-Liposarkomen verstarben insgesamt 8 von 80 (10,0%). Das mediane Follow-up für Patienten mit G1-Liposarkomen betrug 80 Monate (17-238 Monate).

Für alle G2-Liposarkome ergaben sich entsprechende Raten von 100%, 51,0% und 51,0%. Es verstarben 7 von 19 (36,8%) aller Patienten mit einem G2-Tumor innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Das mediane Follow-up für diese Gruppe betrug 94 Monate (26-208 Monate).

Für die G3-Liposarkome ergaben sich Raten von 97,0%, 66,6% und 42,5%. Von 33 Patienten mit einem G3-Liposarkom verstarben insgesamt 16 (48,5%). Das mediane Follow-up betrug hier 87 Monate (1-259 Monate) (Abbildung 15).

Der Einfluss des Gradings war statistisch signifikant ($p < 0,01$). Für die Berechnung der Hazard Ratio wurden die G1-Liposarkome als Referenzgruppe gewertet. Die Hazard Ratio für G2-Liposarkome betrug 4,7 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,7-13,1. Die Hazard Ratio für G3-Liposarkome betrug 5,2 (95% KI 2,2-12,1).

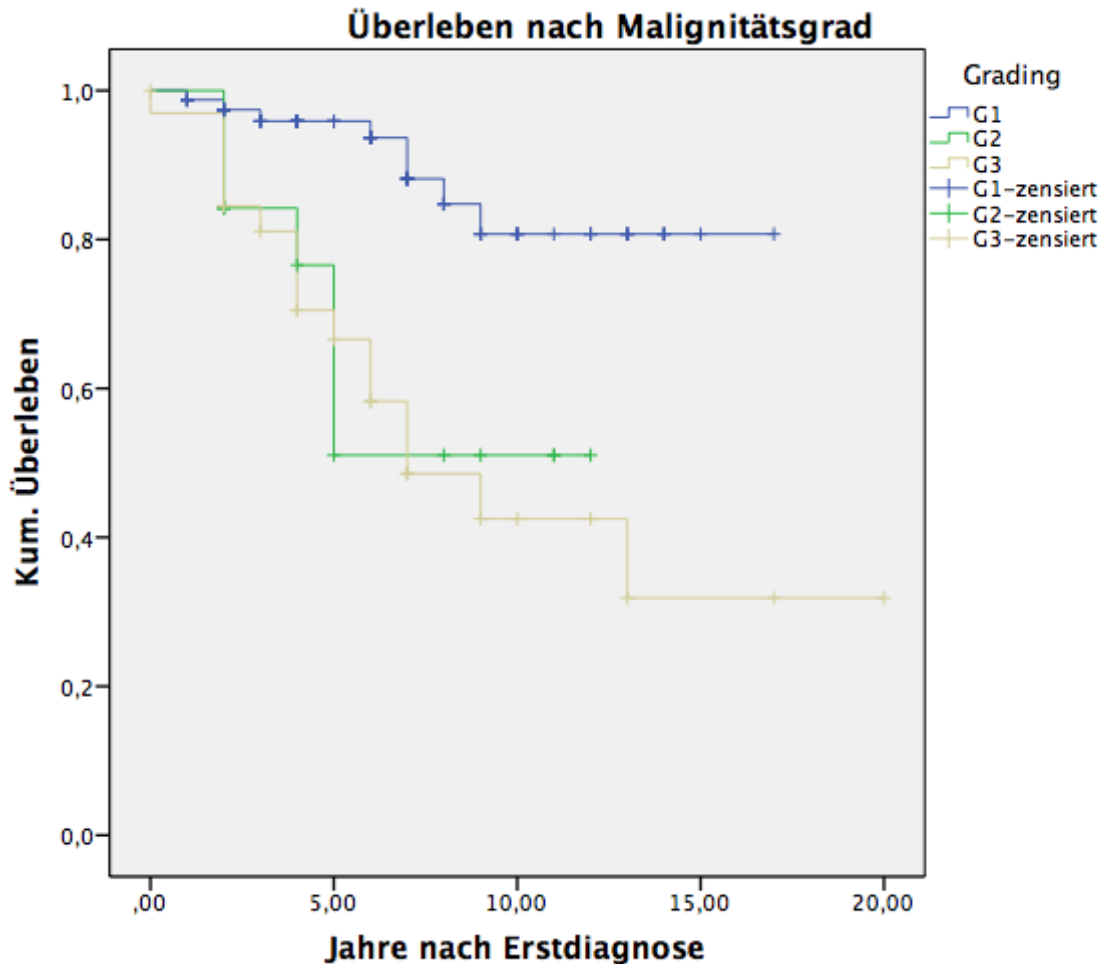


Abbildung 15: Überleben nach Malignitätsgrad

3.6.2 Überleben nach histologischem Subtyp

In Bezug auf den genauen histologischen Subtyp zeigten sich für die atypischen lipomatösen Tumore Ein-, Fünf-, und Zehn-Jahres-Überlebensraten von 100%, 100% und 82,1%. Von 56 Patienten mit einem ALT verstarben 4 (7,1%). Die mediane Nachbeobachtungszeit für diese Tumoren betrug 78,5 Monate (17-201 Monate).

Für die dedifferenzierten Liposarkome ergaben sich Raten von 95,2%, 57,2% und 40,1%. Hier ergab sich eine Sterblichkeitsrate von 47,6% (10 von 21 Patienten verstarben). Für diese Liposarkome betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 86 Monate (26-200 Monate).

Patienten mit einem myxoiden Liposarkom wiesen Überlebensraten von 97,4% für ein Jahr, 67,5% für fünf Jahre und 55,7% für zehn Jahre auf. Von 40 Patienten mit diesem

Subtyp verstarben 30,0% (12 Patienten). Die mediane Nachbeobachtungszeit war hier 93,5 Monate (1-259 Monate).

Wurde ein pleomorphes Liposarkom diagnostiziert, ergaben sich Überlebensraten von 100%, 82,5% und 62,9% für ein, fünf und zehn Jahre. Die Gesamtsterblichkeit für diese Gruppe betrug 41,7% (5 von 12 Patienten verstarben). Die mediane Nachbeobachtung von Patienten mit pleomorphem Liposarkom betrug 91 Monate (29-241 Monate) (Abbildung 16)

Der Einfluss des histologischen Subtyps war statistisch signifikant ($p < 0,01$).

Zur Berechnung der Hazard Ratio wurden die atypischen lipomatösen Tumore als Referenzgruppe bestimmt. Für die dedifferenzierten Liposarkome ergab sich eine Hazard Ratio von 8,5 (95% KI 2,7-27,3). Für die myxoiden Liposarkome ergab sich eine Hazard Ratio von 5,1 (95% KI 1,6-15,7).

Für die pleomorphen Liposarkome zeigte sich eine Hazard Ratio von 4,9 (95% KI 1,3-18,3).

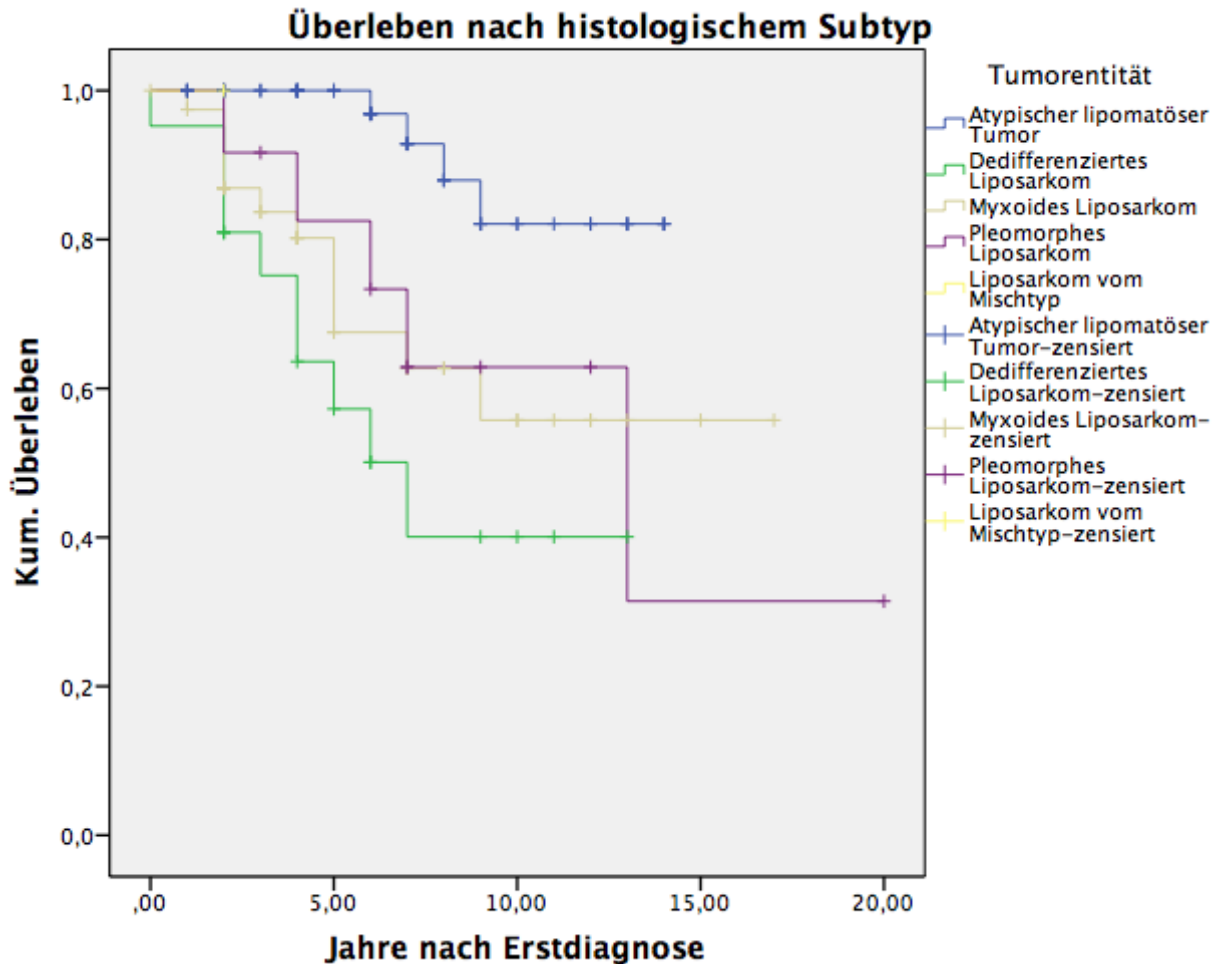


Abbildung 16: Überleben nach histologischem Subtyp

3.6.3 Überleben nach primärem Resektionsstatus

Aufgeteilt nach dem Resektionsstatus ergaben sich Überlebensraten für ein, fünf und zehn Jahre bei Patienten mit primärer R0-Resektion von 100%, 84,3% und 67,0%. Von 67 Patienten die primär mikroskopisch tumorfreie Absetzungsränder aufwiesen, verstarben im weiteren klinischen Verlauf 13 Patienten (19,4%). Das mediane Follow-up betrug 77 Monate (1-241 Monate).

Patienten mit primärem R1-Status wiesen Überlebensraten für ein, fünf und zehn Jahre von 97,7%, 81,9% und 75,6% auf. Die Sterblichkeitsrate betrug 18,2% (8 von 44 Patienten verstarben). Allerdings konnte bei 5 der 44 Patienten durch eine Nachresektion eine R0-Situation erreicht werden. Alle diese Patienten waren zum Ende dieser Studie ohne Hinweis auf ein Rezidiv oder Metastasen am Leben. Patienten mit

primärem R1-Resektionsstatus wurden im Median 92 Monate (17-190 Monate) nachbeobachtet.

Für Patienten mit einem R2-Resektionsstatus zeigten sich Überlebensraten für ein, fünf und zehn Jahre von 100%, 75,0% und 31,3%. Von 12 Patienten bei denen primär nur eine R2-Resektion erreicht werden konnte, verstarben 7 Patienten (58,3%). Bei zwei der lebenden Patienten konnte durch eine Nachresektion eine R0-Situation geschaffen werden. Eine Patientin ist nach R2-Resektion eines ALT (keine Nachresektion) ohne Zeichen einer Rezidiv- oder Metastasen-Entstehung am Leben. Ein Patient ist nach R2-Resektion eines retroperitonealen ALT am Leben. Er hat allerdings Metastasen entwickelt. Bei einem weiteren Patienten konnte durch eine Nachresektion eine R1-Situation erlangt werden. Er erhielt zusätzlich eine postoperative Radiotherapie und ist derzeit tumorfrei. Die Fälle mit R2-Resektionsstatus wurden im Median 144 Monate (55-259 Monate) nachbeobachtet.

Beide Patienten, deren Resektionsstatus primär nicht beurteilbar war (Rx), wurden nachreseziert. Bei einem Patienten konnte eine R0-Situation erreicht werden. Er ist heute nach fast elf Jahren tumorfrei. Bei dem anderen Patienten fanden sich leider keine Informationen bezüglich des genauen Status der Nachresektion. Er ist zwei Jahre nach der Erstdiagnose ebenfalls tumorfrei (Abbildung 17).

Eine statistische Signifikanz der Auswirkung des Resektionsstatus konnte hier allerdings aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht festgestellt werden ($p=0,131$).

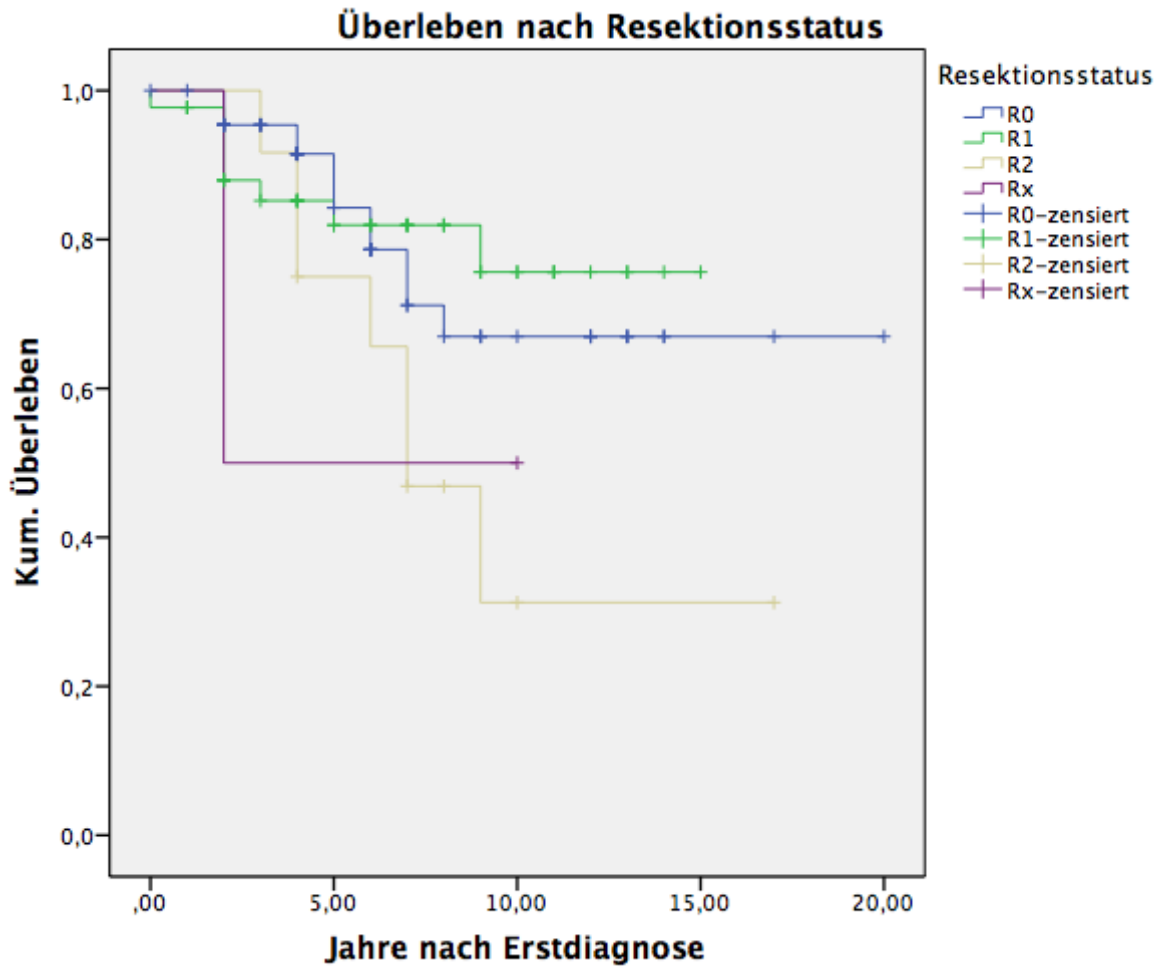


Abbildung 17: Überleben nach Resektionsstatus

3.6.4 Überleben nach Rezidiv-Entstehung

Im Verlauf der Beobachtung bildeten 29 Patienten ein oder mehrere Rezidive. Von diesen Patienten verstarben 14 Patienten (48,3%). Von 96 Patienten, die kein Rezidiv ihrer Erkrankung erlitten, verstarben insgesamt 12 Patienten (12,5%). Von acht Patienten fehlten die Nachsorgedaten über eine eventuelle Rezidiv-Entstehung.

Die Ein-, Fünf-, und Zehn-Jahres-Überlebensraten betragen für Patienten mit Rezidiv 100%, 86,2% und 49,0%. Das mediane Follow-up betrug 128 Monate (26-259 Monate). Die mediane Überlebenszeit von der Diagnose des Rezidivs bis zum Tod betrug 21 Monate (2-203 Monate).

Für die Patienten, die kein Rezidiv erlitten, ergaben sich Überlebensraten von 99,0%, 86,7% und 82,9% für ein, fünf und zehn Jahre. Das mediane Follow-up betrug für Patienten ohne Rezidiv-Entstehung 75 Monate (17-208 Monate). Abbildung 18 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben der beiden Gruppen im Vergleich. Der Unterschied zwischen beiden Kurven war signifikant ($p=0,003$). Die Hazard Ratio betrug 3,1 (95% KI 1,4-6,8).

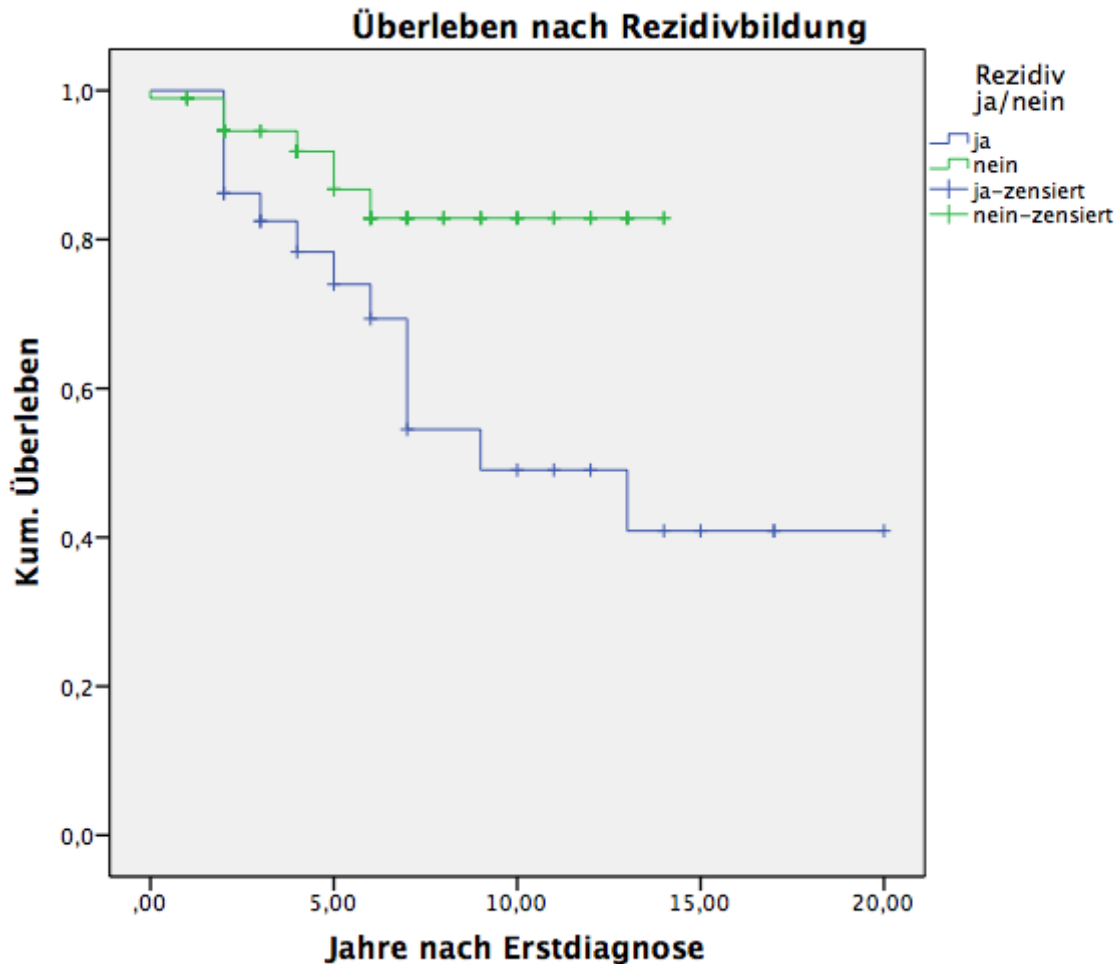


Abbildung 18: Überleben nach Rezidivbildung

3.6.5 Überleben nach Metastasen-Entstehung

Die Gesamtüberlebensrate für Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen entwickelten war 28,6%. Von 28 Patienten verstarben 20 im Laufe der Beobachtung. Die mediane Nachbeobachtung für Patienten mit metastasiertem Liposarkom betrug 105 Monate (32-259 Monate). Die mediane Nachbeobachtung für Patienten deren Liposarkom nicht metastasierte, betrug 77 Monate (17-241 Monate).

Die Überlebensraten für ein, fünf und zehn Jahre für Patienten mit Metastasierung betragen 100%, 45,6% und 21,9%.

Von den Patienten, die keine Metastasen entwickelten, zeigten sich Überlebensraten von 99,0%, 96,8% und 93,0% (Abbildung 19).

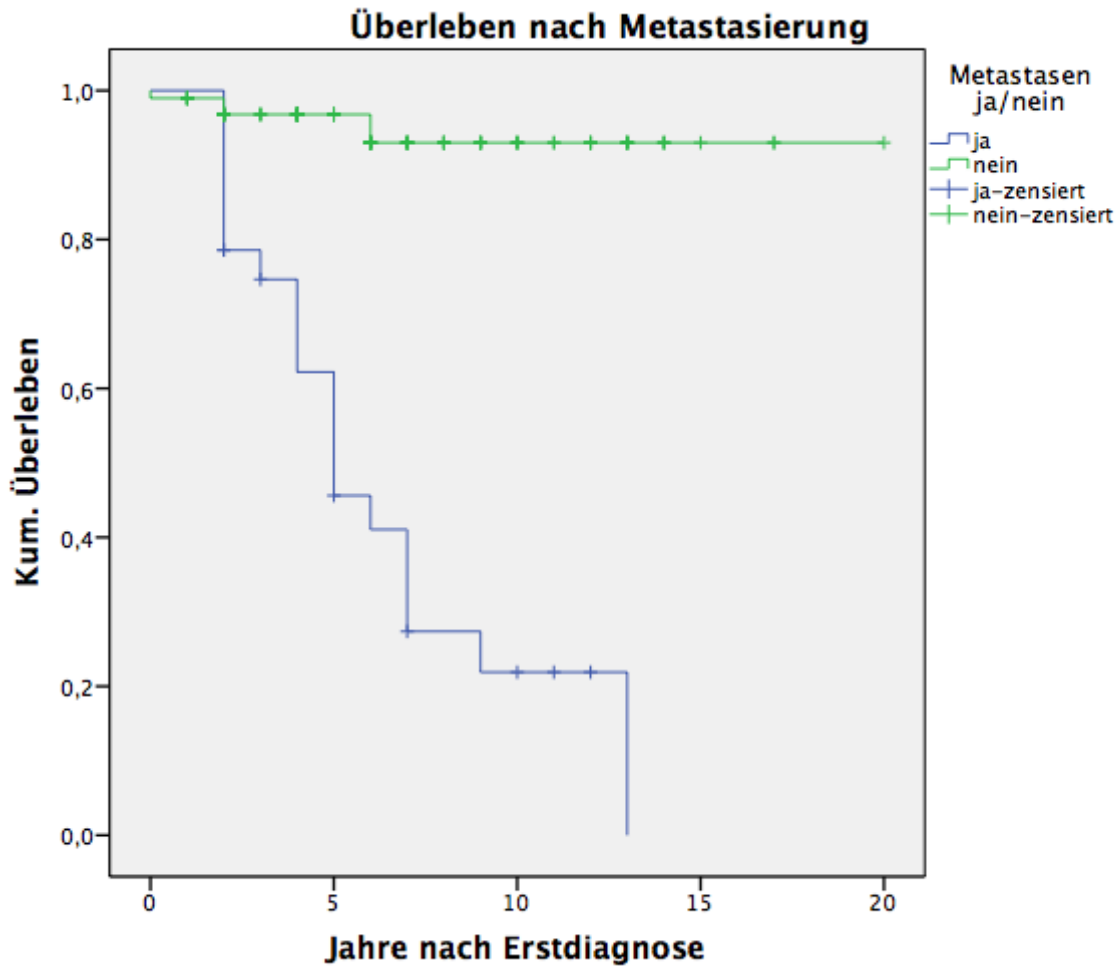


Abbildung 19: Überleben nach Metastasierung

Der Unterschied zwischen den beiden Überlebenskurven war statistisch signifikant ($p < 0,01$). Die Hazard Ratio betrug 16,5 (95% KI 6,1-44,3).

Die mediane Überlebenszeit nach Diagnose der Metastasierung betrug 18 Monate (0-57 Monate). Im Falle einer Metastasierung betrug das mediane metastasenfremde Überleben 27 Monate (0-132 Monate).

3.6.6 Überleben nach Lagebeziehung und Größe des Tumors

Die Überlebensrate für Patienten mit epifascial gelegenen Primärtumoren betrug 84,6%. Von 13 Patienten verstarben zwei im Verlauf der Beobachtung. Der erste 28 Monate nach Erstdiagnose (myxoides Liposarkom G1 des Oberschenkels), der zweite 37 Monate nach Erstdiagnose (pleomorphes Liposarkom G3 des Oberschenkels).

Die mediane Nachbeobachtung betrug 74 Monate (29-165 Monate). Die Überlebensraten für ein, fünf und zehn Jahre nach Diagnosestellung betragen 100%, 84,6% und 84,6%.

Die Überlebensrate für Patienten mit subfascial gelegenen Liposarkomen betrug 64,2%. Von 112 Patienten verstarben 25 im Verlauf der Beobachtung.

Die mediane Nachbeobachtung betrug 85,5 Monate (1-259 Monate). Die Überlebensraten für ein, fünf und zehn Jahre nach Diagnosestellung betragen 98,2%, 86,2% und 64,2% (Abbildung 20).

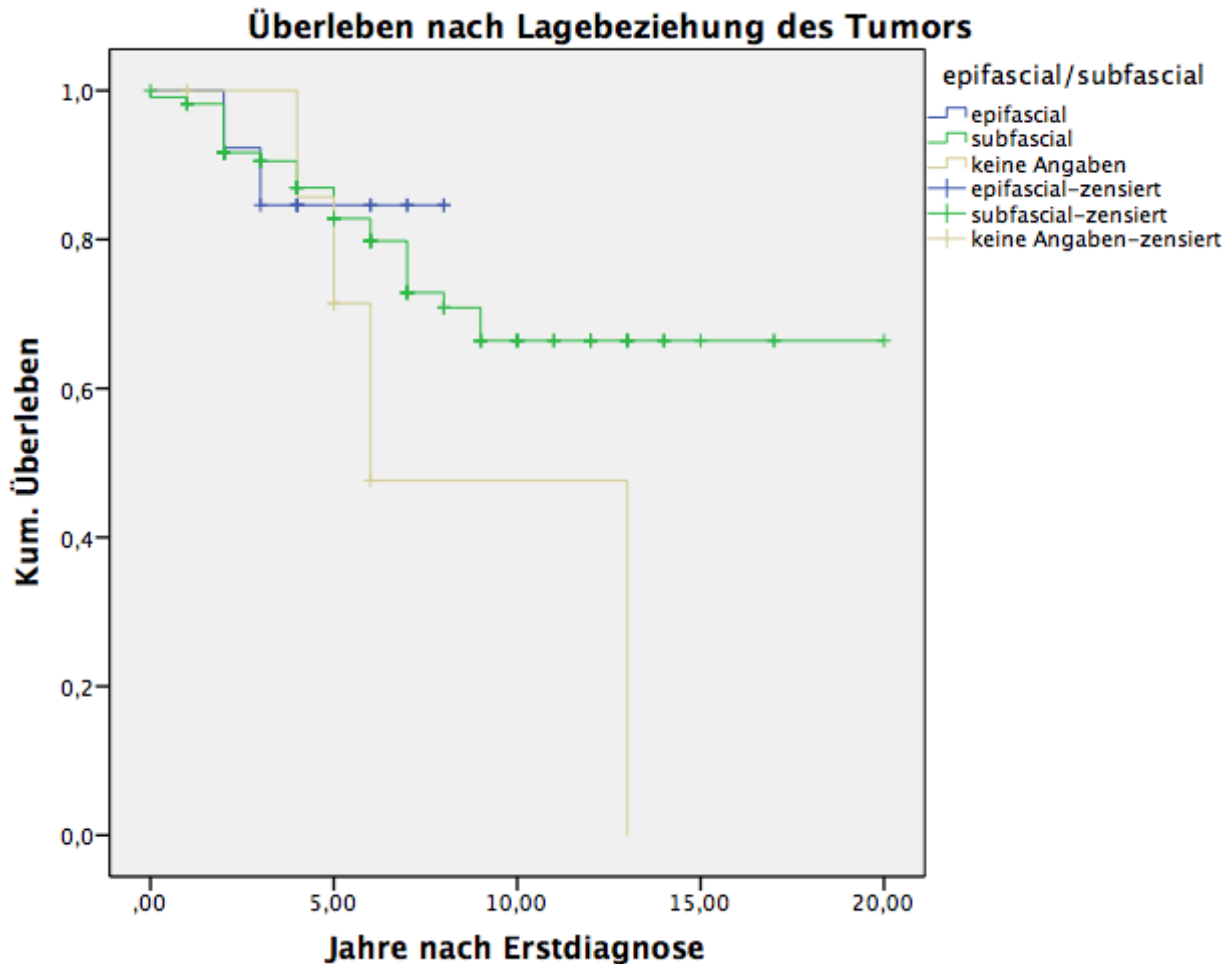


Abbildung 20: Überleben nach Lagebeziehung des Primärtumors

Die Unterschiede zwischen den beiden Überlebenskurven waren jedoch statistisch aufgrund der unterschiedlichen Fallzahlen nicht signifikant ($p > 0,05$).

Für acht Patienten konnte leider retrospektiv keine genaue Lagebeziehung des Tumors festgelegt werden.

Die Überlebensrate für T1-Liposarkome betrug 80,0%. Von fünf Patienten verstarb ein Patient im Laufe der Beobachtung.

Die mediane Nachbeobachtung betrug 64 Monate (29-87 Monate). Die Ein-, Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebensraten betragen 100%, 80,0% und 80,0%.

Die Überlebensrate für Patienten mit einem T2-Liposarkom betrug 67,5%. Von 111 Patienten verstarben 22.

Die mediane Nachbeobachtung betrug 80 Monate (1-240 Monate). Die Ein-, Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebensraten betragen 99,1%, 85,6% und 67,5% (Abbildung 21).

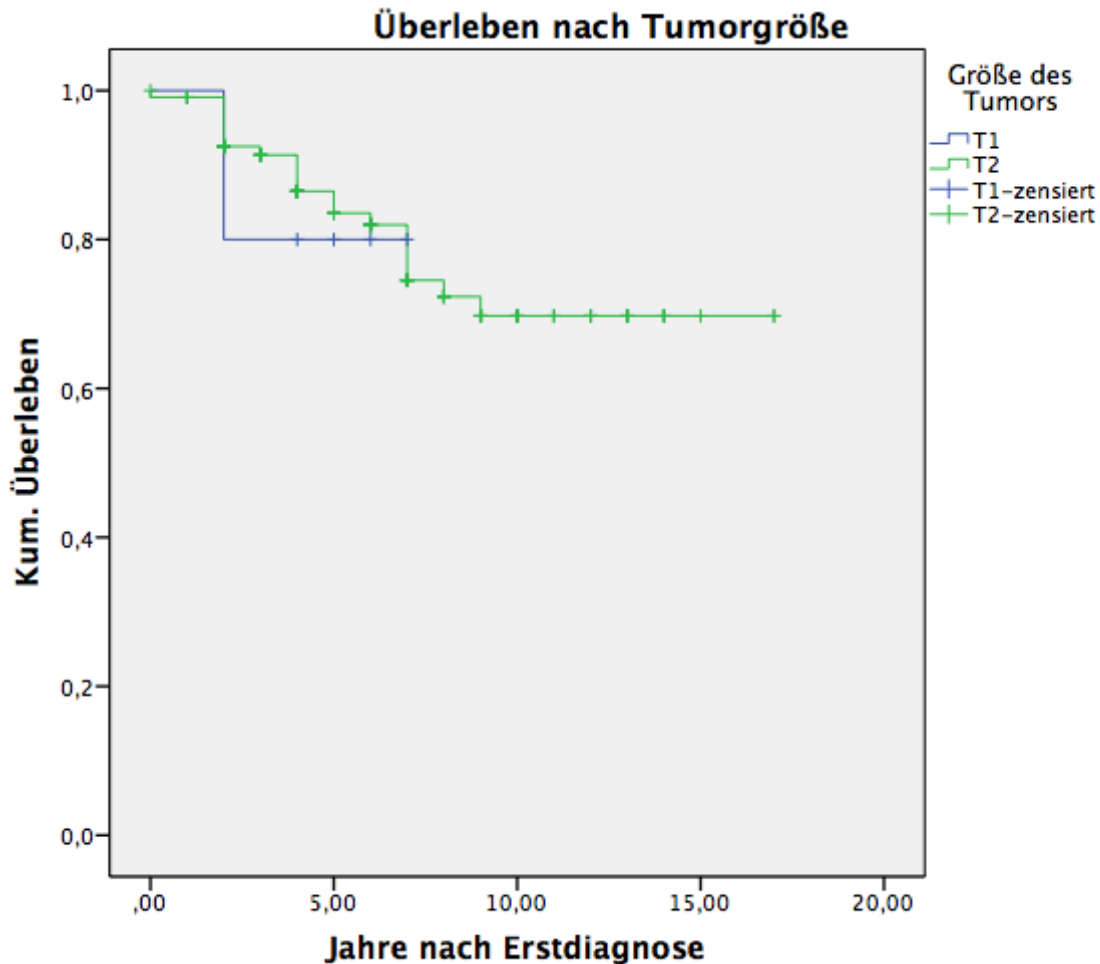


Abbildung 21: Überleben nach Tumorgroße

Die Unterschiede zwischen den beiden Überlebenskurven waren jedoch ebenfalls statistisch aufgrund der unterschiedlichen Fallzahlen nicht signifikant ($p > 0,05$).

Für die verbliebenen 17 Patienten konnte leider aufgrund fehlender Unterlagen keine genaue Angabe bezüglich der Größe des Primärtumors gemacht werden.

3.6.7. Multivariate Analysen

Um die Unabhängigkeit der signifikanten Einflussfaktoren zu testen, wurde eine multivariate Analyse, mittels Cox-Regression, durchgeführt. Der beobachtete Zeitraum war die Zeit von der Erstdiagnose bis zum letzten Kontakt. Als Ereignis wurde das Versterben des Patienten definiert. In die Analyse gingen die Faktoren Metastasen, Rezidiv, Tumorentität und Grading ein, die im log-rank-Test als signifikante Faktoren für das Überleben bestätigt wurden. Für das Modell wurden nur Faktoren mit einem

Signifikanzniveau unter 0.05 berücksichtigt. Die Variablen wurden schrittweise in das Modell eingeführt.

Nach Abschluss der Analyse zeigte sich, dass die gesamte Fallzahl für die Durchführung einer multivariaten Analyse nicht ausreicht. Nach Einführung der Faktoren Metastasen-Entstehung und Subtyp des Liposarkoms war eine Einführung weiterer Faktoren nicht mehr möglich.

Des Weiteren wurde der Einfluss bestimmter kombinierter Faktoren auf das Überleben, die Metastasen-Entstehung und die Rezidiv-Entstehung untersucht.

Zunächst wurde der Einfluss des Grading und des Resektionsstatus auf die Überlebenswahrscheinlichkeit untersucht. Hier zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Grading auf die Überlebenswahrscheinlichkeit, sowohl für G1-Liposarkome ($p=0,015$), G2-Liposarkome ($p=0,004$) und G3-Liposarkome ($p=0,034$), bei kontrolliertem Resektionsstatus. Patienten mit einem G2-Liposarkom wiesen eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit ($p=0,004$) als Patienten mit G1-Liposarkom auf (Hazard Ratio 8,1; KI 1,9-34,1). Patienten mit einem G3-Liposarkom wiesen ebenfalls eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als G1-Patienten auf ($p=0,034$, Hazard Ratio 4,7; KI 1,1-19,7).

Der Resektionsstatus hat bei kontrolliertem Grading keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Es gab keine signifikante Interaktion zwischen Grading und Resektionsstatus in Bezug auf das Überleben. Fehlende Kombinationen ergeben sich aus der zu geringen Fallzahl (Tabelle 13).

	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
			Untere	Obere
G1	,015			
G2	,004	8,128	1,935	34,140
G3	,034	4,714	1,125	19,747
R0	,385			
R1	,786	,780	,130	4,676
R2	,141	3,842	,639	23,112
Rx	,975	,000	,000	2,784E+252
G1*R0	,280			
G2*R1	,463	,351	,021	5,766
G3*R1	,264	3,485	,389	31,188
G2*R2	,961	,932	,055	15,898
G3*R2	,418	,399	,043	3,686
G3*Rx	,967	301169,254	,000	1,211E+262

Tabelle 13 Einfluss von Grading und Resektionsstatus auf Überleben

Betrachtet man den Einfluss von Grading und Rezidiv-Entstehung auf das Gesamtüberleben ergibt sich ein signifikanter Einfluss des Gratings G1 ($p=0,006$), G2 ($p=0,001$) und G3 ($p=0,005$) bei kontrolliertem Rezidivstatus. Für Patienten mit einem G2-Liposarkom ergab sich eine Hazard Ratio von 31,1 (KI 3,7-258,4) ($p=0,001$) gegenüber Patienten mit G1-Liposarkom. Patienten mit einem G3-Liposarkom wiesen eine Hazard Ratio von 21,1 (KI 2,5-180,9, $p=0,005$) gegenüber Patienten mit G1-Liposarkom auf. Betrachtet man Grading und Rezidivstatus in direkter Interaktion, kann kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben beobachtet werden (Tabelle 14).

Auf weitere multivariate Analysen wurde aufgrund der zu geringen Fallzahl und demnach zu geringer Anzahl an Ereignissen verzichtet. Es ließe sich hier keine fundierte Aussage treffen. Dies legen auch die Konfidenzintervalle der oben genannten Beispiele dar.

			95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)

	Signifikanz	Exp(B)	Untere	Obere
Rezidiv ja/nein	,073	9,016	,814	99,874
G1	,006			
G2	,001	31,060	3,733	258,442
G3	,005	21,130	2,468	180,927
G1*Rezidiv ja/nein	,315			
G2*Rezidiv ja/nein	,131	,085	,003	2,090
G3*Rezidiv ja/nein	,242	,208	,015	2,887

Tabelle 14 Einfluss von Grading und Rezidiv auf Überleben

4. Diskussion

In dieser Arbeit wurden 133 Patienten mit der Diagnose eines Liposarkoms, die im Zeitraum von 17.10.1997 bis zum 05.11.2012 am Muskuloskelettalen Tumorzentrum und Wilhelm Sander-Therapieeinheit für Knochen- und Weichteilsarkome am Klinikum rechts der Isar behandelt worden sind, retrospektiv untersucht.

Durch den retrospektiven Charakter dieser Arbeit war es leider nicht möglich, die erhobenen Parameter für jeden Patienten zu bestimmen. Es konnte hier nur auf die vorhandenen Patientenakten, sowohl digital als auch analog zurückgegriffen werden. Zusätzlich wurde das Tumorregister bezüglich der Sterbedaten der Patienten ausgewertet. Auch wurden einige Patienten nicht primär im Klinikum rechts der Isar behandelt, sondern wurden im Sinne einer Zweitmeinung gesehen und behandelt. Dennoch wurden diese Patienten in diese Studie mitaufgenommen, um die Charakteristika der Liposarkome erfassen zu können. In einigen Fällen ließen sich zudem die genauen Krankheitsverläufe nicht mehr rekonstruieren. Dies war vornehmlich der Fall, wenn Patienten die Nachbetreuung nicht im Klinikum rechts der Isar wahrgenommen haben.

Der Altersmedian des Patientenkollektivs betrug 55,1 Jahre (14-86 Jahre). Die Geschlechterverteilung war mit 67 männlichen und 66 weiblichen Patienten nahezu identisch. Die männlichen Patienten waren im Median mit 55 Jahren etwas jünger als die weiblichen Patienten mit 59 Jahren. Patienten mit einem atypischen lipomatösen Tumor waren im Median 62 Jahre, mit einem myxoiden Liposarkom 50 Jahre, mit einem dedifferenzierten Liposarkom 57 Jahre und mit einem pleomorphen Liposarkom 52 Jahre alt. Dies deckt sich mit dem Altersmedian von 56 Jahren aus der Studie von Dalal et al., die mit insgesamt 910 Patienten das bisher größte Patientenkollektiv aus einer einzelnen Klinik präsentierten (Dalal et al., 2008).

Kransdorf beschreibt insgesamt 1755 Fälle aus dem Armed Forces Institute of Pathology. Hier ergaben sich geringfügig unterschiedliche Altersmediane von 50 Jahren für gut differenzierte Liposarkome, 42 Jahre für myxoide Liposarkome, 60 Jahre für pleomorphe Liposarkome und 63 Jahre für dedifferenzierte Liposarkome. Kransdorf beschreibt eine Verhältnis von Männern zu Frauen von ungefähr 1,3:1 (Kransdorf, 1995).

Dalal et al. berichten von einem Verhältnis von 1,4:1 (Dalal et al., 2008). Oh et al. beschreiben gar ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 1,6:1 (Oh et al., 2016).

Den größten Anteil der Liposarkome in diesem Patientenkollektiv machten mit 56 (43,1%) die atypischen lipomatösen Tumore aus, gefolgt von 40 (30,8%) myxoiden Liposarkomen, 21 (16,2%) dedifferenzierten Liposarkomen, 12 (9,2%) pleomorphen Liposarkomen und 1 (0,8%) Liposarkom vom Mischtyp. Die besten Überlebensraten ergaben sich für Patienten mit einem atypischen lipomatösen Tumor. Die Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebensraten lagen hier bei 100 und 82,1 Prozent. Patienten mit einem myxoiden Liposarkom wiesen Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebensraten von 67,5 und 55,7 Prozent auf. Im Falle eines dedifferenzierten Liposarkoms lagen die Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebensraten bei 57,2% und 40,1%. Wurde ein pleomorphes Liposarkom diagnostiziert, ergaben sich Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebensraten von 82,5% und 62,9%.

Auch die WHO beschreibt eine ähnliche Verteilung der einzelnen Liposarkom-Subtypen. Hier sind die ALT mit 40-50% aller Liposarkome angegeben. Die myxoiden Liposarkome machen laut WHO etwas mehr als ein Drittel aller Liposarkome aus. Für pleomorphe Liposarkome gibt die WHO einen etwas geringeren Anteil von 5% aller Liposarkome an. Für die dedifferenzierten Liposarkome wird kein genauer Anteil genannt. Die Ergebnisse bezüglich der Mortalität, unterscheiden sich von dieser Arbeit. So wird für dedifferenzierte Liposarkome eine Mortalität von ca. 30% angegeben. Diese Rate liegt deutlich unter der in dieser Arbeit ermittelten. Für pleomorphe Liposarkome wird eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 55 bis 65% angegeben (C. D. M. Fletcher et al., 2002). Dalal et al. berichten in ihrer Studie mit 46,1% ALT, 28,0% myxoiden und rundzelligen Liposarkomen, 17,9% dedifferenzierten Liposarkomen und 8,0% pleomorphen Liposarkomen von einer ähnlichen Verteilung der Subtypen. In dieser Arbeit zeigen sich für ALT Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebensraten von 93 und 78 Prozent, für myxoide Liposarkome 92 und 86 Prozent, für rundzellige Liposarkome (diese werden in dieser Arbeit zu den myxoiden Liposarkomen gezählt) 74 und 55 Prozent, für dedifferenzierte Liposarkome 44 und 38 Prozent und für pleomorphe Liposarkome 59 und 53 Prozent. (Dalal et al., 2008) Diese Ergebnisse decken sich bis auf die Gruppe der pleomorphen Liposarkome mit dieser Arbeit. Oh et al. beobachteten 5-Jahres-Überlebensraten von 87,1%, 79,4%, 49,0% und 50,0% für ALT, MLS, DLS und PLS (Oh et al., 2016).

Kilpatrick et al. geben für myxoide Liposarkome eine Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebensraten von 82 und 67 Prozent an (Kilpatrick et al., 1996).

Insgesamt 60,6% der Patienten präsentierten sich mit einem G1-Tumor, 14,4% mit einem G2-Tumor und 25,0% mit einem G3-Tumor. Hierzu fanden sich keine Studien mit einer vergleichbaren Größe, die alleine nach dem histologischen Grading differenzieren. Mit 95,7% aller Liposarkome waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, die überwiegende Mehrheit der Tumoren größer als fünf Zentimeter. Lediglich 4,3% aller Liposarkome war kleiner als 5 Zentimeter. Die Gesamtüberlebensrate für Patienten mit einem T1-Liposarkom betrug 80,0%. Die Fünf- und Zehnjahresüberlebensrate betragen ebenfalls 80,0%. Allerdings wurden lediglich fünf Patienten mit einem Liposarkom unter fünf Zentimetern nachbeobachtet. Die Gesamtüberlebensrate für T2-Liposarkome betrug 67,5%. Die Fünf- und Zehnjahresüberlebensrate betrug 85,6% und 67,5%. Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Fallzahlen (5 versus 111 Patienten) für beide Gruppen, konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Subfascial lagen 89,6% aller Liposarkome, epifascial lagen 10,4%. Für epifascial gelegene Liposarkome ergaben sich Fünf- und Zehn-Jahresüberlebensraten von jeweils 84,6%. Für subfascial gelegene Liposarkome zeigten sich Fünf- und Zehn-Jahresüberlebensraten von 86,2% und 64,2%. Obwohl diese Zahlen einen Einfluss der Lagebeziehung des Primärtumors zur Faszie auf das Gesamtüberleben vermuten lassen, konnte aufgrund der unterschiedlichen Fallzahlen der beiden Gruppen (13 versus 112) keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Von einer nahezu identischen Verteilung der Tumortiefe berichten Dalal et al mit 90,9% subfascial gelegenen und 9,1% epifascial gelegenen Liposarkomen. Einen statistisch signifikanten Einfluss der Eindringtiefe des Tumors auf das Gesamtüberleben konnten sie jedoch nicht nachweisen. Die Tumorgöße wurde in dieser Arbeit jedoch als ein unabhängiger Faktor für das Gesamtüberleben identifiziert. Über eine genaue Verteilung der Tumorgöße werden keine Angaben gemacht (Dalal et al., 2006).

Zagars et al. und Kilpatrick et al. beschreiben eine ähnliche Verteilung der Tumorgöße bei der Erstdiagnose. Kilpatrick et al. berichten auch über einen statistisch signifikanten Einfluss der Tumorgöße auf das Überleben. Zagars et al. konnten einen Einfluss der Tumorgöße auf das Überleben, nicht jedoch auf das Auftreten von Rezidiven nachweisen. In Bezug auf eine Metastasierung ergab sich keine statistische Signifikanz,

jedoch ein positiver Trend bei T1-Tumoren im Vergleich zu T2-Tumoren (Kilpatrick et al., 1996; Zagars et al., 1996).

In der Studie von Chang et al. waren 37 Prozent aller Liposarkome kleiner als fünf Zentimeter. Allerdings wurden in diese Studie nur Patienten mit einem Liposarkom der Extremitäten aufgenommen. Die Eigenschaften dieser Liposarkome unterscheiden sich auch hinsichtlich der Lagebeziehung zur Faszie. Es wird über eine nahezu gleiche Verteilung von epifaszial und subfaszial gelegenen Tumoren berichtet. Die Tumorgroße stellte in dieser Studie im Gegensatz zur Eindringtiefe des Tumors einen statistisch signifikanten Einflussfaktor in Bezug auf das Überleben dar (Chang et al., 1990).

Am häufigsten fanden sich die Liposarkome im Bereich der unteren Extremität (72,9 Prozent), gefolgt von der oberen Extremität (11,3 Prozent) und dem Beckenbereich (6,0 Prozent). Die restlichen Liposarkome fanden sich retroperitoneal (3,8 Prozent), im Dorsum (3,0 Prozent), im Kopf-Hals Bereich (0,8 Prozent), sowie an der Thoraxwand (0,8 Prozent) und dem Samenstrang (0,8 Prozent).

Diese Ergebnisse decken sich mit denen vieler anderer Studien (Daniell, 1985; Kilpatrick et al., 1996; Zagars et al., 1996).

Dalal et al. berichten in ihrer Studie über eine andere Verteilung der Lokalisation. Auch hier bilden die Liposarkome der Extremitäten die Mehrzahl, allerdings präsentierten sich nahezu ein Drittel aller Patienten mit einem Liposarkom des Retroperitoneums. Eine Patienten-Ursache für diesen Unterschied ist nicht auszumachen. Diese Studie stellt jedoch, mit insgesamt 801 eingeschlossenen Fällen eine der größten prospektiven Studien zu diesem Thema dar. Daher ist diesem Ergebnis trotz der Abweichung zu anderen Studien durchaus Beachtung zu schenken (Dalal et al., 2008).

In 53,6 Prozent aller Fälle konnte eine R0-Resektion erzielt werden. In 35,2 Prozent aller Fälle waren im Bereich der Resektionsränder mikroskopisch Tumorzellen nachweisbar. In 9,6 Prozent aller Fälle waren makroskopisch Tumorreste sichtbar. In 1,6 Prozent der Fälle konnten die Resektionsränder durch den Pathologen nicht eindeutig beurteilt werden.

Die Überlebensraten für ein, fünf und zehn Jahre bei Patienten, deren Liposarkom primär R0 reseziert wurde, betragen 100%, 84,3% und 67,0%. Die entsprechenden Überlebensraten für Patienten mit einem primären R1- beziehungsweise R2-Resektionsstatus betragen 97,7%, 81,9%, 75,6% respektive 100%, 75,0% und 31,3%.

In dieser Arbeit konnte kein statistisch signifikanter Einfluss des Resektionsstatus auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Die höhere 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einer R1-Resektion gegenüber Patienten mit einer R0-Resektion ist unter anderem dadurch zu erklären, dass bei fünf Patienten nachträglich eine R0-Situation erreicht werden konnte. Zudem erhielten einige Patienten eine adjuvante Strahlentherapie.

Haniball et al. konnten ebenfalls keinen Einfluss des Resektionsstatus nachweisen. Allerdings beschränkt sich ihre Studie auf myxoide Liposarkome (Haniball et al., 2011).

Dalal et al. berichten über eine ähnliche Verteilung des Resektionsstatus. In ihrer Studie konnte allerdings ein statistisch signifikanter Einfluss des Resektionsstatus auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Die Langzeitüberlebensraten decken sich in etwa mit dieser Arbeit. Die größte Überlebenswahrscheinlichkeit haben jedoch, wie zu erwarten, die Patienten mit einer R0-Resektion (Dalal et al., 2008).

Ähnliche Ergebnisse werden auch in der Studie von Chang et al. berichtet, wobei hier nur auf einen signifikanten Einfluss einer R2-Resektion beziehungsweise einer notwendigen Amputation auf das Gesamtüberleben hingewiesen wird (Chang et al., 1990). Auch Collin et al. berichten über einen signifikanten Einfluss des Resektionsstatus auf das Gesamtüberleben. Ihre Studie beschränkt sich jedoch auf Tumoren der oberen Extremität (Collin et al., 1987).

Gronchi et al. berichten ebenfalls über eine direkte Auswirkung des Resektionsstatus. Ihre Studie bezieht sich jedoch auf alle Weichteilsarkome der Extremitäten. Zudem berichten sie über einen deutlich höheren Anteil an R0-Resektion, was vermutlich durch die Lokalisation der Tumoren zu erklären ist (Gronchi et al., 2010).

Insgesamt erlitten 23 Prozent der Patienten ein Lokalrezidiv. Die höchsten Lokalrezidivraten wiesen Patienten mit einem dedifferenzierten Liposarkom oder einem pleomorphen Liposarkom auf. In diesen beiden Gruppen betrug die Rezidivrate 47,6% respektive 36,4%. Bezogen auf die Lokalisation des Primärtumors zeigte sich die höchste Rezidivrate bei Patienten mit einem Tumor im Retroperitoneum. Von fünf Patienten erlitten vier ein Lokalrezidiv. Es ist allerdings zu sagen, dass bei keinem dieser Patienten eine R0-Situation erreicht werden konnte.

Das mittlere rezidivfreie Überleben betrug 36,8 Monate. Nahezu die Hälfte aller Rezidive entstand in weniger als 24 Monaten. Ungefähr ein Drittel aller Rezidive entstand

zwischen 24 und 60 Monaten nach Erstdiagnose und circa ein Fünftel aller Lokalrezidive entstand mehr als fünf Jahre nach der Erstdiagnose.

In der bisher größten prospektiven Studie zu diesem Thema weisen Dalal et al. ein nahezu identisches medianes rezidivfreies Überleben von 35 Monaten aus (Dalal et al., 2008).

Die Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebensraten für Patienten, die ein Rezidiv erlitten lagen bei 86,2% und 49,0%. Patienten, die kein Rezidiv erlitten, wiesen mit 86,7% und 82,9% signifikant bessere Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebensraten auf.

In der Literatur reicht die Lokalrezidivrate von 13% bis 96% (Daniell, 1985; Evans, 1979; Reitan et al., 1985; Sioletic et al., 2013; Zagars et al., 1996). Sioletic et al., deren Arbeit die höchste Lokalrezidivrate aufweist, betrachteten nur Liposarkome mit einem hohen myxoiden Anteil. Dies erklärt sicherlich die extrem hohe Lokalrezidivrate.

In 28 Fällen kam es zu einer Fernmetastasierung. Dies entspricht einer Rate von 22,4%. Unter diesen Fällen bildeten vor allem die G2- und die G3-Tumoren mit 57,9% und 41,9% Metastasen aus. Die Dauer bis zur Metastasierung betrug im Median 27 Monate nach Erstdiagnose. Allerdings gab es auch Fälle von Metastasierung über zehn Jahre nach der Erstdiagnose. Dies zeigt die Wichtigkeit einer langfristigen Nachsorge, um Patienten optimal betreuen zu können.

Daniell berichtet über eine Metastasierungsrate von über 50%. Allerdings wurden in dieser Studie nur 13 Patienten beobachtet (Daniell, 1985). Chang et al. beschreiben gar eine Metastasierungsrate von 63% (Chang et al., 1989). In einer Arbeit von Haniball et al., die sich mit myxoiden und rundzelligen Liposarkomen befasst, wird über eine Metastasierungsrate von 32,5% berichtet (Haniball et al., 2011). Eine ähnliche Metastasierungsrate zeigt die Arbeit von Kilpatrick et al., die sich ebenfalls auf myxoide und rundzellige Liposarkome bezieht (Kilpatrick et al., 1996).

Am häufigsten traten die Metastasen ossär, pulmonal, in Muskel und Weichteilgewebe, sowie in Lymphknoten auf. Einzig die Häufigkeit der Metastasierung in Lymphknoten deckt sich nicht mit der Literatur. Laut Fletcher et al. und Enzinger und Weiss ergibt sich eine derartige Metastasierung nur selten (C. D. M. Fletcher et al., 2002; Weiss et al., 2007). Zagars et al. beschreiben eine Metastasierungsrate von 41% (Zagars et al., 1996).

In der Literatur ist beschrieben, dass atypische lipomatöse Tumoren nicht metastasieren (Chang et al., 1989; Orson et al., 1987). In dieser Studie gab es in einem Fall eine Metastasierung bei einem retroperitoneal gelegenen ALT nach einer Zeit von 95 Monaten. Es ist aber nicht auszuschließen, dass dieser Tumor eine Dedifferenzierung durchlaufen hat, und so die Metastasierung zu erklären ist. Zudem entwickelte der Patient vor der Metastasierung ein retroperitoneales Lokalrezidiv, dass lediglich teilweise reseziert werden konnte (R2-Situation).

Patienten, bei denen eine Metastasierung diagnostiziert wurde, wiesen Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebensraten von 45,6% und 21,9% auf. Für Patienten, die im Beobachtungszeitraum keine Metastasen entwickelten, ergaben sich Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebensraten von 96,8% und 93,0%. Der Unterschied zwischen den beiden Überlebenskurven war statistisch eindeutig signifikant. Im Falle einer Metastasierung betrug das metastasenfrie Überleben 27 Monate.

Dalal et al. berichten, im Falle einer Metastasierung, über ein medianes metastasenfrees Überleben von 41 Monaten (Dalal et al., 2008). Ghadimi et al. beobachten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 5,2%, allerdings wurden lediglich dedifferenzierte Liposarkome untersucht (Ghadimi et al., 2011).

Obwohl die vollständige chirurgische Resektion weiterhin die Grundlage für eine kurative Therapie darstellt, besitzen sowohl Radio-, als auch Chemotherapie einen gewissen Stellenwert.

In Bezug auf die Strahlentherapie ist vor allem die Lokalisation des Primärtumors entscheidend. So stellen retroperitoneale Liposarkome, aufgrund der Nähe zu Dick- und Dünndarm, Nieren und Leber, eine größere Herausforderung, als Liposarkome der Extremitäten dar.

Die Strahlendosis scheint einen Einfluss auf den Erfolg der Therapie zu haben. So erzielten Tepper et al. eine lokale Kontrollrate von 33 Prozent gegenüber 83 Prozent bei einer Kumulativdosis von unter 5000 cGy gegenüber einer Dosis über 6000 cGy (Tepper et al., 1984). Um umliegende Organe zu schonen, kann zudem eine intraoperative Radiotherapie durchgeführt werden.

Kinsella et al. konnten die positive Wirkung einer intraoperativen Radiotherapie in Kombination mit externer Radiotherapie, im Vergleich mit einer alleinigen externen Radiotherapie, auf die Lokalrezidivrate nachweisen. Die Studie umfasste insgesamt 35

Patienten mit einem zuvor resezierten retroperitonealem Liposarkom. Die Lokalrezidivrate für die intraoperative Radiotherapie plus externe Radiotherapie betrug 40 Prozent gegenüber 80 Prozent bei alleiniger externer Radiotherapie. Im Bezug auf strahlenassoziierte Nebenwirkungen zeigte sich ein positiver Effekt für die intraoperative Therapie im Bezug auf eine Enteritis. Allerdings erlitten Patienten nach intraoperativer Radiotherapie häufiger eine strahlenbedingte Neuropathie (Kinsella et al., 1988). Alektiar et al. aus dem Memorial Sloane Kettering Cancer Center konnten durch den Einsatz von intraoperativer hochdosierter Brachytherapie (12-15 Gy) in Kombination mit einer postoperativen externen Radiotherapie, bei Patienten mit retroperitonealem Liposarkom, eine lokale Kontrollrate von 62 Prozent erreichen. Das metastasenfremie 5-Jahres-Überleben betrug 82% (70% für high-grade Liposarkome und 100% für low-grade Liposarkome). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 55% für low-grade Liposarkome und 45% für high-grade Liposarkome (Alektiar et al., 2000).

Bei Liposarkomen der Extremitäten, die einer definitiven chirurgischen Therapie weitaus besser zugänglich sind, ist eine alleinige chirurgische Therapie ausreichend, wenn der Tumor subkutan liegt (ggf. auch bei high-grade LS), kleiner als 5 Zentimeter ist, oder bei einem low-grade Liposarkom, das R0 reseziert wurde.

Baldini et al konnten eine Lokalrezidivrate von 0 Prozent über 10 Jahre bei Weichteilsarkomen, die einen Sicherheitsabstand von mehr als einem Zentimeter aufwiesen nachweisen. Dem gegenüber steht eine Lokalrezidivrate von 13 Prozent bei einem Sicherheitsabstand unter einem Zentimeter. Alle, in die Studie eingeschlossene Patienten, wurden lediglich chirurgisch therapiert und es handelte sich um primäre Liposarkome, ohne neoadjuvante/adjuvante Therapie (Baldini et al., 1999).

Bei allen anderen Tumoren, sollte eine adjuvante Radiotherapie erfolgen. Auch für den Fall, das ein Lokalrezidiv die Amputation einer Extremität zur Folge hätte, sollte zusätzlich zur chirurgischen Therapie eine Radiotherapie durchgeführt werden (Dalal et al., 2008).

Eine Sonderstellung nehmen die myxoiden Liposarkome ein. Dieser Subtyp ist sehr strahlensensibel und somit einer Radiotherapie besonders zugänglich. Dies zeigt sich vor allem in einer deutlichen Reduktion der Tumorgöße durch Bestrahlung. Zudem lassen sich histopathologische Änderungen im Sinne einer Paucizellularität, Hyalinisierung, Fibrose und der Induktion von lipomatösen Arealen mit adipozyten-

ähnlichen Zellen nachweisen (Engstrom et al., 2007; Pitson et al., 2004). Die zugrunde liegende Ursache für diese Veränderungen ist bisher nicht vollständig geklärt. Ein möglicher Mechanismus könnte die Obstruktion mittelgroßer Tumorarteriolen mit konsekutiver Hypoxie und sekundärem Zelltod sein (de Vreeze et al., 2008). Aufgrund der hohen Strahlensensibilität des myxoiden Liposarkoms werden aktuell auch G1-Tumoren bestrahlt (Kosela-Paterczyk et al., 2016). Bezüglich des Zeitpunkts der Radiotherapie konnten O'Sullivan et al. bei präoperativer Bestrahlung eine erhöhte Rate an Komplikationen bezüglich der Wundheilung feststellen. Jedoch zeigte sich ein signifikant besseres Gesamtüberleben nach präoperativer Bestrahlung (O'Sullivan et al., 2002).

Eine Chemotherapie ist vor allem in der Palliativtherapie bei metastasierten Liposarkomen indiziert. Bei Liposarkomen, die ein besonderes hohes Risiko für die Entstehung von Metastasen haben (retroperitoneale Lage, high grade LS, Größe > 10cm, histopathologischer Subtyp) kann auch eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt werden (Dalal et al., 2008). Diese Patienten sollten allerdings sorgfältig von erfahrenen Ärzten aus einem Tumorzentrum ausgewählt werden. Studien zu diesem Thema sind aufgrund der oft geringen Fallzahl begrenzt verfügbar.

Eine Meta-Analyse einer kanadischen Arbeitsgruppe, die insgesamt 18 randomisiert-kontrollierte Studien einschließt, zeigte eine Reduktion der Lokalrezidivrate, der Metastasierung und des Gesamtüberlebens, wenn Doxorubicin mit Ifosfamid kombiniert wurde. Allerdings wurden Weichteilsarkome im Allgemeinen betrachtet und nicht nur Liposarkome im Speziellen (Pervaiz et al., 2008).

Aktuell werden weitere Chemotherapeutika auf ihre Wirksamkeit als Zweit- oder Drittlinientherapie getestet. So berichtet eine Phase-3-Studie von Demetri et al. über eine 45-prozentige Reduktion der Progression von metastasierten Liposarkomen und Leiomyosarkomen unter Trabectedin gegenüber Dacarbazin (Demetri et al., 2016).

Aufgrund der zu geringen Fallzahl und der zu unterschiedlichen Fallcharakteristika, können in dieser Arbeit keine Aussagen bezüglich der Wirksamkeit der Radiotherapie bzw. Chemotherapie getroffen werden. Nichtsdestotrotz bilden beide Therapieformen wichtige Säulen, vor allem bei fortgeschrittenen und high-grade Liposarkomen.

Diese Arbeit unterliegt einigen Limitationen. So handelt es sich um eine retrospektive Studie. Es konnten nicht für alle Patienten vollständige Datensätze erstellt werden, da teilweise Patientendaten nicht mehr auffindbar waren, oder primär nicht erfasst wurden. Zudem wurden Patienten in die Studie aufgenommen, die nicht primär im Klinikum rechts der Isar behandelt wurden. Auch das ist ein Grund dafür, dass für bestimmte Patienten relevante Daten retrospektiv nicht erfasst werden konnten.

So konnte zum Beispiel die Zeit vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung nicht erfasst werden.

Auch im Bezug auf das Gesamtüberleben gab es keinen einheitlichen Beobachtungszeitraum. Einige Patienten waren im Zuge der statistischen Auswertung nicht mehr auffindbar, beziehungsweise sind sie in der Tumordatenbank nicht mehr erfasst worden.

Für einige Patienten ergab sich ein kurzes Follow-up. Ein Mindest-Follow-up von fünf Jahren konnte so nicht für alle erfassten Patienten realisiert werden.

Insgesamt ist die Fallzahl für eine Liposarkom-spezifische Arbeit im Vergleich zur internationalen Literatur zwar hoch. Sie reicht aber für bestimmte statistische Auswertungen für signifikante Ergebnisse nicht aus. So lassen sich lediglich statistische Trends erkennen. In einer Arbeit von Oh et al., konnten der histologische Subtyp des Liposarkoms und die primäre Lokalisation in einer multivariaten Analyse als unabhängige Faktoren für das Gesamtüberleben und das erkrankungsfreie Überleben ausgemacht werden (Oh et al., 2016).

Zudem gibt es für das erfasste Patientenkollektiv keine Kontrollgruppe. Somit konnten verschiedene Therapieregime nicht miteinander verglichen werden.

Abschließend ist zu sagen, dass der histopathologische Subtyp des Liposarkoms einen Einfluss auf die Prognose des einzelnen Patienten hat. Die Therapie von Liposarkom-Patienten sollte an einem Tumorzentrum stattfinden, da es sich bei Liposarkomen um eine insgesamt sehr seltene Tumorentität handelt.

Die Therapie sollte stets in interdisziplinärer Zusammenarbeit erfolgen, um bestmögliche Voraussetzungen für ein positives Langzeitergebnis des Patienten zu erreichen.

Die Nachsorge sollte unabhängig von ökonomischen Aspekten langfristig durchgeführt werden. Dies legt die Arbeit nahe, da auch in diesem Patientenkollektiv

Rezidivbildungen und Metastasenentstehungen mehr als zehn Jahre nach der Erstdiagnose beobachtet wurden.

Trotz der weiter fortschreitenden Entwicklung in der Tumorthherapie stellt beim Liposarkom immer noch die vollständige Resektion des Tumors den wichtigsten Baustein einer erfolgreichen Behandlung dar.

5. Zusammenfassung

Unter den Weichteilsarkomen ist das Liposarkom mit einem Anteil von 15-20% der häufigste Vertreter. Es existieren unterschiedliche Subtypen, von niedrigmalignen bis hin zu hochmalignen Tumoren mit frühzeitiger Metastasierung reichend. Das Ziel der vorliegenden Dissertation liegt in der Analyse verschiedener Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben von Liposarkom-Patienten.

Eingeschlossen wurden Patienten, die zwischen 1997 und 2012 am Muskuloskelettalen Tumorzentrum aufgrund eines atypischen lipomatösen Tumors (ALT) oder eines Liposarkoms behandelt wurden. Der Einfluss von Grading, Resektionsstatus, Lagebeziehung und Größe, histologischem Subtyp, sowie Metastasen und Rezidivbildung auf das Überleben wurde retrospektiv analysiert.

Insgesamt wurden 133 Patienten mit einem Altersmedian von 55,1 Jahren (14-86 Jahre) identifiziert. Bei 80 Patienten lag ein G1-Tumor (60,6%), bei 19 (14,4%) ein G2 und bei 33 (25,0%) ein G3-Tumor vor. Mit 97 (72,9%) war die überwiegende Zahl der Liposarkome an der unteren Extremität lokalisiert. 128 (96,2%) der Patienten wurden operiert, wobei bei 67 (53,6%) Patienten eine R0-Resektion erzielt werden konnte. Zu einer Rezidiventstehung kam es bei 29 (23,2%) Patienten. Metastasen wurden in 28 Fällen (22,4%) diagnostiziert. Das mediane Follow-Up betrug 97 Monate (1-259 Monate). Die Gesamtüberlebensraten vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Tod (oder dem Ende des Beobachtungszeitraums) betrugen 98,5%, 81,8% und 65,8% für ein, fünf und zehn Jahre. Der Einfluss von Grading, histologischem Subtyp, Rezidivbildung und Metastasierung erwiesen sich als statistisch signifikant in Bezug auf das Gesamtüberleben.

So betrug die Fünf-Jahres-Überlebensraten für G1-Liposarkome 95,9% für G2-Liposarkome 51,0% und für G3 Liposarkome 66,6%. Bezogen auf den histologischen

Subtyp ergaben sich Fünf-Jahres-Überlebensraten von 100% für ALT, 67,5% für myxoide Liposarkome, 57,2% für dedifferenzierte Liposarkome und 82,5% für pleomorphe Liposarkome. Im Falle einer Rezidivbildung unterschieden sich vor allem die 10-Jahres-Überlebensraten (49,0% vs 82,9%).

Kam es zu einer Metastasierung, zeigten sich Raten von 45,6% gegenüber 96,8% für das 5-Jahres-Überleben. Der entscheidende Faktor für eine kurative Therapie bleibt eine vollständige chirurgische Resektion.

6. Literaturverzeichnis

- Alektiar, K. M., Hu, K., Anderson, L., Brennan, M. F., & Harrison, L. B. (2000). High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47(1), 157-163.
- 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. (2001). 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*, 7(12), 3977-3987.
- Baldini, E. H., Goldberg, J., Jenner, C., Manola, J. B., Demetri, G. D., Fletcher, C. D., & Singer, S. (1999). Long-term outcomes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *J Clin Oncol*, 17(10), 3252-3259. doi: 10.1200/JCO.1999.17.10.3252
- Binh, M. B., Sastre-Garau, X., Guillou, L., de Pinieux, G., Terrier, P., Lagace, R., Aurias, A., Hostein, I., Coindre, J. M. (2005). MDM2 and CDK4 immunostainings are useful adjuncts in diagnosing well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma subtypes: a comparative analysis of 559 soft tissue neoplasms with genetic data. *Am J Surg Pathol*, 29(10), 1340-1347.
- Brennan, M. F. (2005). Soft tissue sarcoma: advances in understanding and management. *Surgeon*, 3(3), 216-223.
- Brennan, M. F. (2013). Lessons learned from the study of soft tissue sarcoma. *Int J Surg*, 11 Suppl 1, S8-10. doi: 10.1016/S1743-9191(13)60005-9
- Brennan, M. F., Antonescu, C. R., Moraco, N., & Singer, S. (2014). Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg*, 260(3), 416-421; discussion 421-412. doi: 10.1097/SLA.0000000000000869
- Brierley, James, Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, Ch. *TNM classification of malignant tumours* (Eighth edition ed.).
- Cahlon, O., Spierer, M., Brennan, M. F., Singer, S., & Alektiar, K. M. (2008). Long-term outcomes in extremity soft tissue sarcoma after a pathologically negative re-resection and without radiotherapy. *Cancer*, 112(12), 2774-2779. doi: 10.1002/cncr.23493
- Callegaro, D., Miceli, R., Mariani, L., Raut, C. P., & Gronchi, A. (2017). Soft tissue sarcoma nomograms and their incorporation into practice. *Cancer*, 123(15), 2802-2820. doi: 10.1002/cncr.30721

- Casali, P. G., Abecassis, N., Aro, H. T., Bauer, S., Biagini, R., Bielack, S., Bonvalo, S., Boukovinas, I., Bovee, J. V. M. G., Brodowicz, T., Broto, J. M., Buonadonna, A., De Álava, E., Dei Tos, A. P., Del Muro, X. G., Dileo, J., Eriksson, M., Fedenko, A., Ferraresi, V., Ferrari, A., Ferrari, S., Frezza, A. M., Gasperoni, S., Gelderblom, H., Gil, T., Grignani, G., Gronchi, A., Haas, R. L., Hassan, B., Hohenberger, P., Issels, R., Joensuu, H., Jones, R.L., Judson, I., Jutte, P., Kaal, S., Kasper, B., Kopeckova, K., Krákorová, D. A., Le Cesne, A., Lugowska, I., Merimsky, O., Montemurro, M., Pantaleo, M. A., Piana, R., Picci, P., Piperno-Neumann, S., Pousa, A. L., Reichardt, P., Robinson, M. H., Rutkowski, P., Safwat, A. A., Schöffski, P., Sleijfer, S., Stacchiotti, S., Sundby Hall, K., Unk, M., Van Coevorden, F., van der Graaf, W. T. A., Whelan, J., Wardelmann, E., Zaikova, O., Blay, J. Y., Euracan. (2018). Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 29(Supplement_4), iv268-iv269. doi: 10.1093/annonc/mdy321
- Chang, H. R., Gaynor, J., Tan, C., Hajdu, S. I., & Brennan, M. F. (1990). Multifactorial analysis of survival in primary extremity liposarcoma. *World J Surg*, 14(5), 610-618.
- Chang, H. R., Hajdu, S. I., Collin, C., & Brennan, M. F. (1989). The prognostic value of histologic subtypes in primary extremity liposarcoma. *Cancer*, 64(7), 1514-1520.
- Chibon, F., Mariani, O., Derre, J., Malinge, S., Coindre, J. M., Guillou, L., Lagacé, R., Aurias, A. (2002). A subgroup of malignant fibrous histiocytomas is associated with genetic changes similar to those of well-differentiated liposarcomas. *Cancer Genet Cytogenet*, 139(1), 24-29.
- Coindre, J. M., Pedeutour, F., & Aurias, A. (2010). Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Virchows Arch*, 456(2), 167-179. doi: 10.1007/s00428-009-0815-x
- Coindre, J. M., Trojani, M., Contesso, G., David, M., Rouesse, J., Bui, N. B., Bogaert, A., De Mascarel, I., De Mascarel, A., Goussot, J. F. (1986). Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer*, 58(2), 306-309.
- Collin, C., Hajdu, S. I., Godbold, J., Friedrich, C., & Brennan, M. F. (1987). Localized operable soft tissue sarcoma of the upper extremity. Presentation, management, and factors affecting local recurrence in 108 patients. *Ann Surg*, 205(4), 331-339.
- Conyers, R., Young, S., & Thomas, D. M. (2011). Liposarcoma: molecular genetics and therapeutics. *Sarcoma*, 2011, 483154. doi: 10.1155/2011/483154
- Cormier, J. N., & Pollock, R. E. (2004). Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin*, 54(2), 94-109.
- Dal Cin, P., Sciot, R., Panagopoulos, I., Aman, P., Samson, I., Mandahl, N., Mitelman, F., Van den Berghe, H., Fletcher, C. D. (1997). Additional evidence of a variant translocation t(12;22) with EWS/CHOP fusion in myxoid liposarcoma: clinicopathological features. *J Pathol*, 182(4), 437-441. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199708)182:4<437::AID-PATH882>3.0.CO;2-X
- Dalal, K. M., Antonescu, C. R., & Singer, S. (2008). Diagnosis and management of lipomatous tumors. *J Surg Oncol*, 97(4), 298-313. doi: 10.1002/jso.20975
- Dalal, K. M., Kattan, M. W., Antonescu, C. R., Brennan, M. F., & Singer, S. (2006). Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of

- the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg*, 244(3), 381-391. doi: 10.1097/01.sla.0000234795.98607.00
- Daniell, S. J. (1985). Liposarcoma: a ten year experience. *Int Orthop*, 9(1), 55-58.
- de Vreeze, R. S., de Jong, D., Haas, R. L., Stewart, F., & van Coevorden, F. (2008). Effectiveness of radiotherapy in myxoid sarcomas is associated with a dense vascular pattern. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 72(5), 1480-1487. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.008
- Demetri, G. D., von Mehren, M., Jones, R. L., Hensley, M. L., Schuetze, S. M., Staddon, A., Milhem, M., Elias, A., Ganjoo, K., Tawbi, H., Van Tine, B.A., Spira, A., Dean, A., Kokhar, N. Z., Park, Y. C., Knoblauch, R. E., Parekh, T. V., Maki, R. G., Patel, S. R. (2016). Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol*, 34(8), 786-793. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4734
- Demir, D., Katircioglu, S., Suoglu, Y., & Bilgic, B. (2006). Radiation-induced liposarcoma of the retropharyngeal space. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 134(6), 1060-1062. doi: 10.1016/j.otohns.2005.03.043
- Edge, Stephen B., & American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual* (Eighth edition ed.).
- Engstrom, K., Bergh, P., Cederlund, C. G., Hultborn, R., Willen, H., Aman, P., Kindblom, L.G., Meis-Kindblom, J. M. (2007). Irradiation of myxoid/round cell liposarcoma induces volume reduction and lipoma-like morphology. *Acta Oncol*, 46(6), 838-845. doi: 10.1080/02841860601080415
- Evans, H. L. (1979). Liposarcoma: a study of 55 cases with a reassessment of its classification. *Am J Surg Pathol*, 3(6), 507-523.
- Fletcher, C D, Hogendoorn, P, Mertens, F, & Bridge, J (Eds.). (2013). *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone* (4th ed.). Lyon: IARC Press.
- Fletcher, C D M, Unni, K K, & Mertens, F (Eds.). (2002). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. Lyon: IARC Press.
- Gebhard, S., Coindre, J. M., Michels, J. J., Terrier, P., Bertrand, G., Trassard, M., Taylor, S., Château, M. C., Marquès, B., Picot, V., Guillou, L. (2002). Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up analysis of 63 cases: a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol*, 26(5), 601-616.
- Gerry, D., Fox, N. F., Spruill, L. S., & Lentsch, E. J. (2014). Liposarcoma of the head and neck: analysis of 318 cases with comparison to non-head and neck sites. *Head Neck*, 36(3), 393-400. doi: 10.1002/hed.23311
- Ghadimi, M. P., Al-Zaid, T., Madewell, J., Peng, T., Colombo, C., Hoffman, A., Creighton, C. J., Zhang, Y., Zhang, A., Lazar, A. J., Pollock, R. E., Lev, D. (2011). Diagnosis, management, and outcome of patients with dedifferentiated liposarcoma systemic metastasis. *Ann Surg Oncol*, 18(13), 3762-3770. doi: 10.1245/s10434-011-1794-0
- Gronchi, A., Lo Vullo, S., Colombo, C., Collini, P., Stacchiotti, S., Mariani, L., Fiore, M. Casali, P. G. (2010). Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients treated at a single institution: local control directly impacts survival. *Ann Surg*, 251(3), 506-511. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181cf87fa

- Haniball, J., Sumathi, V. P., Kindblom, L. G., Abudu, A., Carter, S. R., Tillman, R. M., Jeys, L., Spooner, D., Peake, D., Grimer, R. J. (2011). Prognostic factors and metastatic patterns in primary myxoid/round-cell liposarcoma. *Sarcoma*, 2011, 538085. doi: 10.1155/2011/538085
- Hardes, J., Gosheger, G. , & Streitbürger, A. (2014). Benigne Tumoren der Bewegungsorgane. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date*, 9(04), 307-335. doi: DOI: 10.1055/s-0033-1357980
- Henricks, W. H., Chu, Y. C., Goldblum, J. R., & Weiss, S. W. (1997). Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol*, 21(3), 271-281.
- Hoffman, A., Ghadimi, M. P., Demicco, E. G., Creighton, C. J., Torres, K., Colombo, C., Peng, T., Lusby, K., Ingram, D., Hornick, J. L., Wang, W. L., Ravi, V., Lazar, A. J. , Lev, D., Pollock, R. E. (2013). Localized and metastatic myxoid/round cell liposarcoma: clinical and molecular observations. *Cancer*, 119(10), 1868-1877. doi: 10.1002/cncr.27847
- Hoos, A., Lewis, J. J., & Brennan, M. F. (2000). [Soft tissue sarcoma: prognostic factors and multimodal treatment]. *Chirurg*, 71(7), 787-794.
- Hornick, J. L., Bosenberg, M. W., Mentzel, T., McMenamin, M. E., Oliveira, A. M., & Fletcher, C. D. (2004). Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic analysis of 57 cases. *Am J Surg Pathol*, 28(10), 1257-1267.
- Huh, W. W., Yuen, C., Munsell, M., Hayes-Jordan, A., Lazar, A. J., Patel, S., Wang, W. L., Barahmani, N., Okcu, M. F., Hicks, J., Debelenko, L., Spunt, S. L. (2011). Liposarcoma in children and young adults: a multi-institutional experience. *Pediatr Blood Cancer*, 57(7), 1142-1146. doi: 10.1002/pbc.23095
- Jones, R. L., Fisher, C., Al-Muderis, O., & Judson, I. R. (2005). Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy. *Eur J Cancer*, 41(18), 2853-2860. doi: 10.1016/j.ejca.2005.07.023
- Kasraeian, S., Allison, D. C., Ahlmann, E. R., Fedenko, A. N., & Menendez, L. R. (2010). A comparison of fine-needle aspiration, core biopsy, and surgical biopsy in the diagnosis of extremity soft tissue masses. *Clin Orthop Relat Res*, 468(11), 2992-3002. doi: 10.1007/s11999-010-1401-x
- Katenkamp, D. (2011). Histologische Klassifikation von Weichgewebstumoren und Stadieneinteilung gemäß TNM-System. *Der Pathologe*, 32(1), 8-13. doi: 10.1007/s00292-010-1391-1
- Kilpatrick, S. E., Doyon, J., Choong, P. F., Sim, F. H., & Nascimento, A. G. (1996). The clinicopathologic spectrum of myxoid and round cell liposarcoma. A study of 95 cases. *Cancer*, 77(8), 1450-1458. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960415)77:8<1450::AID-CNCR5>3.0.CO;2-G
- Kinsella, T. J., Sindelar, W. F., Lack, E., Glatstein, E., & Rosenberg, S. A. (1988). Preliminary results of a randomized study of adjuvant radiation therapy in resectable adult retroperitoneal soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*, 6(1), 18-25. doi: 10.1200/JCO.1988.6.1.18
- Kleinbaum, David G., & Klein, Mitchel. (2012). *Survival analysis : a self-learning text* (3rd ed.). New York: Springer.
- Kooby, D. A., Antonescu, C. R., Brennan, M. F., & Singer, S. (2004). Atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma of the extremity and trunk wall: importance

- of histological subtype with treatment recommendations. *Ann Surg Oncol*, 11(1), 78-84.
- Kosela-Paterczyk, H., Szumera-Cieckiewicz, A., Szacht, M., Haas, R., Morysinski, T., Dziewirski, W., Prochorec-Sobieszek, M., Rutkowski, P. (2016). Efficacy of neoadjuvant hypofractionated radiotherapy in patients with locally advanced myxoid liposarcoma. *Eur J Surg Oncol*, 42(6), 891-898. doi: 10.1016/j.ejso.2016.02.258
- Kransdorf, M. J. (1995). Malignant soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of diagnoses by age, sex, and location. *AJR Am J Roentgenol*, 164(1), 129-134. doi: 10.2214/ajr.164.1.7998525
- Layfield, L. J., Schmidt, R. L., Sangle, N., & Crim, J. R. (2014). Diagnostic accuracy and clinical utility of biopsy in musculoskeletal lesions: a comparison of fine-needle aspiration, core, and open biopsy techniques. *Diagn Cytopathol*, 42(6), 476-486. doi: 10.1002/dc.23005
- Leithner, A., & Windhager, R. (2007). [Guidelines for the biopsy of bone and soft tissue tumours]. *Orthopade*, 36(2), 167-174; quiz 175. doi: 10.1007/s00132-006-1039-2
- McCormick, D., Mentzel, T., Beham, A., & Fletcher, C. D. (1994). Dedifferentiated liposarcoma. Clinicopathologic analysis of 32 cases suggesting a better prognostic subgroup among pleomorphic sarcomas. *Am J Surg Pathol*, 18(12), 1213-1223.
- Mertens, F., Fletcher, C. D., Dal Cin, P., De Wever, I., Mandahl, N., Mitelman, F., Rosai, J., Rydholm, A., Sciort, R., Tallini, G., Van den Berghe, H., Vanni, R., Willen, H. (1998). Cytogenetic analysis of 46 pleomorphic soft tissue sarcomas and correlation with morphologic and clinical features: a report of the CHAMP Study Group. Chromosomes and Morphology. *Genes Chromosomes Cancer*, 22(1), 16-25.
- Moreau, L. C., Turcotte, R., Ferguson, P., Wunder, J., Clarkson, P., Masri, B., Isler, M., Dion, N., Werier, J., Ghert, M., Deheshi, B., Canadian Orthopaedic Oncology, Society. (2012). Myxoid round cell liposarcoma (MRCLS) revisited: an analysis of 418 primarily managed cases. *Ann Surg Oncol*, 19(4), 1081-1088. doi: 10.1245/s10434-011-2127-z
- Mystakidou, K., Panagiotou, I., Bruntzos, E., Kouloulis, V., & Gouliamos, A. (2011). Well-differentiated hand liposarcoma with bone metastases treated successfully with zoledronic Acid. *Onkologie*, 34(12), 706-709. doi: 10.1159/000334551
- O'Sullivan, B., Davis, A. M., Turcotte, R., Bell, R., Catton, C., Chabot, P., Wunder, J., Kandel, R., Goddard, K., Sadura, A., Pater, J., Zee, B. (2002). Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*, 359(9325), 2235-2241. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09292-9
- Oh, Y. J., Yi, S. Y., Kim, K. H., Cho, Y. J., Beum, S. H., Lee, Y. H., Suh, J. S., Hur, H., Kim, K. S., Kim, S. H., Choi, Y. D., Shin, K. H., Jun, H. J., Kim, S. J., Lee, J., Park, S. H., Noh, S. H., Rha, S. Y., Kim, H. S. (2016). Prognostic Model to Predict Survival Outcome for Curatively Resected Liposarcoma: A Multi-Institutional Experience. *J Cancer*, 7(9), 1174-1180. doi: 10.7150/jca.15243
- Okamoto, S., Machinami, R., Tanizawa, T., Matsumoto, S., Lee, G. H., & Ishikawa, Y. (2010). Dedifferentiated liposarcoma with rhabdomyoblastic differentiation in an 8-year-old girl. *Pathol Res Pract*, 206(3), 191-196. doi: 10.1016/j.prp.2009.05.005

- Orson, G. G., Sim, F. H., Reiman, H. M., & Taylor, W. F. (1987). Liposarcoma of the musculoskeletal system. *Cancer*, *60*(6), 1362-1370.
- Panagopoulos, I., Hoglund, M., Mertens, F., Mandahl, N., Mitelman, F., & Aman, P. (1996). Fusion of the EWS and CHOP genes in myxoid liposarcoma. *Oncogene*, *12*(3), 489-494.
- Pervaiz, N., Colterjohn, N., Farrokhyar, F., Tozer, R., Figueredo, A., & Ghert, M. (2008). A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*, *113*(3), 573-581. doi: 10.1002/cncr.23592
- Pitson, G., Robinson, P., Wilke, D., Kandel, R. A., White, L., Griffin, A. M., Bell, R. S., Catton, C. N., Wunder, J. S., O'Sullivan, B. (2004). Radiation response: an additional unique signature of myxoid liposarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *60*(2), 522-526. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.03.009
- Rabbitts, T. H., Forster, A., Larson, R., & Nathan, P. (1993). Fusion of the dominant negative transcription regulator CHOP with a novel gene FUS by translocation t(12;16) in malignant liposarcoma. *Nat Genet*, *4*(2), 175-180. doi: 10.1038/ng0693-175
- Rath, F W, & Schönfelder, M (Eds.). (2002). *Weichteilsarkome des Erwachsenen: Standards, Molekularbiologie, Perspektiven* (Vol. 56). Basel: Karger.
- Rechl, H., Wörtler, K., Weirich, G., Specht, K., & Gradinger, R. (2006). Weichteilsarkome-Epidemiologie, Diagnostik und Therapie. *Der Orthopäde*, *35*(12), 1269-1278. doi: 10.1007/s00132-006-1032-9
- Reitan, J. B., Kaalhus, O., Brennhovd, I. O., Sager, E. M., Stenwig, A. E., & Talle, K. (1985). Prognostic factors in liposarcoma. *Cancer*, *55*(10), 2482-2490.
- Rubin, B. P., & Fletcher, C. D. (1997). The cytogenetics of lipomatous tumours. *Histopathology*, *30*(6), 507-511.
- Schofer, M. D., Abu-Safieh, M. Y., Paletta, J., Fuchs-Winkelmann, S., & El-Zayat, B. F. (2009). Liposarcoma of the forearm in a man with type 1 neurofibromatosis: a case report. *J Med Case Rep*, *3*, 7071. doi: 10.1186/1752-1947-3-7071
- Schütte, J., Hartmann, J. T., Reichardt, P., Issels, R. D., Tunn, P. U., & Budach, V. (2011). Weichteilsarkome-Letlinie. Retrieved 21.06.2015, 2015
- Sioletic, S., Dal Cin, P., Fletcher, C. D., & Hornick, J. L. (2013). Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas with prominent myxoid stroma: analysis of 56 cases. *Histopathology*, *62*(2), 287-293. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04348.x
- Sobin, L H, Gospodarowicz, M K, & Wittekind, C. (2009). *TNM. Classification of Malignant Tumours* (7 ed.). New York: Wiley.
- Sreekantiah, C., Karakousis, C. P., Leong, S. P., & Sandberg, A. A. (1992). Cytogenetic findings in liposarcoma correlate with histopathologic subtypes. *Cancer*, *69*(10), 2484-2495.
- Stanelle, E. J., Christison-Lagay, E. R., Sidebotham, E. L., Singer, S., Antonescu, C. R., Meyers, P. A., & La Quaglia, M. P. (2012). Prognostic factors and survival in pediatric and adolescent liposarcoma. *Sarcoma*, *2012*, 870910. doi: 10.1155/2012/870910
- Sui, X., Li, Y., Zhao, H., & Wang, J. (2011). Giant liposarcoma of the esophagus with Li-Fraumeni-like syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*, *40*(5), 1253-1255. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.02.006

- Tepper, J. E., Suit, H. D., Wood, W. C., Proppe, K. H., Harmon, D., & McNulty, P. (1984). Radiation therapy of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 10(6), 825-830.
- Trojani, M., Contesso, G., Coindre, J. M., Rouesse, J., Bui, N. B., de Mascarel, A., Goussot, J. F., David, M., Bonichon, F., Lagarde, C. (1984). Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer*, 33(1), 37-42.
- Weiss, S W, & Goldblum, J R. (2007). *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors* (5 ed.): Mosby.
- Windhager, R, Leithner, A, Beham, A, & Sorantin, E. (2007). Weichteiltumore. *Österreichische Ärztezeitung*(11), 30-39.
- Yang, J. C., Chang, A. E., Baker, A. R., Sindelar, W. F., Danforth, D. N., Topalian, S. L., DeLaney, T., Glatstein, E., Steinberg, S. M., Merino, M. J., Rosenberg, S. A. (1998). Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol*, 16(1), 197-203.
- Yang, Y. J., & Damron, T. A. (2004). Comparison of needle core biopsy and fine-needle aspiration for diagnostic accuracy in musculoskeletal lesions. *Arch Pathol Lab Med*, 128(7), 759-764. doi: 10.1043/1543-2165(2004)128<759:CONCBA>2.0.CO;2
- Zagars, G. K., Goswitz, M. S., & Pollack, A. (1996). Liposarcoma: outcome and prognostic factors following conservation surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 36(2), 311-319.
- Ziegler, A., Lange, S., & Bender, R. (2002). Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 127(Suppl. Statistik), T14-T16. doi: 10.1055/s-2002-32819

7. Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Dr. Rechl, der mir die Arbeit an diesem Thema ermöglicht hat. Aufgrund meines persönlichen Bezugs zu diesem Thema, bin ich ihm dankbar dafür meine Dissertation im Bereich der Liposarkome schreiben zu dürfen.

Ganz besonders danke ich Frau Dr. Carolin Knebel für ihre unermüdliche Unterstützung bei der Ausarbeitung dieser Arbeit. Ganz besonders möchte ich mich für ihre Geduld, ihre wertvollen Korrekturen und Denkanstöße bedanken.

Dank Frau Hannelore Marek war es mir möglich einen unkomplizierten Zugang zu den notwendigen Daten für die statistische Auswertung zu bekommen.

Natürlich bedanke ich mich bei meiner Familie, die mich stets unterstützt und angetrieben hat und mir den Weg zum Medizinstudium erst geebnet hat.

Zu guter Letzt danke ich meiner Frau. Ohne dich hätte ich es nie so weit geschafft und wäre nicht der Mensch der ich bin.