

Aus der

Universitätsklinik für Allgemeine-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Tübingen

**Liposarkome: Rolle der adjuvanten bzw. neoadjuvanten
Therapie bei der Primärmanifestation und beim Rezidiv**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Arya, Christian Simon, geb. Birkert

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. R. Ladurner

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Christopeit

Tag der Disputation: 14.09.2022

Carolin, meiner Frau

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis:	6
1. Einleitung:.....	8
1.1.1 Sarkome im Allgemeinen.....	8
1.1.2 Epidemiologie	8
1.1.3 Ätiologie	8
1.1.4 Klinik	9
1.1.5 Diagnostik.....	9
1.1.6 Therapie.....	11
1.1.7 Stadien und Stadieneinteilung der Weichteilsarkome	12
1.1.8 Prognose	13
1.2.1 Liposarkome im Speziellen.....	13
1.2.2 Epidemiologie	13
1.2.3 Lokalisationen.....	14
1.2.4 Allgemeine Histologie des Liposarkoms	14
1.2.5 Klinik	16
1.2.6 Diagnostik.....	17
1.2.7 Histologie & Grading.....	17
1.2.8 Therapie.....	18
1.2.8.1 Chirurgische Therapie	18
1.2.8.2 Strahlentherapie	20
1.2.8.3 Chemotherapie	22
1.3 Zielsetzung dieser Arbeit	23
2. Material und Methoden.....	24
2.1 Allgemeines	24
2.2 Datenbank	24
2.3 Quellen der Datenerhebung	25
2.4 Einschluss- & Ausschlusskriterien	26
2.5 Patienten.....	26
2.6 Resektionsgrad:.....	27
2.7 Zusätzliche Therapieformen	27
2.8 Outcome	29
2.9 Rezidiv freie Zeit.....	29
2.10 Gesamtüberleben	29
2.11 Nachsorgezeitraum.....	29

2.12 Fragestellung und Ziele dieser Arbeit:	30
3. Ergebnisse:	31
3.1 Patienten.....	31
3.2 Tumor-Pathologie	32
3.3 Operative Behandlung.....	34
3.4 (Neo-) adjuvante Therapie.....	35
3.5 Outcome	36
3.5.1 Follow Up Zeit.....	36
3.5.2 Outcome und Überleben.....	37
3.5.3 Outcome und Rezidiv	39
3.5.4 Rezidiv bezogen auf das Resektionsausmaß.....	41
4. Diskussion	44
5. Zusammenfassung.....	54
6. Literaturverzeichnis:	58
7. Abbildungsverzeichnis:.....	68
8. Tabellenverzeichnis:.....	69
Erklärung zum Eigenanteil	70
Danksagung	71

Abkürzungsverzeichnis:

A. = Arteria

AJCC = American Joint Committee on Cancer

ASA = American Society of Anesthesiologists

bzw. = beziehungsweise

CDK4 = Cyclin Dependent Kinase 4

cm = Zentimeter

CT = Computertomographie

DDIT3 = DNA Damage Inducible Transcript 3

d. F. = der Fälle

DNS = Desoxyribonukleinsäure

EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer

et al. = et alii/et aliae = und andere

FNCLCC = French-Fédération-Nationale-de Centres-de-Lutte-contre-le-cancer

ggf. = gegebenenfalls

GIST = Gastrointestinaler Stromatumor

Gy = Gray

IAWS = Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Weichgewebesarkome

ICD-10 = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

i. d. R. = in der Regel

IGRT = Image-Guided Radiotherapy

Mdm2 = Mouse double minute 2 homolog

MRT = Magnetresonanztomographie

n = Anzahl

OP = Operation

p16 = Protein 16 = cyclin dependant kinase inhibitor 2A

p53 = Protein 53

PDGFR α = platelet-derived growth factor receptor A

PET-CT = Positronen-Emissions-Computertomographie

RCT = Randomized controlled trial

RCXT = Radiochemotherapie

RPLS = Retroperitoneales Liposarkom

S100 = Protein S100

UKT = Universitätsklinikum Tübingen

UICC = Union for International Cancer Control

V. = Vena

vs. = versus (= gegenüber)

WHO = World Health Organization

z. B. = zum Beispiel

1. Einleitung:

1.1.1 Sarkome im Allgemeinen

Sarkome zählen zu den Neoplasien des mesenchymalen Gewebes und bezeichnen eine sehr heterogene Gruppe an Tumoren. Da das mesenchymale Gewebe das embryonale Bindegewebe darstellt, können sie darüber hinaus in Weichteilsarkome und Knochensarkome unterteilt werden, welche wiederum in ihrem gesamten Verhalten, in ihrer klinischen Ausprägung, in ihrer klinischen Erscheinung sowie auch in ihrer Therapie und Prognose grundlegende Unterschiede aufweisen können.

1.1.2 Epidemiologie

Grundsätzlich können Sarkome sämtliche Altersgruppen betreffen. Bei Erwachsenen machen Sarkome einen Anteil von etwa 1% aller Malignome aus. Generell orientiert man sich an zwei großen charakteristischen Gruppen bei den histopathologisch rund 50 unterschiedenen Subtypen: an den ossären Sarkomen und an den Weichteilsarkomen.

Insbesondere intraabdominale und retroperitoneale Weichteilsarkome machen lediglich einen Anteil von etwa 15 % aller Weichteilsarkome beim Erwachsenen aus, weshalb insgesamt nur eine geringe Datenlage bezüglich der Therapie dieser seltenen Tumore besteht (1). Bei Kindern hingegen treten Sarkome mit 10 % aller malignen Erkrankungen wesentlich häufiger auf und stehen auf Platz 5 tumorbedingter Todesursachen im Kindesalter.

Die Inzidenz in Deutschland - bezogen auf alle Weichteilsarkome – liegt, unter Berücksichtigung aller Altersklassen, bei schätzungsweise 6 Fällen pro 100.000 Einwohner (2).

1.1.3 Ätiologie

Bezüglich der Ätiologie von Sarkomen sind, insbesondere durch retrospektive epidemiologische Studien, mehrere Risikofaktoren benannt worden.

Vor allem narbiges Gewebe stellt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Sarkomen dar, sei es durch Umweltfaktoren wie Verletzungen oder iatrogen durch Operationen und/oder Radiotherapie.

Im Falle des Kaposi-Sarkoms geht dies klassischerweise bei immungeschwächten Menschen - vor allem Männern - durch ein humanes Herpesvirus (HHV-8) einher.

Ein Zusammenhang ist ebenso für Immundefekte - angeboren oder erworben - beschrieben.

Auch genetische Prädispositionen können das Entstehen von Sarkomen begünstigen. So treten Sarkome gehäuft beim Li-Fraumeni-Syndrom auf, bei dem eine Keimbahnmutation des Tumorsuppressorgens p53 besteht. Daraus resultiert eine familiäre Prädisposition zur Entstehung von verschiedenen Tumoren unterschiedlicher Dignität.

Insbesondere bei den Synovialsarkomen, einer Sarkomart, die - wie der Name bereits sagt - vom synovialen Gewebe ausgeht, findet sich in den allermeisten Fällen eine typische Chromosomentranslokation $t(X;18)(p11;q11)$. Dies betrifft, durch Bildung eines Fusionsgens, einen entscheidenden Transkriptionsfaktor auf dem X-Chromosom, was schließlich zur Bildung eines pathologischen Fusionsproteins führt.

1.1.4 Klinik

Die Beschwerden der Malignome sind abhängig von ihrer Lokalisation. Spezielle Symptome, welche typisch für Sarkome sind, gibt es nicht. Häufig ist eine augenscheinliche Schwellung/Tumor, welche dann die Beschwerden durch Kompression von benachbarten Strukturen und/oder Organen verursacht, die erste Manifestation. Insbesondere Sarkome im Bereich der Extremitäten führen somit häufig zur Einschränkung der Mobilität.

1.1.5 Diagnostik

Bei ausreichendem Verdacht auf das Vorliegen eines Weichteilsarkoms stehen zunächst bildgebende Verfahren, vor allem die Magnetresonanztomographie, bei Befall der Extremitäten oder des Stamms, die Computertomographie,

insbesondere bei Befall des Bauchraums sowie des Retroperitoneums zur Diagnostik zur Verfügung. In seltenen Ausnahmen ist hier auch die Durchführung einer PET-CT angebracht. Zur Diagnosesicherung wird schließlich eine bioptische Sicherung im Sinne einer Stanzbiopsie oder einer operativen Biopsieentnahme, je nach Lokalisation, angestrebt. Die Histologie ist gemeinsam mit dem Allgemeinzustand des Patienten und seinen Begleiterkrankungen entscheidend für die Möglichkeit einer neoadjuvanten Therapie. Sarkome haben selten lymphogene Metastasen. Eine hämatogene Metastasierung, häufig pulmonal, kann jedoch vorliegen, sodass ein CT Thorax/Abdomen Becken erforderlich ist.

Ausgenommen hiervon sind die gastrointestinalen Stromatumore (GIST), welche bevorzugt in das Abdomen und die Leber metastasieren.

Ein typisches Bild eines ausgedehnten retroperitonealen Liposarkoms im CT ist in Abbildung 1 dargestellt.



Abbildung 1: CT in Frontalebene eines dedifferenzierten Liposarkoms

(mit freundlicher Überlassung der Abteilung Radiologie der Universitätsklinik Tübingen)

1.1.6 Therapie

Die Therapie der Sarkome ist abhängig von der jeweiligen Lokalisation, der Histologie, des Tumorstadiums sowie des Allgemeinzustandes des Patienten und seiner Begleiterkrankungen.

Ziel ist immer eine chirurgisch radikale Operation mit Erreichen einer histologischen R0-Situation. Bei ausgedehnten Liposarkomen ist die radikale Resektion aufgrund der Tumorgröße rein anatomisch limitiert und häufig nicht erreichbar bzw. oft ist schon a priori lediglich eine R1-Situation (Tumor in der Mikroskopie randbildend) erzielbar. Neoadjuvante Therapieformen mit Radiotherapie oder Chemotherapie oder kombinierte Radio-/Chemotherapie sind Verfahren, welche vor einer chirurgischen Therapie durchgeführt werden. Gerade bei Tumoren wie bei den Liposarkomen, bei denen initial durch die oft große Tumorausdehnung eine R0-Resektion unwahrscheinlich erscheint, erhofft man sich auf diese Weise eine verbesserte Resektabilität des Tumors und vor allem im Langzeitverlauf die Reduktion der Lokalrezidiv-Rate.

In Hinblick auf eine neoadjuvante Therapie müssen aus diesem Grund vor Einleitung der Therapie eine Biopsie und histologische Sicherung durchgeführt werden. Dies erfolgt bei den Extremitätensarkomen in der Regel über eine offene Biopsie, bei den Sarkomen am Stamm meist über eine perkutane Biopsie. Es wird empfohlen, bei einer Resektion des Sarkoms nach Neoadjuvanz den Biopsiezugang mitzuresezieren, um Implantationsmetastasen zu vermeiden.

Auch postoperative Verfahren, im Sinne einer adjuvanten oder additiven Therapie, werden abhängig von Tumorart, Stadium, Lokalisation und R-Status in der Histologie durchgeführt.

Entscheidend für die Wahl der richtigen Therapie ist vor allem jedoch die histologische Differenzierung der Sarkome, da, je nach histopathologischem Typ, verschiedene Tumormerkmale zu beachten sind. So tritt bei der im Retroperitoneum häufigsten Form, den Liposarkomen (50 % der Fälle), vor allem eine erhöhte Lokalrezidiv-Rate auf. Um diese zu verringern, ist die möglichst radikale Resektion, unter Umständen unter Mitresektion gesunder am Sarkom

anliegender Organe gerechtfertigt. Dahingegen metastasieren die Leimyosarkome, die ca. 21 % der retroperitonealen Sarkome ausmachen, früh hämatogen. Durch ihre Tendenz zur Fernmetastasierung soll die chirurgische Therapie zwar radikal sein, aber sie stellt nicht die einzige Therapieform dar und häufig ist auch noch eine Systemtherapie notwendig (3).

1.1.7 Stadien und Stadieneinteilung der Weichteilsarkome

Um die Ausbreitung und somit den Befall durch den Tumor besser beschreiben zu können, werden die Tumore durch die TNM-Klassifikation in einen TNM-Status eingeteilt. Dabei wird die Größe des Tumors in Zentimeter, die Ausbreitungstiefe, der Lymphknotenbefall der nächstgelegenen Lymphknotenstationen sowie die Streuung durch Metastasen beurteilt.

Für Weichteiltumoren leitet sich daher folgende TNM-Klassifikation ab:

Tabelle 1: TNM-Klassifikation am Beispiel RPLS

TX	Primärtumor, nicht messbar
T0	kein Nachweis für Primärtumor
T1	Tumor ≤ 5 cm
T2	Tumor > 5 cm ≤ 10 cm
T3	Tumor > 10 cm ≤ 15 cm
T4	Tumor > 15 cm

NX	Regionale Lymphknoten, nicht messbar
N0	Regionale Lymphknoten, frei von Metastasen und Tumorzellen
N1	Regionale Lymphknoten, mit Metastasen-/Tumorzellbefall

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Die Größe wird hierbei auf den größtmöglichen Durchmesser - bemessen durch die Pathologie oder durch Bildgebung der Radiologie - definiert (4, 5).

Tabelle 2: Stadieneinteilung Weichteilsarkome (UICC/AJCC 2017 (4))

Stadium	T	N	M	Grading	
IA	T1	N0	M0	G1	niedriggradig
IB	T2, T3	N0	M0	G1, GX	niedriggradig
II	T1	N0	M0	G2, G3	hochgradig
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3	hochgradig
IIIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3	hochmaligne
IIIC	jedes T	N1	M0	jeder	
IV	jedes T	jedes N	M1	jeder	

Dies gilt für Weichteilsarkome des Retroperitoneum, des Körperstamms (oberflächlich) sowie der Extremitäten.

1.1.8 Prognose

Die Prognose, insbesondere die der Weichteilsarkome, ist wesentlich abhängig vom initialen Tumorstadium. Diese reicht von einer 5-Jahres-Überlebensrate bei Stadium I für 98,8 %, bei Stadium II für 81,8 %, bei Stadium III für 51,7 % bis hin zu <20 %, das Stadium IV betreffend.

1.2.1 Liposarkome im Speziellen

Eine spezielle Form der Weichteilsarkome, welche auch in dieser Arbeit im Vordergrund steht, sind die Liposarkome. Sie stellen mit 23,1 % den am häufigsten auftretenden Teil der Weichteilsarkome dar (6). Von allen Weichteiltumoren im Retroperitoneum sind lediglich 5 % als benigne Läsionen zu werten, wohingegen sich 95 % als maligne Läsionen mit Tendenz zu invasivem oder metastasierendem Verhalten erweise.

1.2.2 Epidemiologie

Liposarkome sind sehr seltene bösartige Tumore, die mit einer Häufigkeit von weniger als einem Fall pro 100.000 Menschen pro Jahr auftreten (1). Das

retroperitoneale Liposarkom tritt typischerweise in der Altersgruppe der 40- bis 60- jährigen Patienten zum ersten Mal auf (7).

1.2.3 Lokalisationen

Liposarkome treten in verschiedenen Lokalisationen auf. Befallen sind der Häufigkeit nach: die Extremitäten (75 %), das Retroperitoneum (15 %), sowie der Stamm mit Thorax & Abdomen (8 %) (8).

Das Retroperitoneum ist ein Raum, begrenzt durch das Mesocolon sowie den Magen nach ventral, nach dorsal durch die Wirbelsäule sowie nach kranial durch das Zwerchfell, die Milz und die Leber. Das Retroperitoneum enthält lebenswichtige Organe und Strukturen, welche in Fettstrukturen eingehüllt sind (9, 10, 11). Das Retroperitoneum stellt mit 30-40 % die zweithäufigste Lokalisation mesenchymaler Malignome dar, während die untere Extremität der häufigste Ort der Entstehung dieser Tumorart ist (12).

Ferner ist die Lokalisation abhängig von der genaueren Histologie des Liposarkoms. So konnten pleomorphe und myxoide Liposarkome hauptsächlich an den Extremitäten nachgewiesen werden, wohingegen gut-differenzierte und dedifferenzierte Liposarkome meist abdominell oder retroperitoneal zu finden sind.

1.2.4 Allgemeine Histologie des Liposarkoms

Nach Biopsieentnahme wird durch histopathologische sowie insbesondere immunhistochemische Messmethoden der Subtyp bestimmt und die Einteilung des Liposarkoms vorgenommen. So werden je nach Verhalten/Malignität und histopathologischen sowie immunhistochemischen Gesichtspunkten die adipozytären Tumore folgendermaßen eingeteilt: Atypische lipomatöse Tumore, dedifferenzierte Liposarkome, myxoide Liposarkome und pleomorphe Liposarkome.

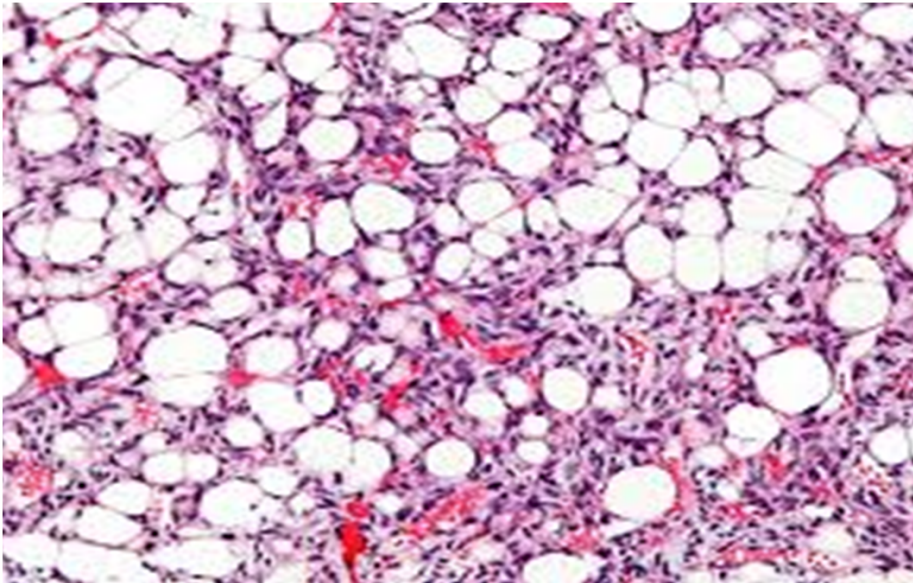


Abbildung 2: HE-Färbung eines Liposarkom-Präparates mit Nachweis von neoplastischen Fettzellen

Die atypischen lipomatösen Tumore gelten als hochdifferenzierte Liposarkome, welche bei adäquater Resektion nur selten einen malignen Verlauf im Sinne einer Metastasierung oder eines infiltrativen Wachstums aufzeigen. Zur Diagnose werden hierfür atypische Stromazellen im Biopsat gesucht.

Auch immunhistochemische Surrogatmarker werden zur Hilfe gezogen, insbesondere p16, CDK4 und Mdm2 (13).

Als Surrogatmarker werden Messwerte oder Parameter bezeichnet, die das Vorliegen einer bestimmten Erkrankung nachweisen können. Bei den Liposarkomen können die oben genannten Marker das Vorliegen eines Liposarkoms bestätigen.

Bei Mdm2 handelt es sich um einen entscheidenden negativen Regulator, welcher den Abbau des Tumorsuppressorgen p53 initiiert. Im Falle einer Mdm2-Genamplifikation liegt dieser negative Regulator vermehrt vor. Der erhöhte Abbau von p53 führt somit zu einer Steigerung der Zellreplikation von insbesondere beschädigter DNS, welche im Normalfall mittels Apoptose zerstört worden wäre.

CDK4 ist eine wichtige Kinase, welche das wichtige Tumorsuppressorgen „Retinoblastom-Protein“ inaktiviert und auf diese Weise die Proliferation von DNS durch einen Übergang der Zellen aus der G1- in die Replikations- (S-) Phase bewirkt.

P16 wiederum ist ein CDK Hemmer und verhindert den Eintritt in die Proliferations- (S-)Phase. Eine Inaktivierung dieses Proteins führt daher ebenfalls zu einer ungesteuerten DNS-Proliferation (14, 15).

Beim dedifferenzierten Liposarkom ist das typische Vorliegen einer MDM2-Amplifikation ausschlaggebend. Vor allem die Lokalisation der dedifferenzierten Liposarkome scheinen einen entscheidenden prognostischen Wert zu haben.

Die myxoiden Liposarkome, welche hauptsächlich im Extremitäten Weichteilgewebe, wie beispielsweise der Beinmuskulatur, auftreten, sind charakterisiert durch myxoide Bereiche mit einem geringen zellulären Anteil sowie vermehrten Kapillaren. Neben einer S100 Positivität ergeben in diesem Zusammenhang charakteristische DDIT3-Rearrangements den Verdacht auf das Vorliegen eines myxoiden Liposarkoms (16).

Die pleomorphen Liposarkome dahingegen werden meist durch den Nachweis von atypischen Lipoblasten diagnostiziert. Diese Art der adipozytären Tumore stellt wiederum den seltensten Anteil dar (16).

1.2.5 Klinik

Auf Grund der tiefen und versteckten Lage im Retroperitonealraum fallen Tumore in dieser Lokalisation meist erst spät als Zufallsbefund oder durch Kompressions-Symptome auf. Ein weiterer häufiger Vorstellungsgrund sind daneben eine Zunahme des Bauchumfanges oder eine unerklärliche Gewichtszunahme. Spezifische Symptome der Liposarkome gibt es nicht.

Kommt es zur Kompression der Vena cava inferior können Thrombosen der unteren Extremitäten oder Beinödeme, gelegentlich bis hin zu einer Anasarka der unteren Körperhälfte, entstehen. Auch venöse Umgehungskreisläufe, z.B. an der Bauchwand im Sinne eines Caput medusae, können ein Hinweis für eine große Raumforderung sein, die eine venöse Abflussstörung verursacht.

1.2.6 Diagnostik

Bei Verdacht auf eine Weichteilraumforderung soll zunächst eine bildgebende Methode erfolgen, wobei im Abdomen und Retroperitoneum vorrangig ein CT-Thorax/Abdomen/Becken mit Kontrastmittel verwendet wird. Bei bildmorphologischer Bestätigung des Verdachts sollte der Patient bzw. die Patientin darauf in einem Sarkomzentrum vorgestellt werden, wo ein interdisziplinäres Therapiekonzept erstellt wird. Goldstandard ist eine präoperative Biopsie zur Sicherung der Diagnose und zur genauen histologischen Zuordnung.- entweder durch CT-gesteuerte Punktion oder durch offene Biopsie.

Im Anschluss erfolgen gegebenenfalls noch weitere Bildgebungen zur Komplettierung des Staging. Hier haben vor allem das CT-Thorax zur Detektion oder zum Ausschluss von Lungenmetastasen einen hohen Stellenwert (17).

Neben der Tumorgröße ist - wie in Tabelle 1 beschrieben – darüber hinaus relevant, ob eine lymphogene Metastasierung und/oder eine Fernmetastasierung stattgefunden hat. Abhängig hiervon erfolgt die in Tabelle 2 genannte Stadieneinteilung nach der UICC/AJCC Klassifikation.

1.2.7 Histologie & Grading

Die Liposarkome werden klassischerweise histologisch in folgende vier Gruppen eingeteilt: gut differenzierte Liposarkome, dedifferenzierte Liposarkome, myxoide Liposarkome und pleomorphe Liposarkome (18). Die genaue histologische Bestimmung erfolgt meist erst durch die histopathologische Aufarbeitung der Operationspräparate, in der Regel ist für die Einleitung der korrekten neoadjuvanten Therapie und die Operation eine Biopsie ausreichend.

Das Grading der Weichteilsarkome sowie insbesondere der Liposarkome wird im deutschsprachigen Raum nach dem FNCLCC (French-Fédération-Nationale-de Centres-de-Lutte-contre-le-cancer)-Verfahren durchgeführt. Dieses berechnet eine Gesamtpunktzahl resultierend aus Tumordifferenzierung, Anzahl gemessener Mitosen sowie Menge von Tumornekrose, woraus die Einteilung in G1, G2, oder G3 entsteht.

Tabelle 3: Grading nach der FNCLCC (19):

Messwert	Erklärung	Punktzahl
Tumordifferenzierung:	Mesenchymales Gewebe oder hochdifferenziertes Liposarkom	1
	Eindeutig zuzuordnendes Tumorgewebe (z.B. myxoides Liposarkom)	2
	Nicht zuzuordnender Tumortyp/Differenzierung	3
Nekroseanteil	Keine Nekrose	0
	Nekrose < 50 %	1
	Nekrose ≥ 50 %	2
Mitosen pro 10 mikroskopischer Gesichtsfelder mit 400x Vergrößerung	>10	1
	10 - 19	2
	≥ 20	3

Graduierung nach Ermittlung der Summe der Punktzahl, wobei G1 bei 2 Punkten, G2 bei 4 und 5 Punkten und G3 bei ≥ 6 Punkten vorliegt.

1.2.8 Therapie

1.2.8.1 Chirurgische Therapie

Oft verhindert die meist versteckte Lage der Tumore ihre frühe Erkennung, so dass bei Erstdiagnose oft schon ein fortgeschrittenes Tumorstadium bzw. eine große Tumorausdehnung vorliegt, was eine chirurgisch radikale Therapie deutlich erschwert.

Ein weiterer entscheidender therapeutischer Aspekt ist die Frage, ob es sich um eine Erstmanifestation oder um ein Wiederauftreten/Rezidiv handelt.

Auf Grund der niedrigen Rate an Fernmetastasen und der hohen Rate an Lokalrezidiven stellt die chirurgische Resektion bei den Liposarkomen des Retroperitoneums die Therapie der Wahl dar. Den entscheidenden therapeutischen Aspekt spielt hierbei die Einteilung des Retroperitoneums in ein rechtes und ein linkes Kompartiment, unterteilt durch die Vena cava inferior. Retroperitoneale Tumore können sowohl unilateral als auch bilateral auftreten, was die Entscheidung der operativen Resektionsart bestimmt. Bei unilateralem Befall, ohne Überschreitung der gedachten Trennlinie entlang der Vena cava inferior, wird eine radikale en bloc Resektion angestrebt. Von einer en bloc Resektion spricht man bei Entnahme des gesamten Tumors in Verbindung mit der Entnahme von mitbetroffenen Organen oder Organanteilen, um eine vollständige R0-Resektion mit dem Ziel der Kuration zu erzielen. Dahingegen ist bei bilateralem Befall oder einer Überschreitung der gedachten Trennlinie entlang der Vena cava inferior eine en bloc Resektion nicht möglich. Hier greift man auf eine marginale Resektion mit Orientierung der Resektion entlang der Tumorgrenzen oder ein Tumordebulking, also einer (unvollständigen) chirurgischen Tumorverkleinerung, zurück. Ein Tumordebulking ist unvermeidlich mit einem Wiederauftreten des Sarkoms verbunden, so dass es praktisch nur für symptomatische Patienten in Frage kommt, um passager eine Besserung der Beschwerden zu erwirken. Eine Kuration ist dadurch unmöglich. Zur weiteren Symptomkontrolle ist eine Eindämmung des Tumorwachstums notwendig. Hier kommen vor allem weitere Therapieformen wie Bestrahlung und/oder Chemotherapie in Frage.

Neben dem Malignitätsgrad der verschiedenen histologischen Subtypen, die Tumorlokalisation und die Tumorgröße ist das Vorhandensein eines Lokalrezidivs der wichtigste negativ prognostische Faktor (20, 21, 22).

Angesichts der Therapie sollte man dennoch die postoperative Gesamtmorbidität bei solch großen chirurgischen Eingriffen der 5-Jahres-Überlebensrate und der Lokalrezidivrate gegenüberstellen, um die Frage beantworten zu können, ob durch aggressive chirurgische Verfahren auch tatsächlich das Langzeitüberleben verbessert wird.

Generell treten, je nach Autor und Veröffentlichung, in 30 % d. F. (bei Primärmanifestationen) in bis zu 50 % d. F. (beim Rezidiv) schwerwiegende postoperative Komplikationen, im Sinne von Reoperationen (18-20 %), Langzeitschäden, oder Intensivaufenthalten auf. Die perioperative Mortalität wird hier mit 3 % angegeben (23, 24).

Demgegenüber steht eine 5-Jahres-Überlebensrate von 61 % (25) und eine Rezidiv freie Überlebensrate von 59 % (22) bei mäßig bis hochdifferenzierten Sarkomen nach radikalen Resektionen beim Primärtumor sowie auch beim Rezidiv.

Der einzig evidenzbasierte positive Prognosefaktor, bezogen auf Rezidiv freies Leben und Gesamtüberleben, stellt der tumorfreie Resektionsrand dar, welcher durch die Pathologie definiert wird (20, 22, 26, 27).

Für das erfolgreiche Erreichen einer R0-Resektion und eine minimale Rate an peri- und postoperativen Komplikationen, ist vor allem die Erfahrung des operierenden Chirurgen maßgeblich (28, 29).

Dies legt den Schluss nahe, Resektionen sowohl des Primärtumors als auch der Rezidive in spezialisierten Zentren mit erfahrenen Chirurgen durchzuführen, um die bestmögliche Therapie und das bestmögliche Outcome für Patienten mit retroperitonealen Liposarkomen zu gewährleisten.

1.2.8.2 Strahlentherapie

Neben der chirurgischen Therapieoption kommen noch weitere Therapieverfahren in Frage. Hier spielen vor allem die Strahlentherapie und die systemische Chemotherapie eine entscheidende Rolle. Insbesondere die Kombination aus operativer Resektion und neoadjuvanter/adjuvanter Strahlentherapie in evidenzbasierten Studien haben sich in Hinblick auf lokale Kontrolle und erhaltener Funktionalität als vorteilhaft erwiesen (30, 31, 32). Die größte Herausforderung stellt hier, die - im Gegensatz zu der Bestrahlung bei Sarkomen an Extremitäten - anatomische Nähe und Dichte der Organe im Retroperitoneum dar, welche im Falle einer Bestrahlung im Strahlenfeld miterfasst werden.

Je nach Organ und der Lage des Sarkoms muss hier entweder die Strahlendosis oder jedoch die Bestrahlungstechnik angepasst werden, um die Belastung der benachbarten oder involvierten Organe so gering wie möglich zu halten. Eine Bestrahlung kann sowohl neoadjuvant, also einer Operation vorgeschaltet, als auch adjuvant, also nach einer stattgefundenen Operation erfolgen. Zur exakten Lokalisation der Applikation wird hierfür meist eine bildgeführte Bestrahlung, also eine Image-Guided Radiotherapy (IGRT) angewendet, welche vor jeder Strahlenabgabe durch Schnittbildgebung die Position mit der einer Planungs-Schnittbildgebung vergleicht und gegebenenfalls anpasst. Insbesondere bei den retroperitonealen Weichteilsarkomen, mit ihrer anatomischen Nähe zu lebenswichtigen Organen, wird vermehrt auf eine Hyperfraktionierung, mit Aufteilung der Tagesgesamtdosis auf zwei Einzelgaben, zurückgegriffen, um die toxischen Nebenwirkungen durch die Bestrahlung minimal zu halten. Vor allem bei Weichteilsarkomen der Extremitäten konnte eine Lokalkontrolle durch adjuvante Bestrahlung - unabhängig von Resektionsstatus und Malignitätsgrad - nachgewiesen werden (33, 34).

Allerdings zeigten andere Studien widersprüchliche Aussagen bezüglich eines Vorteils im Sinne eines erhöhten Langzeitüberlebens (35, 36, 37, 38).

Fest steht jedoch, dass Nebenwirkungen bei adjuvanter Bestrahlung gegenüber einer neoadjuvanten Bestrahlung auf Grund der genannten höheren Strahlenbelastung verstärkt auftreten (39).

Die Bestrahlung kann zusätzlich mit einer Hyperthermie kombiniert werden. Bei der Hyperthermie versucht man durch eine Erhöhung der Perfusion von ansonsten schlecht durchblutetem Gewebe, wie es oft bei Weichteilsarkomen der Fall ist, eine erhöhte Radio- und Chemosensibilität zu schaffen.

Ein positiver Effekt der Hyperthermie konnte sowohl für verschiedene solide Tumoren als auch für Hochrisiko-Weichteilsarkome nachgewiesen werden (40, 41, 42, 43, 44).

Diese Komplexität verschiedenster Arten von Bestrahlung vor allem verbunden mit dem richtigen Zeitpunkt der Bestrahlung, erfordert somit auch bei der Frage der Bestrahlungsart einen interdisziplinären Austausch zur Planung der optimalen Therapie.

1.2.8.3 Chemotherapie

Neben der Bestrahlung besteht ferner die Möglichkeit der medikamentösen systemischen Therapie im Sinne einer Chemotherapie.

Die systemische Chemotherapie wird meist mit Anthrazyklin- und Ifosfamidhaltigen Protokollen durchgeführt, welche oft mit chemoinduzierten Toxizitäten bei mangelnden positiven Studienergebnissen einhergehen (45, 46, 47). So berichtete zum Beispiel E. Gortzak et al. in seiner Studie über eine um 4% ($P=0.3548$) (52% zu 56%) höhere Rezidiv freie Zeit bei neo-adjuvanter Chemotherapie bei Erwachsenen mit Hoch-Risiko-Weichteilsarkomen im Vergleich zu Patienten mit lediglich chirurgischer Therapie. Jedoch gab es in Bezug auf die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit lediglich 1% (64% vs. 65%) ($P= 0.2204$) nur einen vergleichsweise geringen Unterschied.

Die neoadjuvante Chemotherapie hat somit keinen Überlebensvorteil für Patienten mit Hochrisiko-Weichteilsarkomen.

Bezüglich der adjuvanten medikamentösen Therapie konnte eine der größten prospektiven randomisierten Studien, die EORTC-Studie (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), keinen signifikanten Vorteil - weder bei der Überlebenschance noch bei der Rezidiv freien Zeit - aufweisen. Demgegenüber konnte in einer retrospektiven Studie der „French Sarcoma Group“ ein signifikanter Vorteil, sowohl für das 5-Jahres-Überleben (58 % mit adjuvanter Chemotherapie vs. 45 % ohne adjuvante Chemotherapie), $P=0.0002$, als auch für die Rezidiv freie Zeit (58 % mit adjuvanter Chemotherapie vs. 49 % ohne adjuvante Chemotherapie, $P=0.01$), nachgewiesen werden (48).

Jedoch auch die systemischen Therapieformen können, je nach Situation, in verschiedenen Formen, prä- oder postoperativ, angewendet werden und sowohl als palliative Mono- oder Kombinationstherapie als auch als Teil einer interdisziplinären multimodalen Therapie angewendet werden.

1.3 Zielsetzung dieser Arbeit

Das Ziel dieser Studie ist, Erkenntnisse und Erfahrungen bezüglich Therapiealgorithmen in Hinblick auf das Überleben und die Rezidiv freie Zeit zu gewinnen und somit Empfehlungen bezüglich des therapeutischen Vorgehens aussprechen zu können.

Hierfür wurde das Hauptaugenmerk auf zusätzliche neoadjuvante Therapieformen vor einer chirurgischen Intervention gelegt.

Somit standen sich die beiden Therapiegruppen, bestehend aus Patienten mit reiner chirurgischer Therapie auf der einen Seite sowie Patienten mit zusätzlich zur operativen Therapie erhaltender neoadjuvanter Therapie auf der anderen Seite - in unserem Fall neoadjuvanter Bestrahlung und neoadjuvanter Radiochemotherapie – gegenüber.

Diese beiden Therapiegruppen wurden hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens sowie der Rezidiv freien Zeit nachbeobachtet.

Als Sarkomzentrum wollen wir somit dem Anspruch gerecht werden, zukünftigen Liposarkom-Patienten die bestmögliche Therapie zu ermöglichen.

2. Material und Methoden

2.1 Allgemeines

Diese Studie ist eine Analyse von 34 Patienten, welche sich im Zeitraum von Oktober 2004 bis Juli 2017 im Universitätsklinikum Tübingen einer chirurgischen Resektion eines retroperitonealen Liposarkoms unterzogen haben. Die Daten wurden retrospektiv von den Archiven des Universitätsklinikums Tübingen zusammengetragen.

Teil des Kollektivs der ausgewählten Patienten mit Liposarkomen sind sowohl primär am Universitätsklinikum Tübingen vorgestellte und therapierte Patienten als auch Patienten, die erst im Rahmen des Rezidivgeschehens an das Universitätsklinikum Tübingen zugewiesen wurden.

Seit 2011 werden am UKT präoperative Biopsien durchgeführt, da bei den Weichteilsarkomen eine große Heterogenität besteht und die prätherapeutische Differenzierung der Subgruppe des Tumors entscheidend für die richtige Therapiewahl ist. Insbesondere für die neoadjuvante Therapie ist eine präoperative Biopsie unumgänglich.

2.2 Datenbank

Für diese Dissertation wurde eine Datenbank mit Microsoft® Excel® angelegt. Darin wurden alle Patienten mit Liposarkomen, die in den Jahren 2004 – 2017 in der Allgemein- Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Tübingen behandelt worden sind, erfasst.

Einteilung der Datenbank:

1. Stammdaten und präoperative Daten: Name, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Datum der Erstdiagnose, Abteilung der Erstdiagnose, Art der Beschwerden, Schmerzen, Begleiterkrankungen

2. Diagnostik und Pathologie: Zeitpunkt der Erstdiagnose und Diagnostik (Sonographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie), initiales Tumorstadium, Tumorgroße bei OP, Primärlokalisierung, Pathologie des Primarius

3. Operation: Datum der Operation bzw. Operationen, Ort der Operation bzw. Operationen (UKT/extern), präoperative Biopsie, Pathologie, Art des Eingriffs, Resektionsstatus, Rezidiv-Datum, tumorfreie Zeit, Diagnosezeitpunkt des Rezidivs, Folge-Operationen mit selben Daten

4. Systemtherapie: Neoadjuvante Therapie, neoadjuvantes Therapieschema, Therapiedauer bzw. -zeitraum, Nebenwirkungen, adjuvante Therapie, adjuvantes Therapieschema mit Therapiedauer bzw. -zeitraum

5. Radiotherapie: Neoadjuvante Strahlendosis in Gray (Gy), Dauer neoadjuvante Strahlentherapie bzw. Zeitraum, Nebenwirkungen, adjuvante Strahlendosis in Gy, Dauer adjuvante Strahlentherapie bzw. Zeitraum

6. Nachsorge: Letzte Kontrolle, Anzahl Rezidive, Zeitpunkt Rezidive, Lokalisation der Rezidive, Exitus mit Datum

2.3 Quellen der Datenerhebung

Gegenstand der Untersuchung waren Operationen, im Zeitraum von Januar 2000 bis Juli 2017, die im Zusammenhang mit Liposarkomen standen - was durch Sichtung der Operationsberichte herausgefiltert wurde. Dafür wurden alle Operationen, welche mit der ICD-10 Codierung C49 („Bösartige Neubildung sonstigen Bindegewebes und anderer Weichteilgewebe“), D17 („gutartige Neubildung des Fettgewebes“) und D48 („Neubildung unsicheren oder unbekanntes Verhaltens an sonstigen und nicht näher bezeichneten

Lokalisationen“) codiert waren, gesichtet. Daraufhin wurden die Daten über die Krankenhausinformationssysteme ISH®/SAP® mittels digitaler Krankenakten, Operationsberichte und Pathologieberichte erhoben. Daten, welche nicht im System zu finden waren, wurden bei niedergelassenen Kollegen der hausärztlichen Versorgung auf schriftlichem Wege erfragt.

2.4 Einschluss- & Ausschlusskriterien

In diese Arbeit wurden lediglich Patienten mit abdominellen und/oder retroperitonealen Liposarkomen einbezogen. Zudem schlossen wir lediglich Patienten ein, bei denen die Liposarkome als Primärtumor und nicht als sekundäre Absiedelungen zw. Metastasen in den genannten Regionen auftraten. Ferner wurden Liposarkome an den Extremitäten und an anderen Körperregionen ausgeschlossen. Die Unterscheidung, ob sich ein Liposarkom auf der rechten oder der linken Seite des Retroperitonealraums befand, wurde durch den Lagebezug zur Vena cava inferior definiert.

Die Vena cava unterteilt den Retroperitonealraum in ein rechtes und ein linkes Kompartiment. Diese Unterteilung war wiederum entscheidend, da beidseitig auftretende Liposarkome oder Liposarkome, welche die Vena cava inferior überschritten, von vorneherein nicht radikal resektabel sind.

2.5 Patienten

Die Auswahl der Patienten erfolgte danach, ob sie im Universitätsklinikum Tübingen, in der Allgemein- Viszeral und Transplantationschirurgie, im Zeitraum 2000 – 2017 operativ behandelt wurden.

Tabelle 4: Patientenübersicht

Patienten (absolut)	34
Alter %	59,5
Primär OP im UKT	23 (67,6 %)
Seitenbefall rechts	20 (58,8 %)

Seitenbefall links	14 (41,2 %)
--------------------	-------------

Erfasste Patienten des Universitätsklinikum Tübingen für den erfassten Zeitraum.

2.6 Resektionsgrad:

Der Resektionsgrad sowohl der Operationen der Primär-Tumore als auch der Rezidiv-Tumore wurde erfasst.

Eine R0-Resektion kam einer vollständigen Tumorresektion ohne mikroskopischen Nachweis von Rest-Tumorgewebe im Bereich der Resektionsränder gleich, wohingegen bei R1-Resektionen mikroskopisch und bei R2-Resektionen auch makroskopisch noch Tumorgewebe verblieb.

Um die oben genannten Resektionsausmaße zu erhalten, wurden verschiedene Operationen dokumentiert. Angestrebt war eine R0-Resektion. Diese ist am ehesten durch eine en bloc Tumorentfernung gegeben (50). Unter en bloc Tumorresektion versteht man die Entfernung des Sarkoms mit den daran anliegenden Organen, was aufgrund der anatomischen Gegebenheiten oft nur bedingt möglich ist. Weitere Operationsoptionen sind die marginale Resektion des Sarkoms, mit der eine knappe Tumorfreiheit erreicht werden kann. Vor allem bei Resektionen von Rezidiven ist die marginale Resektion eine Möglichkeit, nochmal eine R0-Situation und somit Tumorfreiheit zu erreichen. Selten, aber manchmal aufgrund der klinischen Symptomatik notwendig, ist das Tumordebulking mit der Absicht, die Tumormasse so stark wie möglich zu reduzieren, und somit, zumindest passager, Symptome zu lindern.

2.7 Zusätzliche Therapieformen

Zusätzlich zu den operativen Maßnahmen wurden weitere Therapieverfahren angewendet. Hierzu zählen Chemotherapie und Radiotherapie/Strahlentherapie. Patienten in einem G2/G3 Stadium und Patienten mit einem Rezidiv erhielten eine (neo-)adjuvante Radio- und/oder Chemotherapie. Davon ausgeschlossen

waren Patienten mit schweren Vorerkrankungen und/oder Patienten älter als 70 Jahre.

- **Strahlentherapie:** Unterschieden wird hierbei eine neoadjuvante- sowie eine adjuvante Strahlentherapie. Zur exakten Lokalisation der Applikation wird hierfür meist eine bildgeführte Bestrahlung, also eine Image-Guided Radiotherapy (IGRT) angewendet, welche vor jeder Strahlenabgabe durch Schnittbildgebung die Position mit der einer Planungs-Schnittbildgebung vergleicht und gegebenenfalls anpasst.
- **Neoadjuvante Strahlentherapie:** Als neoadjuvante Strahlentherapie versteht sich eine Strahlentherapie, welche sich zeitlich vor stattfindender Operation abspielt und darauf abzielt, die Operabilität des Tumors zu verbessern. Dabei spielen besonders drei Aspekte eine Rolle: Das Tumorumfang kann sich verringern, ein zuvor nicht resektabler Tumor kann in einen resektablen Tumor „übergehen“ und das Risiko einer intraoperativen Tumorstreuung kann sich verringern lassen (33). Dadurch kann die Lokalrezidivrate gesenkt werden.
- **Adjuvante Strahlentherapie:** Bezeichnet eine Bestrahlung supportiv im Anschluss an einen operativen Eingriff (33).
- **Neoadjuvante Chemotherapie:** Dies bedeutet eine Chemotherapie zeitlich vor einer Operation. In dieser Studie wurde ein Regime mit einer Kombination aus Doxorubicin, einem Topoisomerase-2-Hemmstoff, und Ifosfamid, einem Alkylanz, gewählt, welches als Standardregime in der systemischen Behandlung von Sarkomen zählt (49).
- **Adjuvante Chemotherapie:** Dies beschreibt eine Chemotherapie im Anschluss an eine stattgefundene Operation. Über den Benefit dieser Therapie herrscht eine sehr gemischte Datenlage von „besserem Überleben“ bis hin zu „kein Nutzen“ (33). Bei den Patienten dieser Studie

wurde meist eine Kombinationstherapie aus Doxorubicin und Ifosfamid verabreicht, lediglich in den palliativen Chemotherapien kam es auch zu anderen systemischen Regimen.

2.8 Outcome

Als Outcome wird sowohl die rezidivfreie Zeit als auch die Überlebenszeit definiert. Die Besonderheit der Liposarkome ist das frühe Auftreten von Rezidiven. Alle Patienten wurden engmaschig in 6-Monat-Intervallen nachuntersucht, teilweise von der Universitätsklinik Tübingen, teilweise durch die behandelnden niedergelassenen Kollegen. Hierbei wurde besonderes Augenmerk auf Sonographie, Schnittbildgebung und neue Symptome gelegt, um frühzeitig Rezidive zu entdecken.

2.9 Rezidiv freie Zeit

Die Rezidiv freie Zeit ist die Zeitspanne ab einer R0- beziehungsweise einer R1-Resektion bis zum Wiederauftreten eines (Lokal-) Rezidivs bzw. einer (Fern-) Metastase.

2.10 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist das Zeitintervall von Diagnosestellung bis zum Exitus des Patienten. Dieses wurde jedoch lediglich gewertet, wenn die Patienten auch tatsächlich am Liposarkom, beziehungsweise an den direkten Folgen eines Liposarkoms verstorben sind.

2.11 Nachsorgezeitraum

Der Nachsorgezeitraum ist definiert als die gesamte Zeit ab Erstdiagnose durch die histopathologische Sicherung bis zur letzten Nachsorgeuntersuchung, die entweder am UKT oder extern, meist von niedergelassenen Kollegen, vollzogen

wurde. Zu beachten ist an dieser Stelle auch, dass nicht alle Patienten regelmäßig nachuntersucht werden konnten.

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass der Nachsorgezeitraum bei den verschiedenen Patienten auf Grund der unterschiedlichen Zeitpunkte der Erstdiagnose, stark abweicht und daher verschieden lange Zeiträume auftreten.

2.12 Fragestellung und Ziele dieser Arbeit:

Diese retrospektive Arbeit befasst sich mit verschiedenen Behandlungsmethoden von abdominellen und retroperitonealen Liposarkomen. Dabei wurden Patienten mit RPLS des Universitätsklinikums Tübingen, genauer der Allgemein- Viszeral- und Transplantationschirurgie, aus den Jahren Oktober 2004 – Juli 2017 dokumentiert.

Die Erfassung der Daten konnte über das Anlegen einer elektronischen Datenbank bewerkstelligt werden. Besonderer Wert wurde dabei auf die unterstützenden adjuvanten und neoadjuvanten Therapieformen gelegt. Hierbei ging es im Speziellen um Chemotherapie, Bestrahlung und die Kombination aus beiden. Diesbezüglich wurde das Gesamtüberleben, die Rezidivrate und somit das Outcome der Patienten beschrieben.

Des Weiteren wurde darüber hinaus die Häufigkeitsverteilung von Liposarkomen an sich behandelt.

Durch die angelegte Datenbank soll die zukünftige Arbeit am Patienten mit Liposarkom erleichtert und dadurch die Therapiewahl für den behandelnden Arzt optimiert werden.

3. Ergebnisse:

3.1 Patienten

Während der Datenerhebung erfüllten 34 Patienten die Einschlusskriterien für diese Studie. Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei 59,5 Jahren (35 - 81 Jahre). Die Geschlechterverteilung war mit 16 weiblichen und 18 männlichen Patienten nahezu ausgewogen.

Als Primärmanifestation präsentierten sich 68 %, also 23, der 34 Patienten im UKT. Einer dieser 18 Patienten erhielt in einem auswärtigen Krankenhaus eine radikale Resektion und kam ins UKT, um diese zu vervollständigen. Die restlichen elf Patienten (32 %) wurden im UKT vorstellig, nachdem sie in einem auswärtigen Krankenhaus eine primäre Resektion erhalten hatten und nun ein Rezidiv festgestellt worden war. Sieben dieser elf Patienten (64 %) kamen mit dem ersten Rezidiv und vier Patienten (36 %) mit dem zweiten Rezidiv.

Tabelle 5: Patientenkollektiv

Patientenkollektiv	Anzahl (n)
Patienten in Studie eingeschlossen	34
Ø Alter bei Erstmanifestation	59,5
Vorstellung bei Primärmanifestation	23 (68 %)
Vorstellung bei Rezidiv	11 (32 %)
Erstes Rezidiv	7
Zweites Rezidiv	4

Verteilung und Grunddaten des Patientenkollektivs

Bei 22 der 34 Patienten (64,7 %) ließen sich initial Beschwerden ausmachen. Meist waren dies Schmerzen oder ein Druckgefühl im Flanken- oder Bauchbereich.

Bei sieben Patienten (20,6 %) war die Diagnose ein Zufallsbefund ohne Symptomatik. Bei fünf Patienten (14,7 %) ließ sich im Nachhinein nicht mehr evaluieren, ob sie bei Erstdiagnose Beschwerden hatten.

Tabelle 6: Symptomatik bei Erstmanifestation

Symptomart	Anzahl	Prozentual
Schmerzen	15	68,2 %
Schwellung	3	13,6 %
B-Symptomatik	2	9,1 %
Allgemeinzustandsverschlechterung	1	4,55 %
Dyspnoe	1	4,55 %

Tabelle 6 zeigt die Verteilung der führenden Beschwerden der 22 Patienten mit Symptomen bei Erstdiagnose.

3.2 Tumor-Pathologie

Die durchschnittliche TumorgroÙe betrug im Median 22 cm (5-44 cm). Bei den Patienten mit Primärmanifestation betrug die TumorgroÙe im Median 25 cm, bei den Rezidiven 15,5 cm. Bei 20 Patienten (58,8 %) war das Liposarkom im rechten und bei 14 Patienten (41,2 %) im linken Kompartiment lokalisiert.

Eine präoperative Biopsie, welche am UKT bereits seit 2011 standardmäßig etabliert ist, wurde in 28 der 34 Patienten (82,4 %) durchgeführt, um eine histologische Aussage zu treffen und gegebenenfalls eine neoadjuvante Therapie anzustreben. Zwei Patienten (5,9 %) wurden nicht präoperativ biopsiert. Bei vier Patienten (11,8 %) konnte im Nachhinein nicht mehr nachvollzogen werden, ob eine Biopsie stattgefunden hatte.

Bei den untersuchten Patienten waren lediglich sieben (20,6 %) im Stadium G1, 17 (50 %) im Stadium G2 und zehn Patienten (29,4 %) im Stadium G3.

Außer einem Patienten wurden alle Patienten dem Stadium T2 zugeordnet, also einer TumorgroÙe zwischen fünf und zehn Zentimetern.

Zwei Patienten wiesen zudem bei Erstmanifestation Fernmetastasen auf. Bei einem Patienten präsentierten sich diese als mesenteriale Metastasen. Beim zweiten Patienten mit Fernmetastasen wurde eine Leistenoperation bei unklarer

inguinaler Schwellung durchgeführt. Dort sah man, in der histologischen Aufarbeitung, das Bild einer inguinalen Metastase ausgehend von einem retroperitonealem Liposarkom.

Gemäß der WHO-Klassifikation wurden die Liposarkome in dieser Studie wie folgt eingeteilt:

Sieben der 34 Sarkome (20,6 %) waren gut differenzierte Liposarkome. 20 der 34 Sarkome (58,8 %) waren dedifferenzierte Liposarkome. Bei zwei der 34 Patienten (5,9 %) zeigte sich ein myxoides Liposarkom. Vier Patienten (11,8 %) waren von einem gemischten Typ, lediglich ein Patient (2,9 %) wies ein pleomorphes Liposarkom auf.

Tabelle 7: Grading

Grad	Anzahl (n = 34)	Prozent
G1	7	20,6 %
G2	17	50 %
G3	10	29,4 %

Tumorgrading der 34 Patienten mit RPLS

Tabelle 8: Differenzierung nach WHO-Klassifikation

Differenzierung	Anzahl (n = 34)	Prozent
Gut differenziert	7	20,6 %
Dedifferenziert	20	58,8 %
Myxoid	2	5,9 %
Gemischter Typus	4	11,8 %
Pleomorph	1	2,9 %

Tumordifferenzierung bei den histologisch gesicherten Diagnosen der 34 Patienten mit RPLS

3.3 Operative Behandlung

Die operative Behandlung der Patienten beinhaltete immer eine radikale Operation mit en bloc Resektion des Tumors und der direkt affizierten Organe. Für die Entscheidung, welche Organe mitentfernt werden sollten, spielte neben der Tatsache, ob es sich um eine Primärmanifestation oder ein Rezidiv handelte, die Einteilung in den Befall des rechten oder des linken Kompartimentes im Retroperitonealraum eine entscheidende Rolle.

Bei Befall des rechten Kompartimentes wurden meist die rechte Niere, das rechte Hemicolon und Anteile des M. psoas major mitentfernt. In manchen Fällen wurde die Operation auf eine partielle Leberteilresektion, eine Pankreaskopfresektion und/oder einen Teilersatz der Vena cava inferior erweitert.

Bei Befall des linken Kompartiments kam es zur Entfernung der linken Niere, des linken Hemicolons, Resektion von Corpus und Cauda pancreatis, Milzresektion und teilweise auch zur partiellen oder kompletten Gastrektomie.

Im Falle eines Rezidivs wurde zwar auch eine radikale Resektion angestrebt, diese beschränkte sich jedoch auf die Tumormasse und beinhaltete nicht das Mitentfernen von benachbarten Organen, sofern möglich.

Beim Betrachten aller 34 Patienten gelang bei sieben Patienten (20,6 %) initial eine radikale R0-Resektion. Bei 27 Patienten (79,4 %) konnte dahingegen lediglich eine R1-Resektion erreicht werden. Im Falle der Rezidiv-Operationen – insgesamt bei 22 Patienten – konnte bei sieben Patienten (31,8 %) eine R0-Resektion erreicht werden, bei zwölf Patienten (54,5 %) wurde eine R1-Resektion erreicht, bei drei Patienten (13,6 %) konnte lediglich eine R2-Situation erzielt werden.

Tabelle 9: Resektionsstatus initial

Resektionsstatus	Anzahl (n = 34)	Prozent
R0	7	20,6 %
R1	27	79,4 %

Resektionsstatus nach der initialen Operation bei den 34 Patienten mit RPLS

Tabelle 10: Resektionsstatus beim Rezidiv

Resektionsstatus	Anzahl (n = 22)	Prozent
R0	7	31,8 %
R1	12	54,5 %
R2	3	13,6 %

Resektionsstatus nach der Rezidiv-Operation im Falle der 22 Patienten mit Rezidiven des RPLS

Eine tabellarische Aufführung der entnommenen Organe insbesondere mit Bezug auf die Anzahl der durchgeführten Operationen findet sich im Abschnitt 3.5.4 „Rezidiv bezogen auf das Resektionsausmaß“, in der Tabelle 15 „Verteilung des Resektionsausmaßes“.

3.4 (Neo-) adjuvante Therapie

Insgesamt erhielten 13 der 34 Patienten (38,2 %) ein zusätzliches Behandlungsverfahren.

Zehn der 34 Patienten (29,4 %) mit Primärmanifestation erhielten eine neoadjuvante Therapie.

Drei Patienten (8,8 %) erhielten eine adjuvante Therapie.

Tabelle 11: Therapieregime

Therapieregime	Anzahl (n = 34)	Prozent
OP allein	21	61,8 %
Neoadjuvante Therapie	10	29,4 %
Adjuvante Therapie	3	8,8 %

Therapieregime der 34 Patienten mit RPLS

Von den zehn Patienten mit neoadjuvanter Therapie erhielten fünf Patienten eine Bestrahlung nach Radiosensitivierung mit Ifosfamid, wohingegen fünf Patienten eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten, wobei auf die Bestrahlung eine Chemotherapie mittels Doxorubicin und Ifosfamid über drei bis fünf Zyklen folgte.

Die Strahlendosis betrug bei den Patienten mit neoadjuvanten Behandlungskonzepten zwischen 43,2 und 50,4 Gy, in 12-16 Sitzungen.

Von den 34 Patienten erhielten außerdem vier Patienten (11,8 %) eine „pseudo“-neoadjuvante Therapie: Drei Patienten mit einer Radiotherapie und ein Patient mit einer kombinierter Radio-/Chemotherapie. Es handelte sich jedoch um eine „pseudo-neoadjuvante Therapie“, da bereits eine Tumorbehandlung stattgefunden hatte und sich die Patienten bereits in einem Rezidivstadium befanden.

Bei vier Patienten wurde eine „pseudo“-neoadjuvante Bestrahlung durchgeführt. Hier waren die Dosen zwischen 40 Gy und 56 Gy, ebenfalls in 12-16 Sitzungen.

Drei Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie, ebenfalls mittels Doxorubicin und Ifosfamid, nach dem IAWS Protokoll mit 5 Zyklen.

Im Falle eines inoperablen Tumorbefalls, bei zum Beispiel beidseitigem Kompartiment-Befall, wurde meist eine palliative Chemotherapie empfohlen und diese dann mit Doxorubicin und/oder Ifosfamid durchgeführt.

Ein einziger Patient erhielt in dieser Intention Gemcitabine.

Im Falle eines „nicht-Ansprechens“ wurde auf eine „second-line“ Therapie mit Pazopanib (oraler Tyrosinkinase-Inhibitor), Olaratumab (monoklonaler Antikörper) und/oder Ecteinascidin (Alkylans) gewechselt.

3.5 Outcome

3.5.1 Follow Up Zeit

Die 34 Patienten wurden kontinuierlich im UKT und den dortigen Ambulanzen nachbeobachtet. Hierzu zählten insbesondere regelmäßige Bildgebungen wie Computertomographie und Sonographie ebenso wie klinische Untersuchungen. Im Durchschnitt dauerte die Nachsorge 68 Monate (Spannweite 7 – 236 Monate).

Bei der Gruppe der Patienten mit zusätzlicher neoadjuvanter Therapie betrug die durchschnittliche Nachsorgezeit 67 Monate (Spannweite 7 – 106 Monate), wohingegen 74 Monate (Spannweite 13 – 236 Monate) bei den Patienten mit lediglich chirurgischer Therapie standen.

3.5.2 Outcome und Überleben

Als Outcome wurde sowohl das Überleben während/bzw. bis zur Vollendung der Nachsorge als auch die tumorfreie Zeit bezeichnet. Von den 34 eingeschlossenen Patienten starben 17 Patienten (50 %). Bei all diesen Patienten legte sich das Tumorboard fest, dass die Todesursache durch das Liposarkom bedingt war. 14 Patienten (41,2 %) waren zum Stand der Datenerhebung noch am Leben. Bei drei Patienten (8,8 %) wurde kein Follow Up erhoben. Jedoch ergab die Recherche bei den zuständigen Hausärzten/innen, dass sich all diese Patienten in einer präfinalen Situation befunden haben.

Tabelle 12: Gesamtüberleben

Status	Anzahl (n = 34)	Prozent
Überlebend	14	41,2 %
Verstorben	17	50 %
„Lost in Follow Up“	3	8,8 %

Status der 34 Patienten bis zum Stand der Datenerhebung

Hinsichtlich der Unterscheidung bei der Überlebenszeit zwischen Patienten mit neoadjuvanter Therapie und ohne neoadjuvanter Therapie ergaben sich, wenn wir davon ausgehen, dass die drei Patienten, welche sich nach Aussagen der betreuenden Ärzte zuletzt in einer präfinalen Situation befanden, verstorben sind, folgende Daten:

Von den 24 Patienten mit lediglich chirurgischer Therapie verstarben 19 Patienten (79,2 %), fünf Patienten überlebten die Nachsorgezeit.

Von den zehn Patienten mit zusätzlich neoadjuvanter Therapie verstarb lediglich ein Patient (10 %), neun Patienten aus dieser Gruppe überlebten die Nachsorgezeit.

Dies ist auch anhand der nachfolgenden Tabelle 13 sowie graphisch anhand der Abbildung 3 dargestellt.

Tabelle 13: Gesamtüberleben und neoadjuvante Therapie

Neoadjuvante Therapie	Anzahl (n)	Verstorben	Nicht verstorben
Nein	24	19 (79,2 %)	5 (20,8 %)
Ja	10	1 (10 %)	9 (90 %)
Gesamt	34	20 (58,8 %)	14 (41,2 %)

Gegenüberstellung des Gesamtüberlebens der Patienten mit und ohne neoadjuvanter Therapie, im Verhältnis zum gesamten Patientenkollektiv

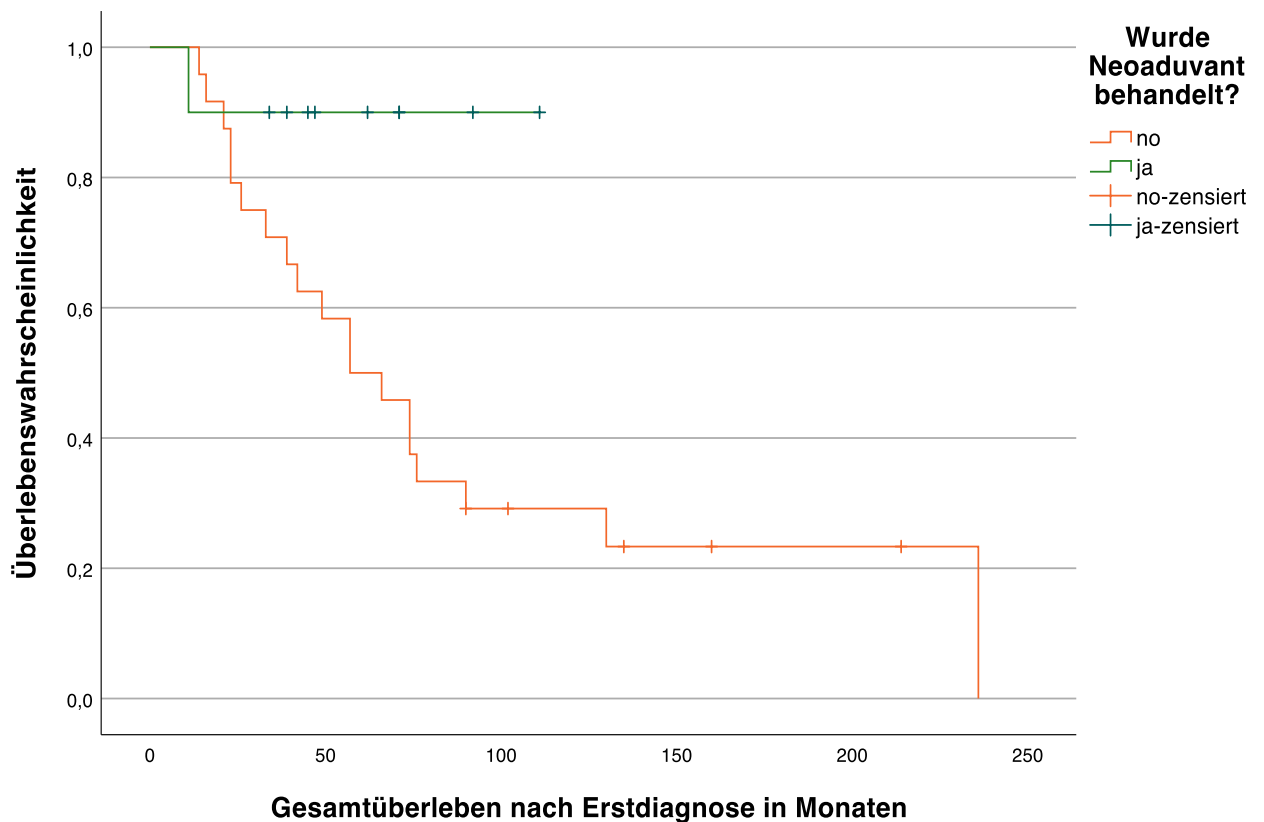


Abbildung 3: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens bei Therapie mit vs. ohne neoadjuvante Therapie

Die Überlebenszeit nach erfolgter Operation bis zum Exitus letalis betrug, bezogen auf alle verstorbenen Patienten, im Median 55,5 Monate bei einer Spannweite von 7-236 Monaten.

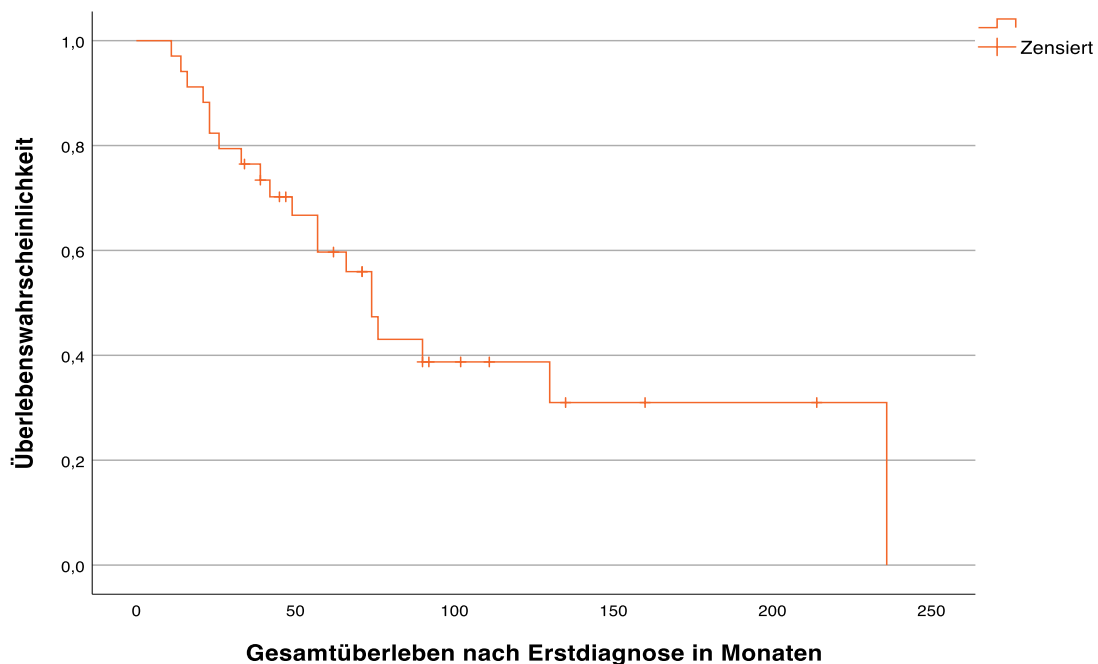


Abbildung 4: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens nach Erstdiagnose

3.5.3 Outcome und Rezidiv

Fünf Patienten (14,7 %) bekamen kein Rezidiv, wohingegen bei 29 Patienten (85,3 %) im Verlauf ein Rezidiv nachgewiesen werden konnte.

Unterschieden wurde hinsichtlich des Outcomes der Patienten, insbesondere ob eine neoadjuvante Therapie zusätzlich zur operativen Sanierung durchgeführt wurde. Bei den 34 Patienten wurde bei zehn Patienten eine neoadjuvante Therapie etabliert. Von diesen zehn Patienten bekamen wiederum sieben Patienten (70 %) ein Rezidiv. Von den 24 Patienten ohne neoadjuvante Therapie bekamen 22 Patienten (91,7 %) im Verlauf ein Rezidiv.

Tabelle 14: Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bei neoadjuvanter Therapie

Neoadjuvante Therapie	Gesamt (n = 34)	Mit Rezidiv	Kein Rezidiv
Nein	24	22 (91,7 %)	2 (8,3 %)
Ja	10	7 (70 %)	3 (30 %)
Gesamt	34	29 (85,3 %)	5 (14,7 %)

Häufigkeit eines Rezidivs im Vergleich der Patienten mit vs. ohne neoadjuvante Therapie

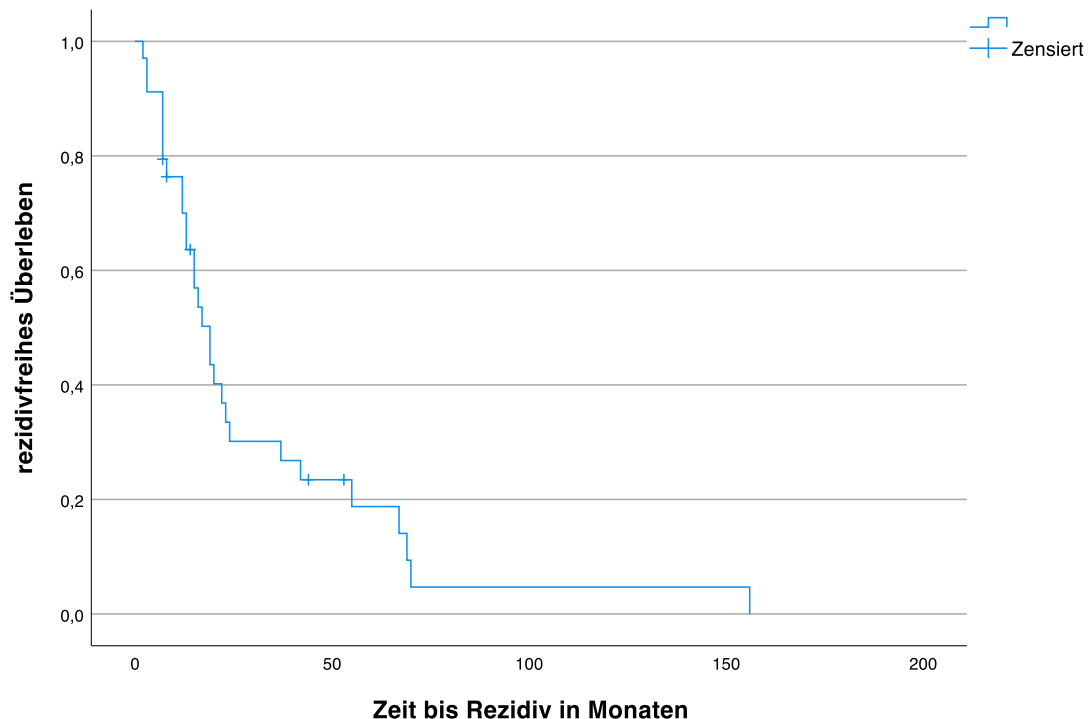


Abbildung 5: Zeit bis Auftreten eines Rezidivs insgesamt

Berechnet auf alle 29 Patienten mit Rezidiv, lag die tumorfreie Zeit im Median bei 27 Monaten (Spannweite 2 - 156 Monate). Dabei wurde die Rezidiv freie Zeit als Zeitintervall zwischen Zeitpunkt der ersten Resektion und Zeitpunkt eines erneuten Auftretens - entdeckt histologisch oder bildmorphologisch via CT/Sonographie - definiert.

Die sieben Rezidiv-Patienten mit neoadjuvanter Therapie bekamen nach durchschnittlich 22 Monaten (Spannweite 2 – 67 Monate) ein Tumor Rezidiv.

Hingegen bekamen die 22 Rezidiv-Patienten mit lediglich operativer Therapie nach 28 Monaten ein Tumor Rezidiv, wobei sich dies als statistisch nicht signifikant erwies (p 0.628).

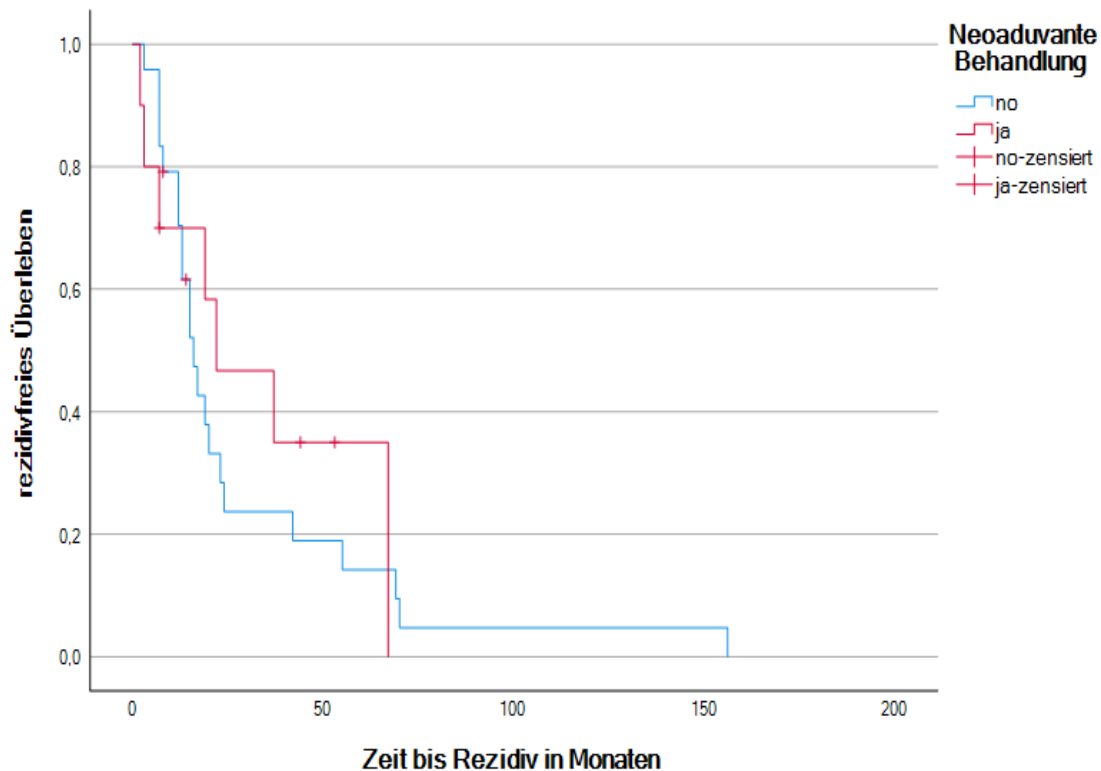


Abbildung 6: Zeit bis Auftreten eines Rezidivs bei Patienten mit vs. ohne neoadjuvante Therapie

3.5.4 Rezidiv bezogen auf das Resektionsausmaß

Bezogen auf das Resektionsausmaß ergab sich keine Unterschiede in der Rezidivrate. Von den sieben Patienten, welche initial R0 reseziert wurden, entwickelten sechs Patienten (85 %) ein Rezidiv.

Von den wiederum 27 Patienten, welche eine R1-Resektion erhielten, bekamen 23 Patienten (85 %) ein Rezidiv.

Die Patienten, welche eine R0-Resektion erhielten, verblieben im Durchschnitt 40 Monate tumorfrei, wohingegen die Patienten mit R1-Resektion lediglich 23 Monate im Durchschnitt tumorfrei verblieben. Dies stellte sich jedoch ebenfalls als nicht statisch signifikant dar (p 0.893).

Die 29 Patienten, welche im Verlauf ein Rezidiv entwickelten, waren zum größten Teil erneut vorstellig, um eine chirurgische Therapie zu erhalten.

22 Patienten wurden re-laparotomiert, wobei sich immerhin 19 Patienten als resektabel zeigten.

Sieben Patienten (37 %) konnten vollständig (R0) reseziert werden, zwölf Patienten (63 %) wurden hingegen lediglich marginal (R1) reseziert.

Von den 34 Patienten kam es bei zwölf Patienten (35 %) zu einer reinen Tumorresektion, wohingegen 16 Patienten (47 %) initial nephrektomiert wurden.

Von den 29 Patienten mit Rezidiv, von welchen wiederum 22 Patienten re-laparotomiert wurden und sich 19 als resektabel darstellten, wurden sechs Patienten (32 %) nephrektomiert.

Sieben Patienten mussten in einer dritten Operation reseziert werden, wobei nur noch ein Patient (14 %) nephrektomiert wurde.

Insgesamt wurden 24 Patienten (70,6 %) nephrektomiert.

Von diesen 24 Patienten mit Nephrektomie konnte nur bei einem einzelnen Patienten eine Infiltration der Niere durch ein Liposarkom nachgewiesen werden.

Die restliche Verteilung des Resektionsausmaßes, abhängig von den entnommenen Organen und der Anzahl der notwendigen Operationen, sind in nachfolgender Tabelle 15 aufgezählt.

Tabelle 15: Verteilung des Resektionsausmaßes

	Resektion von ...	Anzahl	Prozent
1. Operation (n=34)	Tumor	12	35 %
	Tumor mit		
	- Niere	16	47 %
	- Nebenniere	6	18 %
	- Pankreasanteil	1	3 %
	- Milz	1	3 %

	- Darmanteil	10	29 %
	- Leberanteil	0	
	- Hoden	2	6 %
	- Dünndarmanteil	1	3 %
	- Zwerchfellanteil	1	3 %
2. Operation (n=19)	Tumor	9	47 %
	Tumor mit		
	- Niere	6	32 %
	- Nebenniere	0	
	- Pankreasanteil	4	21 %
	- Milz	2	11 %
	- Darmanteil	4	21 %
	- Leberanteil	1	5 %
	- Hoden	0	
	- Dünndarmanteil	1	5 %
	- Zwerchfellanteil	1	5 %
3. Operation (n=7)	Tumor	5	71 %
	Tumor mit		
	- Niere	1	14 %
	- Nebenniere	0	
	- Pankreasanteil	0	
	- Milz	0	
	- Darmanteil	0	
	- Leberanteil	0	
	- Hoden	0	
	- Dünndarmanteil	1	14 %
	- Zwerchfellanteil	0	

Verteilung des Resektionsausmaßes abhängig von der Anzahl an Operationen und Nennung der betroffenen Organe

4. Diskussion

Diese Arbeit befasst sich mit der Therapie von retroperitonealen Liposarkomen. Im Gegensatz zur recht eindeutig empfohlenen operativen Sanierung (20, 22, 26, 27), wird eine ergänzende Therapie, im Sinne einer Chemotherapie und/oder Radiotherapie, vor oder nach stattgehabter Operation kontrovers diskutiert (30, 33 – 36, 38, 45 - 48).

Diese Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt, Erkenntnisse und Erfahrungen bezüglich Therapiealgorithmen in Hinblick auf das Überleben und die Rezidiv freie Zeit zu gewinnen und somit Empfehlungen bezüglich des therapeutischen Vorgehens aussprechen zu können.

Aufgrund der Seltenheit der retroperitonealen und abdominalen Liposarkome basieren Therapiealgorithmen vorwiegend auf Fallserien und wenigen multizentrischen Studien (33 – 38, 45 - 48). Randomisierte und kontrollierte Studien existieren nahezu keine. Verschiedene Organisationen und multinationale Forschungskollektive (FNCLCC, UICC, AJCC) streben daher an, aus retrospektiver Sicht, Leitlinien zur Diagnose, Therapie und Nachsorge zu evaluieren und zu erstellen.

Das Fehlen einer klaren nationalen Leitlinie zur Behandlung von retroperitonealen und abdominalen Liposarkomen beruht in der Seltenheit des Auftretens dieser Tumorart und derer Lokalisation und der daraus resultierenden Schwierigkeit, signifikante Studienergebnisse zu erzielen. Vor allem kleineren Zentren mit wenig Erfahrung im Umgang mit der Behandlung von Weichteilsarkomen stellt sich so oft die Frage des richtigen Umgangs und der richtigen Therapie. Generell wird daher insbesondere kleineren Zentren auf Grund der fehlenden Expertise geraten, Patienten an größere Zentren mit mehr Erfahrung zu überweisen.

In der operativen Therapie der RPLS besteht seit jeher eine große Herausforderung, tumorfreie Resektionsränder zu erreichen. Die neoadjuvante

Radiochemotherapie erzielte bei anderen Tumorentitäten wie zum Beispiel dem nicht-metastasierten Rektumkarzinom sowohl eine Reduktion der TumorgroÙe als auch eine Reduktion der marginalen R1-Resektion (53). Beim RPLS ist eine TumorgroÙenreduktion durch „nicht-chirurgische MaÙnahmen“ selten zu erreichen. Die RCXT dient hier zur Erhohung der Rate an R0-Resektionen und zur Reduktion bzw. Verlangsamung des Auftretens von Lokalrezidiven (30 – 32, 35, 36, 46, 47). Einige Autoren empfehlen zusatzliche neoadjuvante und/oder adjuvante Therapieformen mit Vorteilen im Überleben, wohingegen andere Autoren keine signifikante Verbesserung des Überlebens feststellen konnten (54).

Insbesondere bei der Bestrahlung wird zusatzlich zur Bestrahlungsdosierung auch der Zeitpunkt der Bestrahlung (prä-, intra-, postoperativ) geprüft.

Zuletzt ist für diese Fragestellung erneut eine Studie, ausgehend von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), gelaufen.

In der EORTC-62092: STRASS-Studie wurden insgesamt 266 Patienten über einen Zeitraum von fünf Jahren eingeschlossen mit der Fragestellung der Effizienz einer präoperativen Bestrahlung bei retroperitonealen Sarkomen. Hierfür wurden Patienten aus 13 Ländern Europas und Nordamerikas aus insgesamt 31 Institutionen rekrutiert. Allerdings wurden in dieser Studie nahezu ausschließlich Patienten mit einer ASA-Klassifikation I oder II untersucht. Trotz alledem konnte bezüglich der Rezidiv freien Zeit wie auch beim Überleben kein Vorteil bei einer neoadjuvanten Bestrahlung im Vergleich zu einer alleinigen Operation nachgewiesen werden. Kritikpunkte dieser, aber auch weiterer bisher durchgeführten Studien, waren unter anderem die kurze Follow up Zeit mit lediglich drei Jahren bezogen auf die Rezidiv freie Zeit und maximal fünf Jahren bezogen auf das Gesamtüberleben. Zudem kam man selbst bei dieser großen Studie mit Einschluss von Patienten aus verschiedenen Ländern nur auf geringe Patientenzahlen bei anspruchsvollen Einschlusskriterien und einer sehr seltenen malignen Erkrankung (55).

Bisher konnte man bezüglich der Überlebensvorteile und der Rezidiv freien Zeit durch Bestrahlung bei retroperitonealen Liposarkomen noch keine eindeutige

Aussage treffen (35, 36). Auch eine Literaturübersicht der letzten Jahre ergab kein eindeutiges Ergebnis bezüglich der Rezidiv freien Zeit sowie des Gesamtüberlebens nach zusätzlicher neoadjuvanter Bestrahlung (38). Hier werden noch weitere Studienergebnisse mit mehr Patienten benötigt.

Auch in der eigenen Studie bestand die Herausforderung darin, dass von den 34 eingeschlossenen Patienten lediglich zehn Patienten neoadjuvant behandelt wurden. Von diesen zehn Patienten wurden wiederum fünf Patienten nur mittels Radiotherapie und die anderen fünf Patienten mit einer kombinierten Radiochemotherapie therapiert. Auch, wenn es, bezogen auf das Gesamtüberleben, eine Tendenz zum besseren Überleben gibt, ist auf Grund der geringen Anzahl von Patienten auch hier keine signifikante Aussage möglich.

Die Hoffnung auf einen Zusatznutzen durch Bestrahlung bei den retroperitonealen Liposarkomen beruht hauptsächlich auf besseren Ergebnissen vor allem bei der Kontrolle der Lokalrezidivrate bei Liposarkomen an den Extremitäten. Hier konnte sich eine längere Rezidiv freie Zeit durch adjuvante Bestrahlung, jedoch auch kein verlängertes Gesamtüberleben, aufzeigen (30).

Wenn man nach Behandlungsstrategien mit Hilfe von systemischen Therapien im Sinne von Chemotherapien und retroperitonealen Liposarkomen sucht, findet man keinen Vorteil in Hinblick auf die totale Überlebenszeit, jedoch eine teilweise längere Rezidiv freie Zeit, im Sinne einer Kontrolle des Auftretens von Lokalrezidiven (56, 57). Im UKT, wie auch von den meisten Empfehlungen ausgehend, wird ein klassisches Chemotherapien-Schemata mit einer Kombination aus Doxorubicin und Ifosfamid beim RPLS empfohlen (49). Das Hauptproblem bei der Behandlung mit Anthrazyklinen ist die vor allem kardiale Toxizität bei Erreichen einer Kumulativdosis. Diese ist abhängig von dem verwendeten Anthrazyklin und beruht auf Untergang von Kardiomyozyten, welche auf eine übermäßige Bildung von freien Radikalen zurückzuführen ist (58).

Daher ist man, insbesondere bei kardial vorgeschädigten Patienten, auf Alternativtherapien angewiesen.

Eine mögliche Alternativtherapie / oder aber als Einsatz beim Versagen der Erstlinientherapie, kann als Zweitlinientherapie auf eine Monotherapie mit z.B. Trabectedin umgestellt werden (57). Seit 2016 ist auch das Halichondrin B Analogon Eribulin beim fortgeschrittenen oder metastasierten Liposarkom bei Patienten, welche bereits eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie durchgemacht haben, zugelassen. Eine Phase-III Studie von P. Schöffski et al. zeigte hierfür ein verlängertes Gesamtüberleben. Hier wurden insgesamt 452 Patienten eingeschlossen, wobei 228 Patienten mit Eribulin und 224 Patienten mit Dacarbazin therapiert wurden. Das durchschnittliche Gesamtüberleben betrug in der Eribulin-Gruppe 13,5 Monate, in der Dacarbazin-Gruppe 11,5 Monate, was sich als statistisch signifikant ($p = 0.0169$) darstellte (59).

Olaratumab, ein seit 2016 zugelassener monoklonaler Antikörper gegen den PDGFR α , einen Tyrosinrezeptor, beim metastasierten und weit fortgeschrittenen Weichteilsarkom (60), konnte in einer Phase-III Studie kein verlängertes Überleben zeigen. Daher wurde in einem roten Handbrief die Zulassung zurückgenommen und davon abgeraten, weitere Therapien mit Olaratumab durchzuführen (61).

Abzuwarten bleibt, welchen Einfluss neuere systemische Therapieformen, wie Checkpoint-Inhibitoren sowie zielgerichtete systemische Medikamente, allein und in Kombination mit chirurgischer Resektion und/oder Strahlentherapie haben. Bezüglich der Checkpoint-Inhibitoren, Nivolumab und Pembrolizumab, sind erste Phase-II-Studien bei stark vorbehandelten Patienten mit Sarkomen mit verschiedenster Histologie mit gutem Ansprechen und aussichtsreicher Erfolgsquote dokumentiert (62, 63). Auch hier werden weitere Studien erwartet. Insgesamt sind vor allem adjuvante systemische Therapieformen untersucht, wohingegen Studien zu neoadjuvanten Behandlungskonzepten bei retroperitonealen Liposarkomen leider noch ausstehend sind.

Unstrittig ist jedoch, dass eine chirurgische Resektion mit tumorfreien Rändern bei nicht-metastasierten Liposarkomen die effektivste Methode im Hinblick auf eine möglichst lange postoperative Überlebenszeit darstellt (56, 64, 65).

Allerdings ist selbst bei R0-Resektionen mit einer stark erhöhten Rate von insbesondere Lokalrezidiven zu rechnen (25, 66). Leider wird vor allem bei Unwissenheit und Unklarheit über die Tumordignität oft keine R0-Resektion erreicht (26, 67).

Erschwerend hinzu kommt, dass sich vor allem retroperitoneale Liposarkome klinisch erst sehr spät durch Symptome, vor allem durch Kompression großer Gefäße und Nerven, äußern. So wurden bei dem Patientenkollektiv dieser Studie die Liposarkome bei Erstmanifestation mit einem medianen Durchmesser von 21 cm (5 – 44 cm) gefunden. Beim Rezidiv waren sie mit im Median 15,5 cm (3 – 33 cm) etwas kleiner, da nach Erstbehandlung eine regelmäßige Nachsorge mit Hilfe von Schnittbildgebung (CT, MRT, Sonographie je nach Lokalisation) vierteljährlich in den ersten zwei Jahren nach Behandlung stattfinden sollte (68). Zudem waren die Patienten nun sensibilisiert, bei den geringsten Beschwerden oder Hinweis auf ein Rezidiv vorstellig zu werden und sich einer Diagnostik zu unterziehen.

Darüber hinaus gibt es keine Diagnostik beispielsweise im Sinne von Tumormarkern zur Früherkennung von Liposarkomen, was wiederum, insbesondere bei retroperitonealer Lage, häufig eine erst späte Entdeckung der Tumore erklärt. Dies wiederum bedeutet, dass bereits viele Liposarkome bei Erstdiagnose eine enorme Größe aufweisen und durch ihre anatomische Nähe zu lebenswichtigen Strukturen somit schwerer chirurgisch radikal zu therapieren sind.

Beeinträchtigend hinzu kommt hier auch eine - zunächst nicht beeinflussbare - Komponente, die der Patienten Compliance.

Wenn das erste „Symptom“ eine oft schmerzfreie Schwellung ist, wird dies durch viele Patienten oft verdrängt oder als nicht ernst wahrgenommen.

Dies führt zu einer verspäteten Vorstellung in einer Klinik oder bei einem Arzt.

Diesbezüglich wäre eine Aufklärungskampagne, um Patienten auf eine derartige Möglichkeit hinzuweisen, sicherlich zielführend.

Auf Grund der notwendigen en bloc Resektion von retroperitonealen Liposarkomen, sollte bei Verdacht auf ein solches, vor Therapieeinleitung, in

jedem Falle eine Probe gewonnen werden, um die Diagnose sicher von malignen Lymphomen und/oder gastrointestinalen Stromatumoren abzugrenzen, da diese ein von Grund auf anderes Therapieschemata benötigen.

Sieht man sich die Literatur an, gilt es, die lokale Ausbreitung zu kontrollieren, um die beste Prognose zu ermöglichen. Fernmetastasen haben insbesondere bezogen auf die Überlebenszeit nahezu keinen Einfluss. Auch bei den in dieser Studie dokumentierten Patienten zeigten lediglich zwei Patienten des gesamten Patientenkollektivs (5,9 %) Fernmetastasen. Hier hat die radikale chirurgische Therapie den höchsten Stellenwert. Das Ausmaß der Resektion hängt fundamental von der Seite des Kompartiments, welches befallen ist, ab. Das Problem beim rechtsseitigen Befall ist eine Begrenzung der Möglichkeit der Resektion, da neben einer Resektion des rechten Hemikolon, der rechten Niere, auch eine Duodeno-Cephalopankreatektomie zur Diskussion steht, teilweise auch eine Resektion des rechten Leberlappens sowie eine Resektion der V. cava inferior.

Beim Befall des linken Kompartimentes sind die zu inspizierenden und ggf. zu resezierenden Organe, die linke Niere, die Milz, das linke Hemikolon, sowie eine Pankreaslinksresektion, selten auch eine Resektion und Rekonstruktion der abdominalen Aorta. Letzteres war bei den Patienten dieser Studie jedoch nie notwendig. In einer Studie von J. Jakobi, A. Gerres et al. werteten 33 von 110 befragten Kliniken (22,6 %) die Notwendigkeit der Resektion in Verbindung mit einer Rekonstruktion der Aorta gar als Irresektabilitätskriterium (69).

Über die Jahre des Studieneinschlusses hat sich eine aggressive Resektion/en bloc Resektion bei Primämanifestation des Liposarkoms und eine eher weniger aggressive marginale Strategie bei Auftreten eines Lokalrezidivs etabliert. S. Bonvalot et al. veröffentlichten 2009 eine Studie, in der eine komplette Resektion mit einer Kompartimentresektion verglichen wurde. Hierbei konnte zwar die Rezidivrate im Falle einer Kompartimentresektion um das 3,29-fache reduziert werden, allerdings konnte durch die Kompartimentresektion im Vergleich zur kompletten Resektion kein erhöhtes Gesamtüberleben festgestellt werden (28). Insbesondere bei Patienten mit dedifferenzierten Liposarkomen, welche

tendenziell ein erhöhtes Risiko zur Fernmetastasierung aufweisen, ist eine radikale Resektion, in Anbetracht einer Risiko-/Nutzen-Abwägung eher nicht empfehlenswert.

Bei den Patienten dieser Studie, welche entweder bei der Primärmanifestation oder aber bei der Rezidiv-Resektion eine Nephrektomie im Rahmen der Resektion erhielten, konnte lediglich bei einem Patienten eine Tumordinfiltration der Niere nachgewiesen werden. Daher ist auch am UKT das Ziel, eine komplette Resektion auf R0 oder R1 Niveau zu erhalten, jedoch nicht „um jeden Preis“. Dieses Vorgehen wurde auch weiterhin bestätigt, da sich die Rezidiv-Häufigkeit bei den Patienten dieser Studie sowohl bei den Patienten mit R1 als auch bei den Patienten mit R0-Resektion mit 85 % und somit gleich darstellte.

Der entscheidende Punkt zur Behandlung und Weiterentwicklung von möglichen Therapiestrategien mit besserem Benefit im Sinne von längerem Überleben und längerer tumorfreier und somit auch symptomfreier Zeit, scheint demnach darin zu liegen, seltene Tumorerkrankungen, insbesondere die hier behandelten retroperitonealen sowie abdominalen Liposarkome, in eigenen Zentren mit Expertise auf diesem Bereich zu behandeln und auch weiterhin dort anzubinden. Zudem sollte durch Studien mit guter wissenschaftlicher Praxis die ideale Therapieform eruiert werden.

Diese These wird auch durch eine Studie bei Liposarkomen im Extremitätenbereich unterstützt. Diese besagt, dass im Falle einer Resektion einer vermeintlich gutartigen Geschwulst, die sich in der histologischen Aufarbeitung als maligne herausstellt, selbst bei einer R0-Nachresektion eine höhere Lokalrezidivrate besteht, als wenn initial direkt eine R0-Resektion, im besten Fall en bloc, stattfindet (70).

Auf die Rezidive bezogen, bestand auch in dieser Studie eine klare Tendenz zu einer längeren Rezidiv freien Zeit bei einer vollständigen Resektion, obgleich es nicht statistisch signifikant war. Bei den Patienten, welche eine vollständige R0-Resektion erhielten, traten erst nach im Durchschnitt 40 Monaten erneut Rezidive

auf, wohingegen bei den Patienten, welche lediglich marginal (R1) reseziert wurden, bereits nach im Durchschnitt 23 Monaten ein Rezidiv auftrat.

Die Aussage, dass bei einer R0-Resektion eine geringere Rezidivrate als bei einer R1-Resektion besteht, konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Sowohl bei den Patienten mit R0-Resektion als auch bei den Patienten mit R1-Resektion sah man bei 85 % der Patienten ein Rezidiv, auch wenn dies, wie beschrieben, im Falle der R0-Resektion später auftrat.

Im besten Fall erfolgt bei Erstdiagnose eines Liposarkoms zunächst die Biopsie und dann die Vorstellung in einem spezialisierten Zentrum. Auf diese Weise kann eine für das jeweilige Tumorstadium geeignete Therapie gewählt werden, eine geeignete Nachsorge mit regelmäßigen klinischen, aber auch apparativen Nachkontrollen erfolgen sowie auch die Weiterentwicklung der Therapiestrategien, im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) erfolgen.

Auch in den Ergebnissen dieser Studie ergab sich oben beschriebenes Problem. Obwohl über einen Zeitraum von zehn Jahren Daten zusammengetragen wurden, gab es lediglich 34 Patienten mit Liposarkomen, welche in das Studiendesign passten. Von diesen 34 Patienten erhielten lediglich zehn Patienten ein neoadjuvantes Verfahren, davon fünf Patienten eine neoadjuvante Bestrahlung und fünf Patienten eine neoadjuvante kombinierte Radio-/Chemotherapie.

Somit lässt sich - allein durch die geringe Anzahl der Patienten - keine eindeutige Aussage treffen.

Jedoch ist selbst bei dieser geringen Patientenanzahl ein Trend zu erkennen: Und zwar, dass neoadjuvante Behandlungskonzepte eine längere Rezidiv freie Zeit aufweisen. Die sieben Rezidiv-Patienten mit neoadjuvanter Therapie bekamen durchschnittlich nach 22 Monaten (Spannweite 2 – 67 Monate) ein Tumor Rezidiv, die 22 Rezidiv-Patienten mit lediglich operativer Therapie nach 28 Monaten. Dies war jedoch nicht statistisch signifikant (p 0.628).

Zudem wiesen die Patienten mit neoadjuvanter Therapie mit lediglich 70 % (7/10) ein Rezidiv auf, wohingegen 92 % (22/24) der nur operierten Patienten ein Rezidiv bekamen.

Auch beim Betrachten der Mortalität fällt ein klarer Trend auf: Von den 24 Patienten mit reiner operativer Therapie verstarben 19 Patienten (79,2 %) an tumorassozierten Todesursachen. Von den zehn Patienten mit zusätzlicher neoadjuvanter Therapie verstarb lediglich ein Patient (10 %) an einer tumorassozierten Todesursache während der überwachten Follow Up Zeit.

Auf Grund der geringen Anzahl an Probanden lässt sich hieraus keine Leitlinie erstellen, jedoch eine klare Empfehlung zu Gunsten der Durchführung eines multimodalen Therapiekonzeptes abgesehen von einer radikalen chirurgischen Resektion des Liposarkoms.

Auf Grund der Ergebnisse dieser Studie ist in erster Linie eine neoadjuvante Kombinationstherapie aus Bestrahlung und neoadjuvanter Chemotherapie zu empfehlen, vorausgesetzt dies ist - angesichts der Vorerkrankungen und des Alters des Patienten - entsprechend eines Nutzen-/Risiko-Abwägens möglich. Sollte bereits eine operative Resektion stattgefunden haben und sich das Liposarkom erst bei der histologischen Aufarbeitung herausgestellt haben, sollten die Patienten in einer Sarkomkonferenz besprochen werden. Im Falle einer R0-Resektion oder aber einer R1-Resektion ohne Nachweis von Resttumor in der Bildgebung, sollten die Patienten in eine regelmäßige Nachsorge eingeschlossen werden. Im Falle einer R2-Resektion oder einer R1-Resektion mit verbliebenem Tumor in der postoperativen Bildgebung sollte eine (pseudo-) neoadjuvante Therapie (i. d. R. Radiatio +/- Chemotherapie +/- Hyperthermie) mit anschließender Nachresektion erfolgen.

Jedoch sind zur Klärung dieser Fragestellungen multizentrische Studien aktuell noch ausstehend und werden hoffentlich zukünftig eine endgültige oder zumindest eindeutigere Antwort auf diese Frage geben. Bezüglich des

Ausmaßes der chirurgischen Resektion sollte allen voran beim ersten Eingriff eine maximal radikale Resektion mit Mitresektion von angrenzenden Organen und Geweben erfolgen, um möglichst tumorfreie Resektionsränder (R0) zu erreichen, aber ohne die peri- bzw. postoperative Morbidität zu steigern.

Entscheidend ist jedoch vor allem eine Vorstellung in einem spezialisierten Zentrum mit hohem Erfahrungsschatz bei dem geringsten Verdacht auf ein (retroperitoneales) Liposarkom, um eine interdisziplinäre Entscheidung zur weiteren Therapie treffen zu können.

Die zusätzliche Patientenschulung bzw. Aufklärungsarbeit - um Patienten für dieses sehr seltene Krankheitsbild zu sensibilisieren – führt darüber hinaus sicherlich zu einer früheren Detektion der malignen Erkrankung.

5. Zusammenfassung

Thema dieser Dissertation sind neo- bzw. adjuvante Therapieformen zur operativen Therapie von RPLS.

Sarkome sind bösartige Neoplasien des mesenchymalen Gewebes, im Retroperitonealraum ist das Liposarkom die häufigste Form. Liposarkome sind bekannt für ihre ausgesprochen großen Tumordurchmesser bei Diagnose, das starke Verdrängen von anliegenden Organen, die hohe Rate an Lokalrezidiven und das vergleichsweise seltenere Vorkommen von Fernmetastasen.

Bekannt ist auch, dass es keine Sarkom-spezifischen Symptome gibt. Ein Sarkom kann, gerade wenn es nicht augenscheinlich an den Extremitäten, sondern verborgen im Retroperitoneum auftritt, lange Zeit unbemerkt vor sich hinwachsen, bis es Beschwerden macht und entdeckt wird. Die Erstdiagnose wird daher oft erst in einem fortgeschrittenem Tumorstadium oder als Zufallsdiagnose gestellt.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es bezüglich der „richtigen“ Therapie von Liposarkomen keine eindeutige Aussage, da das Sarkom generell ein sehr seltener Tumor ist, welches insbesondere in der Lokalisation des Retroperitoneums noch viel seltener auftritt.

Einzig unbestritten ist zum jetzigen Zeitpunkt, dass eine vollständige Tumorresektion vor allem die Lokalrezidivrate am effizientesten verhindert kann. Da für die tumorbedingte Morbidität im Krankheitsverlauf vor allem diese Lokalrezidive eine große Rolle spielen, kommt der operativen Therapie eine besondere Bedeutung zu. Das geht so weit, dass man, um möglichst radikal zu sein, gesunde, anliegende Organe mitreseziert und somit „opfert“. Neoadjuvante Therapiekonzepte sollen deshalb helfen, eine vollständige Resektion des Tumors im Sinne einer R0-Resektion zu erreichen.

Wichtig ist aus diesem Grund die Biopsie zum Diagnosezeitpunkt, wie sie am Universitätsklinikum Tübingen bereits 2011 eingeführt wird, um den histologischen Typ des Sarkoms zu definieren und die Therapie des Sarkoms vorab interdisziplinär zu besprechen und individuell zu planen. Daher und da diese Weichteiltumore generell selten sind, sollte die Behandlung von Sarkomen

an einem geeigneten Zentrum mit Erfahrung in der Sarkombehandlung stattfinden.

Mit der neoadjuvanten, aber auch adjuvanten Therapie beim RPLS hat sich diese Arbeit näher befasst. Hierfür wurden am UKT retrospektiv erwachsene Patienten gesucht, welche an einem derartigen retroperitonealem Liposarkom in der Allgemein- und Viszeralchirurgie Tübingen operiert wurden. Von Oktober 2004 bis Juli 2017 konnten so 34 Patienten in diese Studie eingeschlossen werden, die die oben genannten Kriterien erfüllten.

In erster Linie wurden diese Patienten anhand der durchgeführten Therapie, einer rein operativen Resektion, gegenüber einer neoadjuvanten Therapie mit anschließender operativer Resektion, aufgeteilt.

Besonderes Augenmerk galt danach dem Outcome der beiden Gruppen im Vergleich, wobei sowohl das Gesamtüberleben als auch die Rezidiv freie Zeit als Maßstab dienten.

Jedoch auch allgemeine Faktoren wie Tumorgöße, Geschlechterverteilung, Tumorstadium bei Erstdiagnose oder führende Beschwerdesymptomatik bei Erstvorstellung wurden untersucht.

Bei einer nahezu ausgeglichenen Geschlechterverteilung in dieser Studie mit 18 männlichen erwachsenen Patienten und 16 weiblichen erwachsenen Patienten sahen wir eine grundlegende Herausforderung darin, dass der Tumor bei Erstdiagnose im Durchschnitt bereits einen Durchmesser von 25 Zentimeter aufwies. Demgegenüber war die Tumorgöße beim Rezidiv mit 15 Zentimeter etwas kleiner.

Auch Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der R0-Resektion auf das Überleben zu betrachten. Jedoch zeigte sich die Rezidivrate vom initialen Resektionsausmaß bei einem Wert von 85 % unbeeindruckt, unabhängig ob eine vollständige R0- oder eine marginale R1-Resektion stattgefunden hatte. Dennoch erkannte man eine Tendenz, dass bei einer R0- Resektion ein Rezidiv im Durchschnitt erst nach 40 Monaten wiederauftrat. Bei den Patienten mit R1-Resektion war dies im Durchschnitt bereits nach 23 Monaten der Fall.

Zehn der insgesamt 34 Patienten erhielten schließlich vor definitiver operativer Sanierung eine neoadjuvante Therapie. Fünf Patienten im Sinne einer reinen Bestrahlung, fünf Patienten in Form einer kombinierten Radio-/Chemotherapie. Die Nachsorge betrug im Gesamtdurchschnitt 68 Monate und beinhaltete meist 6-monatliche Vorstellungen, mit Bildgebung und klinischer Untersuchung, entweder in einer Ambulanz des UKT oder aber bei den ambulant behandelnden niedergelassenen Kollegen.

Von den zehn Patienten mit zusätzlicher neoadjuvanter Therapie verstarb während der Nachbeobachtung lediglich ein Patient, also eine Sterblichkeit von 10 %. Im Gegensatz dazu sah man bei den 24 Patienten ohne neoadjuvante Therapie 19 Todesfälle und somit eine Sterblichkeit von 79,2 %.

Von den 24 Patienten mit lediglich operativer Therapie bekamen 22 Patienten ein Rezidiv (91,7 %), im Durchschnitt nach 29 Monaten. Von den zehn Patienten mit neoadjuvanter Therapie bekamen sieben Patienten ein Rezidiv (70 %), wobei dies im Durchschnitt nach 22 Monaten auftrat. Jedoch zeigte sich dieser Unterschied als statistisch nicht signifikant ($p = 0.628$).

Daher muss man sich als Fazit auch hier den Voraufordern anschließen und auf weitere Arbeiten und Studien in dieser so seltenen Tumorart verweisen und hoffen.

Insgesamt war das hier beschriebene Patientenkollektiv - selbst als Sarkomzentrum - zu klein, um eine fundierte und leitliniengerechte Aussage zur optimalen Therapie des retroperitonealen Liposarkoms zu treffen.

Sie bietet jedoch die Chance, eine Empfehlung nach oben genannten Ergebnissen auszusprechen, nach welcher - zum heutigen Stand - auch im UKT weiterhin verfahren wird.

Abschließend lässt sich somit folgende Aussage zur Therapie der retroperitonealen Liposarkome sowie auch zur „Rolle der adjuvanten bzw. neoadjuvanten Therapie bei der Primärmanifestation und beim Rezidiv“ treffen: Unbestritten ist die Operation des Liposarkoms, so radikal operativ wie nötig, so organsparend wie möglich mit maximalem Organschutz. Ferner sollte die Operation ergänzt werden um eine zusätzliche neoadjuvante Therapie, eventuell

als Kombination aus Radio- und Chemotherapie, nach optimalerweise interdisziplinärer Begutachtung des jeweiligen individuellen Falls mit all seinen in dieser Arbeit genannten Kriterien.

6. Literaturverzeichnis:

(1) D. P. Berger, R. Mertelsmann et al. Das Rote Buch – Hämatologie und Internistische Onkologie, 6., überarbeitete und erweiterte Auflage. Kapitel 8.9.1 Weichteilsarkome, Seite 1127-1133

(2) Shreyaskumar R. Patel, Robert S. Benjamin et al. Harrisons Innere Medizin, 19., überarbeitete und erweiterte Auflage. Band 1, Teil 7: Onkologie und Hämatologie Abschnitt 1.119e Weichgewebe- und Knochensarkome sowie Knochenmetastasen S. 742 ff.

(3) Ardoino I, Miceli R, Berselli M, Mariani L, Biganzoli E, Fiore M, Collini P, Stacchiotti S, Casali PG, Gronci A. Histology-specific nomogram for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. Cancer 2010 15;116(10):2429-36.

(4) AJCC Cancer Staging System, 8th Edition: UPDATE [Online im Internet:] URL: <https://cancerstaging.org/About/news/Documents/NCRA%20AJCC%20Cancer%20Staging%20Manual%208th%20Edition%20Update.pdf>
[Stand 21.02.2021, 21:30]

(5) van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP et al.: Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 379:1879-1886, 2012. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60651-5

(6) Ressing M, Wardelmann E, Hohenberger P et al., Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany, BMC Public Health. 2018 Feb 12;18(1):235. DOI:10.1186/s12889-018-5131-4.

(7) Chengli Miao, Ding Liu, Feng Zhan, et al. Association of FPGS genetic polymorphisms with primary retroperitoneal liposarcoma. Sci Rep. 2015; 5: 9079. Published online 2015 Mar 13. doi: 10.1038/srep09079

- (8) R. D. Brasfield und T. K. Das Gupta: Liposarcoma. In: CA Cancer J Clin 20, 1970, S. 3-8. PMID 5005752
- (9) Benninghoff, D. Drenkhahn et al. (2008); Anatomie, Makroskopische Anatomie, Embryologie, Zellbiologie, Band 1; Kapitel: Bauchsitus und Peritonealhöhle, Seite 640
- (10) Bonvalot S et al. Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: Position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG. Ann Surg Oncol 2012; 19: 2981-91.
- (11) Raut CP, Swallow CJ. Are radical compartmental resections for retroperitoneal sarcomas justified? Ann Surg Oncol 2010; 17: 1481-4
- (12) Van Roggen JF, Hogendoorn PC. Soft-tissue tumours of the retroperitoneum. Sarcoma 2000; 4: 17-26.
- (13) Zhang H et al. Molecular testing for lipomatous tumors: Critical analysis and test recommendations based on the analysis of 405 extremity-based tumors. Am J Surg Pathol 2010; 34: 1304-11.
- (14) H. Mch, H.K. Höfler, S. Lax et al.: Pathologie, Kapitel 6 Tumorerkrankungen, 6.2.2 Protoonkogene, Onkogene und Onkoproteine, 5. Auflage (2012), Seite 142 ff.
- (15) Gellért Bakos, Bence Sipos: Histopathologie des adulten Weichteilsarkoms – Stellenwert der neuen WHO Klassifikation. Trilium Krebsmedizin 2014, Band 23, Heft 4
- (16) Dei Tos A P. Liposarcomas: Diagnostic pitfalls and new insights. Histopathology 2014; 64: 38-52.

17) 20. Christie-Large M, James SL, Tiessen L, Davies AM, Grimer RJ. Imaging strategy for detecting lung metastases at presentation in patients with soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 2008;44(13):1841–5.

(18) Lucas E. Matthyssens, David Creytens and Wim P. Ceelen (2015). Retroperitoneal liposarcoma: current insights in diagnosis and treatment. Chapter: Histology and molecular biology; Page 4/20

(19) Fletcher: WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone (Medicine), 4th Edition, 2013, *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1448, *Int* 2007;57:121, *Cancer* 1986;58:306

(20) Gronchi A et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft-tissue sarcoma: Histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1649-55.

(21) Anaya DA et al. Establishing prognosis in retroperitoneal sarcoma: A new histology-based paradigm. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 667-75.

(22) Lehnert T et al. Primary and locally recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma: Local control and survival. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 986-93

(23) Gutierrez JC et al. Should soft-tissue sarcomas be treated at high-volume centers? An analysis of 4205 patients. *Ann Surg* 2007; 245: 952-8.

(24) Gutierrez JC et al. Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry. *J Surg Res* 2007; 141: 105-14.

(25) Pawlik TM, Pisters PW Mikula L, Feig B, Hunt KK, Cormier JN, et al. Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate- or high-grade retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Ann*

Surg Oncol 2006; 13: 508 - 517.

(26) Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, Kantror G, Terrier P, Bonichon F, et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* 2001; 92: 359 – 368.

(27) Strauss DC et al. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg* 2010; 97: 698-706.

(28) Bonvalot S et al. Primary retroperitoneal sarcomas: A multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol* 2009; 27: 31-7.

(29) Gronchi et al. Resection of uninvolved adjacent organs can be part of surgery for retroperitoneal soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2106-7.

(30) Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topolian SI, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998; 16: 197 – 203.

(31) Pisters PW et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft-tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 859-68

(32) O’Sullivan B. et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: A randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2235-41.

(33) Mullen, John T., DeLaney, Thomas F. et al. Clinical features, evaluation, and treatment of retroperitoneal soft tissue sarcoma. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on October 23, 2015.)

(34) Jebsen NL et al. Radiotherapy to improve local control regardless of surgical margin and malignancy grade in extremity and trunk wall soft-tissue sarcoma: A Scandinavian Sarcoma Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1196-203.

(35) Pranshu Mohindra, MD, Heather B. Neuman, MD, and Kevin R. Kozak, MD, PhD. The Role of Radiation in Retroperitoneal Sarcomas. *Curr Treat Options Oncol*. 2013 Sep; 14(3): 425–441.

(36) B. L. Ecker, M. G. Peters, M. T. McMillan, A. J. Sinnamon, P. J. Zhang, D. L. Fraker, W. P. Levin, R. E. Roses, G. C. Karakousis. Preoperative radiotherapy in the management of retroperitoneal liposarcoma. *BJS* (2016) Volume 103, Issue 13, pages 1839–1846.

(37) Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topolian SI, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998; 16: 197 – 203.

(38) Cheng H, Miura JT, Lalehzari M, Rajeev R, Donahue AE, Bedi M, Gamblin TC, Turaga KK, Johnston FM. Neoadjuvant radiotherapy for retroperitoneal sarcoma: A systematic review. *J Surg Oncol*. 2016 May; 113(6):628 – 34.

(39) Davis AM et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft-tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005; 75: 48-53.

(40) Issels RD et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localized high-risk soft-tissue sarcoma: A randomized phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010; 11:561-70

(41) Overgaard J et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. European Society for Hyperthermic Oncology. Lancet 1995; 345, 8949: 540-43.

(42) van der Zee J et al. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: A prospective, randomized, multicenter trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. Lancet 2000; 355: 1119-25.

(43) Jones E et al. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumours. J Clin Oncol 2005; 23: 3079-85.

(44) Franckena M et al. Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: An update of the Dutch Deep Hyperthermia Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70: 1176-82.

(45) Casali PG et al. Adjuvant chemotherapy for soft-tissue sarcoma. Curr Opinion Oncol 2005; 17: 361-65

(46) Kraybill WG et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft-tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group trial 9514. J Clin Oncol 2006; 24: 619-25.

(47) Gortzak E et al. A randomized phase II study on neoadjuvant chemotherapy in high risk adult soft tissue sarcoma. Eur J Cancer 2001; 37: 1096-103.

(48) A Italiano, F Delva, S Mathoulin-Pelissier, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. Ann Oncol. 2010 Dec;21(12):2436-2441.

(49) Alessandro Gronchi, Salvatore Lo Vullo, Marco Fiore, Chiara Mussi, Silvia Stacchiotti, Paola Collini, et al. (2009). Aggressive Surgical Policies in a Retrospectively Reviewed Single-Institution Case Series of Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma Patients

(50) Lucas E. Matthyssens, David Creytens and Wim P. Ceelen (2015). Retroperitoneal liposarcoma: current insights in diagnosis and treatment. Page 8/20

(51) H. Lippert, M. Pross, F. Eder, M. Keel, R. Keller und H.-P. Bruch (2008). Chirurgie (Berchtold), Kapitel: Prinzipien der OP-Technik, S.201

(52) Sepideh Gholami, Charlotte D. Jacobs, Daniel S. Kapp, Layla M. Parast and Jeffrey A. Norton (2009). The Value of Surgery for Retroperitoneal Sarcoma. Page 1

(53) Rödel C, Sauer R. Neoadjuvant radiotherapy and radiochemotherapy for rectal cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2005;165:221-30. doi: 10.1007/3-540-27449-9_24. PMID: 15865037.

(54) Sepideh Gholami, Charlotte D. Jacobs, Daniel S. Kapp, Layla M. Parast, and Jeffrey A. Norton. (2009). The Value of Surgery for Retroperitoneal Sarcoma.

(55) Sylvie Bonvalot, Alessandro Gronchi, Cécile Le Péchoux et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1366–77
Published Online September 14, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30446-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30446-0)

(56) Xudong Z, Peiyu L, Xiaohui H, Lin C, Na L, Yaoguang S. Prognostic factors predicting the postoperative survival period following treatment for primary retroperitoneal liposarcoma. *Chin Med J* 2015; 128/1: 85-90.

(57) Demetri GD, von Mehren M, Jones RL et al.: 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* 34:786-793, 2016.

(58) Kruger, A. and L. Wojnowski, Kardiotoxizität von Anthrazyklinen – ein ungelöstes Problem. *Deutsches Ärzteblatt*, 2006. 103(37): p. 2393 - 2399.

(59) Prof Patrick Schöffski, MD, Sant Chawla, MD, Prof Robert G Maki, MD, Antoine Italiano, MD et al.: Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet* Volume 387, ISSUE 10028, P1629-1637, April 16, 2016.

(60) Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomized phase 2 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10043): 488-497.

(61) Eli Lilly and Company. Lilly Reports Results of Phase 3 Soft Tissue Sarcoma Study of LARTRUVO. Published January 18, 2019. <https://bit.ly/2RXHz1W?rel=0>". Accessed January 18, 2019.

(62) Sandra P. D'Angelo, Michelle R. Mahoney, Brian Andrew Van Tine, James N Atkins, et al. A multi-center phase II study of nivolumab +/- ipilimumab for patients with metastatic sarcoma (Alliance A091401). *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15_suppl (May 2017) 11007-11007.

(63) Melissa Amber Burgess, Vanessa Bolejack, Brian Andrew Van Tine, Scott Schuetze, et al. Multicenter phase II study of pembrolizumab (P) in advanced soft tissue (STS) and bone sarcomas (BS): Final results of SARC028 and biomarker analyses. *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15_suppl (May 2017) 11008-11008.

(64) Singer S, Antonescu CR, Riedel E, Brennan MF. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg* 2003; 238:358-70

(65) Erzen D, Sencar M, Novak J. Retroperitoneal sarcoma: 25 years of experience with aggressive surgical treatment at the Institute of Oncology, Ljubljana. *J Surg Oncol* 2005; 91:1-9

(66) Heslin MJ, Lewis JJ, Nadler E, Newman E, Woodruff JM, Casper ES, et al. Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management. *J Clin Oncol* 1997; 15:2832 – 2839

(67) Hassan I, Park SZ, Donohue JH, Nagorney Dm, Kay PA, Nasciemento AG, et al. Operative management of primary retroperitoneal sarcomas: a reappraisal of an institutional experience. *Ann Surg* 2004; 239: 244-250.

(68) The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2014) 25 (suppl 3): iii102-iii112

(69) Gerres, A. Aktuelle Diagnostik- und Behandlungsstrategien bei retroperitonealen Sarkomen – eine Umfrage an Chirurgischen Kliniken in Deutschland. Medizinische Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg. 2019.

(70) Fiore M, Casali PG, Miceli R et al.: Prognostic effect of re-excision in adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 13:110-117, 2006.

7. Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: CT in Frontalebene eines dedifferenzierten Liposarkoms

Abbildung 2: HE-Färbung eines Liposarkom-Präparates mit neoplastischen Fettzellen

Abbildung 3: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens bei Therapie mit vs. ohne neoadjuvante Therapie

Abbildung 4: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens nach Erstdiagnose

Abbildung 5: Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs insgesamt

Abbildung 6: Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs bei Patienten mit vs. ohne neoadjuvante Therapie

8. Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: TNM-Klassifikation am Beispiel RPLS

Tabelle 2: Stadieneinteilung Weichteilsarkome (UICC/AJCC 2017)

Tabelle 3: Grading nach der FNCLCC

Tabelle 4: Patientenübersicht

Tabelle 5: Patientenkollektiv

Tabelle 6: Symptomatik bei Erstmanifestation

Tabelle 7: Grading

Tabelle 8: Differenzierung nach WHO-Klassifikation

Tabelle 9: Resektionsstatus initial

Tabelle 10: Resektionsstatus beim Rezidiv

Tabelle 11: Therapieregime

Tabelle 12: Gesamtüberleben

Tabelle 13: Gesamtüberleben und neoadjuvante Therapie

Tabelle 14: Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bei neoadjuvanter Therapie

Tabelle 15: Verteilung des Resektionsausmaßes

Erklärung zum Eigenanteil

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Klinik / Institut für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie (AVT) unter Betreuung von PD Dr. med. Ruth Ladurner durchgeführt.

Das Sammeln der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. Robert Bachmann und Herrn Dr. med. Jens Strohäker. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig sowie nach Anleitung durch Herrn Dr. med. Jens Strohäker.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Insheim, den 08.05.2021

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

R. Ladurner, J. Strohäker, C. Birkert, H.-G. Kopp, A. Königsrainer, R. Bachmann. Role of neoadjuvant Radio-Chemotherapy for retroperitoneal Liposarcoma in primary and secondary surgical intervention. Int Surg (2020)

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. A. Königsrainer für die Überlassung des Themas.

Frau PD Dr. med. R. Ladurner danke ich für die Betreuung, ausgiebige Überarbeitung und die stets schnellen Antworten auf gesonderte Fragestellungen in Zusammenhang mit der verfassten Dissertation.

Ferner bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. J. Strohäker für die tatkräftige, hilfreiche Unterstützung, die Überarbeitung und Hilfestellung, insbesondere in der statistischen Auswertung der Arbeit.

Den Mitarbeitern des Pathologischen Institutes sowie des Zentralarchives in Tübingen danke ich für die freundliche Unterstützung beim Zusammentragen der Akten und Befunde.

Weiter danke ich meinen Eltern und Großeltern.

Ein besonderer Dank gilt Carolin, meiner Frau, die mich zu jeder Zeit zu 100 % unterstützte, mir die meiste Geduld und den meisten Zuspruch entgegenbrachte, den Rücken freihielt und mich immer wieder motivierte. Ebenso danke ich meinen beiden Kindern, Luke und Lenny, für ihre Geduld und den Verzicht auf den Papa. Durch unseren Familienzusammenhalt wurde diese Arbeit erst ermöglicht.