

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Maximilian Rudert

Erstellung und Auswertung einer Tumordatenbank in der

Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Marius Junker

aus Aschaffenburg

Würzburg, (November) 2018

Referent: Prof. Dr. Maximilian Rudert

Koreferent: Prof. Dr. Ralf C. Bargou

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12.03.2020

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Muskuloskelettale Tumoren und Skelettmetastasen	1
1.2 Liposarkom	12
2. Ziele der Arbeit	17
3. Material und Methoden	18
3.1 Patienten	18
3.1.1 Ein-/Ausschlusskriterien	18
3.2 Daten	19
3.2.1 Krankenakten.....	19
3.3 Methoden der Datenerhebung	20
3.3.1 Stammdaten	20
3.3.2 Voroperation	20
3.3.3 Symptome und anamnestische Angaben.....	20
3.3.4 Tumorlokalisierung und Tumorgröße.....	21
3.3.5 Diagnosedaten, Erkrankungsalter, Erstdiagnose, abschließende Diagnose .	21
3.3.6 Probeexzision und Operation	22
3.3.7 Resektionsstatus und Dignität.....	23
3.3.8 Rezidive.....	23
3.3.9 Grading und Staging	23
3.3.10 Tumorkonferenz	25
3.3.11 Metastasen und Zweittumoren.....	25
3.3.12 Chemotherapie und Radiatio	26
3.4 Statistische Analyse	28
4. Ergebnisse	28
4.1 Patientenkollektiv, Geschlechtsverteilung, Gewebeverteilung und Tumorhäufigkeiten mit Dignität	28
4.2 Body-Mass-Index und Alter bei abschließender Diagnose.....	32
4.3 Probeexzisionen und Operationen	34
4.4 Klinik	35
4.5 Tumorgröße und Tumorlokalisierung.....	37
4.6 Resektionsstatus und Dignität.....	40

4.7 Grading und Staging.....	41
4.8 Rezidive	44
4.9 Metastasen und Zweittumoren	45
4.10 Chemotherapie und Radiatio	45
4.11 Therapiekombinationen	46
4.12 Liposarkome	47
4.12.1 Epidemiologie	47
4.12.2 Histopathologische Klassifikation.....	52
4.12.3 Klinik	53
4.12.4 Grading	54
4.12.5 Probeexzisionen.....	55
4.12.6 Therapie	55
4.12.7 Rezidive.....	61
4.12.8 Metastasen	63
5. Diskussion	64
5.1 Tumoren der Datenbank	64
5.2 Probeexzisionen und Operationen	66
5.3 Klinik	67
5.4 Tumorgröße und Lokalisation.....	71
5.5 Resektionsstatus	72
5.6 Rezidive	73
5.7 Grading und Staging Gesamtkollektiv	73
5.8 Liposarkom	74
5.8.1 Epidemiologie	74
5.8.2 Tumorgröße und Lokalisation.....	76
5.8.3 Histopathologische Klassifikation.....	77
5.8.4 Klinik	77
5.8.5 Grading	78
5.8.6 Biopsie und Therapie	78
5.8.7 Resektionsgrenzen.....	82
5.8.8 Metastasen und Rezidive	84
5.9 Schwächen der Arbeit.....	86
5.10 Stärken der Arbeit	87
6. Zusammenfassung	88

7. Abbildungen.....	91
8. Literaturverzeichnis	93

1. Einleitung

1.1 Muskuloskelettale Tumoren und Skelettmetastasen

Die Einleitung dieser Arbeit soll einerseits einen Überblick über die Masse, Heterogenität und Komplexität der Neoplasien des Bewegungsapparates geben.

Andererseits soll dargestellt werden von welcher Wichtigkeit das Sammeln jeglicher Daten über diese Erkrankungen ist, um zukünftig auftretende Tumoren bestmöglich zu behandeln. Auf Grund der Seltenheit und Besonderheit der Tumoren des muskuloskelettalen Systems, wird laut Literatur schon die deskriptive Erfassung und Beschreibung von Häufigkeiten als zentraler Bestandteil dieses Prozesses angesehen [11]. Es müssen möglichst viele Informationen über diese Erkrankungen erfasst werden, denn nur so kann man die Tumoren mit schon vorhandenen Auswertungen vergleichen. Die gesammelten Daten können zu neuen Erkenntnissen bei der Behandlung der Tumoren führen, womit die Heilungschancen der Patienten verbessert werden könnten. Daher dient die Datenerhebung langfristig dazu, sowohl das Therapieregime, als auch die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Auch auf Grund der demographischen Entwicklung unserer Gesellschaft nimmt die Bedeutung von Neoplasien in der Medizin immer mehr zu [1]. Im Jahr 2013 verstarben in Deutschland 25% an einer Krebserkrankung [2]. Damit rangieren die Krebserkrankungen hinter den Herz-Kreislaufkrankungen auf Platz zwei der häufigsten Todesursachen in Deutschland. Zudem zeigen Berechnungen des Robert-Koch-Instituts, dass es zu einem Anstieg der Krebsneuerkrankungen von bis zu 20% innerhalb der nächsten 20 Jahre kommen könnte [1].

Die Forschung ist daher bestrebt, soviel wie möglich über die Ätiologie, Epidemiologie, Diagnostik und Therapie von Krebserkrankungen herauszufinden.

Eine besondere Rolle unter den Krebserkrankungen nehmen solche des muskuloskelettalen Systems ein. Diese Tumorerkrankungen stellen sehr hohe Anforderungen an die Diagnostik und Therapie. Dies ist einerseits auf die Seltenheit der Tumoren, andererseits darauf zurückzuführen, dass eine möglichst frühe Diagnose und adäquate Therapie nur mithilfe einer effektiven Interdisziplinarität erreicht werden

kann [3-6]. Die Tumoren des muskuloskelettalen Systems treten bei Erwachsenen sehr selten auf [7-11]. Nur ein Anteil von 1% der Tumorerkrankungen im Erwachsenenalter stellen maligne Knochentumoren dar [8, 12, 16]. Dies belegen auch die Zahlen der prozentualen Häufigkeit der Tumorlokalisation des RKI [1].

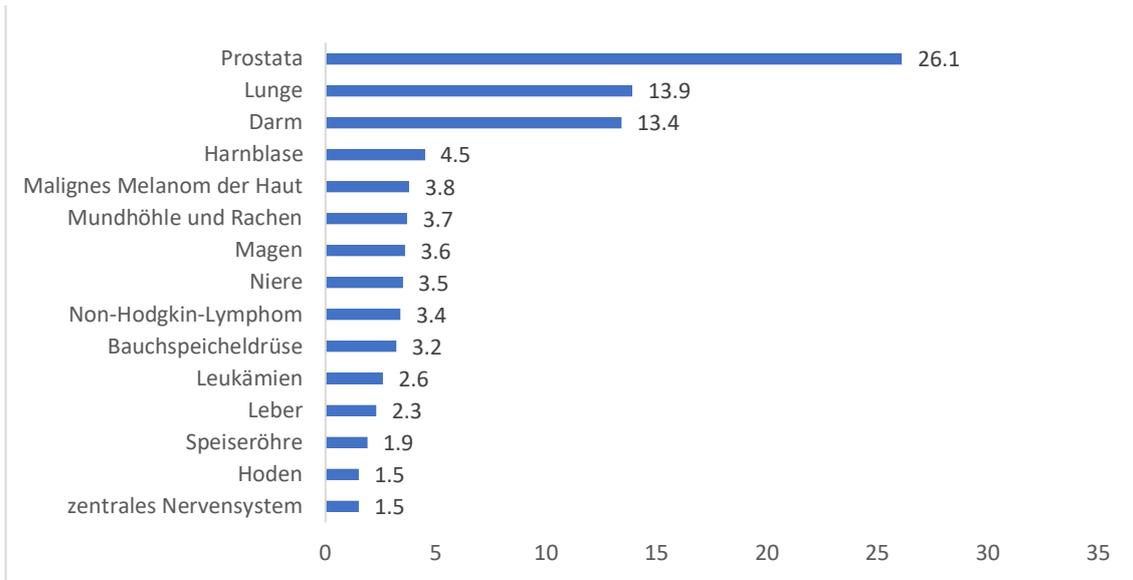


Abbildung 1: Prozentuale Häufigkeit Tumorlokalisationen Männer (mod. nach [1])

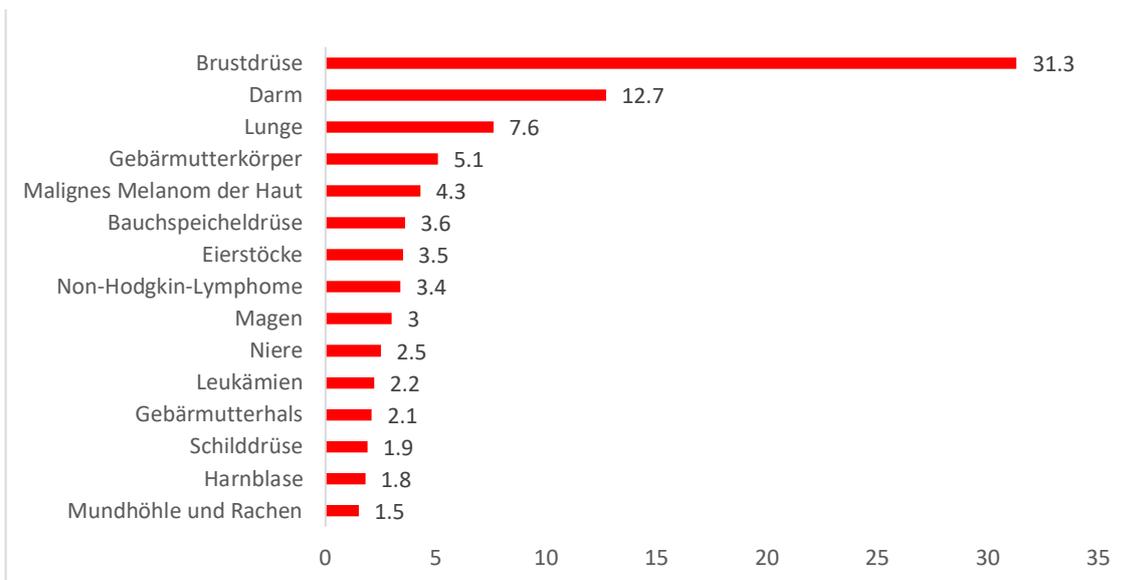


Abbildung 2: Prozentuale Häufigkeit Tumorlokalisationen Frauen (mod. nach [1])

Im Vergleich zu anderen Tumoren stellen Malignome des muskuloskelettalen Systems eine Minorität dar, weshalb sie auch in der obenstehenden Grafik nicht erwähnt werden. Dennoch darf Tumoren des muskuloskelettalen Systems aufgrund ihres geringen Auftretens innerhalb aller Neoplasien keine geringe Bedeutung beigemessen werden. Obwohl Erwachsene nur selten an malignen Knochentumoren erkranken, sind insbesondere Kinder von Tumoren dieser Art betroffen. Der Anteil der Erkrankungen im Kindesalter liegt zwischen 3,4% und 10% [4, 12].

Grundsätzlich kann sowohl zwischen benignen, semimaligen und malignen Raumforderungen, als auch zwischen dem Ursprungsgewebe dieser unterschieden werden.

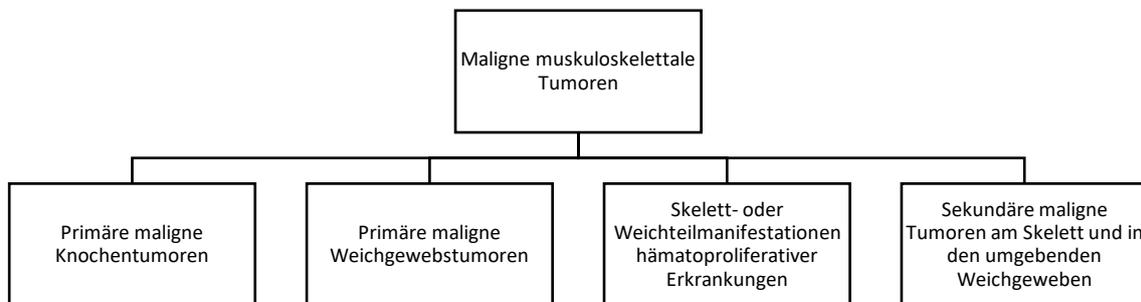


Abbildung 3: Systematik maligne muskuloskelettale Tumoren[12]

Zur Gruppe der primären malignen Knochen- und Weichteiltumoren gehören auch die Sarkome. Unter dem Begriff Sarkom werden Tumoren zusammengefasst, die aus dem mesenchymalen Stützgewebe hervorgehen und zur Metastasierung neigen. Hierbei sind diese in die Untergruppen von Weichteilsarkomen und Knochen-/Knorpelsarkome zu unterteilen [7, 65-69]. Bei den benignen Raumforderungen kann ebenfalls eine Unterteilung in Knochen- und Weichgewebstumoren stattfinden. Im Schrifttum werden die tumorähnlichen Knochenläsionen (tumor-like-lesions) als weitere Untergruppe zu den benignen Tumoren gezählt. Obwohl sie klinisch als auch radiologisch die Zeichen eines Knochentumors aufweisen, erfüllen diese oftmals nicht die typischen Charakteristika eines tumorösen Prozesses, wie beispielsweise das permeative Wachstum und die Metastasierung [13]. Eine Abgrenzung von benignen und malignen Tumoren erfolgt anhand der Malignitätsmerkmale. Dazu gehören neben der

Metastasierung die Entdifferenzierung der Zellen, eine hohe Mitoserate, sowie diffuses, verdrängendes und invasives Wachstumsverhalten [80].

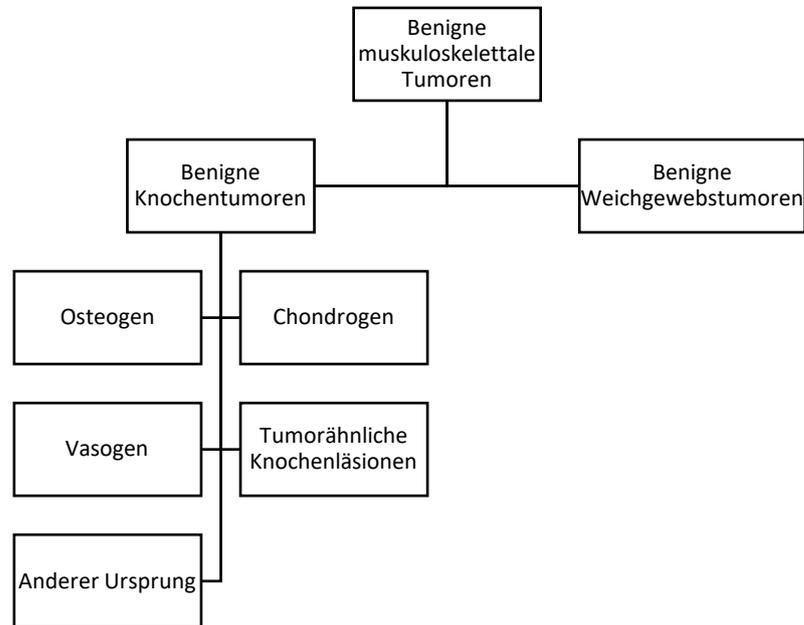


Abbildung 4: Systematik benigne muskuloskelettale Tumoren [171]

Eine weitere Sonderrolle innerhalb der muskuloskelettalen Tumore nehmen die semimaligen Tumoren ein. Bisher sind diese Tumoren weniger erforscht als andere und stellen die Wissenschaft vor ungeklärte Fragen. Sowohl das genaue biologische Verhalten bei einigen dieser Tumoren, als auch die therapeutische Strategie, die für die Patienten die bestmöglichen Ergebnisse erzielt, ist bis heute weitestgehend ungeklärt [14, 15].

Des Weiteren können auch Scoring Systeme (Enneking), die grundsätzlich zur Kategorisierung von Tumoren angewendet werden, keine Abhilfe schaffen. Sie liefern im Bereich der semimaligen Tumoren keine eindeutigen und verlässlichen Prognosen [14].

Die Mortalität von Riesenzelltumoren, einem der häufigsten semimaligen Knochentumoren, wird in der Literatur mit 14% innerhalb von 20 Jahren nach Diagnosenstellung angegeben [16]. Verglichen mit diesen Daten zeigen die

Überlebensraten der malignen muskuloskelettalen Tumoren die Aggressivität dieser auf. So werden die Fünf-Jahres-Überlebensraten der malignen Neoplasien des Bewegungsapparates zwischen 29 und 94,1% angegeben [7, 17-21]. Die große Spanne zwischen den Angaben in der Literatur resultiert aus der Vielzahl unterschiedlicher Faktoren, die sich auf die Überlebensraten auswirken. Hierzu zählen die Tumorentität, die chirurgische Therapie, die Lokalisation, die Tumorgröße, pathologische Frakturen, das Grading, welches den Differenzierungsgrad des Tumorgewebes beschreibt, die adjuvante Therapie und die Therapie in einer geeigneten Einrichtung [22-28].

Betrachtet man die Epidemiologie der einzelnen Untergruppen, so fällt auf, dass die mit Abstand häufigste Manifestationsform der muskuloskelettalen Tumoren sekundäre maligne Tumore am Skelett sind [12]. Laut Literatur sind sekundäre maligne Knochentumoren bis zu 25-mal häufiger, verglichen mit den primären Malignomen [185].

Trotz der Seltenheit der Tumoren, oder gerade deshalb, erfordert der Umgang mit diesen Erkrankungen eine besondere Expertise, die nur in spezialisierten Einrichtungen gegeben ist [28, 29].

Angefangen bei der Diagnostik über die fachgerecht durchgeführte Biopsie, bis hin zur adjuvanten Therapie stellen diese Krankheiten große Anforderungen an die behandelnden Ärzte und Kliniken.

Eine tragende Rolle innerhalb des therapeutischen Regimes nimmt die Biopsie ein, welche entscheidend für den späteren Erfolg der Therapie ist [8]. Eine fachgerecht gewonnene Biopsie dient der exakten histologischen Einordnung der Tumoren, was für die spätere Therapie wegweisend ist. Darüber hinaus besteht sogar die Gefahr einer Ausbreitung des Tumors in andere Kompartimente, wenn eine falsche oder ungenaue Biopsietechnik angewendet wird [5, 30, 31].

Aus diesem Grund werden für die Probeentnahme detaillierte Leitlinien formuliert, die genau befolgt werden müssen [8, 12]. Die Anforderung zur Einhaltung dieser Leitlinien weist eindeutig darauf hin, dass diese Erkrankungen in dafür qualifizierten Einrichtungen behandelt werden sollten [29, 32].

Eine frühzeitige Erkennung der Erkrankung wird, insbesondere durch die uncharakteristischen und uneinheitlichen Beschwerden, die durch Tumoren des Bewegungsapparates hervorgerufen werden, erschwert.

So klagen die meisten Patienten über Symptome wie Schwellung oder Schmerzen, die auch bei Erkrankungen anderer Genese vorkommen. Diese können jedoch durch die Häufigkeit ihres Auftretens nicht als für die Ärzte spezifischer Hinweis auf eine mögliche Tumorerkrankung des muskuloskelettalen Systems erachtet werden [5, 33-35].

Teilweise können die Patienten beschwerdefrei sein, obwohl die Erkrankung bereits weit fortgeschritten ist.

Neben der Symptomatik weisen vor allem pathologische Frakturen, neurologische Defizite und B-Symptomatik auf eine mögliche Erkrankung hin [27, 36-39]. Unter B-Symptomatik versteht man die Symptomtrias von Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Allerdings treten diese relativ selten auf und können deshalb nur schwer als Screeningparameter herangezogen werden.

Hinzu kommt, dass gerade die neurologischen Defizite in der Regel erst im fortgeschrittenen Stadium durch die große Tumormasse auftreten [40].

Alle oben genannten Faktoren führen dazu, dass eine frühzeitige Diagnose erschwert wird.

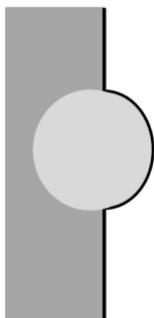
Dieses Ergebnis wird auch durch Studien verdeutlicht, welche zeigen, dass nicht-spezialisierten Zentren häufiger Fehler bei der Diagnose und Therapie der Tumoren unterlaufen. Darüber hinaus sind dort erheblich mehr Komplikationen aufgetreten, welche auch die Krankheitsverläufe negativ beeinflusst haben [32, 33]. Folglich verstreicht für eine eventuell noch mögliche Heilung wichtige Zeit, wenn sich die Patienten nicht von Anfang an in einer für die Behandlung spezialisierten Einrichtung befinden [3, 34, 35, 41].

Auch durch die unspezifische Symptomatik stellt die Diagnostik eine große Herausforderung dar. Auf Grund der Tatsache, dass keine Leitsymptome existieren und keine spezifischen Tumormarker (außer für bestimmte Knochenmetastasen) für Weichteiltumoren und Knochentumoren vorhanden sind, nimmt die Bildgebung in der

Diagnostik eine wichtige Rolle ein [3, 30, 42-44, 178]. Abgesehen von der genauen Lokalisationsdiagnostik können schon durch konventionelle Röntgenaufnahmen spezifische radiologische Zeichen erfasst werden [45]. Mit Hilfe dieser Kriterien ist in vielen Fällen eine Aussage über die wahrscheinliche Dignität und eventuell über die Tumorentität möglich, was auf die den jeweiligen Tumoren innewohnende bestimmte charakteristische radiologische Präsentation zurückzuführen ist [45].

Beispielsweise kann das Chondroblastom schon anhand seiner typischen Bildgebung oftmals genau diagnostiziert werden [46].

Zentraler Bestandteil der radiologischen Diagnostik bei Knochentumoren ist unter anderem die Beurteilung der Periostreaktion im konventionellen Röntgen. Hierbei wird eine kontinuierliche von einer unterbrochenen Periostreaktion abgegrenzt [47]. Kontinuierliche Periostreaktionen sprechen hierbei für langsam bis mittelschnell wachsende Läsionen, während unterbrochene Periostreaktionen meistens ein Ausdruck von aggressivem Wachstum sind [48]. Die Systematik der kontinuierlichen und diskontinuierlichen Periostreaktionen wird durch die Abbildungen 5-7 dargestellt.



Schale



septierte Schale

Abbildung 5: Kontinuierliche Periostreaktionen mit Zerstörung der Kortex (mod. nach [48])

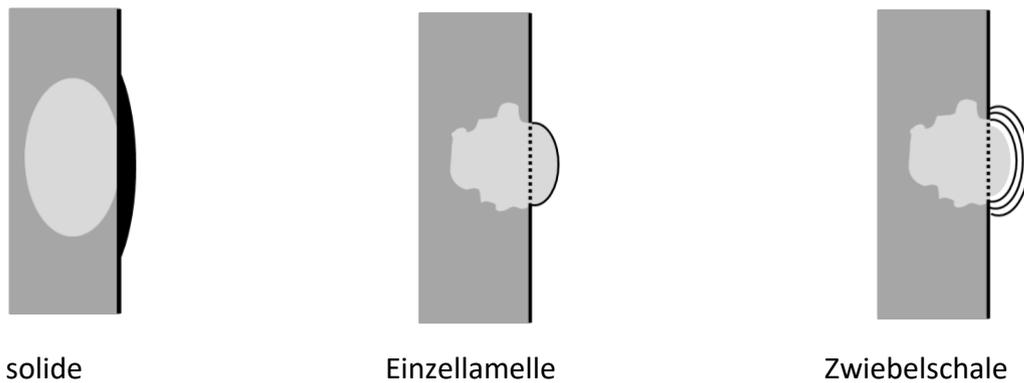


Abbildung 6: Kontinuierliche Periostreaktionen mit teilweise/vollständigem Erhalt der Kortex (mod. nach [48])

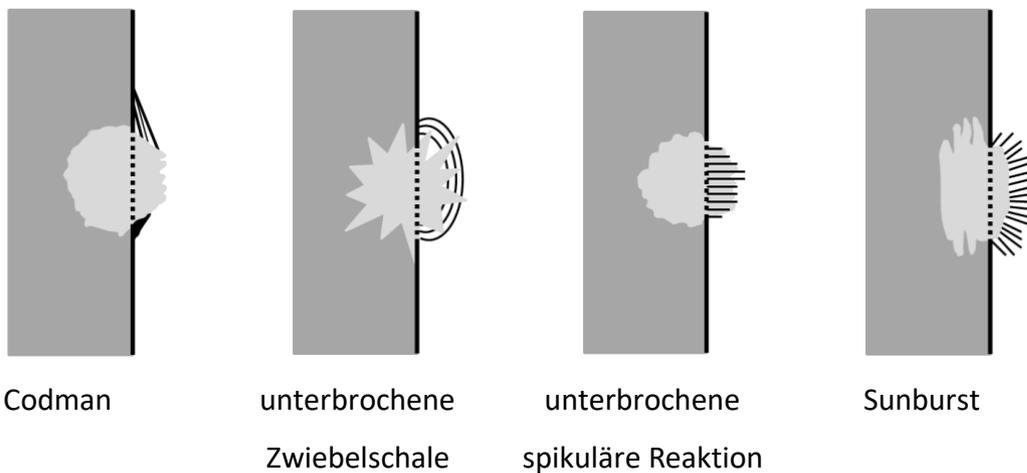


Abbildung 7: Unterbrochene Periostreaktionen mit teilweise/vollständigem Erhalt der Kortex (mod. nach [48])

Zur Einschätzung der Dignität eines Knochentumors kann die Lodwick-Klassifikation herangezogen werden. Lodwick et al. [49] unterteilen das Destruktionsmuster der Knochentumoren im konventionellen Röntgenbild in drei Gruppen. Läsionen, die Grad IA-IC nach Lodwick zugeordnet werden können, beschreiben geographische Osteolysen, die ein langsames Wachstum aufweisen. Grad II fasst geographische Osteolysen zusammen, die eine intermediäre Wachstumsgeschwindigkeit aufweisen und Anteile von Mottenfraß bzw. permeativem Wachstum zeigen. Osteolysen, die Grad III nach Lodwick zugeordnet werden, weisen eine hohe Wachstumsgeschwindigkeit auf und haben eine rein mottenfraßartige bzw. permeative Komponente [48]. Erlemann et al.

[50] konnten in einer Studie von 234 Patienten mit Beckentumoren zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit der Malignität mit steigender Graduierung nach Lodwick erhöht ist. Auch andere Studien zeigen, dass das Vorhandensein von Mottenfraß [51], Spiculae [52], Codman-Dreieck [53] und ausgedehnten Osteolysen [54] für einen maligne Läsion sprechen.

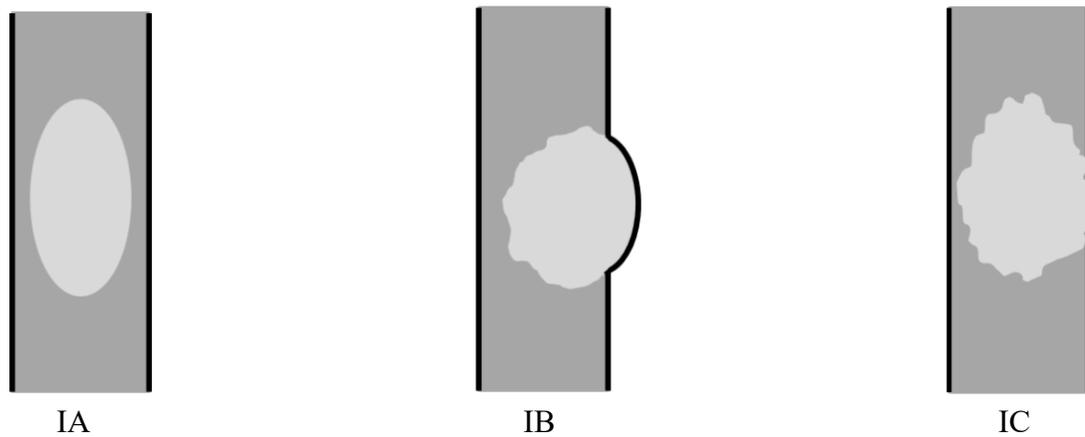


Abbildung 8: Geographische Osteolysen (mod. nach [48])

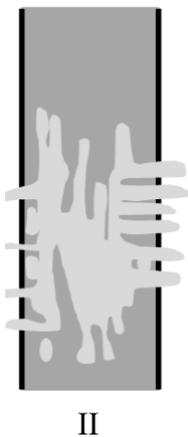
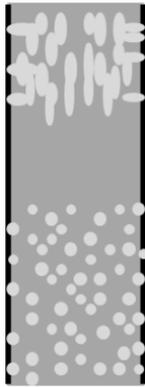


Abbildung 9: Geographische Osteolyse mit permeativen/mottenfraßartigen Anteilen (mod. nach [48])



III

Abbildung 10: permeative/mottenfraßartige Osteolyse (mod. nach [48])

Da die diagnostischen Möglichkeiten der konventionellen Röntgenaufnahmen tumorübergreifend limitiert sind, sollte zusätzlich ein hochauflösendes Schnittbildverfahren durchgeführt werden [3, 42].

Maligne Knochentumoren müssen einer präoperativen MRT-Untersuchung zugeführt werden, um die Frage nach Skip-Metastasen und lokoregionären Metastasen beantworten zu können. Bei Weichteiltumoren müssen darüber hinaus Sequenzen mit Kontrastmittel angefertigt werden. Die Erweiterung um eine computertomographische Untersuchung wird bei uneindeutigen Knochentumoren empfohlen und kann eine Destruktion der Kortikalis detektieren. Ein weiteres Diagnostikum stellt die Ganzkörperszintigraphie dar. Hiermit kann zum einen die biologische Aktivität und zum anderen eine systemische Komponente beurteilt werden. Die Rolle der Positronenemissionstomographie wird aktuell noch diskutiert, wobei in Aussicht gestellt wird, dass dieses Verfahren wertvolle Informationen bei Weichteilsarkomen liefert [176].

Trotz der radiologischen Möglichkeiten kommt es häufig vor, dass muskuloskelettale Malignome andere Erkrankungen wie Osteomyelitiden, benigne zystische Läsionen oder rheumatische Erkrankungen imitieren. Sowohl die klinische Symptomatik, als auch die Bildgebung können sehr ähnlich sein [55-59, 60].

Trotz der Wichtigkeit der frühzeitigen bildgebenden Diagnostik im Umgang mit Krankheitsprozessen dieser Art, ist zu betonen, dass die korrekt durchgeführte Biopsie, sowie Tumorresektion und eventuelle adjuvante Therapie den entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen [7, 8, 29, 61-63].

Die muskuloskelettalen Tumoren und Skelettmetastasen stellen eine heterogene Masse mit über 100 verschiedenen Tumorerkrankungen dar [4].

Weiterhin fällt eine Abgrenzung zwischen den verschiedenen Tumorarten nicht leicht. Eine Ähnlichkeit zwischen den Tumoren kann vor allem bei den Sarkomen beobachtet werden [29, 64]. Die allgemeine Problematik kann an der „Entität“ des undifferenzierten pleomorphen Sarkoms (UPS) verdeutlicht werden [70]. Das undifferenzierte pleomorphe Sarkom wurde früher als malignes fibröses Histiocytom (MFH) bezeichnet. Es stellt eine eigene Entität von Sarkomen dar, welche keiner anderen Sarkomgruppe genauer zugeordnet werden kann [51, 70-73]. In einer in den USA durchgeführten Genexpressionsstudie wurde gezeigt, dass einige Tumoren dieser Klasse letztendlich als Liposarkome, Leiomyosarkome und Fibrosarkome klassifiziert werden konnten. Laut dieser Studie ist die Anzahl an Diagnosen UPS bzw. MFH rückläufig, was darauf zurückzuführen ist, dass nun Möglichkeiten bestehen, mit denen doch eine Differenzierung dieser Sarkome möglich ist [73].

Die erwähnten Änderungen in der Nomenklatur und in der Klassifikation führen zu Schwierigkeiten im klinischen Alltag. Ferner fällt auch eine eindeutige Zuordnung der Tumoren schwer, wodurch die gleichzeitige Heterogenität und Verwandtschaft dieser Malignome verdeutlicht wird.

Ebenso ist die Grenze zwischen benignen und malignen Tumoren nicht immer definitiv zu ziehen. Das gilt sowohl für die Beurteilung anhand der Bildgebung, als auch für die histologische Begutachtung in Zusammenschau mit der klinischen Präsentation [74, 75]. In der Literatur wird von vielen benignen Riesenzelltumoren und vereinzelt Chondroblastomen berichtet, die eine Metastasierung zeigen und somit eines der wichtigsten Malignitätsmerkmale erfüllen [76-79]. Beispielhaft für diese Komplexität ist die Existenz der semimalignen Raumforderungen innerhalb der Tumoren des Bewegungs- und Stützapparates, wozu auch der Riesenzelltumor des Knochens gehört.

Dieser Tumor ist laut Wang et al. immer noch einer der rätselhaftesten und am intensivsten untersuchten Knochentumoren [14]. Riesenzelltumoren des Knochens können sowohl ein lokal aggressives Wachstum mit Permeation in umliegendes Gewebe zeigen, als auch Metastasen entwickeln [75-77, 81, 82]. Dennoch können sie nicht eindeutig der Gruppe der malignen Neubildungen zugeordnet werden, weil sie die Malignitätskriterien nicht regelhaft erfüllen.

1.2 Liposarkom

Das Liposarkom wird zur Gruppe der Weichteilsarkome gerechnet und stellt mit einer Anzahl von 1500 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland eine seltene Erkrankung dar. Das Liposarkom nimmt eine besondere Rolle innerhalb der muskuloskelettalen Tumoren ein. Nicht nur weil es das häufigste Weichgewebssarkom ist, sondern auch deshalb, weil eine adäquate Therapie die Chancen auf ein Überleben dieser bösartigen Erkrankung erheblich steigern kann [24, 61, 83-85]. Die Erstbeschreibung dieses Tumors fand im Jahr 1857 durch Virchow statt. Das Liposarkom wird in der Literatur mit Häufigkeiten von bis zu 20% aller Sarkome angegeben [61, 86]. Es ist ein maligner mesenchymaler Tumor, der meist von den Fettzellen des tiefen Weichgewebes ausgeht [68, 87, 88]. Wie viele maligne Tumoren betrifft auch das Liposarkom hauptsächlich Menschen im mittleren bis höheren Alter und kommt am häufigsten im Alter zwischen 40 und 70 Jahren vor [83, 86, 89, 90]. Hierbei liegen erhebliche Unterschiede zwischen den Erkrankungsaltern der einzelnen Subtypen des Liposarkoms vor. Das Liposarkom kann entsprechend der WHO-Klassifikation für Weichgewebstumoren histologisch folgenden Subtypen zugeordnet werden.

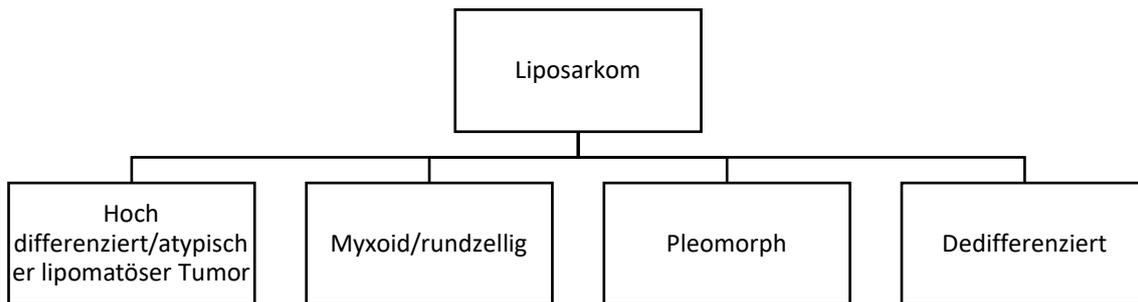


Abbildung 11: Klassifikation Liposarkom

Der myxoide Subtyp betrifft laut Literaturangaben jüngere Patienten, während die hochdifferenzierte und dedifferenzierte Variante den älteren Teil der Patientenkollektive betrifft [91]. Liposarkome im Kindesalter sind dagegen untypisch [68]. Es wurde beobachtet, dass das männliche Geschlecht häufiger betroffen ist [21, 69, 88, 92, 93]. Die typischen Manifestationsorte eines Liposarkoms sind zum einen die obere und untere Extremität und zum anderen der Körperstamm und das Retroperitoneum [20, 69, 88, 90]. Auch bezüglich der primären Tumorlokalisation unterscheiden sich die Subtypen des Liposarkoms laut Literaturangaben erheblich [94]. Während das dedifferenzierte Liposarkom sehr häufig das Retroperitoneum betrifft, ist die Hauptlokalisation der übrigen Liposarkome die untere Extremität [20, 90, 95, 96]. Hierbei wird der Oberschenkel in der Literatur als häufigster Manifestationsort innerhalb der unteren Extremität angegeben [9, 84, 89, 93, 97]. Eine besondere therapeutische Herausforderung stellen die rezidivierenden Krankheitsverläufe sowie die Bildung von metastatischen Absiedelungen dar. Für das Liposarkom werden Rezidivraten von bis zu 78% angegeben und in 15-20% Metastasen festgestellt [86, 98]. Die Rezidivraten hängen hierbei von vielen Faktoren ab. Hierzu gehört allen voran die chirurgische Resektion [25, 99, 100].

Enneking et al. [156] beschrieben in ihrer Arbeit im Jahre 1980 zum ersten Mal die verschiedenen chirurgischen Resektionstypen bei muskuloskelettalen Sarkomen. Hierbei wird in intraläsionale, marginale, weite und radikale Resektion unterteilt.

Resektionsart	Resektionsebene	Ergebnis
Intraläsional	Innerhalb der Läsion	Mikroskopischer Tumorrest
Marginal	In der reaktiven Zone	Satelliten-/Skipläsionen
Weit	Außerhalb der reaktiven Zone	Skipläsionen
Radikal	Außerhalb des Kompartments	Kein Tumorrest

Abbildung 12: Resektionsgrenzen nach Enneking (mod. nach[156])

Darüber hinaus spielen Parameter wie die histologische Diagnose, Lokalisation und adjuvante Radiotherapie eine Rolle [96, 100-102]. Lüdemann et al konnten in ihrer Studie zeigen, dass DNA-Ploidie und der prozentuale Anteil an Zellen, welche sich in der S-Phase des Zellzyklus befinden, ebenfalls als prognostische Faktoren für das Langzeitüberleben von Patienten mit Weichteilsarkomen angesehen werden können [103]. Als prognostische Faktoren für die Metastasierung gelten laut Literatur Tumornekrosen, prozentuale Rundzellkomponente, die tiefe Lokalisation, die Dedifferenzierung und das Grading II-III [23, 95-97]. Das Grading II-III bezeichnet Tumoren, die in der pathologischen Begutachtung einen mäßigen bzw. schlechten Differenzierungsgrad aufweisen. Die Metastasen werden hauptsächlich in der Lunge detektiert, weil Liposarkome vornehmlich hämatogen metastasieren und nur in Ausnahmefällen lymphogen [19, 69, 92, 104].

Anhand der Betrachtung des Liposarkoms kann die allgemeine Problematik vieler muskuloskelettaler Tumoren nachvollzogen werden. Obwohl das Liposarkom, besonders das retroperitoneale, eine enorme Größe erreichen kann, kommt es durch die uneindeutige Symptomatik oft zu verspäteten Diagnosen [34, 61, 105]. Die schmerzlose Schwellung wird in der Literatur als klinisches Leitsymptom gesehen [33, 106, 107]. Somit führen den Patienten meistens erst die durch die Verdrängung bei fortgeschrittener Tumormasse entstandenen Schmerzen zum Arzt [101]. Dadurch werden sehr viele Tumoren erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, was wiederum erheblichen Einfluss auf die Resektabilität und damit die Prognose hat.

Eine wichtige Rolle kommt der exakten histologischen Diagnose zu. Das standardisierte Verfahren zur Sicherung der histologischen Diagnose ist in der Regel die Inzisionsbiopsie [3, 8]. Histologisch wird das Liposarkom in die oben genannten Subtypen eingeteilt,

wobei die Heterogenität der Liposarkome an vielen Stellen in der Literatur betont wird. Die Unterschiede werden teilweise als so gravierend angesehen, dass es passender wäre, die Liposarkome der unterschiedlichen Subtypen mehr als eine Gruppe eng verwandter Tumoren zu sehen, als eine gut definierte Entität [85, 108]. Trotzdem müssen bei den vorhandenen Unterschieden die Gemeinsamkeiten hervorgehoben werden. Sowohl der atypische lipomatöse Tumor/das hoch-differenzierte Liposarkom, als auch das dedifferenzierte Liposarkom sind durch dieselbe genetische Mutation charakterisiert. Allen gemein ist eine Amplifikation des 12q14-15, welche das MDM2-Gen betrifft. Nur das pleomorphe Liposarkom besitzt eine komplexe Genetik, die sich völlig von der oben genannten unterscheidet und eher einem Myxofibrosarkom oder schlecht-differenziertem Sarkom ähnelt [94, 109]. Die Biologie des pleomorphen Liposarkoms wiederum verdeutlicht die vorhandenen Unterschiede und zeigt die Notwendigkeit, das Liposarkom in die jeweiligen Subtypen einzuteilen.

Diese Einteilung kann in engen Zusammenhang mit dem weiteren Krankheitsverlauf gebracht werden. So haben Studien nachweisen können, dass das dedifferenzierte Liposarkom oftmals einen deutlich schlechteren Verlauf nimmt, weil es häufiger zu Rezidiven neigt und öfter Metastasen bildet [85, 99, 109].

Die Wichtigkeit der genauen histologischen Diagnose liegt auch in der Abgrenzung von Tumoren mit lipogenem Charakter zu Liposarkomen [4]. Zu nennen sind hier in erster Linie das Lipom und der atypische lipomatöse Tumor. Das Lipom stellt einen benignen Tumor der Adipozyten dar, der in bestimmten Fällen ebenfalls aggressiv und verdrängend wachsen kann. Der atypische lipomatöse Tumor wird nach aktueller Datenlage als niedriggradig-maligne Vorstufe des Liposarkoms verstanden [109, 110]. Die Therapie des Lipoms unterscheidet sich in der Regel stark von der Therapie eines atypischen lipomatösen Tumors oder eines anderen Liposarkomsubtyps. Während das Lipom erst bei Beschwerden und fortgeschrittener Größe reseziert wird, entspricht die adäquate Therapie des atypischen lipomatösen Tumors einer chirurgischen Resektion [110]. Dieser Unterscheid zeigt die Wichtigkeit der exakten Diagnose auf. Typischerweise neigt der atypische lipomatöse Tumor nicht zur Metastasierung.

Trotzdem sollten diese Tumoren sorgfältig überwacht werden, da die Gefahr von Rezidiven und Dedifferenzierung besteht [109, 110].

Die zentrale Rolle der Therapie des Liposarkoms stellt die radikale vollständige Resektion des Tumors dar [4, 8, 61, 93, 101]. Die Wichtigkeit der vollständigen Resektion bezüglich des Überlebens und der Vermeidung von Rezidiven ist in der Literatur eindeutig belegt und anerkannt [63, 86, 93, 99, 111, 112]. Um die Lebenserwartung zu steigern wird zusätzlich zur Operation in vielen Fällen auch eine adjuvante Therapie erwogen. Besondere Bedeutung erlangt die adjuvante Strahlentherapie bei schlecht differenzierten, nicht vollständig resezierten und tief-sitzenden Tumoren [86, 113]. Studien konnten zeigen, dass eine adjuvant-durchgeführte Radiatio das Risiko für Lokalrezidive senken kann [21, 96, 99, 102].

Die Stellung der Chemotherapie beim Liposarkom ist bis heute umstritten [61, 114, 115]. Empfohlen wird sie laut Literatur bei Hochrisiko-Patienten und nicht resektablen Tumoren, sowie in der palliativen Situation [4, 116]. Der Begriff Hochrisiko-Sarkom wird bei Tumoren verwendet, welche >5cm sind, einen geringen Differenzierungsgrad aufweisen und tief lokalisiert sind [116, 164].

2. Ziele der Arbeit

Erstes Ziel dieser Arbeit war die Erfassung und Beschreibung des behandelten Patientenkollektivs. Es sollte zum einen die Anzahl der Patienten mit muskuloskelettalen Tumoren, die behandelt wurden und zum anderen die Merkmale des Kollektivs hinsichtlich epidemiologischer Aspekte analysiert werden. Ferner sollte eine Übersicht geschaffen werden, welche Diagnosen innerhalb dieses Patientenkollektivs gestellt wurden und wie die Häufigkeiten der Tumoren verteilt waren. Darüber hinaus sollte eine Auswertung der therapeutischen Maßnahmen und der durchgeführten Therapiekombinationen erfolgen.

Obwohl alle Patienten im interdisziplinären Tumorboard besprochen wurden und auch im EDV-System der orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus hinterlegt sind, ist eine übersichtliche Darstellung und ein Vergleich der Daten nur durch eine separate Datenbank möglich. Durch die Erstellung dieser Datenbank ist die schnelle Datenabfrage möglich, was eine erhebliche Zeitersparnis und bessere Vergleichbarkeit zur Folge hat. Durch die Auswertung konnte eine Charakterisierung des behandelten Patientengutes erfolgen. Es wurde analysiert, welche tumorösen Erkrankungen und wieviele der einzelnen Entitäten durch die Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus bzw. das interdisziplinäre Tumorboard behandelt wurden. Hierbei wurde besonderer Wert auf die Analyse der Sarkome und der Skelettmetastasen gelegt, da diese Gruppen einen sehr großen Teil der Patienten mit bösartigen Tumorerkrankungen des Bewegungsapparates ausmachen. Diese Statistik sollte zum einen rein deskriptiv die Häufigkeiten erfassen. Zum anderen sollte durch die Auswertung der Rezidive und der Resektionsstatus der Behandlungsstand der operierten Patienten erfasst werden. Die Datenbank soll die Generierung von Patientenkollektiven für weitere retrospektive bzw. prospektive Analysen oder klinische Studien erleichtern. Hierdurch besteht die Möglichkeit an den erstellten Kollektiven detaillierte Untersuchungen durchzuführen, vor allem durch Einbinden der Interdisziplinären Biomaterial- und Datenbank Würzburg. Um die Möglichkeiten der Datenbank aufzuzeigen, wurde exemplarisch die Gruppe der in domo operierten Liposarkome herausgegriffen. Das Liposarkom wurde gewählt, da es eines der häufigsten Sarkome darstellt [84, 85, 117, 118].

Schon während des Aufbaus der Tumordatenbank wurden sowohl für die jährliche Konferenz des Comprehensive Cancer Center Mainfranken, als auch für die Klarzellsarkomstudie der deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie Daten generiert. Auch wenn für große klinische Studien sehr detaillierte Informationen notwendig sind, die zusätzlich erhoben werden müssen, so gelingt mit Hilfe der Datenbank schnell die Identifikation und Gewinnung der wichtigsten Daten, was ein zentrales Ziel der Arbeit zu sehen ist.

3. Material und Methoden

3.1 Patienten

3.1.1 Ein-/Ausschlusskriterien

Im Rahmen dieser Analyse wurden zunächst alle 925 Patienten, die im Zeitraum von September 2009 bis 31.12.2014 im interdisziplinären Tumorboard für muskuloskelettale Tumoren und Skelettmetastasen vorgestellt wurden, erfasst. Die Daten wurden mit Hilfe von Microsoft® Excel® in einer tabellarischen Datenbank erfasst. Die erfassten Parameter sind in Abbildung 17 dargestellt. Hierbei wurden nicht nur alle Patienten erfasst, die in der orthopädischen Klinik König Ludwig-Haus versorgt wurden, sondern die Gesamtheit der Patienten, welche durch das Tumorboard betreut werden. Aus der Analyse ausgeschlossen wurden 154 Patienten, bei welchen kein Tumorleiden, sondern eine Erkrankung entzündlicher oder anderer Genese zu Grunde lag.

In einem zweiten Schritt wurde die Untergruppe der im König-Ludwig-Haus operierten Patienten mit diagnostiziertem Liposarkom ausgewertet. Hierbei erfolgte die epidemiologische Charakterisierung des Patientenkollektivs und eine Auswertung der angewandten therapeutischen Interventionen.

3.2 Daten

3.2.1 Krankenakten

Dem hauseigenen EDV-System Orbis®, Version 08.21 der Firma AGFA Health Care der orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus wurden zunächst alle Patienten entnommen, die im oben genannten Zeitraum im Tumorboard für muskuloskelettale Tumoren vorgestellt und besprochen wurden.

Für diese 925 Patienten wurden anschließend die Daten (Abbildung 17) aus den digitalen Krankenakten erhoben. Hierbei wurden sowohl die stationären als auch die ambulanten Akten der Orthopädischen Klinik eingesehen, sowie die Protokolle der Tumorkonferenz und die eingelesenen Dokumente der Pathologie und Onkologie bzw. Strahlentherapie.

Bei fehlenden Informationen wurden die Unterlagen der zuvor behandelnden Kliniken und Pathologen berücksichtigt, um die Daten zu ergänzen.

Aus den Dokumenten der Orthopädischen Klinik wurden sowohl die Stammdaten der Patienten wie Name, Geburtsdatum, Alter, Größe, Gewicht, als auch die anamnestischen Daten und alle Daten zur operativen Therapie entnommen.

Den Pathologieberichten wurde der Zeitpunkt der endgültigen Diagnose und die endgültige Diagnose selbst, sowie die Informationen bezüglich des Resektionsstatus und des Stagings bzw. Gradings entnommen.

Zusätzlich wurden die Angaben zur Tumorlokalisierung und Tumorgröße den präoperativen radiologischen Unterlagen entnommen, wobei sowohl auswärtige Bildgebungen, als auch Bildgebungen der Universitätsklinik analysiert wurden. Außerdem wurden die Krankenakten und Briefe der Medizinischen Universitätsklinik und der Strahlentherapie eingesehen, um die Chemotherapien bzw. Bestrahlungen und das Auftreten von Rezidiven, Zweittumoren und Metastasen erfassen zu können.

3.3 Methoden der Datenerhebung

3.3.1 Stammdaten

Den ambulanten und stationären Krankenakten der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus wurden Geschlecht, Geburtsdatum, Körpergröße und Gewicht bei Vorstellung mit der jeweiligen Erkrankung entnommen und den Patienten eine laufende Nummer zugewiesen. Anhand der Stammdaten wurde der Body-Mass-Index mit folgender Formel berechnet:

$$\text{Body-Mass-Index} = \text{Körpergewicht (kg)} : \text{Körpergröße (m)}^2$$

Die errechneten Werte wurden anschließend in die folgenden Kategorien eingeteilt.

Kategorie	BMI
Untergewichtig	<18,5
Normalgewicht	18,5-25
Präadipositas	25-30
Adipositas Grad 1	30-35
Adipositas Grad 2	35-40
Adipositas Grad 3	>40

Abbildung 13: Kategorien Body-Mass-Index

3.3.2 Voroperation

Es wurde sowohl untersucht, ob eine auswärtige Voroperation hinsichtlich dieses Tumors stattgefunden hat, als auch der exakte Tag dieser Voroperation erfasst. Als auswärtige Voroperation wurden alle Eingriffe gewertet, die nicht in der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus vorgenommen wurden. Hierzu wurden alle auswärtigen Tumorresektionen und Probeentnahmen gezählt.

3.3.3 Symptome und anamnestische Angaben

Die Symptome und Beschwerden der Patienten wurden den Anamnesebögen, Arztbriefen und den stationären bzw. ambulanten Krankenakten der Orthopädischen Klinik entnommen.

3.3.4 Tumorlokalisation und Tumorgröße

Als Referenz für die genaue Tumorlokalisation dienten sowohl die angefertigten Röntgenuntersuchungen der Orthopädischen Klinik, als auch die eingelesenen Dokumente über die radiologischen Untersuchungen der niedergelassenen Fachärzte, auswärtigen Kliniken und der Universitätsklinik Würzburg. Dabei wurde sowohl die betroffene Seite, als auch die betroffene Körperregion - Femur, Wirbelsäule, Humerus, Retroperitoneum, Oberschenkel, Schädel – (z.B. proximaler Humerus rechts) erfasst. Die Lokalisation wurde mit Hilfe anatomischer Beschreibungen – proximal, distal, radial, dorsal – und bei ossärer Manifestation durch die Beschreibung der betroffenen Knochenabschnitte – Diaphyse, Metaphyse, Epiphyse - präzisiert.

Zur Erstellung einer Gesamtauswertung der Tumorlokalisationen wurde mit Hilfe der radiologischen Lokalisation eine Einteilung in Körperregionen vorgenommen. Hierbei wurde bezüglich des muskuloskelettalen Systems in die Kategorien obere Extremität, untere Extremität, Stamm, Becken, Wirbelsäule und Schädel eingeteilt. Auch die Manifestationen, die nicht den Bewegungsapparat betrafen, wie z.B. Leber und Herz, wurden erfasst und ausgezählt.

Bei Auftreten eines Zweitumors oder verschiedener Lokalisationen wurden alle verschiedenen betroffenen Lokalisationskategorien für jeden Patienten erfasst, wodurch es zu einer höheren Anzahl an Lokalisationen als Tumoren kommt.

Die Tumorgröße in Zentimetern wurde ebenfalls anhand der radiologischen Befunde ersehen und in die Datenbank aufgenommen.

3.3.5 Diagnosedaten, Erkrankungsalter, Erstdiagnose, abschließende Diagnose

Bezüglich der Diagnosen wurde in die Verdachtsdiagnose und die abschließende Diagnose unterteilt. Als Zeitpunkt für die Verdachtsdiagnose wurde das Datum der ersten Vorstellung gewählt. Die zu diesem Zeitpunkt gestellte Diagnose wurde als Verdachtsdiagnose aufgenommen. Die abschließende Diagnose wurde durch den Pathologiebefund festgelegt, wobei das Datum des Befundes dem abschließenden Diagnosedatum gleichgesetzt wurde. Falls keine histologische Diagnose durch die Pathologie festgelegt werden konnte, wurde die in der Tumorkonferenz gestellte

klinisch-radiologische Diagnose als abschließende Diagnose gewertet. Der Zeitpunkt war auch hier der Tag der jeweiligen Tumorkonferenz.

Zusätzlich wurden anhand der abschließenden Diagnose durch die Pathologie weitere Untergruppen gebildet, um die spätere Auswertung übersichtlicher zu gestalten.

Anhand der abschließenden Diagnosen und Berichten der Pathologie wurde zusätzlich bestimmt, welches Gewebe Ursprung des Tumors war. Unterteilt wurde hierbei in Knochenläsionen, Weichteilläsionen oder Tumoren der Gruppe primitiver neuroektodermaler Tumor/Ewing-Sarkom. Bei gleichzeitig vorhandenem und behandeltem Zweittumor wurde dieser ebenfalls in die Statistik des betroffenen Gewebes aufgenommen.

3.3.6 Probeexzision und Operation

Zunächst wurde unterschieden, ob eine Probeentnahme erfolgt war oder nicht. Mit „ja“ wurden alle Eingriffe gewertet bei denen als Haupt- oder Nebenschritt eine Probeexzision und damit eine Gewinnung von histologischem Material durchgeführt wurde. Die Art der Probeexzision wurde den OP-Berichten der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus entnommen und unterteilt in:

1. Inzisionsbiopsie (offene Inzisionsbiopsie)
2. Exzisionsbiopsie
3. CT-gesteuerte Probeentnahme (geschlossene Inzisionsbiopsie)

Ebenso wurde der Zeitpunkt der Probeentnahme erfasst. Die primäre Tumoroperation wurde den OP-Berichten entnommen.

Ferner wurde aus dem Operationsdatum und dem Datum der Probeexzision der zeitliche Abstand zwischen diesen beiden Eingriffen errechnet. Nachresektionen oder Operationen bei Wundheilungsstörungen und Infektionen wurden nicht zusätzlich in die Kalkulation aufgenommen.

3.3.7 Resektionsstatus und Dignität

Der Resektionsstatus sowie das biologische Verhalten wurde den endgültigen Pathologieberichten der Universitätsklinik Würzburg entnommen. Der Resektionsstatus wurde nur für Patienten erfasst, welche in der orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus operiert wurden. Es wurde zwischen folgenden Resektionsstatus unterschieden:

- R0: makroskopisch und mikroskopisch kein Resttumor nachweisbar
- R1: Resttumor mikroskopisch nachweisbar
- R2: Resttumor makroskopisch nachweisbar
- RX: Vorhandensein von Resttumor kann nicht bestimmt werden [119, 120]

Die Dignität der Tumoren wurde durch Analyse der Pathologieberichte ausgewertet. Hierbei wurde in maligne und benigne Tumoren unterschieden. Auch für die Gruppe der semimaligen Tumoren wurde die Unterteilung in benigne oder maligne im Einzelfall durch den Pathologen bewertet. Durch diese Einschätzung konnten auch die semimaligen Tumoren einer Dignität zugeordnet werden. Bei gleichzeitigem Zweitumor wurde das biologische Verhalten des durch das Tumorboard behandelten Tumors erfasst und aufgenommen.

3.3.8 Rezidive

Anhand der Arztbriefe der Onkologie, der Briefe der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus und auswärtigen Arztbriefen wurde erfasst, ob es im Verlauf zu einem Rezidiv kam. Der Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs wurde ebenfalls erfasst und in die Datenbank aufgenommen.

3.3.9 Grading und Staging

Auch die Angaben zu Grading und Staging aller bösartigen Tumoren wurden erfasst. Die TNM-Stadien für die Knochen- und Weichgewebstumoren werden nach untenstehender Klassifikation eingeteilt. Die benötigten Angaben zum Grading und Staging wurden

primär den Pathologieberichten entnommen und bei Unvollständigkeit um Daten aus den Dokumenten der Onkologie und der Tumorkonferenz ergänzt. Berücksichtigt wurden auch das Staging und Grading der Karzinome und Tumoren, welche nicht den Bewegungsapparat betreffen.

Klassifikation TNM nach [12] für Knochentumoren:

Klassifikation	Kriterium
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor überschreitet Kortikalis nicht
T2	Tumor infiltriert jenseits der Kortikalis
NX	regionäre Lymphknoten können
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Abbildung 14: TNM-Klassifikation Knochentumoren

Klassifikation TNM nach [12] für Weichteiltumoren:

Klassifikation	Definition
T1	Tumordurchmesser < 5 cm
T1a	Oberflächlich
T1b	Tief
T2	Tumordurchmesser > 5 cm
T2a	Oberflächlich
T2b	Tief
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Abbildung 15: TNM-Klassifikation Weichteiltumoren

Klassifikation des Differenzierungsgrades nach [12]:

Klassifikation	Definition
GX	Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

Abbildung 16: Klassifikation Differenzierungsgrade

3.3.10 Tumorkonferenz

Die Therapieempfehlungen des interdisziplinären Tumorboards wurden zusammengefasst und in die Datenbank aufgenommen.

3.3.11 Metastasen und Zweittumoren

Für jeden Patienten wurde überprüft, ob sich Metastasen gebildet haben. Hierbei wurde kein Unterschied zwischen Metastasen zu Beginn und im Verlauf gemacht. Sondern es wurde erfasst, ob es zu irgendeinem Zeitpunkt zu Metastasen gekommen war.

Ebenso wurde erhoben, ob andere Tumorerkrankungen bestanden, oder sich entwickelt haben. Hierbei wurden sowohl benigne, als auch maligne bzw. semimaligne Tumoren als Zweittumor gewertet.

3.3.12 Chemotherapie und Radiatio

Ein weiterer Bestandteil war die Erfassung der adjuvanten bzw. neoadjuvanten Therapie. Es wurde erfasst, welche additive Tumorthherapie gewählt wurde und diese in die Datenbank eingepflegt.

Es wurde zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie unterschieden. Außerdem wurde erfasst, ob die Patienten eine Bestrahlung erhalten haben. Die applizierte Gesamtdosis in Gray wurde erfasst und zur Datenbank hinzugefügt.

Parameter
Patientennummer
Geschlecht
Geburtsdatum
Alter (bei vorläufiger Diagnose)
Alter (bei abschließender Diagnose)
Größe(cm)
Gewicht(kg)
Body-Mass-Index
Vorläufige Diagnose
Auswärtige Voroperation
Zeitpunkt vorläufige Diagnose
Zeitpunkt auswärtige Voroperation
Symptome
Tumorklassifikation (exakt, Körperregion)
Tumormasse(Bildgebung, größter Durchmesser)
Abschließende Diagnose
Diagnosenuntergruppe
Diagnosenentität
Zeitpunkt abschließende Diagnose
Probeentnahme(ja/nein)
Probeentnahme (qualitativ)
Zeitpunkt Probeentnahme
Operation
Zeitpunkt Operation
Zeitraum Probeentnahme-OP (Tage)
OP-Nachbehandlung
Resektionsstatus
Biologisches Verhalten Dignität
Rezidiv
Zeitpunkt Rezidiv
Differenzierungsgrad
TNM-Klassifikation
Beschlüsse Tumorkonferenz
Metastasen
Zweitumoren
Neoadjuvante Therapie
Strahlentherapie
Dosis Strahlentherapie (Gray)
Chemotherapie

Abbildung 17: Tabelle Parameter

3.4 Statistische Analyse

Die Werte der deskriptiven Statistik und die Diagramme wurden mit Hilfe der Funktionen von Excel® erstellt.

Die untersuchten metrischen Parameter (BMI und Alter) erwiesen sich als annähernd normalverteilt (geprüft mittels Q-Q-Diagrammen). Für den Gruppenvergleich (Liposarkom und Tumordatenbank) hinsichtlich BMI und Alter wurde demnach der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

Als Tests auf Zusammenhang bei Kreuztabellen (zwei kategoriale Variablen) wurde für 2x2- Kreuztabellen auf Grund schwacher Zellbesetzung Fishers Exakter Test verwendet. Bei größeren Kreuztabellen wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt, der voraussetzt, dass höchstens in 20 % der Zellen weniger als 5 Beobachtungen erwartet werden. Ist die Zellbesetzung schwächer, so wird das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests als nicht verlässlich angesehen.

Alle Analysen wurden mit der Statistiksoftware R Version 3.2.5 durchgeführt. Es wurde jeweils ein Signifikanzniveau von 5 % verwendet.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv, Geschlechtsverteilung, Gewebeverteilung und Tumorhäufigkeiten mit Dignität

Insgesamt wurden 925 Patienten im beschriebenen Zeitraum von September 2009 bis Dezember 2014 aus dem interdisziplinären Tumorboard für muskuloskelettale Tumoren und Skelettmetastasen erfasst. Von diesen 925 Patienten konnte bei 154 (16,6%) Patienten ein Tumor ausgeschlossen werden und eine entzündliche Erkrankung oder Erkrankung anderer Genese diagnostiziert werden. Bei zwei (1,3%) dieser 154 Patienten konnten nur die Stammdaten erhoben werden, weil die vorhandenen Dokumente nur diese enthielten.

Aus dem restlichen Patientenkollektiv konnten 771 (83,3%) Patienten mit einem Tumorleiden identifiziert werden. Hierbei entfielen 50,1% (n=386) auf männliche und 49,9% (n=385) auf weibliche Patienten. Die Mehrzahl der Tumoren mit 54,1% (n=417)

wurde durch die Pathologie oder die Tumorkonferenz als maligne eingestuft. Benigne Tumoren machten mit einer Anzahl von 291 einen Anteil von 38,8% aus. Bei 62 (8%) Tumoren konnte weder den Dokumenten der Pathologie, noch den Dokumenten der Tumorkonferenz die Dignität der Raumforderungen entnommen werden. Innerhalb der malignen Tumoren waren in 51,4% (n=213) der Fälle Männer und in 48,6% (n=201) Frauen betroffen. Ein ähnliches Verhältnis konnte auch bei den benignen Raumforderungen nachgewiesen werden. Männer waren mit 50,5% (n=148) etwas häufiger betroffen als die Frauen mit 49,5% (n=145).

Bei den unklaren Tumoren war mit 61,3% (n=38) das weibliche Geschlecht gegenüber den Männern mit 38,7% (n=24) häufiger betroffen.

Die Analyse der Geschlechterverteilung der Sarkome und ossären Metastasen ergab eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts. So waren bei den Sarkomen 53,8% (n=121) und bei den ossären Metastasen 52,7% (n=59) dem männlichen Geschlecht zugehörig.

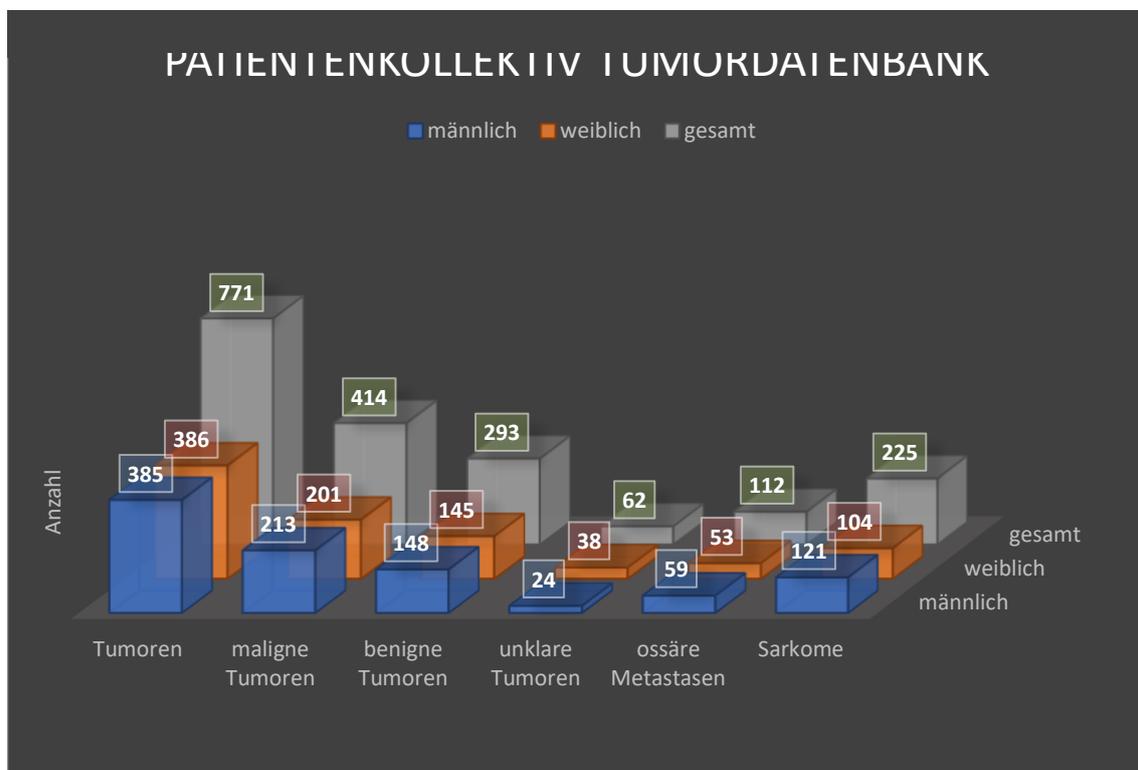


Abbildung 18: Übersicht Patientenkollektiv nach Geschlecht

Bei der Analyse des betroffenen Gewebes konnte gezeigt werden, dass die Mehrzahl der Tumoren mit 54,7% (n=423) den Knochen betrafen und 44,6% (n=345) den Weichteilen zugeordnet werden konnten. Die restlichen 0,7% (n=5) entfielen auf die Gruppe Ewing-Sarkom/primitiver neuroektodermaler Tumor. Ferner konnte bei der Analyse des biologischen Verhaltens gezeigt werden, dass 47% (n=199) der Knochentumoren malignes und 43,3% (n=183) benignes Verhalten aufwiesen. Bei 9,6% (n=41) der Knochentumoren konnte keine eindeutige Dignität festgelegt werden.

Die Weichgewebstumoren dieser Studie konnten in 59,7% (n=206) der Fälle als maligne und in 34,2% (n=118) als benigne identifiziert werden. Der Anteil der Tumoren mit unklarer Dignität fiel bei den Weichgewebstumoren mit 6,1% (n=21) geringer aus.

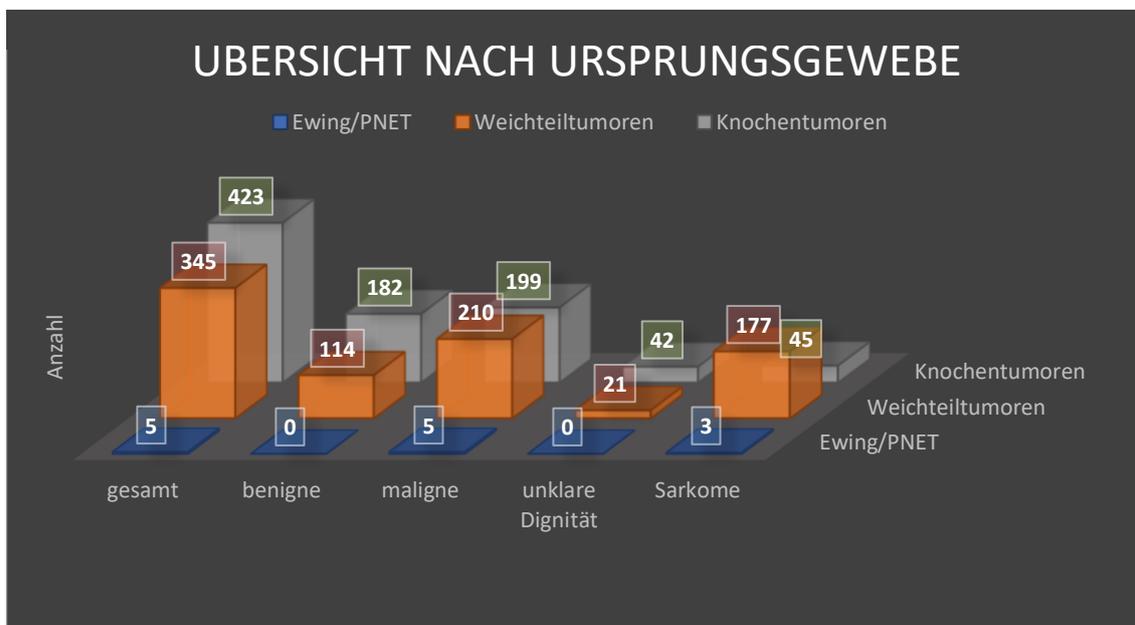


Abbildung 19: Tumorfrequenzen nach Ursprungsgewebe

Alle 5 Tumoren, die der Gruppe Ewing-Sarkom/primitiver neuroektodermaler Tumor zugeordnet wurden, wurden als maligne eingestuft.

Auch die Sarkome wurden bezüglich des betroffenen Gewebes analysiert, wobei 78,7% (n=177) der Sarkome Weichgewebssarkome und 20% (n=45) Knochensarkome ausmachten. Sarkome aus der Gruppe der Ewing-Sarkome/primitiven neuroektodermalen Tumoren bildeten mit 1,3% (n=3) den geringsten Anteil.

Abbildung 20 zeigt, dass die ossären Metastasen mit 112 Fällen und 14,5% die größte Gruppe der Tumorpatienten darstellen. Das Liposarkom war mit 54 Fällen das häufigst vertretene Sarkom und stellt nach den ossären Metastasen die zweithäufigste Tumorerkrankung dar (7%). Darauf folgt das Lipom (4,9%), die Knochenzysten (4,4%) und das multiple Myelom/Plasmozytom mit 4,3%. Betrachtet man die Gesamtheit aller Sarkome als eigene Entität stellt diese mit 225 Fällen und 29,2% den größten Anteil der Tumoren. Hierbei war das Liposarkom (24%; n=54) das häufigste, gefolgt vom Leiomyosarkom (12,4%), undifferenzierten pleomorphen Sarkom (9,8%), Osteosarkom (9,3%) und dem Chondrosarkom (8,4%). Das Lipom (13%; n=38) war der häufigste benigne Tumor. Darauf folgten die Knochenzysten (11,6%), das Enchondrom (10,9%), das Hämangiom (8,2%) und die fibröse Dysplasie mit 6,1%. Abbildung 20 gibt einen Überblick über die in dieser Studie gefundenen Häufigkeiten der nach Untergruppen eingeteilten Tumoren.

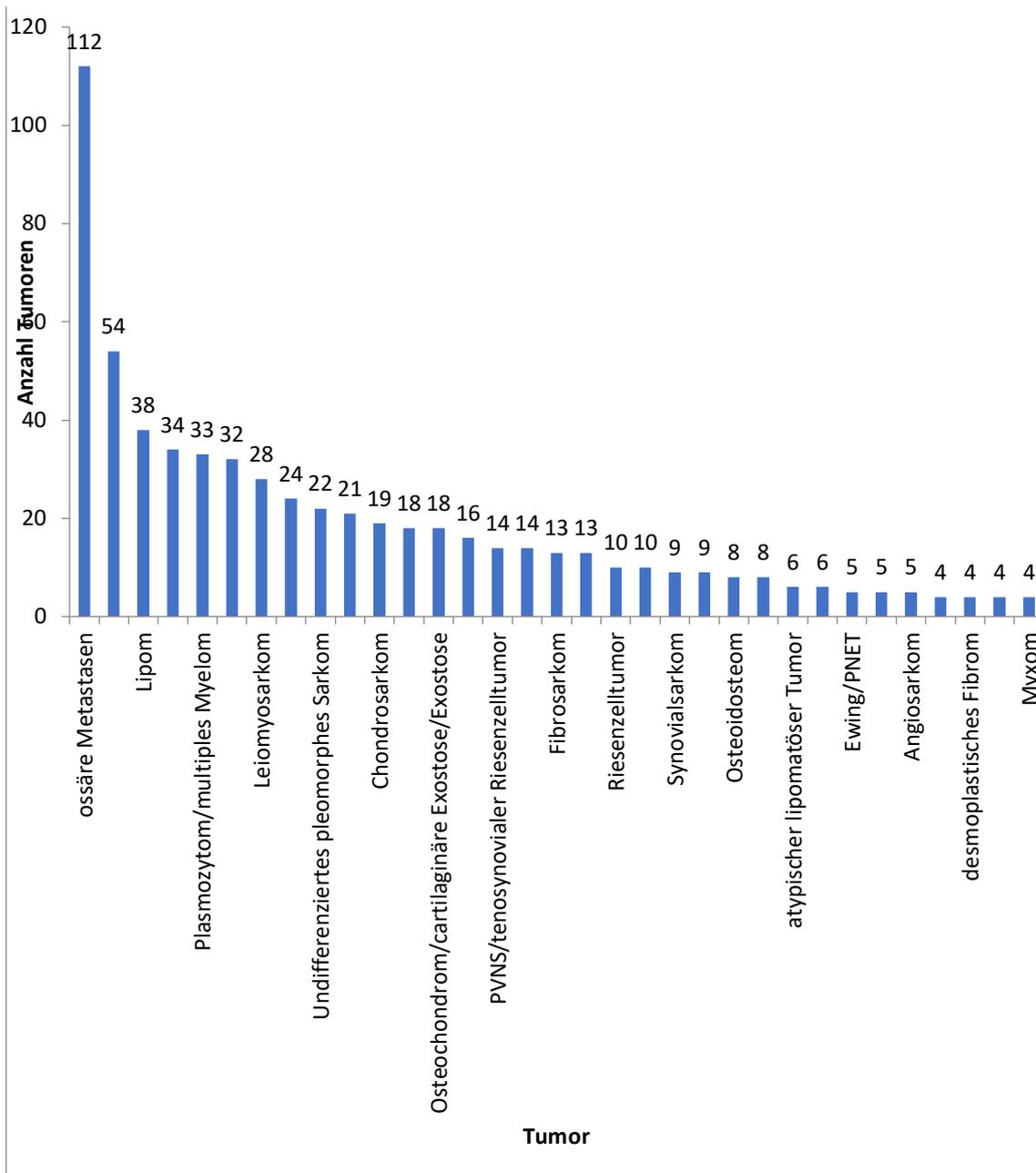


Abbildung 20: Histopathologische Diagnose

4.2 Body-Mass-Index und Alter bei abschließender Diagnose

Es konnten bei 51,8% (n=399) der Tumorpatienten BMI-Werte anhand der Stammdaten errechnet werden. Die Verteilung der BMI-Werte wird in Abbildung 21 dargestellt und das Alter der malignen und benignen Tumoren in Abbildung 22.

Ebenso wurde das Alter zum Zeitpunkt der endgültigen Diagnose bezogen auf die Krankheitsentität errechnet.

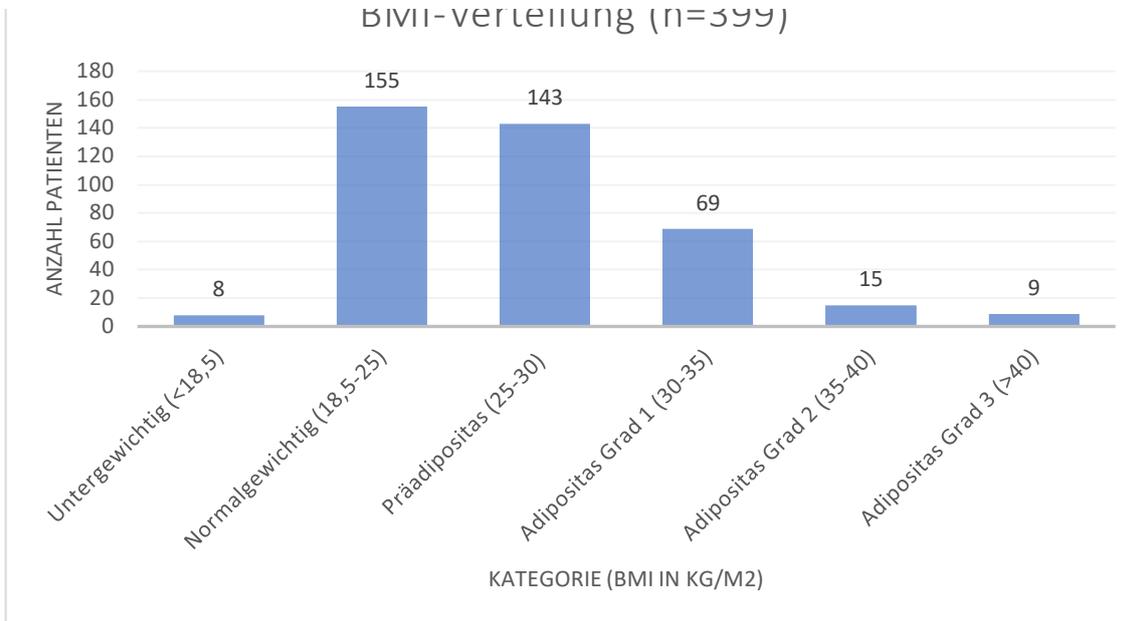


Abbildung 21: BMI-Verteilung Tumordatenbank

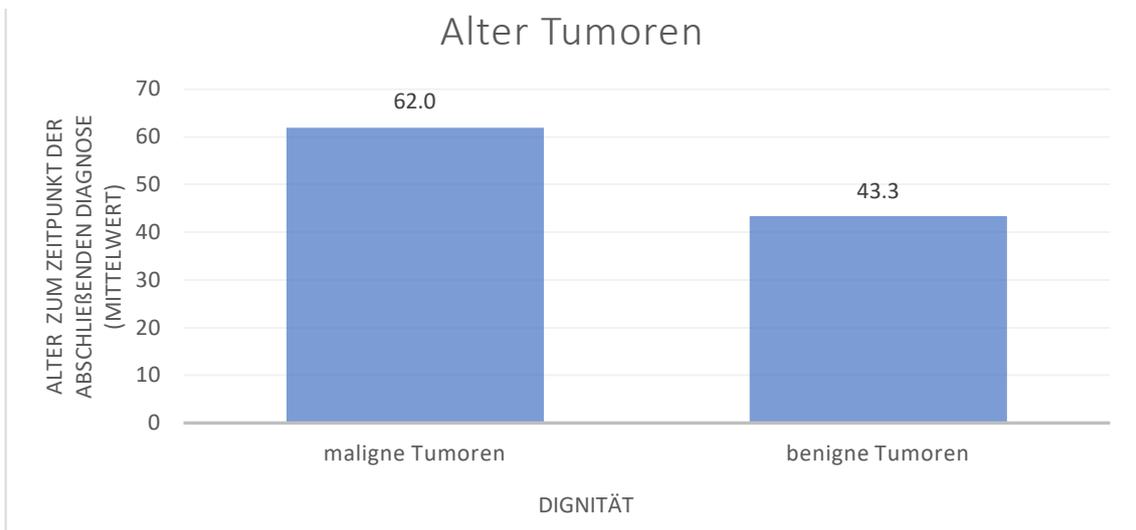


Abbildung 22: Alter Tumoren nach Dignität

4.3 Probeexzisionen und Operationen

Bei 440 (57,1%) Tumorpatienten konnte den Dokumenten ein histopathologischer Befund entnommen werden.

Die Verteilung der Probeentnahmen stellt sich wie folgt dar. 50,2% (n=221) der Probeentnahmen wurden als Inzisionsbiopsien durchgeführt und 41,6% (n=183) als Exzisionsbiopsien. 58 (31,7%) Exzisionsbiopsien wurden bei Tumoren mit einem Aspekt von >5cm durchgeführt. 7% (n=31) der Probeentnahmen erfolgten CT-gesteuert. In zwei Fällen (0,45%) wurde sowohl eine Exzisions- als auch eine Inzisionsbiopsie zur Sicherung der genauen Histologie verwendet. Zwei (0,45%) weitere Patienten erhielten eine Inzisionsbiopsie und eine CT-gesteuerte Biopsie. Eine (0,2%) histologische Sicherung konnte nicht genauer klassifiziert werden.

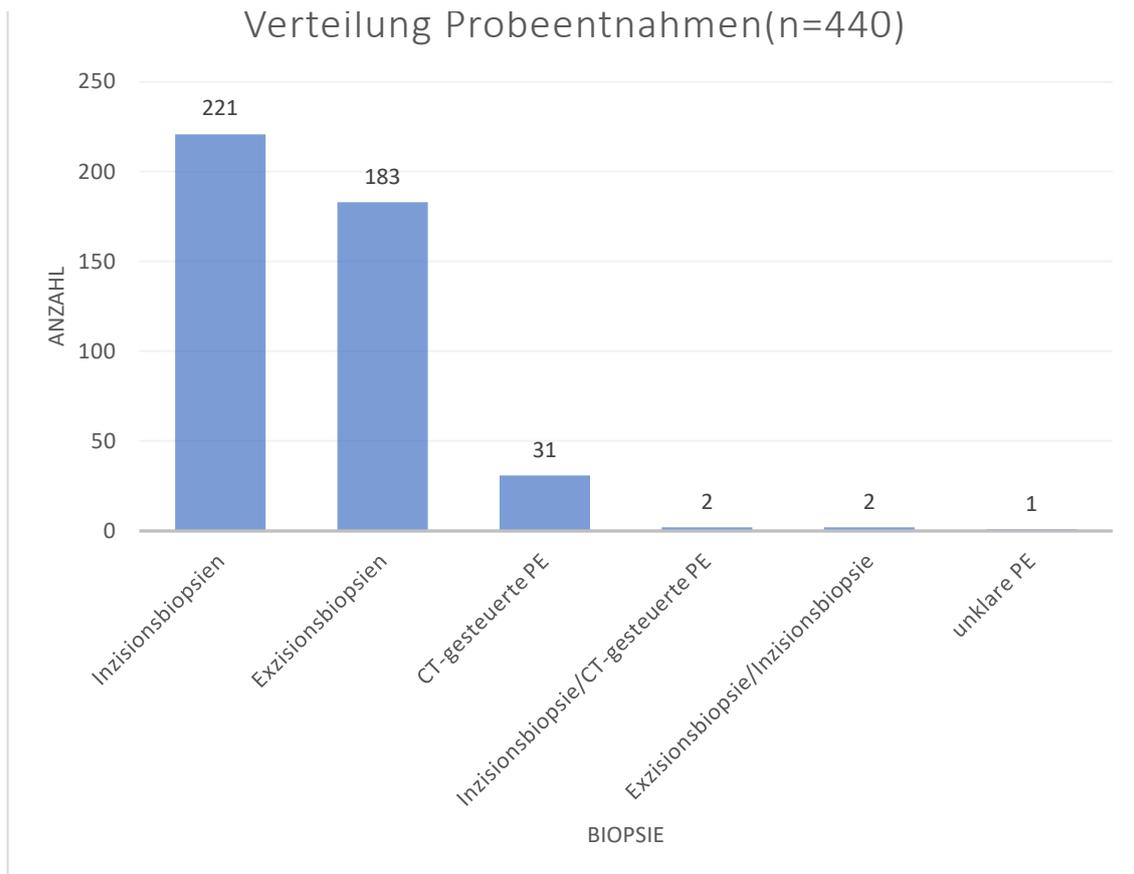


Abbildung 23: Probeentnahmen

Insgesamt wurden 27,5% (n=212) der Tumorpatienten außerhalb der Orthopädischen Klinik König-Ludwig Haus voroperiert. Bei 67% (n=142) der voroperierten Patienten lag ein Sarkom vor. Nur 3,8% (n=8) entfielen bei den voroperierten Tumoren auf die ossären Metastasen. 72,1% (n=556) der Patienten wurden nichtauswärtig voroperiert. Bei 3 Patienten konnten keine Daten bezüglich der Voroperationen gewonnen werden.

336 Patienten wurden im Sinne einer Probeentnahme und zusätzlicher Resektion behandelt. Bei 231 (55,8%) Patienten mit malignen Tumoren wurde eine Probeentnahme durchgeführt und bei 154 (37,2%) eine Probeentnahme mit anschließender Resektion.

195 (66,6%) Patienten mit gutartiger Raumforderung erhielten eine Probeentnahme und 138 (47,1%) Patienten eine Probeentnahme mit anschließender Resektion. Bei den unklaren Tumoren erhielten 11 (17,7%) Patienten eine Probeentnahme und 3 (4,8%) Patienten eine Probeentnahme und zusätzliche Resektion. 96 (42,7%) der Sarkompatienten und 63 (56,3%) Patienten mit ossären Metastasen wurden operiert und erhielten eine Probeentnahme. 81 (36%) Sarkompatienten und 38 (33,9%) Patienten mit ossärer Metastase wurden durch eine Probeentnahme und zusätzliche Resektion behandelt.

4.4 Klinik

Bei 697 (90,4%) Tumorpatienten konnte mit Hilfe der Dokumente eine Analyse der angegebenen Beschwerden erfolgen. Bei 404 (58%) der 697 Tumorpatienten mit vorhandener Anamnese lag eine Schmerzsymptomatik vor. Bei 126 (16,3%) Patienten wurde die Schmerzsymptomatik genauer erfasst. 62,7% (n=79) der Patienten gaben belastungsabhängige Schmerzen an. 22,2% (n=28) gaben belastungsunabhängige und 15,1% (n=19) Nachtschmerzen an.

SCHMERZSYMPTOMATIK TUMORPATIENTEN (N=126)

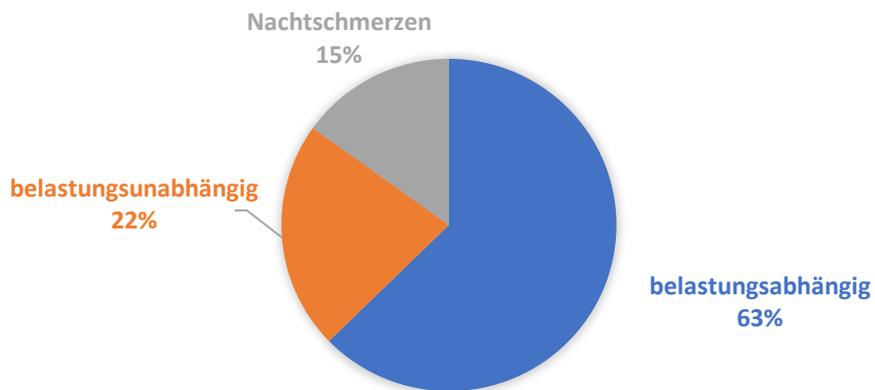


Abbildung 24: Schmerzsymptomatik Tumorpatienten

Das zweithäufigste Symptom nach den Schmerzen stellte die Schwellung bzw. die Raumforderung dar. 24,8% (n=173) der Tumorpatienten mit vorhandener Anamnese gaben eine solche Symptomatik an. Die gefundenen Symptome werden in der untenstehenden Tabelle dargestellt.

Symptom	Anzahl	Prozent
Schmerzen	404	58
Schwellung/Raumforderung	173	25
Bewegungseinschränkungen	16	2
Parästhesien	15	2
Pathologische Fraktur	14	2
Gewichtsverlust	6	1
Überwärmung	3	0,4
Nachtschweiß	2	0,3
Fieber	0	0

Abbildung 25: Symptome nach Häufigkeit

4.5 Tumorgröße und Tumorlokalisation

Bei 54% (n=416) der Patienten konnte den vorliegenden Dokumenten kein Hinweis auf die Größe des Tumors entnommen werden. Somit konnte bei 46% (n=355) der Tumorpatienten die Größe erfasst werden. 55,5% (n=197) der Tumoren waren größer als 5cm und 44,5% (n=158) waren kleiner als 5cm.

59,9% (n=118) der Tumoren, die einen Durchmesser >5cm hatten, waren maligne. 36% (n=71) der Tumoren >5cm wurden durch den Pathologen als benigne eingestuft. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorgröße >5cm und Malignität nachgewiesen werden ($p < 0.001$).

Bei 67,7% (n=107) der Tumoren kleiner 5cm konnte Benignität und bei 22,2% (n=35) Malignität nachgewiesen werden.

85,9% (n=61) der Sarkome mit vorhandener Größenangabe waren größer als 5cm und 14,1% (n=10) kleiner als 5cm. Bei den ossären Metastasen waren 56,8% (n=21) größer und 43,2% (n=16) kleiner als 5cm.

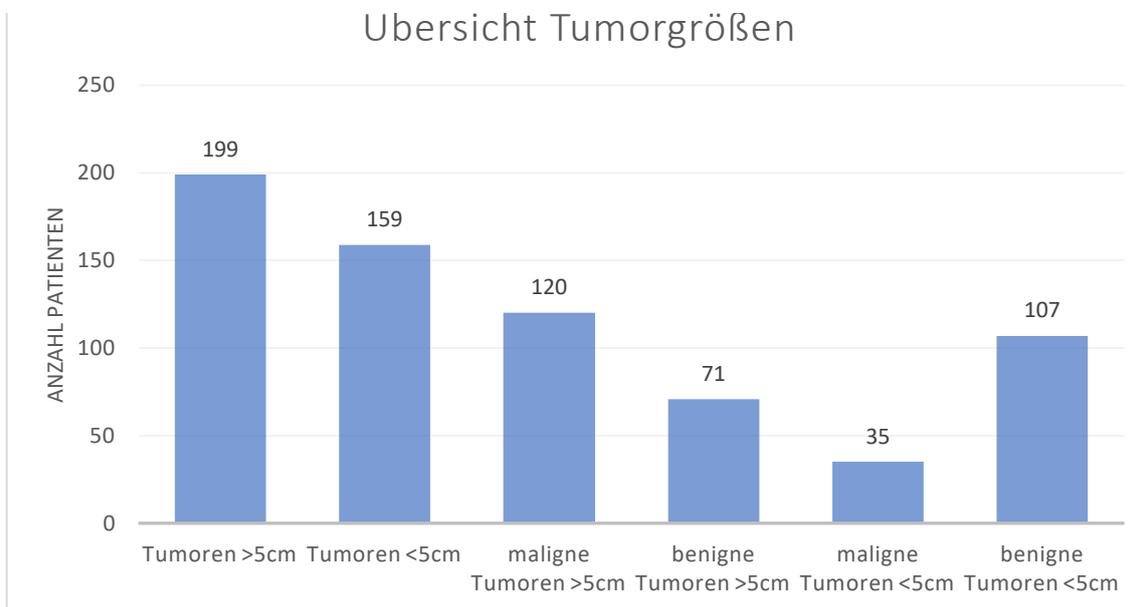


Abbildung 26: Übersicht Tumorgrößen

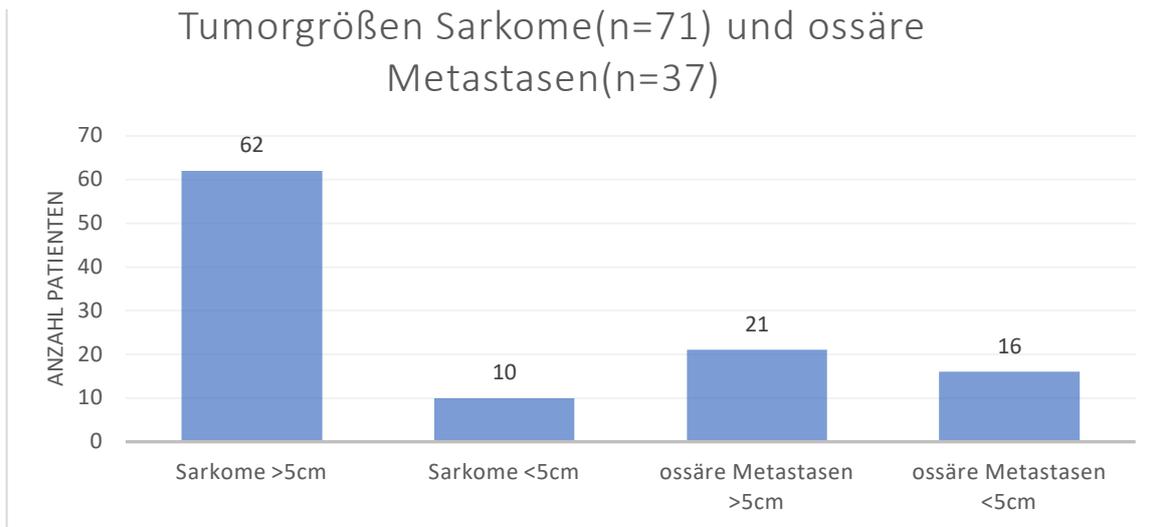


Abbildung 27: Tumorgrößen Sarkome und ossäre Metastasen

Tumormanifestationen im Bereich der unteren Extremität machten 37,8% (n=348) aller Manifestationen und 40,4% (n=348) der Manifestationen am Bewegungsapparats aus. 22,7% (n=209) der gesamten Tumormanifestationen und somit 24,2% (n=209) der Manifestationen des Bewegungsapparates konnten dem Körperstamm zugeordnet werden. Mit 13,4% (n=123) (gesamt) und 14,3% (n=123) (Bewegungsapparat) stellte die oberen Extremität die am dritthäufigsten betroffene Körperregion dieses Patientenkollektivs dar. Die nachfolgende Grafik zeigt die prozentualen Verhältnismäßigkeiten der betroffenen Körperregionen des Bewegungsapparates auf.

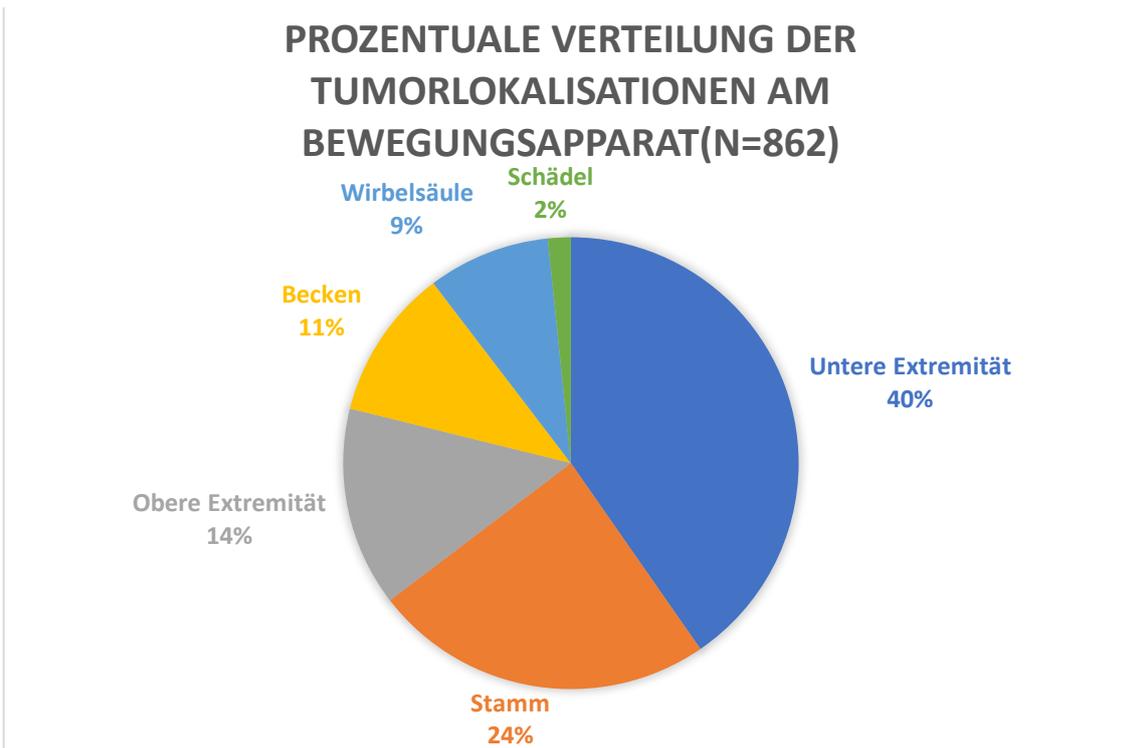


Abbildung 28: Tumorlokalisationen am Bewegungsapparat

Tumormanifestationen, die nicht den Bewegungsapparat betrafen, machten innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs einen Anteil von 6% (n=56) aus.

Einen Überblick über die betroffenen Organe und Lokalisationen gibt Abbildung 29.

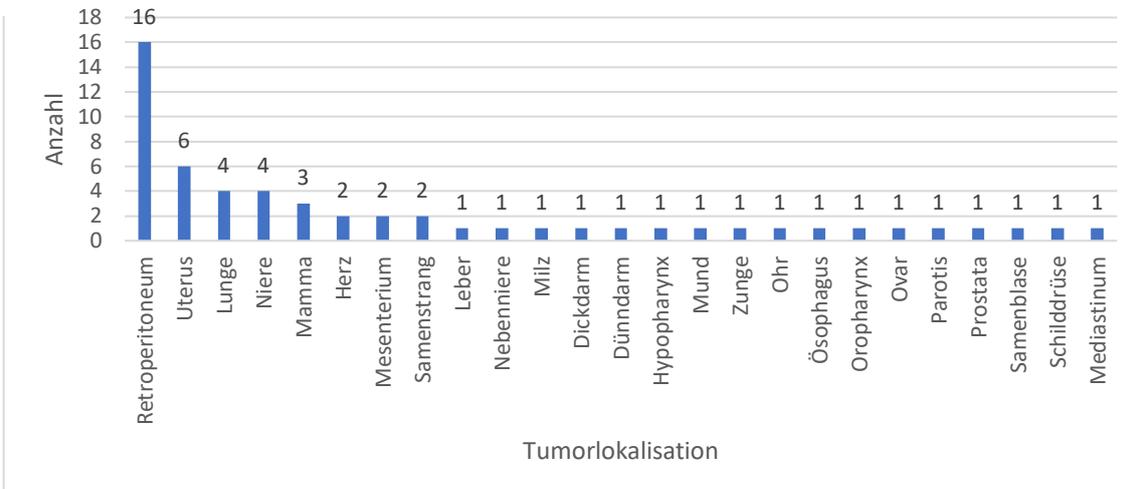


Abbildung 29: übrige Tumorlokalisationen nach Häufigkeit

4.6 Resektionsstatus und Dignität

Bei 58,9% (n=136) der in domo operierten malignen Tumoren war den Dokumenten ein Resektionsstatus zu entnehmen. 75% (n=102) dieser Tumoren wurden R0 reseziert. 15,4% (n=21) der Tumoren wurden mit R1 und 3,7% (n=5) mit R2 reseziert. Bei 6,6% (n=9) der Patienten verblieb der Resektionsstatus unklar und wurde mit RX angegeben.

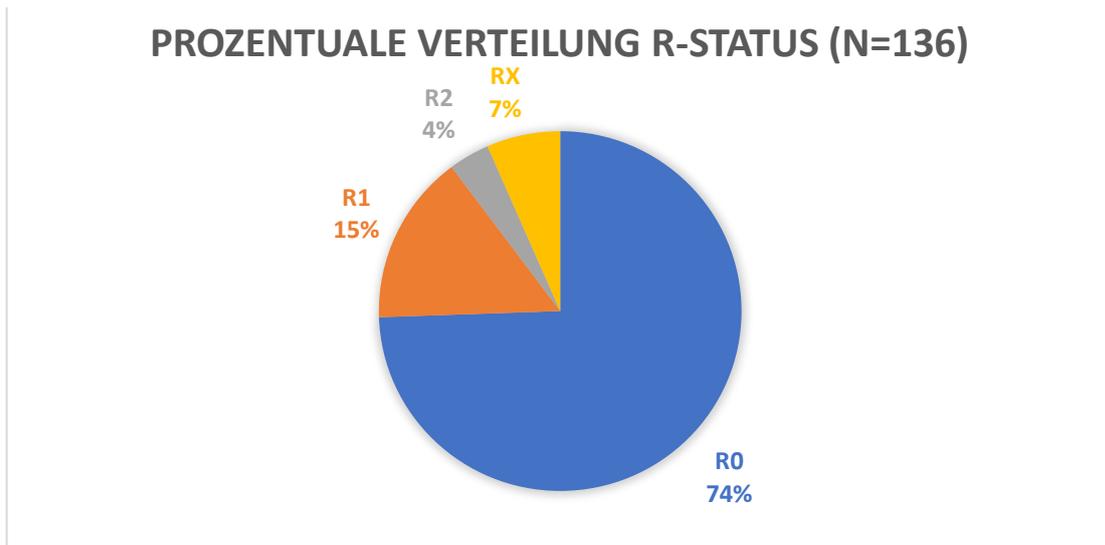


Abbildung 30: R-Status gesamt

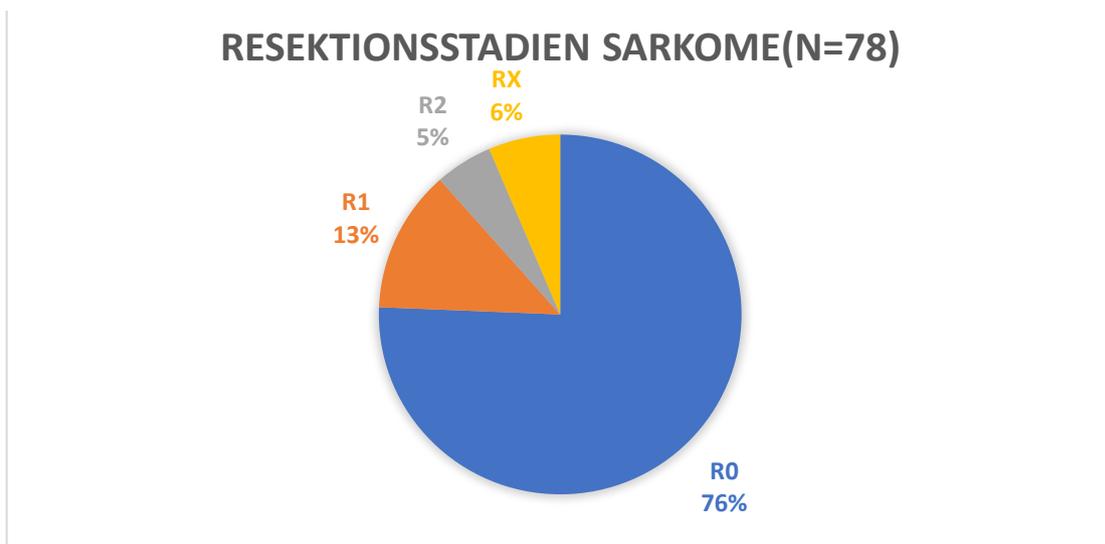


Abbildung 31: R-Status Sarkome

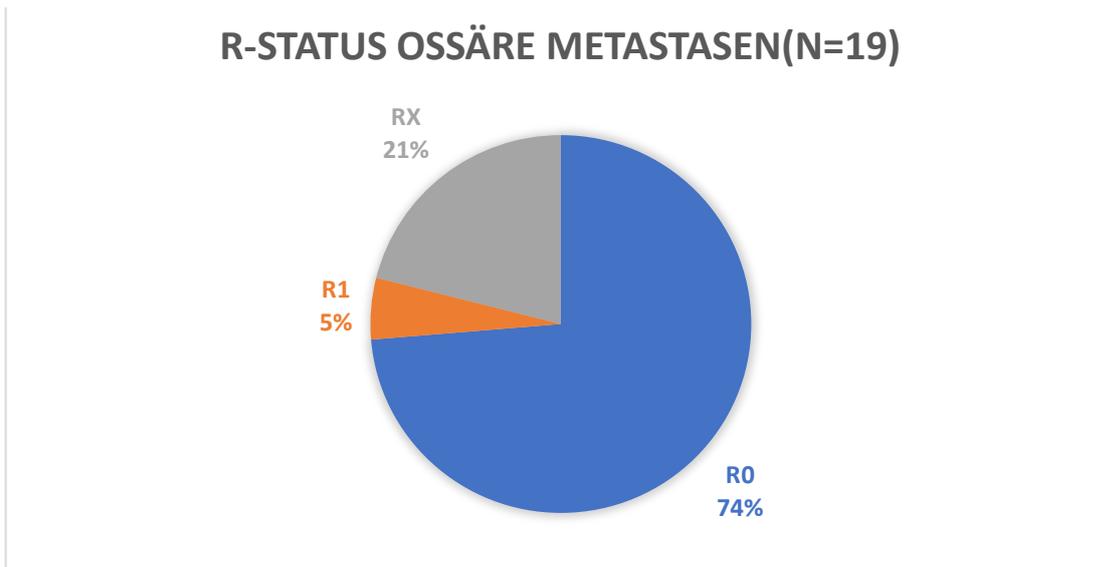


Abbildung 32: R-Status ossäre Metastasen

4.7 Grading und Staging

Bei 212 (27,5%) Patienten konnte ein Grading des Tumors festgestellt werden. Hierbei entfielen 18,4% (n=39) auf G1. Die Mehrzahl wurden mit G2 (27,8%; n=59) und G3 (49,1%; n=104) angegeben. 76,9% der Tumoren wurden als G2 bzw. G3 eingestuft.

1,4% (n=3) der Tumoren wurden mit G4 angegeben, während 1 (0,5%) Tumor mit GX klassifiziert wurde.

77% (n=127) der Sarkome wurden als G2(25%) und G3 (52%) klassifiziert. Bei den ossären Metastasen waren es 91% (n=29).

Nachstehend soll sowohl die Verteilung der Angaben bezüglich des Grading und der TNM-Klassifikationen des gesamten Patientenkollektivs, als auch der Gruppen der Sarkome und ossären Metastasen graphisch dargestellt werden.

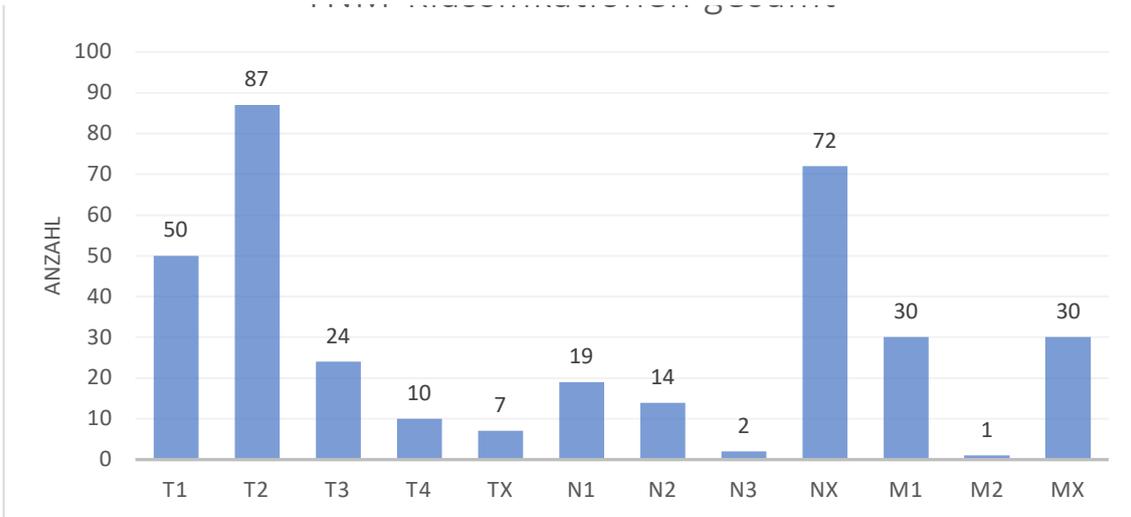


Abbildung 33: TNM-Klassifikationen gesamt

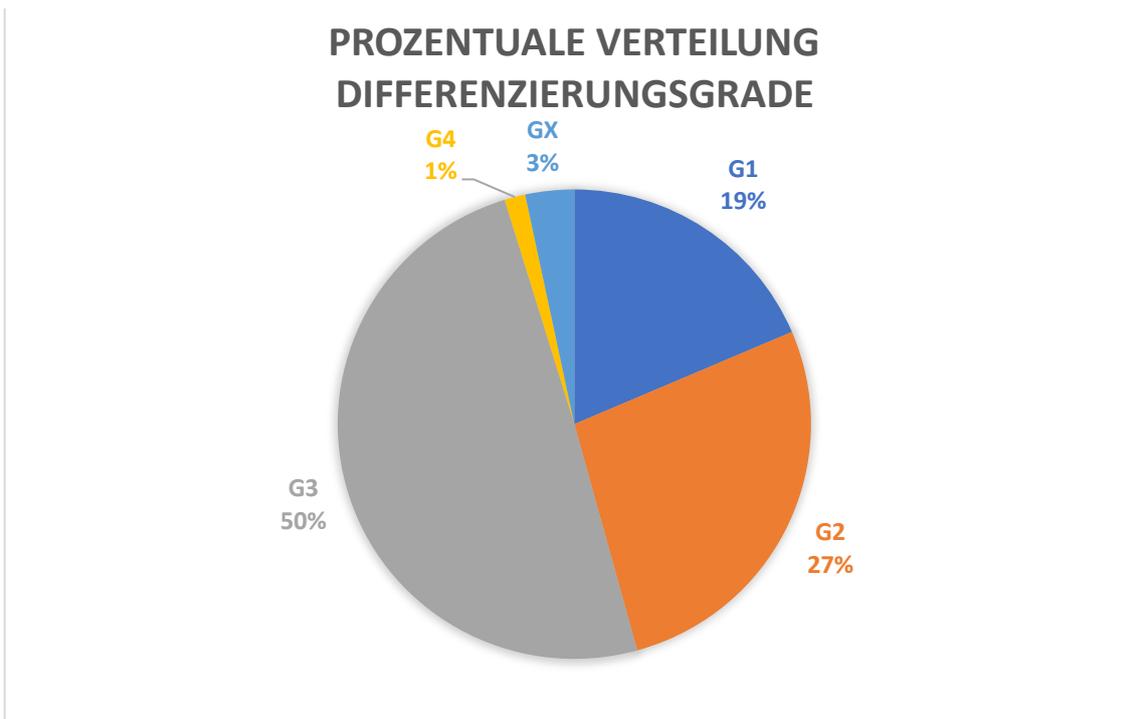


Abbildung 34: Verteilung Differenzierungsgrade gesamt

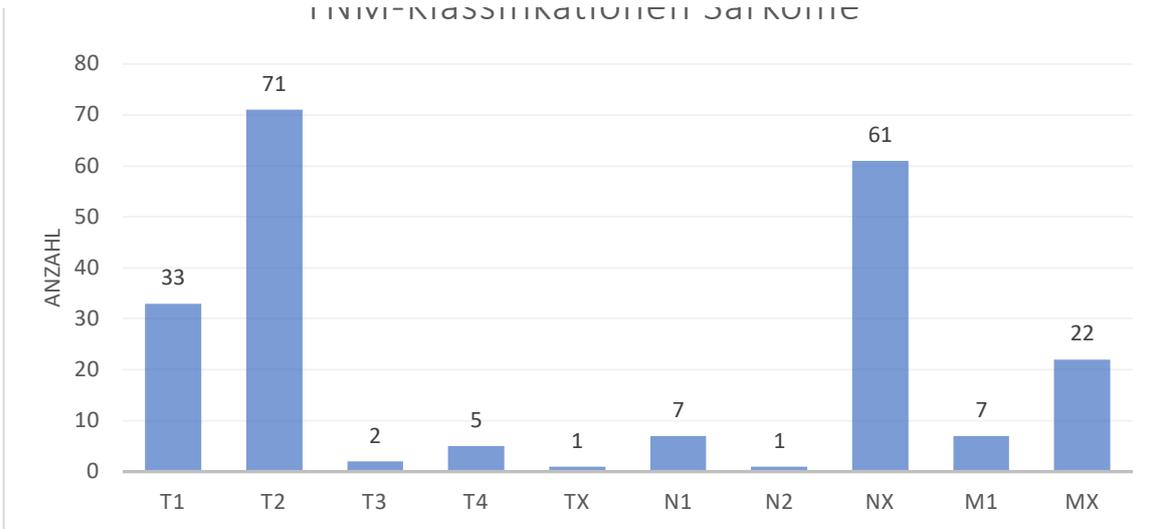


Abbildung 35: TNM-Klassifikationen Sarkome

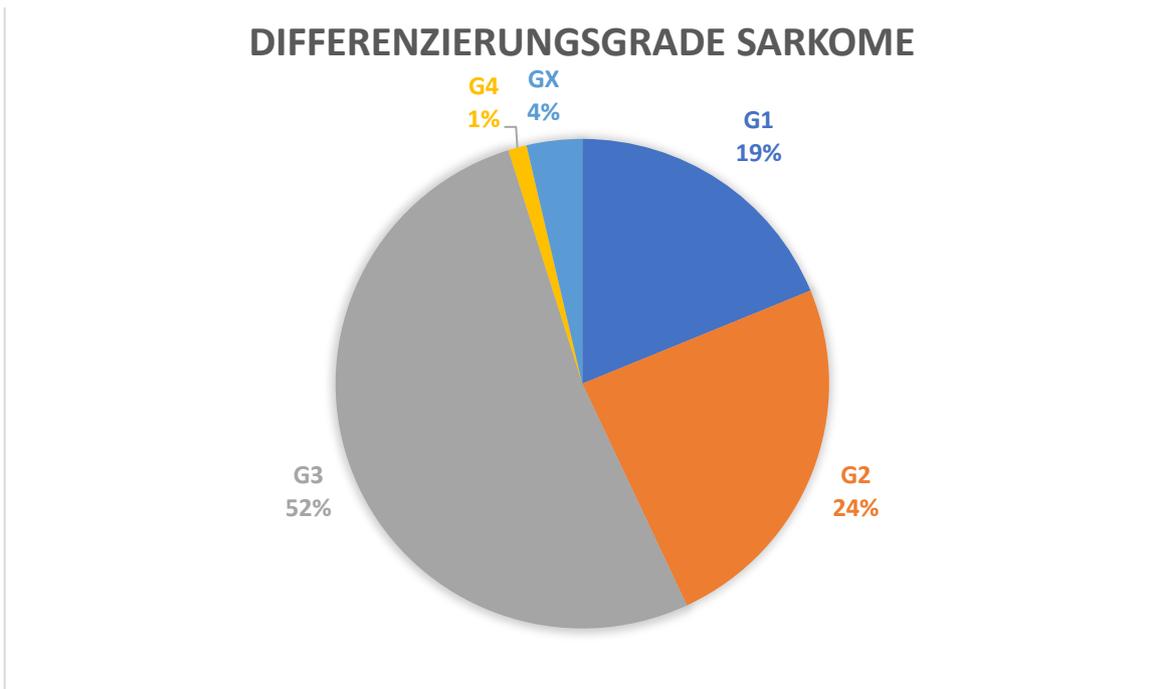


Abbildung 36: Differenzierungsgrade Sarkome

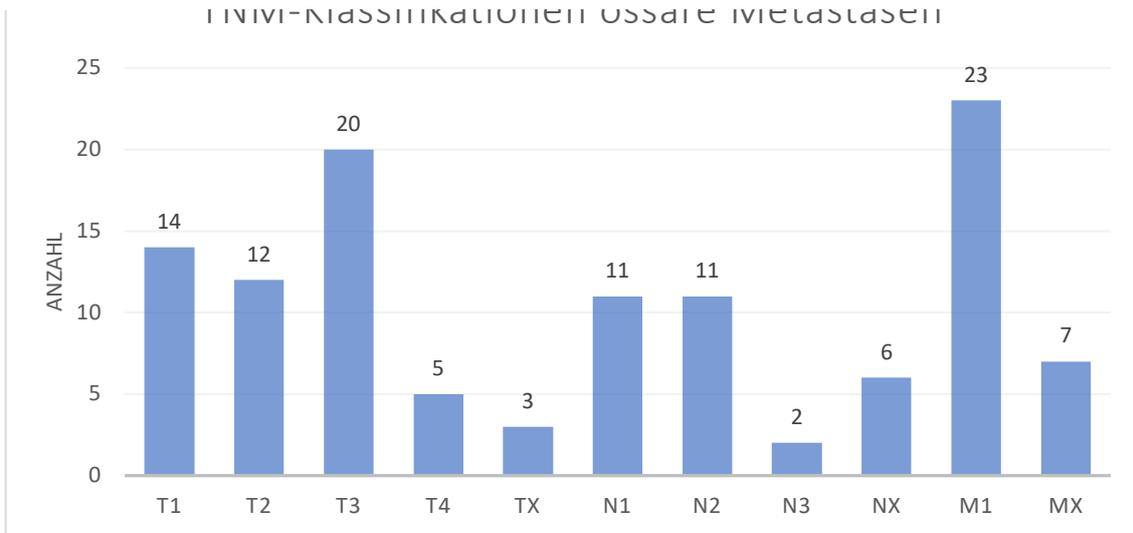


Abbildung 37: TNM-Klassifikationen ossäre Metastasen

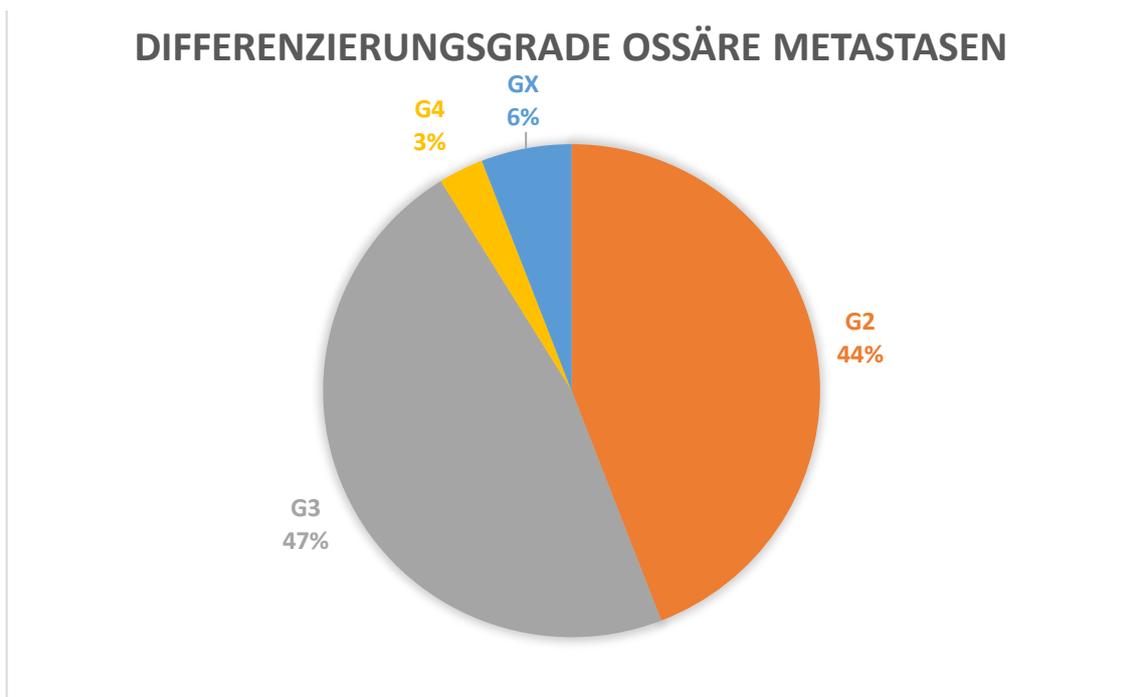


Abbildung 38: Differenzierungsgrade ossäre Metastasen

4.8 Rezidive

4,3% (n=33) der Patienten erlitten im Krankheitsverlauf ein Rezidiv ihrer Erkrankung. In 75,8% (n=25) der Fälle waren die rezidivierenden Erkrankungen maligne Erkrankungen,

während 24,2% (n=8) der Rezidive bei benignen Tumorerkrankungen festgestellt werden konnten. Mit 36,4% (n=12) entfiel ein Großteil der Rezidive auf die Sarkome, während 12,1% (n=4) der Rezidive durch ossäre Metastasen bedingt waren.

4.9 Metastasen und Zweittumoren

Es konnte in 180 Fällen eine metastasierte Erkrankung nachgewiesen werden. Dies entspricht einem Anteil von 23,3% aller Tumorerkrankungen. Hierbei entfielen 62,2% (n=112) auf ossäre Metastasen bei Karzinomen und 30,56% (n=55) auf Metastasen von Sarkomen.

Bei 11,4% (n=771) der Patienten konnte mit Hilfe der vorliegenden Dokumente ein Zweittumor nachgewiesen werden. 37,5% (n=33) der Patienten, bei welchen ein Zweittumor vorlag, waren an einem Sarkom erkrankt, somit lag bei 14,7% (n=33) der in diesem Zeitraum betreuten Sarkompatienten ein Zweittumor vor.

In 19,3% (n=17) der Fälle wurden Zweittumoren bei Patienten mit ossären Metastasen festgestellt. Hierbei betrug der Anteil der Patienten mit ossären Metastasen und einem oder mehreren Zweittumoren 15,2% (n=112).

4.10 Chemotherapie und Radiatio

Im Rahmen dieser Analyse wurden 203 Bestrahlungen, 162 adjuvante Chemotherapien und 17 neoadjuvante Chemotherapien durchgeführt.

Insgesamt wurden 203 strahlentherapeutische Behandlungen durchgeführt. 96,6% (n=196) der Bestrahlungen betrafen bösartige Raumforderungen, während nur 7 (3,4%) benigne Raumforderungen bestrahlt wurden. Ein ähnliches Verhältnis ist bei den adjuvanten Chemotherapien abzulesen. Hier wurden 98,7% (n=157) der Behandlungen bei malignen und 1,3% bei benignen Tumoren durchgeführt. Alle 17 (100%) neoadjuvanten Chemotherapien wurden bei der Behandlung von malignen Tumoren angewendet.

Bezogen auf die zwei großen malignen Gruppen des Tumorboards konnten folgende Zahlen erhoben werden. Bei insgesamt 99 (44%) Sarkompatienten wurde eine Radiatio und bei 73 (32,4%) eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt. 5,8% (n=225) der Patienten mit einem Sarkom wurden mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt.

Es wurden 51,8% (n=112) der Patienten mit ossären Metastasen durch eine Bestrahlung, 41,1% durch adjuvante Chemotherapie und 1,8% durch neoadjuvante Chemotherapie behandelt.

4.11 Therapiekombinationen

Die folgenden Grafiken sollen die Verhältnismäßigkeiten der Therapiekombinationen veranschaulichen, welche an diesem Patientenkollektiv Anwendung fanden. Die Therapiekombinationen wurden im Hinblick auf das biologische Verhalten und die beiden Gruppen der Sarkome und Skelettmetastasen analysiert.

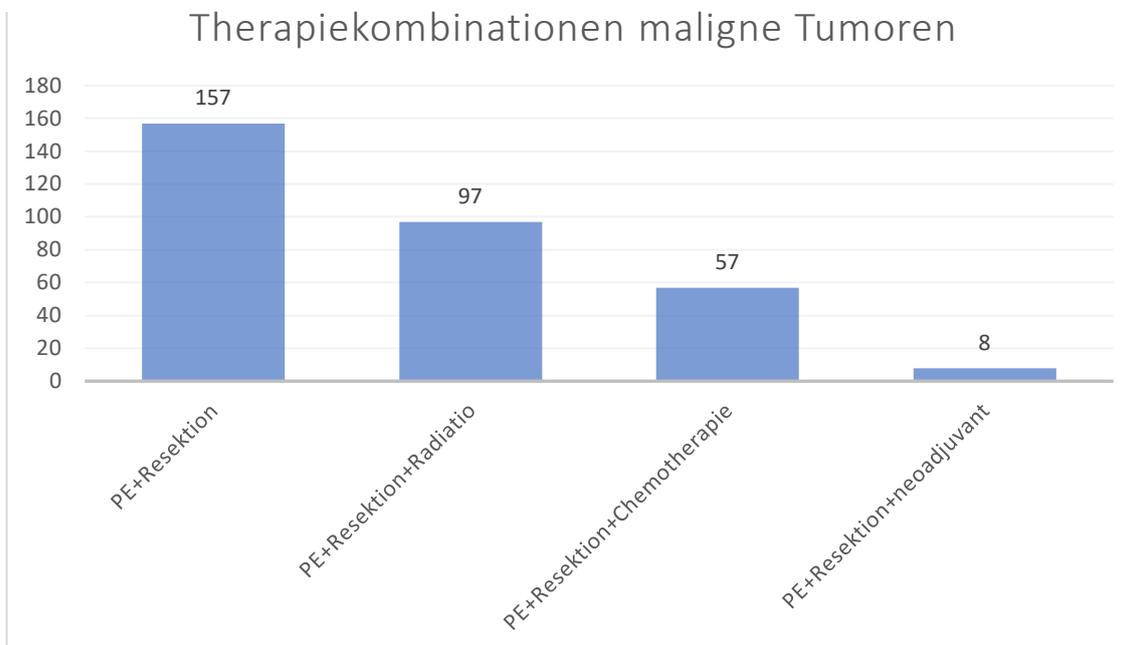


Abbildung 39: Therapiekombinationen maligne Tumoren

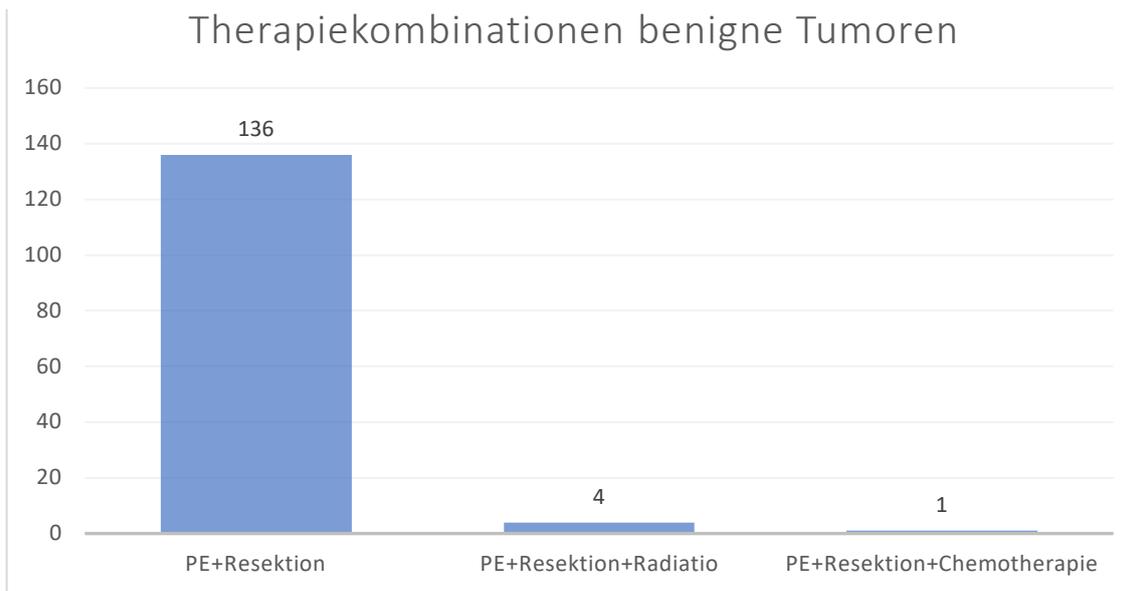


Abbildung 40: Therapiekombinationen benigne Tumoren

4.12 Liposarkome

4.12.1 Epidemiologie

4.12.1.1 Häufigkeit der Tumoren pro Jahr (09/2009-12/2014)

Im genannten Zeitraum von September 2012 bis Dezember 2014 konnten 32 Patienten mit Liposarkom erfasst werden, welche in der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus operativ versorgt wurden. Die Anzahl der pro Jahr operativ behandelten Liposarkompatienten schwankte hierbei zwischen 4 und 10.

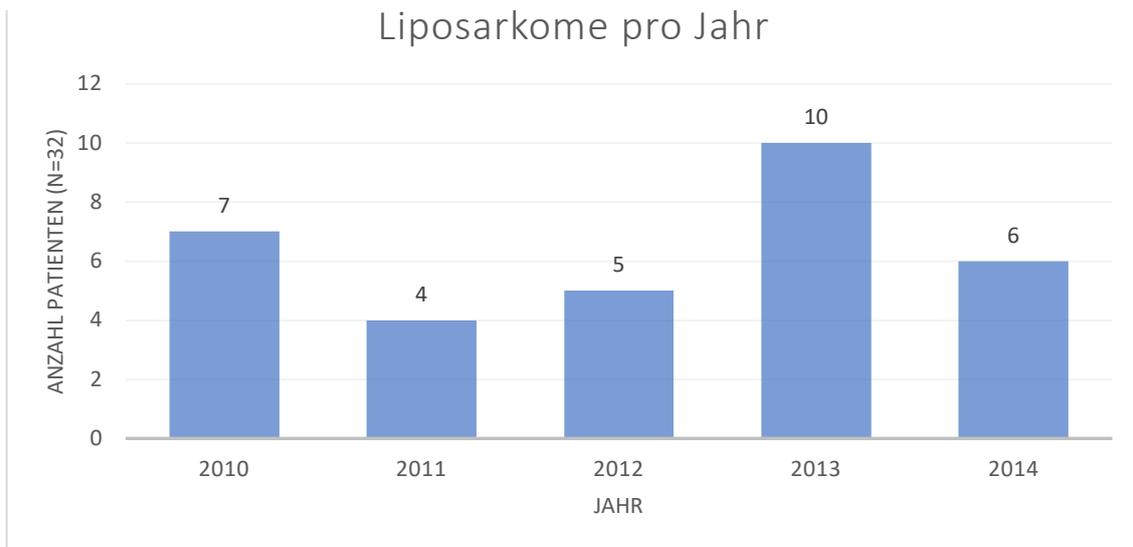


Abbildung 41: Liposarkome pro Jahr

4.12.1.2 Geschlechtsverteilung

Das männliche Geschlecht war innerhalb dieses Patientenkollektivs häufiger betroffen als das weibliche Geschlecht. 20 (62,5%) Patienten waren männlich, 12 (37,5%) Patienten weiblich. Verglichen mit dem Gesamtkollektiv konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechtsverteilung festgestellt werden ($p=0.231$).

4.12.1.3 Altersverteilung

Innerhalb dieses Patientenkollektivs war der jüngste Patient 29 Jahre alt, während der älteste 86 Jahre alt war. Der Durchschnitt des Erkrankungsalters betrug 62 Jahre im Mittel. Der Median wurde mit 62,5 Jahren errechnet. Die am häufigsten betroffene Gruppe war mit 7 von 32 Patienten die der 60-69 Jährigen (21,9%). Mit jeweils 6 von 32 Patienten (18,8%) waren die Gruppen 50-59, 70-79 und 80-89 die zweithäufigsten Altersgruppen. 78,1% ($n=25$) der Patienten waren zum Zeitpunkt der abschließenden Diagnose älter als 50 Jahre. Die Patienten mit Liposarkom waren, verglichen mit dem Gesamtkollektiv der Tumordatenbank, signifikant älter ($p=0.019$).

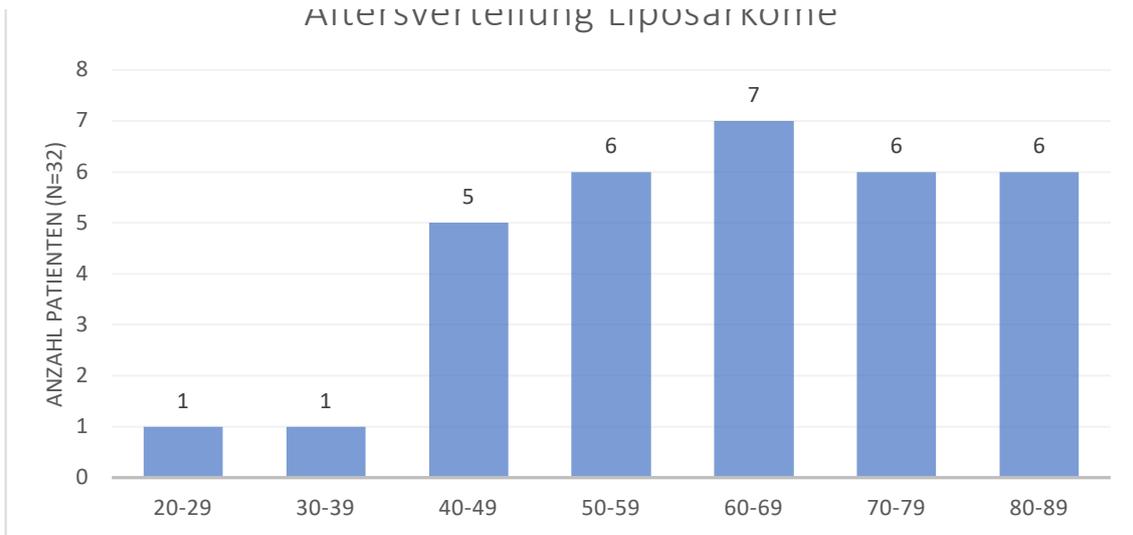


Abbildung 42: Altersverteilung Liposarkome

4.12.1.4 Body-Mass-Index

Die ermittelten BMIs dieser Patientengruppe reichten von 22,5 bis 44,06. Der Mittelwert lag bei 29,55. Mit einer Anzahl von 5 waren 15,63% der in domo operierten Liposarkompatienten als normalgewichtig einzustufen. 37,5% (n=12) der Patienten waren als präadipös einzustufen. 31,3% (n=10) der Patienten entfielen auf die Kategorie Adipositas Grad 1. Ein (3,1%) weiterer Patient konnte der Kategorie Adipositas Grad 2 zugeordnet werden und zwei (6,3%) Patienten entfielen auf die Kategorie Adipositas Grad 3. Bei zwei (6,3%) Patienten konnte keine Auswertung bezüglich des Body-Mass-Index erfolgen. Verglichen mit dem Kollektiv der Tumordatenbank hatten Patienten mit Liposarkom einen signifikant höheren BMI ($p=0.011$).

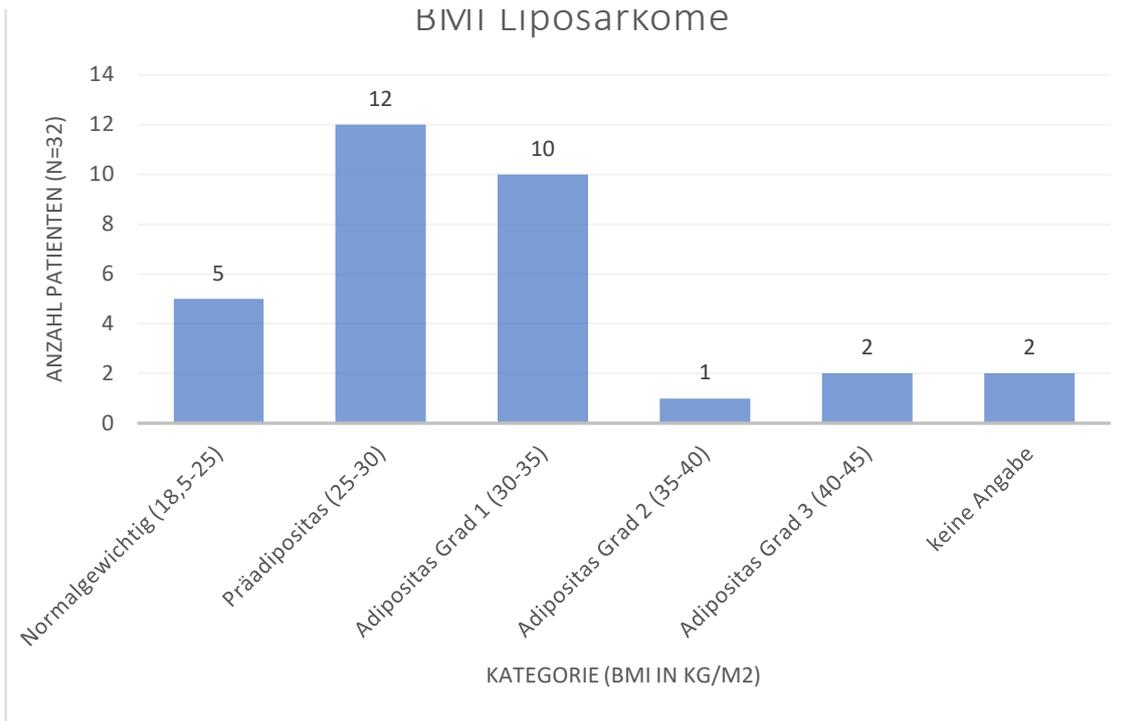


Abbildung 42: BMI Liposarkome

4.12.1.5 Lokalisation

Die meisten Liposarkome befanden sich im Bereich der unteren Extremität (84,4%; n=27). 71,9% (n=23) der Liposarkome traten im Weichgewebe des Oberschenkels und 6,25% (n=2) im Weichgewebe des Unterschenkels auf. Zwei weitere Liposarkome (6,25%) befanden sich im Bereich des Kniegelenks.

4 Liposarkome befanden sich gluteal (12,5%) und ein (3,1%) weiterer Tumor betraf das Weichgewebe im Bereich des Beckenkamms (Abbildung 44).

50% (n=16) der Liposarkome betrafen die rechte Seite und 50% (n=16) betrafen die linke Körperhälfte.

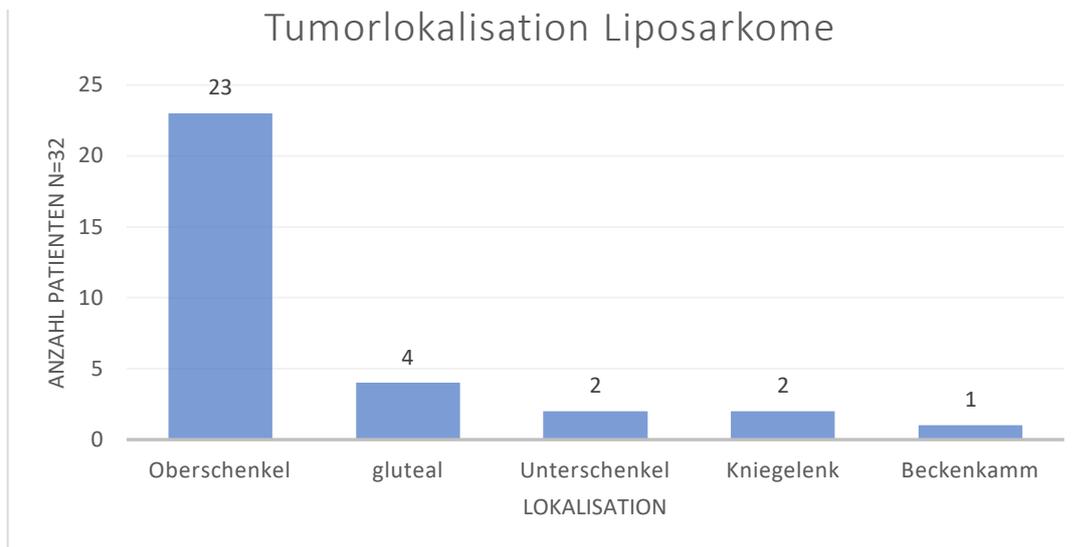


Abbildung 44: Tumorlokalisation Liposarkome

4.12.1.6 Tumorgröße

Bei 6 Patienten (18,75%) konnte den Dokumenten keine Tumorgröße entnommen werden. Die Größe der Liposarkome reichte von 4 cm bis zu 22 cm im Durchmesser. 3,8% (n=1) der Liposarkome hatten einen Durchmesser, welcher kleiner als 5 cm war. Bei den Liposarkomen mit vorhandener Größenangabe waren 96,2% (n=26) größer als 5 cm. Ferner konnten 16 Tumoren (61,5%) gefunden werden, welche eine Größe von mehr als 10 cm betragen und 6 Tumoren (23,1%), die größer als 15 cm waren.

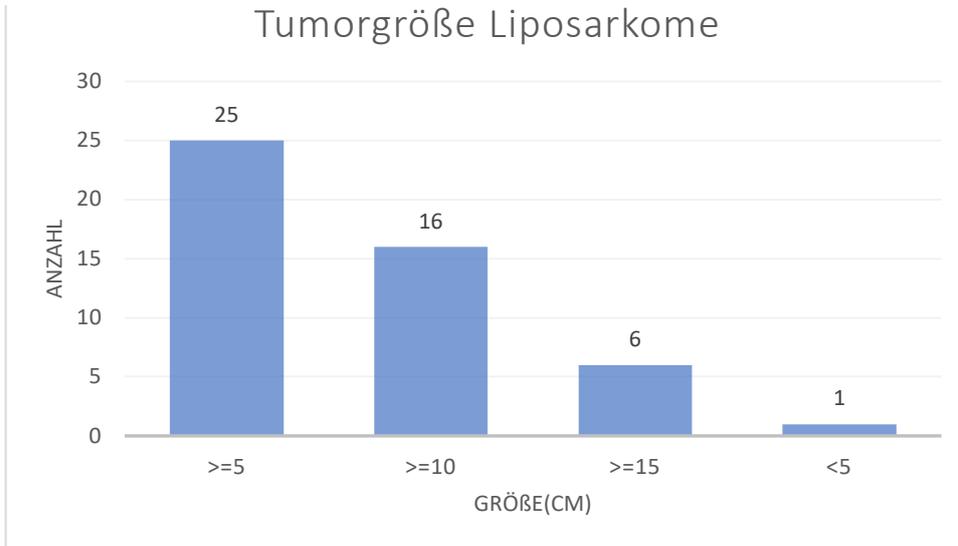


Abbildung 45: Tumorgrößen Liposarkome

4.12.2 Histopathologische Klassifikation

Aus Abbildung 46 wird ersichtlich, dass die häufigste histologische Diagnose innerhalb der Liposarkome mit 40,1% (n=13) das Liposarkom ohne weitere Klassifikation durch den Pathologen war. Mit 25% (n=8) stellt das myxoide Liposarkom vor dem atypischen lipomatösem Tumor (18,6%; n=6) den zweithäufigsten Subtyp dar.

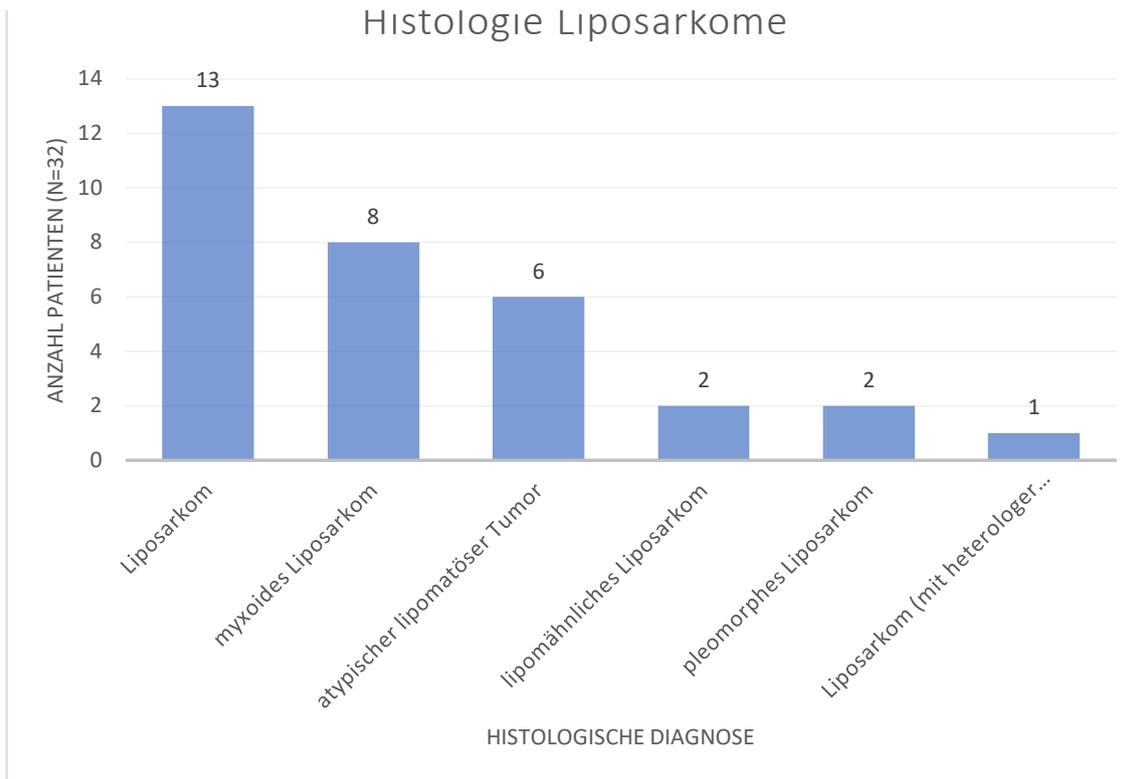


Abbildung 46: Histologie Liposarkome

4.12.3 Klinik

26 der Patienten gaben eine Schwellung bzw. Raumforderung an (81,25%). 8 Patienten (25%) klagten über Schmerzen, wobei 2 Patienten (6,25%) über belastungsabhängige Schmerzen und 1 Patient (3,1%) über Nachtschmerzen klagte.

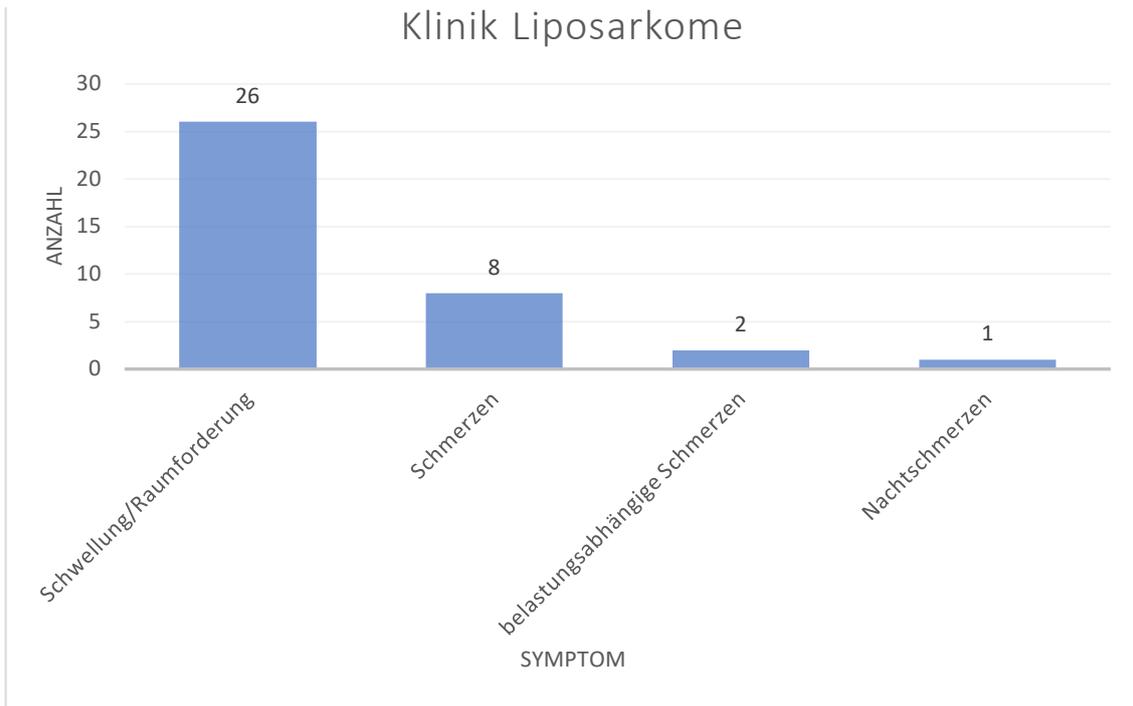


Abbildung 47: Klinik Liposarkome

4.12.4 Grading

13 (40,6%) Patienten mit Liposarkom wurden durch den Pathologen als G1 eingestuft. Jeweils 7 Patienten (21,9%) wurden mit G2 und G3 angegeben. Bei einem weiteren Liposarkom blieb der genaue Differenzierungsgrad unklar (3,1%).

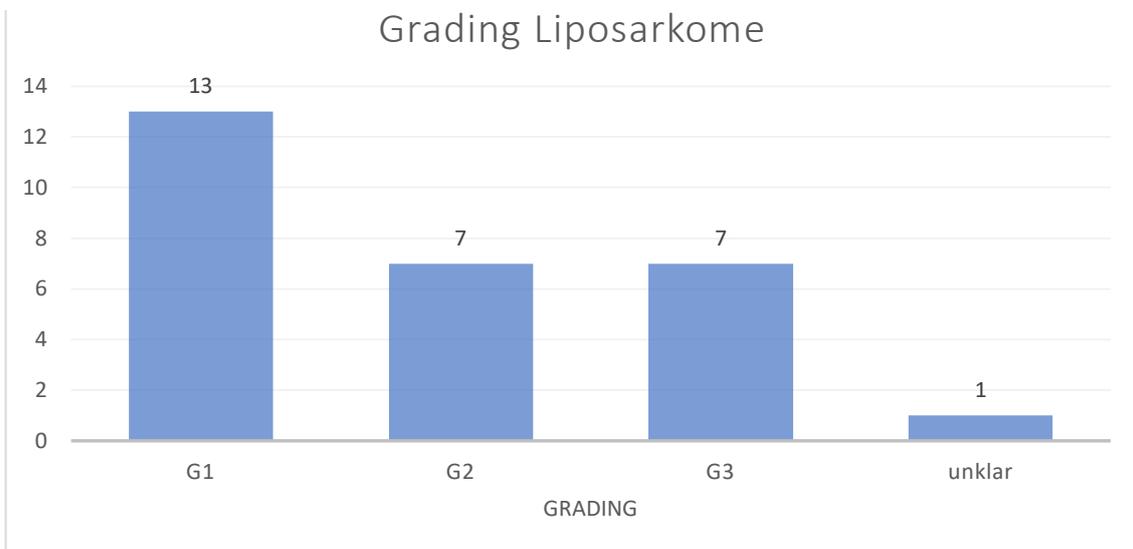


Abbildung 48: Differenzierungsgrade Liposarkome

4.12.5 Probeexzisionen

Bei allen 32 Patienten wurde Gewebe zur histologischen Diagnostik für die Pathologie gewonnen. Die am häufigsten durchgeführte Technik war die offene Inzisionsbiopsie mit einer Anzahl von 20 (62,5%). Bei 12 Patienten (37,5%) wurde eine Exzisionsbiopsie durchgeführt.

4.12.6 Therapie

4.12.6.1 Operation

Bei 19 Patienten (59,4%) wurde sowohl eine Inzisionsbiopsie, als auch eine darauf folgende Tumorresektion durchgeführt. Bei 12 Patienten (37,5%) wurden die Schritte der Biopsie und der Resektion im Sinne einer Exzisionsbiopsie vereint. Im Mittelwert war der zeitliche Abstand zwischen Probeexzision und Resektion 26 Tage.

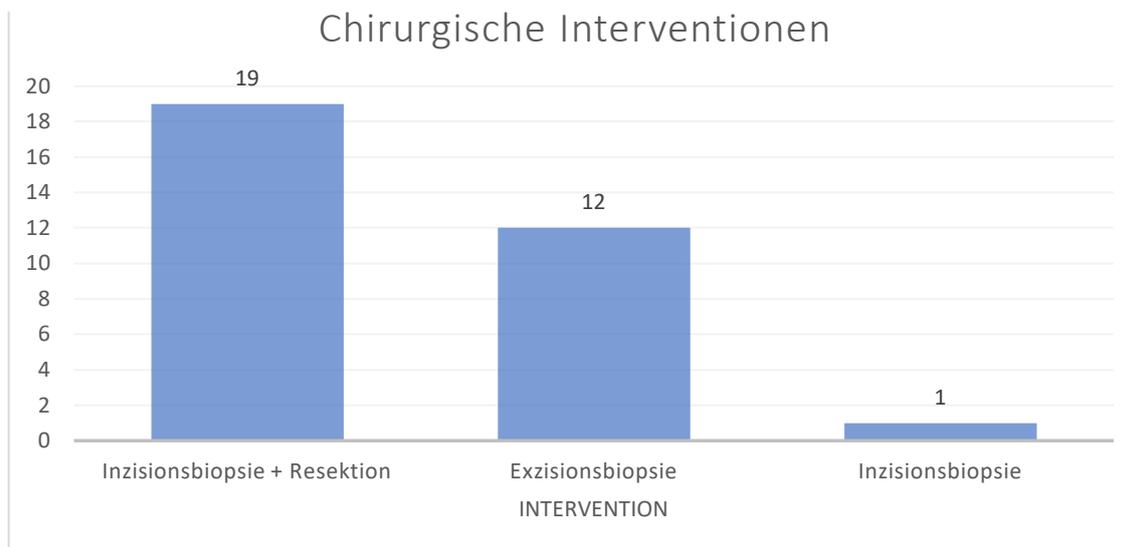


Abbildung 49: chirurgische Interventionen Liposarkome

Bei 28 Patienten (87,5%) beinhaltete die Operation eine Resektion des Liposarkoms. 4 Patienten (12,5%) wurden durch eine Nachresektion behandelt. Bei 4 Patienten (12,5%) war hierbei eine spezielle Gefäß-/Nervenpräparation erforderlich. Zwei Patienten (6,2%) wurden durch Resektion und Defektrekonstruktion mit MUTARS® Anbindungsschlauch und distales Femur versorgt. Bei einem Patient wurde im Anschluss an die Biopsie die Implantation einer zementierten Hüft-TEP durchgeführt (3,1%).

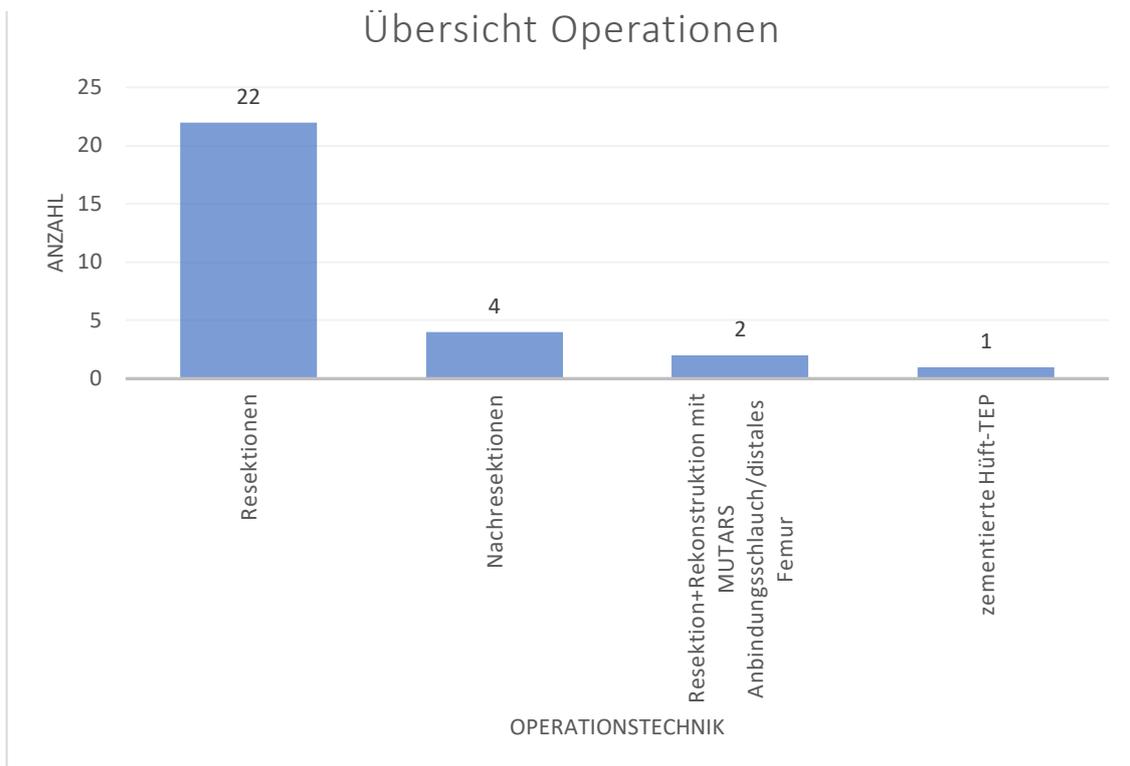


Abbildung 50: Operationen Liposarkome

4.12.6.2 Strahlentherapie

18 Patienten wurden durch eine adjuvante Bestrahlung behandelt (56,25%). Bei 12 (66,7%) Patienten konnte die jeweilige Gesamtdosis den Unterlagen entnommen werden, bei den übrigen 6 (33,3%) Patienten konnte keine Gesamtdosis erfasst werden. Die Strahlendosen betragen bei jeweils einem Patienten 50Gy, 60,5Gy, 63,4Gy (je 3,1%), bei 3 Patienten 60Gy (9,4%), sowie bei 6 Patienten 66Gy (18,8%).

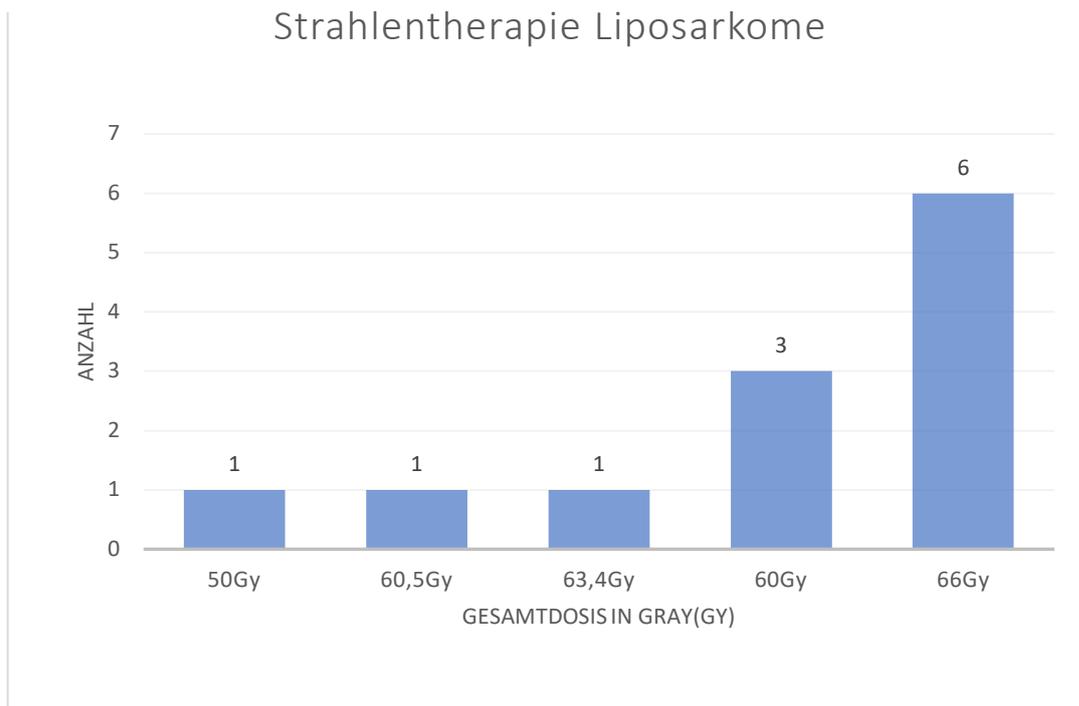


Abbildung 51: Strahlentherapie Liposarkome

4.12.6.3 Chemotherapie

Bei 5 Patienten wurde eine Chemotherapie durchgeführt (15,6%). Alle diese Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Zwei Patienten erhielten zusätzlich eine neoadjuvante Chemotherapie.

4.12.6.4 Resektionsstatus

Eine Angabe nach der R-Klassifikation war bei 28 der 32 Patienten vorhanden (87,5%). Bei 4 (12,5%) Patienten wurde keine Angabe zum Resektionsstatus durch die Pathologie abgegeben.

71,4% (n=20) der Patienten mit Liposarkom wurden R0 reseziert. Darüber hinaus wurden 3 Patienten (10,7%) R1 und 2 Patienten (7,1%) R2 reseziert. Bei drei Patienten (10,7%) blieb der Resektionsstatus unklar. 2 Patienten wurden auswärtig voroperiert und es wurde anschließend kein R0-Status erreicht. Der Anteil der nicht R0-resezierten

Patienten lag bei den voroperierten bei 20% und bei Patienten ohne Voroperation bei 18,75%.

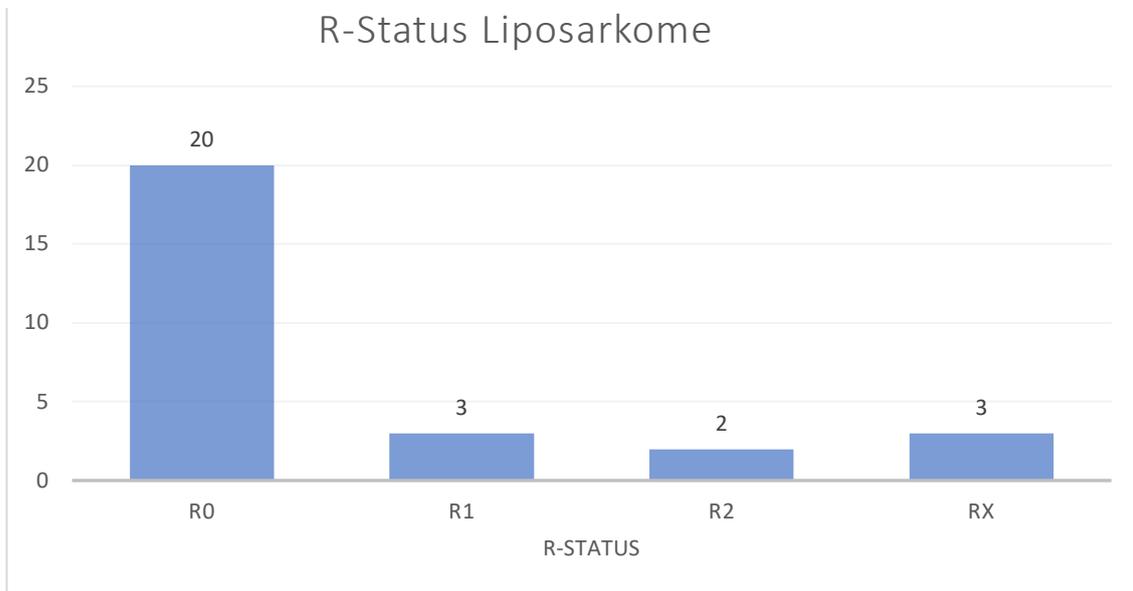


Abbildung 52: R-Status Liposarkome

68,2% (n=15) der Liposarkome, welche durch eine Resektion behandelt wurden, wurden R0 reseziert. Bei den Nachresektionen lag die R0-Rate bei 100% (n=4). Die R0-Rate der Resektion mit Rekonstruktion lag bei 50% (n=1).

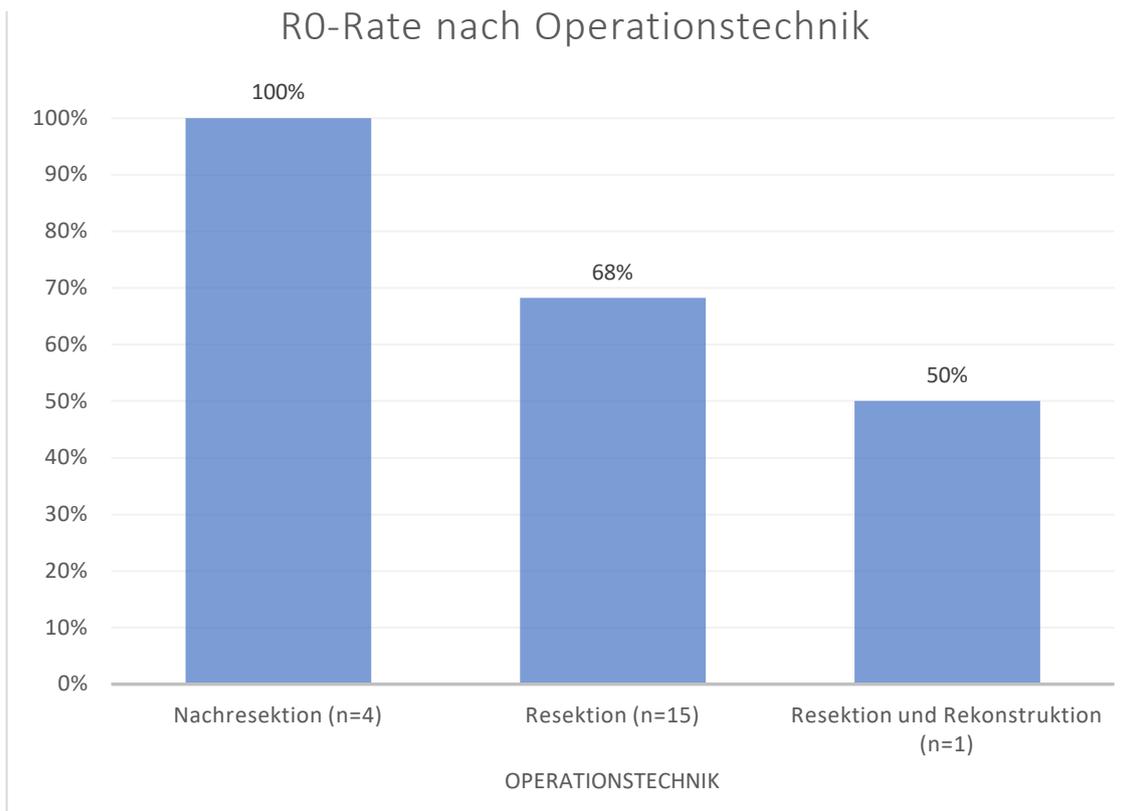


Abbildung 53: R0-Rate nach Operationstechnik

In Abhängigkeit zur Lokalisation wurden bei den Liposarkomen die in Abbildung 54 aufgeführten R0-Raten ermittelt. Die R0-Rate betrug 100% (n=1) am Beckenkamm, 75% (n=3) gluteal, 60,9% (n=14) am Oberschenkel, 50% (n=1) am Unterschenkel und 50% (n=1) im Bereich des Kniegelenks.

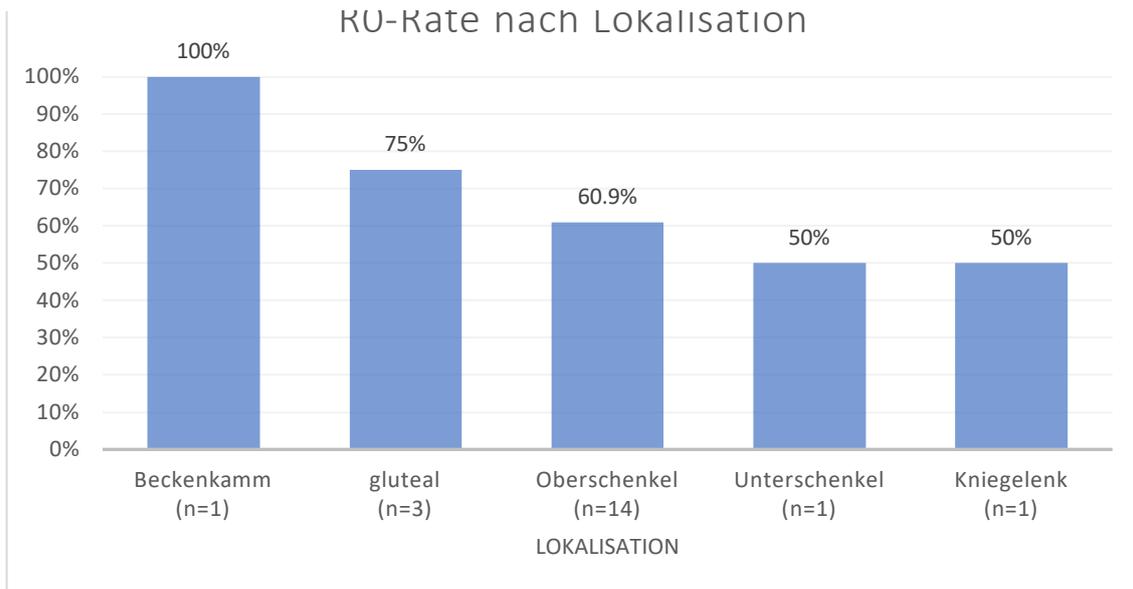


Abbildung 54: R0-Rate nach Lokalisation

4.12.6.5 Therapiekombinationen

Die häufigste durchgeführte Therapiekombination war die der Operation mit adjuvanter Bestrahlung. Auf diese Weise wurden 18 Patienten mit Liposarkom (56,3%) behandelt. 5 Patienten (15,6%) wurden durch Resektion und Chemotherapie therapiert.

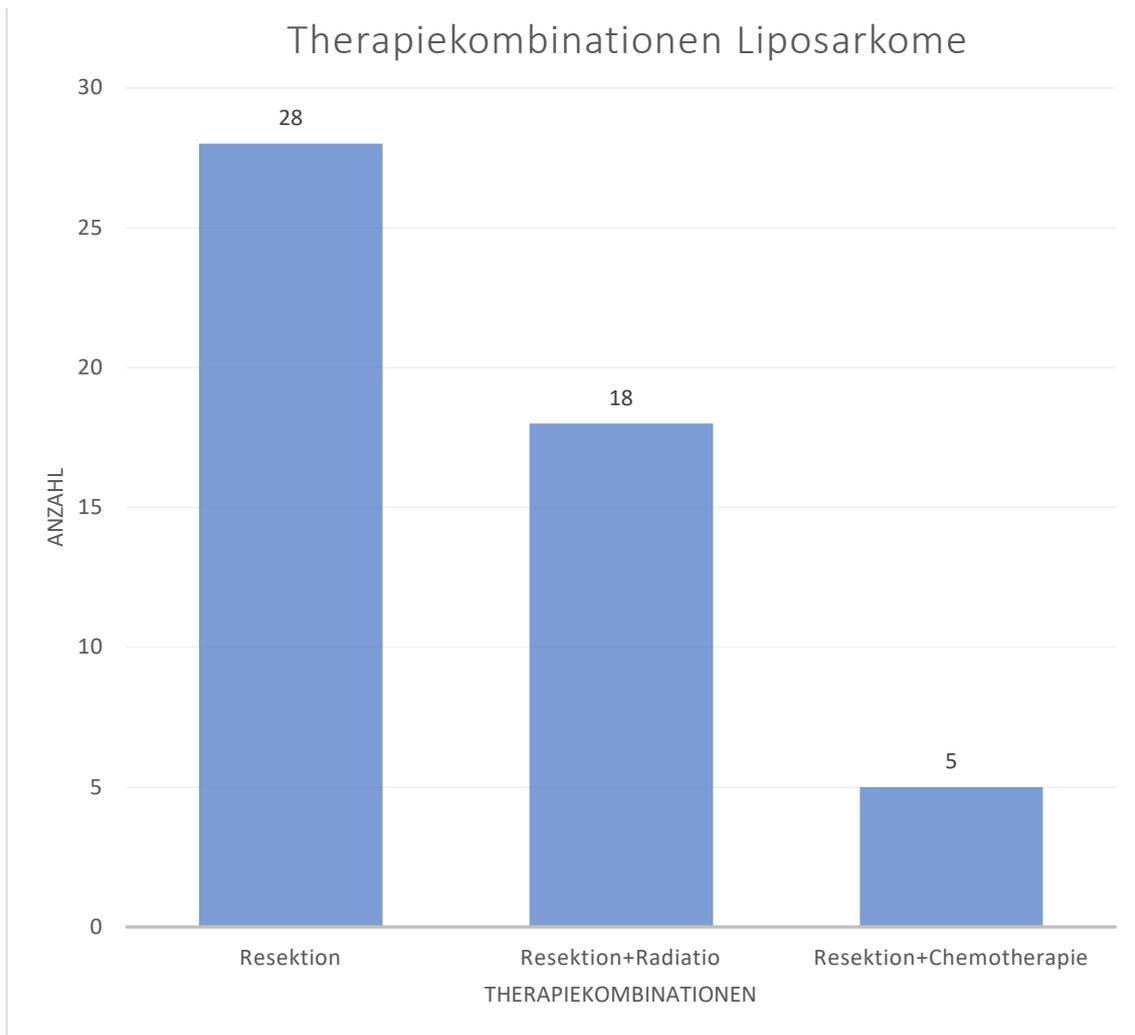


Abbildung 55: Therapiekombinationen Liposarkome

4.12.7 Rezidive

Innerhalb des Patientenkollektivs mit diagnostiziertem Liposarkom hatten 9,4% (n=3) der Patienten ein Rezidiv.

66,7% (n=2) der Patienten mit rezidivierendem Krankheitsgeschehen gehörten dem männlichen und 33,3% (n=1) dem weiblichen Geschlecht an. Die Patienten hatten bei abschließender Diagnose ein Alter von 73-79 Jahren.

2 (66,7%) Patienten wurden auswärtig voroperiert. Die Dauer zwischen den Voroperationen und der endgültigen Diagnose betrug 0,3 bzw. 4,7 Jahre.

Alle drei (100%) Rezidive traten bei Primärtumoren im Bereich der Weichteile des Oberschenkels auf, wobei einmal (33,3%) die rechte und zweimal (66,7%) die linke

Körperhälfte betroffen war. Zwei (66,7%) dieser Primärtumoren waren ursprünglich größer als 5cm und wurden mit 15,4 cm bzw. 8,2 cm im größten Durchmesser erfasst. Bei diesen beiden Patienten wurde ebenfalls ein metastasiertes Geschehen festgestellt. Bei einem (33,3%) der Patienten mit Rezidiv konnte keine Größe des Primärtumors ermittelt werden.

4.12.7.1 Chirurgische Interventionen des Primärtumors bei Rezidiv

Bei zwei (66,7%) Patienten wurde eine Inzisionsbiopsie durchgeführt, während ein Liposarkom durch Exzision biopsiert wurde. Bei den beiden Patienten, die eine Inzisionsbiopsie erhalten hatten, wurde 20 bzw. 44 Tage später eine weitere chirurgische Behandlung im Sinne einer Tumorresektion durchgeführt. Alle drei (100%) Primärtumoren wurden im Gesunden reseziert (R0).

4.12.7.2 Grading und histologische Diagnose des Primärtumors

Jeweils ein (33,3%) Tumor wurde mit G2 bzw. G3 angegeben und bei einem Liposarkom mit rezidivierendem Verlauf konnte den Dokumenten keine Angabe zum Grading entnommen werden.

Bei der Analyse der Histologie der Rezidive konnten drei unterschiedliche Diagnosen gestellt werden. So wurde jeweils ein Rezidiv bei pleomorphem Liposarkom, myxoidem Liposarkom und Liposarkom NOS gefunden.

4.12.7.3 Zeitintervall: Endgültige Diagnose – Rezidiv

Die Dauer von der endgültigen Diagnose bis zum Auftreten des Rezidivs lag im Mittel bei 76,53 Monaten. Bei einem Patienten betrug das Zietintervall 47,25 Monate, bei einem Weiteren 59,75 Monate. Das längste in dieser Studie gemessene Intervall betrug 122,58 Monate.

4.12.7.4 Therapie der Primärtumoren und Rezidive

Ein Patient (R0; G3) wurde durch eine Inzisionsbiopsie mit anschließender Tumorresektion behandelt, welche durch eine Radiatio und adjuvante Chemotherapie komplettiert wurde.

Ein weiterer (R0; G2) erhielt eine Inzisionsbiopsie und anschließende Tumorresektion. Dieser Patient erhielt eine neoadjuvante Chemotherapie und adjuvante Strahlentherapie. Ein Patient mit diagnostiziertem Liposarkom und rezidivierendem Krankheitsverlauf wurde ausschließlich im Sinne einer Exzisionsbiopsie durch weite Resektion behandelt.

4.12.8 Metastasen

Innerhalb der Liposarkompatienten traten bei 2 (6,3%) Patienten pulmonale Metastasen auf.

Die metastasierten Liposarkome traten bei einer 73-jährigen Patientin und einem 79-jährigen Patienten auf.

Ein Patient (50%) wurde 0,3 Jahre vor der endgültigen Diagnose auswärtig voroperiert. Beide Primärtumoren (100%) betrafen die Weichteile des Oberschenkels und waren mit 8,2 bzw. 15,4 cm größer als 5cm. Hierbei war einmal (50%) die linke und einmal (50%) die rechte Körperhälfte betroffen.

4.12.8.1 Chirurgische Therapie und Metastasen

Bei beiden (100%) Patienten wurde eine Inzisionsbiopsie durchgeführt und im Abstand von 20 bzw. 44 Tagen eine Entfernung des Primarius vorgenommen. Beide Primärtumoren wurden lokal R0 reseziert.

4.12.8.2 Grading und histologische Diagnose des Primärtumors

Ein Liposarkom wurde durch die Pathologie als G2 eingestuft, während das andere als G3 angegeben wurde.

Die Metastasen der Liposarkome konnten einem pleomorphem und einem Liposarkom ohne weitere Spezifizierung zugeordnet werden.

4.12.8.3 Therapie der Primärtumoren und Metastasen

Ein Patient wurde durch eine Inzisionsbiopsie mit anschließender Tumorresektion behandelt, welche durch eine Radiatio und adjuvante Chemotherapie komplettiert wurde.

Ein weiterer Patient wurde ebenfalls chirurgisch durch eine Inzisionsbiopsie und anschließende Tumorresektion behandelt. Dieser Patient erhielt eine neoadjuvante Chemotherapie und adjuvante Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 66 Gray.

5. Diskussion

5.1 Tumoren der Datenbank

Vergleicht man die Häufigkeiten der Tumoren dieser Datenbank mit ähnlichen Studien, lassen sich aus epidemiologischer Sicht viele Gemeinsamkeiten ableiten. Das Verhältnis von Männern zu Frauen war in dieser Studie bezogen auf alle Tumorerkrankungen nahezu ausgeglichen mit leichter Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Die Bevorzugung des männlichen Geschlechts kann durch die Studien von Solooki et al. [11] und Baena-Ocampo Ldel et al. [121] bestätigt werden. Auch Bergovec et al. [9] konnten eine minimale Häufung der männlichen Patienten in ihrer Studie von 3482 Tumorpatienten feststellen. 53% der hier behandelten Tumoren waren maligne, während laut Literaturangaben eher die benignen Raumforderungen häufiger auftreten [11, 33, 121]. Laut Geijer et al. [59] sind die meisten Weichgewebstumoren benigne und auch Bergovec et al. fanden eine Bevorzugung der benignen Raumforderungen gegenüber den Malignomen (79,3% vs. 20,7%) [9]. Der Grund für das Überwiegen der malignen Raumforderungen in dieser Studie ist unter anderem darin zu sehen, dass sich in einer Universitätsklinik auf Grund der Vorselektion komplexe Fälle vorstellen und im interdisziplinären Tumorboard vor allem Patienten mit malignen Erkrankungen des

Bewegungsapparates vorgestellt werden. Darüber hinaus könnte die Prävalenz der Malignome durch die große Menge an ossären Metastasen erklärt werden. Diese machen in dieser Studie den größten Teil der malignen Raumforderungen aus und wurden in oben genannten epidemiologischen Studien meist nicht berücksichtigt. Somit können die Skelettmetastasen als häufigste maligne Raumforderung des muskuloskelettalen Systems bestätigt werden [12]. In dieser Untersuchung betrafen etwas mehr Tumoren das knöcherne Gewebe, als das Weichgewebe. Die gleichmäßige Verteilung von Knochen- und Weichteilsarkomen kann hier nicht bestätigt werden, da 79% der Sarkome Weichgewebe betrafen [8]. Eine deutliche Häufung der Weichgewebssarkome konnten auch Hartley et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 1992 konstatieren [18]. In dieser Studie wurden die Häufigkeiten und Überlebensraten von Knochen-, Viszeral- und Weichgewebssarkomen im Nordwesten Englands analysiert. Laut Literaturangaben zählen Osteochondrome, Enchondrome, Lipome, solitäre Knochenzysten und Riesenzelltumoren zu den am stärksten vertretenen benignen Raumforderungen [9, 10, 121, 122]. In dieser Studie gehörten die Lipome, Knochenzysten, Enchondrome, Hämangiome, fibrösen Dysplasien und Osteochondrome zu den sechs häufigsten benignen Raumforderungen. Somit stellt sich die Häufigkeit der benignen Raumforderungen ähnlich wie in den zitierten Studien dar. In der Literatur werden das Osteosarkom und Chondrosarkom als häufigste Knochensarkome genannt [9, 11, 18, 121-123]. Als eines der häufigsten Weichgewebssarkome gilt das Liposarkom [24, 33, 34, 84, 85, 93]. In der Literatur werden außerdem das Leiomyosarkom und das undifferenzierte pleomorphe Sarkom (früher malignes fibröses Histiozytom) als häufig vorkommende Weichgewebssarkome genannt [18, 28, 33, 124]. Die Angaben können bestätigt werden, da auch in dieser Studie das Osteo- und Chondrosarkom die beiden häufigsten Vertreter der Knochensarkome waren. Das Liposarkom stellte sowohl das häufigste Weichgewebssarkom, als auch das am häufigsten vorkommende Sarkom (24%) dieser Population dar. Ebenso waren das Leiomyosarkom und das undifferenzierte pleomorphe Sarkom unter den drei häufigsten Weichgewebssarkomen dieser Studie.

5.2 Probeexzisionen und Operationen

Laut Leitlinien ist die Inzisionsbiopsie das Verfahren der Wahl zur Sicherung der histologischen Diagnose, eine Exzisionsbiopsie darf nur bei oberflächlichen Weichteiltumoren, langsam-wachsenden, nicht-schmerzhaften Tumoren und einer Größe von 1-5 cm durchgeführt werden [3, 8, 28, 176]. Als Ausnahme gilt laut Literatur das niedrig maligne Chondrosarkom, welches in Ausnahmefällen einer intraläsionalen Exzision zugeführt werden darf, wenngleich die intraläsionale Exzision nie das Ziel ist. Dies liegt an der reduzierten Aussagekraft der Inzisionsbiopsie bei diesen Tumoren und der Tatsache, dass die intraläsionale Exzision gefolgt von adjuvanter Therapie zufriedenstellende Langzeitergebnisse hervorbringt [125, 126]. Die geschlossenen Verfahren wie Feinnadelaspirationsbiopsie und Stanzbiopsie stellen keine wirkliche Alternative zu den offenen dar und sollten nicht regelhaft angewendet werden [12]. Gründe hierfür sind, dass die Sensitivität der Feinnadelpunktionen gering ist und die Beurteilung des Gewebes sehr eingeschränkt ist. Denn oft ist nur eine zytologische Beurteilung möglich, während immunhistochemische oder molekulare Untersuchungen nicht durchführbar sind [30]. Die Stanzbiopsie ist der Feinnadelaspiration in diesen Belangen zwar überlegen, aber die Genauigkeit ist geringer als die der Inzisionsbiopsie [3, 8, 12, 28]. Ein Vorteil der Nadelpunktionen ist, dass diese Art der histologischen Sicherung ein verhältnismäßig atraumatisches Verfahren darstellt, welches mit weniger Komplikationen sowie Kontaminationen einhergeht. Darüber hinaus sind die benötigte Zeit und die Kosten in der Regel geringer als bei einem offenen Verfahren [30], wobei diese Faktoren bei der Auswahl des Verfahrens als nachrangig zu betrachten sind.

Errani et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass eine Inzisionsbiopsie erst nach erfolgloser perkutaner Biopsie erfolgen sollte. Als Grund werden die hohe diagnostische Genauigkeit und das reduzierte Risiko für Komplikationen genannt [30]. Auch Le et al. beschreiben die durch bildgebende Verfahren gestützten Biopsien als sichere Prozeduren. Sie werden als effektive Varianten mit geringerem Risiko als offene Biopsien gesehen, die gleichzeitig gute diagnostische Ergebnisse liefern [127]. Obwohl sich die Genauigkeit der geschlossenen Verfahren verbessert hat, ist die offene Inzisionsbiopsie als Goldstandard zur Sicherung der Diagnose anzusehen [8, 28].

91% der Histologien dieses Patientenkollektivs wurden durch ein offenes Verfahren gewonnen, wobei die Inzisionsbiopsie das häufigste Verfahren darstellte. Nur 8% der Probeentnahmen wurden CT-gesteuert durchgeführt. Somit kann festgestellt werden, dass die geltenden Leitlinien genau eingehalten wurden. Untypisch ist der große Anteil (n=58) an Exzisionsbiopsien bei Tumoren, die größer als fünf cm waren. Diese Zahl wird relativiert durch die Tatsache, dass unter diesen 58 Patienten 24 (41,4%) voroperierte Patienten und 12 (20,7%) voroperierte Sarkompatienten waren. Bei 91,7% (n=11) der Sarkompatienten wurde die Exzisionsbiopsie im Sinne einer weiten Tumorsektion durchgeführt.

27,5% des analysierten Patientengutes wurden außerhalb der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus voroperiert. Bei den Sarkomen waren es 63% voroperierte Patienten. Junginger et al. [31] untersuchten 2001 die Behandlung von Patienten mit Weichgewebssarkomen an 99 chirurgischen Abteilungen in Deutschland. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass 18% zunächst inadäquat therapiert wurden. Zwar ist nicht jede Biopsie oder Operation außerhalb eines spezialisierten Zentrums automatisch inadäquat, aber man muss bedenken, dass ein orthopädischer Chirurg, der nicht auf muskuloskelettale Raumforderungen spezialisiert ist, weniger als einen Patienten mit solch einer Erkrankung alle drei Jahre behandelt. Deshalb müssen diese Patienten unbedingt in dafür spezialisierten Einrichtungen therapiert werden. Nur so können inadäquate Resektionsgrenzen und Kontaminationen des Operationsfeldes verhindert werden, was ein deutlich verbessertes Überleben für die Patienten zur Folge hat [5, 8, 28, 29, 99].

5.3 Klinik

Da es keine einheitliche klinische Manifestation von muskuloskelettalen Tumoren gibt und diese stark von der Entität des Tumors bzw. der betroffenen Lokalisation abhängt, ist die Analyse der klinischen Symptomatik schwierig. Gutartige Weichgewebstumoren wie das Lipom können sowohl schmerzhaft sein, als auch in Form einer schmerzlosen Tumormasse in Erscheinung treten [128]. Benigne Läsionen des Knochens können ebenfalls Schmerzen verursachen, jedoch ist die Hauptgefahr eine Destabilisierung des

Knochens wodurch es zu pathologischen Frakturen kommen kann [36, 129, 130]. Um das Risiko pathologischer Frakturen abschätzen zu können, bedient man sich bestimmter Scoring Systeme. Mirels [131] entwickelte 1989 das erste aussagekräftige System zur Abschätzung des Risikos einer pathologischen Fraktur bei ossären Metastasen in langen Röhrenknochen. Hierbei werden für die Variablen Lokalisation, Schmerz, Läsionsart und Größe jeweils 1-3 Punkte vergeben und diese zu einem Gesamtscore addiert (Abbildung 56).

Mirels Klassifikation [131]

	1	2	3
<i>Lokalisation</i>	Obere Extremität	Untere Extremität	Peritrochantär
<i>Schmerz</i>	Leicht	mittel	Stark
<i>Läsionsart</i>	Blastisch	gemischt	Lytisch
<i>Größe (bezogen auf Knochenzirkumferenz)</i>	< 1/3	1/3-2/3	>2/3

Abbildung 56: Klassifikation nach Mirels

Anhand des Scores lassen sich die Wahrscheinlichkeiten für eine pathologische Fraktur ablesen. So besteht laut Mirels Arbeit bei einem Score von 7 eine 4%ige Wahrscheinlichkeit eine Fraktur zu erleiden, während die Wahrscheinlichkeit bei einem Score von 8 schon 15% besteht. Ein Score von 11 wird einer 100%igen Wahrscheinlichkeit für eine pathologische Fraktur zugeordnet. Auf Grund dieser Ergebnisse wird die Empfehlung einer zusätzlichen Osteosynthese vor Bestrahlung ab einem Score von 9 gegeben [131]. Ein Score von < gleich 7 erfordert eine Radiatio und eventuelle medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten oder RANK-Ligand-Antikörpern. Diese Substanzgruppen tragen zur Stabilisierung des Knochens durch die hemmende Wirkung auf die Anzahl und Aktivität der Osteoklasten bei [177]. Bei einem Score von 8 muss im Einzelfall entschieden werden, welches Therapieregime gewählt

wird. Evans et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass Mirels Klassifikation, auch zur Prognose pathologischer Frakturen bei ossären Metastasen im Bereich des Humerus angewendet werden kann [132]. 2010 stellten Fisher et al. den Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) vor, der als eine Erweiterung der Klassifikation von Mirels auf ossäre Metastasen im Bereich der Wirbelsäule angesehen werden kann [133].

Die typische Symptomatik bei bösartigen Weichteiltumoren ist eine langsam-wachsende schmerzlose Masse [33, 34, 106]. Schmerzen treten erst bei sehr großer Tumormasse auf und werden nur in 10-15% der Fälle von Patienten mit Liposarkom beklagt [107]. Im Gegensatz dazu sind Schmerzen charakteristisch für das Vorliegen von Skelettmastasen [38, 39]. Darüber hinaus können Knochenmetastasen Nervenwurzeln oder das Rückenmark komprimieren und pathologische Frakturen hervorrufen [38]. Auch laut Capanna et al. sind Schmerzen ein typisches Symptom bei Knochenmetastasen. Trotz dieser Tatsache gibt es hierbei Unterschiede abhängig von der Lokalisation. Periacetabuläre Metastasen verursachen - gerade unter Belastung - häufiger Schmerzen, als solche im Bereich des Schenkelhalses oder des proximalen Humerus. Läsionen in diesen Bereichen zeichnen sich eher durch die hohe Wahrscheinlichkeit von pathologischen Frakturen aus, wenngleich diese ebenfalls Schmerzen hervorrufen können [134]. Im Bereich der Wirbelsäule können Metastasen ebenfalls zu Schmerzen führen [135]. Trotzdem konnte eine italienische Multicenterstudie bei Patienten mit vertebral metastasiertem Prostatakarzinom zeigen, dass die Gründe für die Konsultation eines Arztes in 53% eine Nachkontrolle und in 31% eine pathologische Fraktur waren. Schmerzen waren nur in einem geringen Prozentsatz der Grund für die Vorstellung [136]. Symptome von Knochensarkomen können Schmerzen, Nachtschmerzen und eine tastbare Raumforderung sein [35]. Widhe et al. [35] haben in ihrer Studie die typische initiale klinische Präsentation von Osteo- und Ewingsarkomen beschrieben. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die meisten Patienten einen intermittierenden, belastungsabhängigen Schmerz empfinden, der selten nachts auftritt. Darüber hinaus erfolgte bei vielen Patienten die Vorstellung auf Grund eines Traumas. Man kann feststellen, dass die gesamte Bandbreite der Symptome, die in der Literatur angegeben werden, auch bei diesem Patientenkollektiv vertreten war.

Trotzdem stellen die unspezifischen Beschwerden wie Schmerzen und Schwellung den Großteil der Symptome der Tumorpatienten in dieser Studie dar, weshalb die Angaben der Literatur bezüglich der Unspezifität der Symptome bestätigt werden können [5, 8, 33, 34]. Wegen der zahlenmäßigen Überlegenheit der Weichteilsarkome (79%; n=177) erscheint der Anteil an Schmerzsymptomatikern auf den ersten Blick zu hoch. Dieses Verhältnis lässt sich nachvollziehen, da der häufigste Tumor dieser Studie die ossäre Metastase war, 48,9% (n=87) der Tumoren als T2 eingestuft wurden und mehr als 50% der Tumoren größer als 5cm waren.

5.4 Tumorgröße und Lokalisation

Diese Studie konnte zeigen, dass die meisten Tumoren größer als 5 cm waren. Unter den Tumoren >5cm waren zu 59,9% (n=118) maligne Tumoren, während der Großteil der Tumoren <5cm benigner Natur war (67,7%; n=107). Sehr ausgeprägt war dieses Verhältnis bei den Sarkomen. Hierbei konnten 85,9% (n=61) der Sarkome als >5cm identifiziert werden. Diese Ergebnisse können in Einklang mit den Studien von Persson et al. und Rivard et gebracht werden, die eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Malignität bei Weichgewebstumoren >5cm nachweisen konnten [137,138]. Holzapfel et al. definieren in ihrer Arbeit 4 „red flags“ welche, die Wahrscheinlichkeit auf Malignität erhöhen. Hierzu zählen die Tumorgröße >5cm, sowie Größenzunahme, subfasziale Lage und Schmerzhaftigkeit. Bei Vorliegen dieser „red flags“ kann der Tumor als potentiell maligne erachtet werden, wobei sich die Wahrscheinlichkeit auf Malignität erhöht, je mehr „red flags“ erfüllt sind. Holzapfel et al., sowie die Arbeitsgruppe des Comprehensive Cancer Centers in Wien gehen deshalb soweit, dass sie auch bei kleinen epifaszialen Tumoren eine MRT-Untersuchung vor der Operation fordern. Darüber hinaus fordern Holzapfel et al. auch bei kleinen, epifaszial gelegenen Tumoren eine weite Resektion bzw. eine vorherige Biopsie bei Tumoren, welche größer als 2cm sind [139,140]. Auch Rydholm et al. konnten in einer Analyse von 428 Lipompatienten zeigen, dass 80% der Lipome kleiner als 5cm waren [141]. Die Sinnhaftigkeit der gewählten Grenze von 5cm als malignitätsverdächtige Tumorgröße wird sowohl durch die Literatur, als auch durch den Nachweis des signifikanten Zusammenhangs zwischen Tumoren >5cm und Malignität in dieser Studie ($p < 0.001$) bestätigt [69, 142].

Die meisten Tumoren dieser Studie waren der unteren Extremität zuzuordnen (40%; n=348). Darauf folgten mit 24% (n=209) Lokalisationen im Bereich des Stamms. Gerade Weichgewebstumoren, treten am häufigsten im Bereich der unteren Extremität auf [20, 68, 98, 138, 143]. Die Studie von Solooki et al. [11] konnte zeigen, dass der Großteil der 426 muskuloskelettalen Tumoren ihrer Studie in der unteren Extremität auftrat. Auch Baena-Ocampo Ldel et al. [121] konnten in ihrer Analyse von 566 Knochentumoren 39,9% (n=226) dem Femur zuordnen. Tumoren dieser Studie, die nicht am Bewegungsapparat in Erscheinung traten, fanden sich am häufigsten im Bereich des

Retroperitoneums. 62,5% (n=10) dieser Tumoren waren Liposarkome, was die Häufung der retroperitonealen Manifestationen erklärt. Das Retroperitoneum ist zusammen mit der unteren Extremität die häufigste Lokalisation des Liposarkoms [89, 90, 93, 101, 144].

5.5 Resektionsstatus

Die erfolgreiche R0-Resektion wird an vielen Stellen in der Literatur als wichtigstes therapeutisches Kriterium erachtet und mit einer besseren Prognose verknüpft [23, 24]. Laut Literatur garantiert die R0-Resektion nicht nur die zuverlässigste Kontrolle des lokalen Krankheitsgeschehens [20, 145, 146]. Einige Studien weisen auch einen direkten Zusammenhang mit dem Überleben nach [111, 112]. Die in der Literatur gefundenen Verteilungen der Resektionsstadien differieren hierbei sehr stark. Die Bandbreite der gefundenen R0-Resektionsraten reicht von 25% bei Lemeur et al. [100] bis 96% bei Tsukushi et al. [20]. Auch Ray-Coquard et al. [28] fanden in ihrer Studie eine R0-Rate von 26% bei der primären chirurgischen Versorgung. Die übrigen Angaben reichten von 39,8% [147] über 60,9% [145] bis hin zu 70,2% [148].

In dieser Studie lag die R0-Rate bei 75% für die Gesamtheit der Tumoren. Bei den Sarkomen wurden 76% und bei den ossären Metastasen 74% R0 reseziert. Somit liegt die gefundene Rate im hohen oberen Bereich bezogen auf die Ergebnisse der Literatur. Zur Einordnung muss erwähnt werden, dass Tsukushi et al. nur T1-Weichgewebssarkome in ihrer Studie untersucht haben, was die Quote von 96% erklärt. Ray-Coquard et al. dagegen betrachteten bei ihrer Analyse die Resektionsgrenzen nach der ersten Operation, wodurch die niedrige Rate nachvollzogen werden kann.

In der Analyse des Behandlungsstandes der Weichgewebssarkome von Junginger et al. [31] konnte in 5-12% kein R-Status erhoben werden. Daraus abgeleitet, wird zum einen eine Verbesserung der histopathologischen Untersuchung gefordert. Zum anderen müssen die Regeln der onkologischen Chirurgie genauestens befolgt werden, um aussagekräftiges – weshalb Stanzbiopsien vermieden werden sollten - Material für die histopathologische Begutachtung zu gewinnen und Komplikationen zu vermeiden. Hierbei sind essentielle Aspekte wie der direkte Weg zum Tumor und die adäquate Markierung des Zugangsweges für die definitive Versorgung bei Biopsie zu nennen. Es

ist auf eine Entnahme von aussagekräftigem Gewebe zu achten und zur Vermeidung von Tumorverschleppung muss eine sorgfältige Blutstillung erfolgen [139]. Auch ein gründlicher Wundverschluss - der schichtweise erfolgen sollte - mit nicht resorbierbarem Faden, ist für die Zugangsmarkierung von großer Wichtigkeit. Auch auf die korrekte Platzierung der Drainagen ist in diesem Zusammenhang zu achten. Die korrekte Position für die Drainageneinlage ist hierbei direkt im Wundwinkel oder maximal 1cm in Verlängerung der Inzision [139]. Eine Tumorruptur, welche Junginger et al. in ihrer Studie in 7% nachweisen konnten, ist unbedingt zu vermeiden. Jungingers Forderung wird durch die Statistik in dieser Arbeit untermauert. Denn auch hier konnte bei 18,75% der in domo operierten Sarkompatienten kein R-Status erhoben werden. Dies kann neben der erwähnten Tumoreröffnung auch durch die intraoperative Koagulation bedingt sein.

5.6 Rezidive

Insgesamt konnte eine Rezidivquote von 4,3% (n=33) für das gesamte Patientenkollektiv nachgewiesen werden. Der Großteil (75,8%; n=25) der Rezidive wurde durch Malignome verursacht. Sarkome waren für 36,4% (n=12) und ossäre Metastasen für 12,1% (n=4) der Rezidive verantwortlich. Während die Lokalrezidivraten für Weichgewebssarkome in der Literatur mit 27-78% angegeben werden [23, 98, 149], werden für die benignen muskuloskelettalen Tumoren Raten von 0-46% angegeben [15, 150, 151]. Die häufigeren Rezidivraten bei malignen Tumoren des Bewegungsapparates und der große Anteil an rezidivierenden Sarkomen kann durch die Ergebnisse dieser Studie bestätigt werden.

5.7 Grading und Staging Gesamtkollektiv

In der Literatur konnten die Differenzierungsgrade G2 und G3 als häufigste ausgemacht werden. Während bei Lehnhardt et al. mit 45,5% der Großteil G2-Tumoren waren, wiesen Zornig et al. und Schwarz et al. eine Häufung der G3-Tumoren in ihren Studienpopulationen nach (42% bzw. 52,6%) [6, 86, 152]. In dieser Studie konnte ebenfalls eine Dominanz der G3-Tumoren nachgewiesen werden. Mit 49,1% G3-

Tumoren und 27,8% G2-Tumoren können die hier gefundenen Ergebnisse die Literaturangaben bestätigen.

Passend zu der großen Anzahl an Tumoren, die größer als 5cm waren, stellt sich die Verteilung der TNM-Klassifikationen dieses Patientenkollektivs dar. 48,9% (n=87) der T-Klassifikationen wurden als T2 eingestuft. Allerdings fällt der Teil der malignen Tumoren ohne Angaben zur TNM-Klassifikation mit 57,3% (n=237) relativ hoch aus. Der Grund für die fehlenden Klassifikationen ist darin zu sehen, dass die jeweiligen Angaben in den Dokumenten nicht vorhanden waren.

5.8 Liposarkom

5.8.1 Epidemiologie

Das Erkrankungsalter der Liposarkompatienten dieser Untersuchung lag im Mittel bei 62 Jahren. Laut Literatur erkranken die meisten Patienten im Alter zwischen 45 und 55 Jahren an einem Liposarkom [84, 89, 93]. Die in der Literatur gefundenen Mittelwerte des Erkrankungsalters reichen hierbei von 49 bis zu 61,5 Jahren [21, 61, 83, 89, 90, 153]. Somit liegt das gefundene mittlere Erkrankungsalter etwas über dem in der Literatur angegebenen. Dies kann teilweise durch den gewählten Zeitpunkt für die Erstdiagnose erklärt werden, da diese für diese Studie erst durch die endgültige Aussage der Pathologie festgelegt wurde. Dieser Zeitpunkt kann eventuell einige Zeit nach der ersten Verdachtsdiagnose oder auswärtigen histologischen Diagnose liegen. Natürlich kann auch das verhältnismäßig kleine Kollektiv mit 32 Patienten ein Grund für die Abweichung sein.

Diese Studie konnte zeigen, dass das männliche Geschlecht mit 62,5% häufiger betroffen war als das weibliche Geschlecht. Die Bevorzugung des männlichen Geschlechts kann bestätigt werden, wobei der Anteil in dieser Studie geringfügig höher ausfällt, als in der Literatur angegeben. In den Arbeiten von Spittle et al., Dalal et al., Lehnhardt et al. und Henricks et al. waren 55,2-59% der betroffenen Patienten Männer [61, 83, 86, 90]. Hierbei unterschied sich die Geschlechtsverteilung der Liposarkompatienten nicht signifikant von der Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs der Tumorpatienten ($p=0.231$).

Beim Vergleich der Liposarkompatienten mit dem Gesamtkollektiv der Tumordatenbank konnte ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des BMIs festgestellt werden. So hatten Patienten mit Liposarkom einen signifikant höheren BMI ($p=0.011$). Der Zusammenhang zwischen Adipositas und Krebsentstehung ist vielfältig. Man geht davon aus, dass die erhöhte Ausschüttung von Wachstumsfaktoren das Zellwachstum unterhält und es zu einer chronischen Inflammation kommt, die auf Dauer zur Entstehung bösartiger Erkrankungen führen kann. Die gestörte Immunantwort schafft ein Mikromilieu, das ebenfalls die Tumorentstehung begünstigt [181]. Studien am Mausmodell konnten zeigen, dass Adipositas die Entstehung großer Pankreaskarzinome und die Bildung von Metastasen begünstigt [182]. In einer großen Übersichtsarbeit im New England Journal of Medicine der Arbeitsgruppe der INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER wird der Zusammenhang von Adipositas und Tumorentstehung unter anderem für Pankreaskarzinome, Magenkarzinome, Kolorektale Karzinome, Leberkarzinome und das multiple Myelom bestätigt [182]. In der Literatur wird die Adipositas jedoch bislang nicht als Risikofaktor für die Entstehung des Liposarkoms beschrieben [154].

Die häufigste Lokalisation der Liposarkome dieses Patientenkollektivs konnte den Weichteilen des Oberschenkels zugeordnet werden (71,9%; $n=23$). Betrachtet man die Anzahl der Tumoren, die im Bereich der gesamten unteren Extremität auftraten, waren es 84,4% ($n=27$). Auch die Literatur zeigt eine deutliche Bevorzugung der unteren Extremität. Während in der Studie von Spittle [83] 68% die untere Extremität betrafen, wird auch in den Studien von Lehnhardt [86], Gustafson [124], Nakanishi [155], Moreau [96] und Dalal [61] die untere Extremität als häufigster Manifestationsort genannt. Während Lehnhardt et al. 53% der Liposarkome dem Oberschenkel zuordnen konnten, waren es bei Dalal et al. sogar mehr als 66%. Auch Gustafson gab den Oberschenkel als häufigste Lokalisation an [61, 86, 97]. Die gefundenen Ergebnisse können durch diese Studie belegt werden, wobei der Anteil der Liposarkome im Bereich der unteren Extremität und des Oberschenkels noch höher ausfallen. Ein Grund für das etwas höhere Verhältnis könnte sein, dass die operative Versorgung der Patienten mit retroperitonealem Liposarkom nicht in der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus

stattfindet und somit nicht in der Analyse der operierten Patienten berücksichtigt werden kann.

5.8.2 Tumorgröße und Lokalisation

Die mittlere Tumorgröße in dieser Studie betrug 11,9 cm (4-22). Bezogen auf die Patienten mit vorhandener Größenangabe des Tumors waren 96,2% (n=25) der Liposarkome größer als 5 cm. Demgegenüber steht ein einziges Liposarkom, das einen Durchmesser von kleiner 5 cm hatte. 16 (50%) Tumoren hatten einen Aspekt von mehr als 10 cm und insgesamt 6 (18,8%) Tumoren erreichten einen größeren Durchmesser als 15 cm.

Auch in der Literatur wird beschrieben, dass der Großteil der Liposarkome einen größeren Aspekt als 5cm besitzt [155]. Das einzige Liposarkom dieser Studie mit einer Tumorgröße <5 cm befand sich am Beckenkamm. Das Liposarkom mit dem größten Durchmesser (22 cm) konnte dem Oberschenkel zugeordnet werden. 75 % (n=12) der Liposarkome mit einer Größe von >5 cm und 83,3% (n=5) der Tumoren mit einer Größe von >10 cm konnten dem Oberschenkel zugeordnet werden. Der Zusammenhang zwischen Lokalisation des Liposarkoms und der Tumorgröße zeigte sich in dieser Studie als signifikant ($p < 0.001$). Allerdings ist der Nachweis der Korrelation auf Grund der geringen Häufigkeiten nicht verlässlich. In der Studie von Lehnhardt machen T2 Liposarkome einen Anteil von 88% aus [86]. Die mediane Tumorlast wird in der Studie von Dalal mit 15 cm und bei Moreau mit 10 cm angegeben. Die Studie von El Ouni wies eine durchschnittliche Tumorgröße von 14cm bei einer Bandbreite von 5-25 cm nach [42, 61, 96]. Liposarkome größer 15 cm sind somit keine Seltenheit. Teilweise werden in der Literatur Maße von über einem Meter angegeben [94].

Die gefundene mittlere Tumorgröße, sowie die Bandbreite dieser und die maximalen Tumorgrößen entsprechen den bisher publizierten Angaben [21, 69, 95, 145].

Der Grund für die erreichten Tumorausdehnungen wird unter anderem in der klinischen Manifestation gesehen, denn die meist schmerzlose Tumormasse veranlasst die Patienten oft erst relativ spät zur Konsultation eines Arztes.

5.8.3 Histopathologische Klassifikation

Laut Literatur macht das myxoide Liposarkom einen Anteil von 30-35% aller Liposarkome aus, während das hochdifferenzierte Liposarkom mit Häufigkeiten von 40-45% aller Liposarkome angegeben wird [179, 180]. Seltener sind das pleomorphe und dedifferenzierte Liposarkom [184]. In dieser Studie war das Liposarkom ohne weitere Spezifikation der häufigste Subtyp (40,6%; n=13), gefolgt vom myxoiden Liposarkom (25%; n=8) und dem hochdifferenzierten Liposarkom (18,8%; n=6). Es fällt auf, dass mit dem lipomähnlichen Liposarkom und dem Liposarkom mit rhabdomyosarkomatöser Differenzierung histologische Diagnosen gestellt wurden, welche nicht in der Klassifikation der Liposarkome der WHO enthalten sind. Die Raten des myxoiden, sowie des hoch differenzierten Liposarkoms liegen in dieser Studie unter den in der Literatur gefundenen. Dies kann an der hohen Zahl der nicht näher spezifizierten Liposarkomen liegen. Die niedrigere Prävalenz des pleomorphen Sarkoms kann auch anhand dieses Kollektivs bestätigt werden.

5.8.4 Klinik

Als unspezifisches klinisches Leitsymptom wird die schmerzlose Schwellung erachtet [5, 34]. Schmerzen treten laut Literaturangaben erst im fortgeschrittenen Stadium bei Verdrängungssymptomatik auf [40]. Diese Studie konnte zeigen, dass 81,25% der Patienten eine Raumforderung oder Schwellung bemerkt haben, wobei nur 25% Schmerzen angaben. Der Großteil (75%; n=6) der Patienten mit Schmerzsymptomatik hatte eine Tumorgröße von mehr als fünf cm. Jedoch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorgröße und dem Symptom Schmerz nachgewiesen werden ($p=0.269$). Die Aussagekraft der schließenden Statistik ist an dieser Stelle auf Grund der geringen Häufigkeiten begrenzt. 50% (n=4) der Liposarkome, welche Schmerzen verursachten, befanden sich im Bereich des Oberschenkels. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Tumorlokalisation und Schmerzen konnte hierbei nicht gezeigt werden ($p=0.283$), jedoch ist auch hier die Verlässlichkeit des angewandten Tests wegen der geringen Häufigkeiten gering. Auffällig war ebenso, dass die Verteilung zwischen den Subtypen schwankte. So gaben alle (n=2) Patienten

mit pleomorphem Liposarkom Schmerzen an, während es bei Patienten mit Liposarkom NOS nur 25% (n=3) waren. Darüber hinaus ist in dieser Untersuchung kein Patient mit einem G1 Liposarkom durch Schmerzen aufgefallen. Dagegen konnten 62,5% (n=5) der Patienten mit Schmerzsymptomatik dem Differenzierungsgrad G3 zugeordnet werden. Die Ergebnisse können mit der Theorie in Einklang gebracht werden, dass große Tumoren eher eine Verdrängungssymptomatik im Sinne von Schmerzen hervorrufen als kleinere, auch wenn dieser Zusammenhang in dieser Studie auf Grund der geringen Häufigkeiten nicht nachzuweisen war [40]. Eine Verbindung zwischen der histologischen Diagnose „pleomorphes Liposarkom“ und Schmerzen kann durch die Literatur nicht bestätigt werden. Wird das pleomorphe Liposarkom zwar als aggressiver, jedoch langsam wachsender nicht schmerzender Tumor beschrieben [85, 105].

5.8.5 Grading

Bei dem Großteil der Patienten konnte ein Differenzierungsgrad G1 gefunden werden (40,6%). Jeweils 21,9% der Liposarkome wurden mit dem Differenzierungsgrad G2 und G3 angegeben. In der Studie von Lehnhardt et al. [86] wurden bei der Analyse von 167 Patienten 30% G1 Liposarkome, 45,5% G2 Liposarkome und 24,5% G3 Liposarkome gefunden. Weitere Arbeiten zur Verteilung der Differenzierungsgrade von Liposarkomen konnten Werte zwischen 33 und 56% für G1 Tumoren, 21 und 26% für G2 Tumoren und 23-41% G3 Tumoren finden [24]. Auch wenn der Anteil der G1 Liposarkome in dieser Studie etwas größer als in den Studien von Lehnhardt et al. und Zornig et al. ist, befinden sich alle gefundenen Werte innerhalb der Literaturangaben [24, 61, 86].

5.8.6 Biopsie und Therapie

Zur Sicherung der Diagnose wird bei Liposarkomen in der Regel eine Inzisionsbiopsie angestrebt [12]. Der zentrale Bestandteil der chirurgischen Therapie ist, wie auch bei allen anderen bösartigen muskuloskelettalen Tumoren die Resektion der Raumforderung im Gesunden.

Nach Möglichkeit wird eine extremitäterhaltende Resektion angestrebt [4, 7, 61, 93, 101, 114, 145, 146]. Bei 62,5% (n=20) der Patienten wurde das Verfahren der Inzisionsbiopsie zur Sicherung des histologischen Befundes durchgeführt, wobei die restlichen 37,5% (n=12) Probeentnahmen im Sinne einer Exzisionsbiopsie durchgeführt wurden. Der Grund für diese Verteilung kann im hohen Anteil der voroperierten Patienten gesehen werden. Die Problematik hierbei liegt in sog. „whoops procedures“, wobei vermeintlich benigne Läsionen ohne exakte präoperative Bildgebung und ohne Berücksichtigung des einzuhaltenden Zugangswegs exzidiert werden und sich im Nachhinein als hochmaligne Läsionen herausstellen [176]. Da 34,4% (n=11) der Patienten auswärtig voroperiert wurden und die histologische Sicherung bereits stattgefunden hat, wurde die Behandlung durch eine fachgerechte Exstirpation des Tumors komplettiert. Auch in dieser Studie wurde die extremitäterhaltende Tumorresektion in 87,5% (n=28) der Fälle umgesetzt. Hierbei wurde keiner der 32 Patienten im Sinne einer Amputation behandelt. Die Angaben in der Literatur bezüglich der Amputationsrate reichen von 3-18,5%. Während Köhler et al. [157] eine Amputationsrate von 18,5% bei einer Resektionsrate von 81,5% nachweisen konnten, fanden Lehnhardt et al. [86] 2004 in ihrer Studie eine Amputationsrate von 3%. Lehti et al. [149] dagegen konnten nach Analyse von 48 Liposarkompatienten eine Amputationsrate von 14,6% feststellen.

Das hauptsächlich durchgeführte Therapiekonzept im Anschluss an die Resektion des Liposarkoms ist die adjuvante Strahlentherapie [4, 96, 158]. Der Nutzen dieser Therapie ist die Eindämmung von Lokalrezidiven, die Erhaltung der Funktion und das Erreichen eines guten Ergebnisses aus kosmetischer Sicht [61, 102]. Vor allem Tumoren, deren Differenzierungsgrade mit G2 oder G3 eingestuft werden, sollten einer Strahlentherapie zugeführt werden [86]. Ferner sollten Patienten, deren chirurgische Grenzen als inadäquat eingestuft wurden, einer Strahlentherapie zugeführt werden [98]. Auch in dieser Studie wurden 56,25% (n=18) der Patienten durch eine adjuvante Radiatio behandelt. Nemanquani et al. [93] konnten in 35% der Fälle eine Strahlentherapie nachweisen und auch bei Moreau et al. [96] und Gebhard et al. [69] wurde der Großteil

durch eine zusätzliche Radiatio therapiert. Die durchschnittliche Strahlendosis von 62,5 Gray (50-66) entspricht den in der Literatur angegeben mittleren Strahlendosen und den Richtlinien für die präoperative (50 Gray) und postoperative Radiatio (60-66 Gray) [7, 159]. Eine Dosisreduktion je nach Lokalisation sollte erfolgen, um eventuell gefährdete Strukturen, wie Gefäße oder Nervenplexus zu schonen [160].

Über die allgemeine Effektivität von adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie bei Liposarkomen wird seit langem diskutiert [7, 161, 162]. Während es vor 40 Jahren kaum Hinweise auf eine Wirksamkeit der damals genutzten Agentien gab, existieren heute einige Arbeiten, die zumindest teilweise erfolgsversprechend sind [61, 83, 114]. In der Regel wird die Therapie mit den beiden Substanzen Doxorubicin und Ifosfamid durchgeführt, da diese beiden Substanzen mit Remissionsraten von 18-29% die besten Ergebnisse erzielen [163]. Doxorubicin wirkt über die Einlagerung in die DNA-Doppelhelix und Hemmung der Topoisomerase II [172]. Ifosfamid gehört zur Gruppe der Alkylantien und verändert die DNA durch Alkylierung, wodurch die DNA-Polymerase und letztendlich die Replikation gestört werden [173]. Auch Eilber et al. konnten eine signifikante Steigerung des krankheitsspezifischen 5-Jahres-Überlebens für die Chemotherapie mit Ifosfamid von 65% auf 92% nachweisen [116]. Eine Studie von Gronchi et al. konnte zeigen, dass eine neoadjuvante Chemotherapie mit Anthrazyklin in Kombination mit Ifosfamid mit einer Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens einhergehen kann [164]. Gegenstand dieser europäischen Multicenterstudie waren Patienten mit Hochrisikosarkomen des Stamms und der Extremitäten, die ein hohes Risiko für einen rezidivierenden Krankheitsverlauf aufweisen. Woll et al. stellten in ihrer Studie im Gegensatz dazu keinen Vorteil der adjuvanten Therapie mit Doxorubicin und Ifosfamid bezüglich des Überlebens fest [165]. Obwohl auch Schuetze et al. keine positiven Effekte auf das Überleben durch die adjuvante Chemotherapie nachweisen konnten, befürworten sie den Einsatz der zur Verfügung stehenden Agentien, da die positiven Einflüsse auf die Verhinderung von Lokalrezidiven und Effekte auf die Fernmetastasen berücksichtigt werden müssen [116, 166]. In Aussicht gestellt wird eine Wirksamkeit von Trabectedin bei Liposarkomen mit

ausgeprägter myxoider Komponente [167]. Da die zytotoxische Aktivität von Trabectedin aus mehreren Komponenten besteht, bezeichnet man es auch als „multi-target agent“. Ein Aspekt ist die Interaktion mit dem DNA-Molekül an einer sequenzspezifischen Stelle, woraus eine Verbiegung des DNA-Moleküls resultiert. Darüber hinaus hemmt Trabectedin den NER (nucleotide excision repair) Reperaturmechanismus durch Komplexbildung. Weitere zytotoxische Effekte entfaltet Trabectedin über die direkte Bindung von Transkriptionsfaktoren. Zu den genannten Mechanismen zeigen Patienten mit myxoidem Liposarkom ein vergleichsweise hohes Ansprechen auf Trabectedin. Dies liegt an der Translokation t(12;16)(q13;p11), die bei Patienten mit myxoidem Liposarkom nachgewiesen werden konnte. Durch die Translokation wird eine Genfusion und letztendlich eine Expressierung vom onkogenen Transkript FUS-CHOP bewirkt. Es konnte gezeigt werden, dass Trabectedin die Wirkung des onkogenen Transkripts verhindert. Darüber hinaus zeigten molekulare Untersuchungen, dass die Hemmung von FUS-CHOP dazu führt, dass Tumorzellen zu normalen Adipozyten differenzieren.

Zuletzt soll Trabectedin das Mikromilieu der Tumorzellen beeinflussen. Hierbei hemmt Trabectedin die Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen bzw. zu Tumor-assoziierten Makrophagen. Tumor-assoziierte Makrophagen begünstigen das Tumorwachstum unter anderem durch Stimulation von Proliferation und Invasion der Tumorzellen, Neoangiogenese und Unterdrückung der Immunreaktion [174].

Trotz geringer Überlebensvorteile in Metaanalysen ist die adjuvante Chemotherapie keinesfalls uneingeschränkt anzuwenden [168]. Laut Krikelis et al. bleibt die Domäne der Chemotherapie das metastasierte Liposarkom und die Palliativsituation [169]. Einzig das myxoide Liposarkom spricht besser auf eine Chemotherapie an, weshalb hier eine solche Therapie eher in Erwägung gezogen werden sollte [117]. In der Multicenterstudie von Moreau et al. wurden nur 6% der Patienten mittels Chemotherapie behandelt, während bei Nemanquani et al. [93] nur einer der 73 (1,4%) Patienten eine Chemotherapie erhielt. Der aktuellen Datenlage entsprechend wurden auch in dieser Studie nur 16% der Patienten mit einem Liposarkom durch Chemotherapie behandelt. 60% (n=3) davon erhielten eine solitäre adjuvante Chemotherapie, während 40% (n=2) sowohl

neoadjuvant, als auch adjuvant chemotherapeutisch behandelt wurden. Der etwas höhere Anteil ist in diesem Fall nicht durch die Histologie zu erklären, da unter den chemotherapeutisch behandelten kein myxoides Liposarkom war. Zwei (6,3%) Patienten hatten Metastasen, was die chemotherapeutische Behandlung erklärt.

5.8.7 Resektionsgrenzen

Von zentraler Bedeutung sind tumorfreie Resektionsränder. Während die Wichtigkeit der R0-Resektion an allen Stellen in der Literatur bekräftigt wird, kann man sogar so weit gehen und die histopathologisch-freien Resektionsränder als größte Wichtigkeit einstufen [8, 158]. Denn die erreichte R0-Resektion hat nicht nur einen positiven prädiktiven Wert für die lokale Kontrolle des Tumors, sondern in einigen Studien wird auch ein positiver Effekt auf das Überleben nach aufgetretenem Rezidiv und das Überleben im Allgemeinen angegeben [20, 25, 100, 102, 111-113, 145, 146].

Hier wurden 71,4% (n=20) der Liposarkome in sano (R0) reseziert. 10,7% (n=3) der Patienten wurden durch eine komplette Resektion mit mikroskopischem Tumorrest (R1) therapiert. Bei 7,1% (n=2) der Patienten wurde ein R2-Status festgestellt. Bei 7,1% (n=2) der Patienten verblieb der Resektionsstatus unklar. In den Studien von Theodosopoulos et al. [145] und Rutkowski et al. [25] konnten R0-Raten von 60,9% und 82% erreicht werden. In einer Studie des Westdeutschen Tumor Zentrums aus dem Jahre 2009 von Grabellus et al. konnte in 70,2% der Fälle eine R0-Resektion durchgeführt werden. 29,8% der Patienten wurden durch eine inkomplette Resektion behandelt (R1 =21,3%, R2 = 8,5%) [148].

Somit konnte in dieser Studie eine R0-Rate ermittelt werden, welche etwas über der des Westdeutschen Tumor Zentrums aus dem Jahre 2009 liegt. Betrachtet man die R0-Raten nach Operationstechnik fällt auf, dass bei den Nachresektion eine R0-Rate von 100% (n=4) erreicht wurde, während die Resektionen in 68% der Fälle (n=X) R0 reseziert wurden. Dieser Zusammenhang kann dadurch erklärt werden, dass die Wahrscheinlichkeit auf R0-Resektion bei Nachresektionen im Allgemeinen erhöht ist. Ray-Coquard et al. [28] konnten eine R0-Rate von 28% bei den primären Eingriffen nachweisen. Ein Vergleich der R0-Raten nach Lokalisation fällt schwer, weil sich die in

der Literatur gefundenen Angaben bezüglich der Resektionsgrenzen oft auf das Gesamtkollektiv beziehen und keine Unterteilung innerhalb der Extremität vorgenommen wird [25, 148]. Rutkowski et al. [25] konnten bei 81,8% ihrer Patienten mit Liposarkomen im Bereich der Extremitäten und des Stamms einen R0-Status erreichen. Hierbei wird jedoch keine R0-Rate in Bezug auf die genaue Lokalisation angegeben. Insgesamt fällt in dieser Studie eine geringere R0-Rate bei Liposarkomen im Bereich des Oberschenkels und der gesamten unteren Extremität im Vergleich zu glutealen Liposarkomen und solchen im Bereich des Beckenkamms auf, wobei die Aussagekraft auf Grund der geringen Anzahl an Liposarkomen im Bereich des Beckenkamms (n=1) und der Glutealregion (n=3) in dieser Studie limitiert ist. Die in der Literatur gefundenen R0-Raten können wie bereits erwähnt durch diese Studie bestätigt werden [148, 170]. Die R0-Raten nach Lokalisation können nur mit den R0-Raten der Gesamtkollektive der publizierten Studien verglichen werden.

5.8.8 Metastasen und Rezidive

Das Liposarkom ist ein Weichteiltumor, der die Therapeuten vor eine schwierige Aufgabe stellt. Dies liegt zum einen an der hohen Zahl rezidivierender Erkrankungen und Liposarkomen die Metastasen bilden. Zum anderen treten diese Ereignisse meist relativ früh im Krankheitsverlauf auf, wodurch eine sorgfältige Nachsorge benötigt wird, um den Therapieerfolg zu sichern [7, 66, 149]. Verdeutlicht wird die Problematik durch die in der Literatur gefundenen Rezidivhäufigkeiten und prozentuale Verteilung von metastasierten Liposarkomen. Nijhuis et al. [23] wiesen innerhalb von fünf Jahren in 27% der Fälle Lokalrezidive und in 16% der Fälle Metastasen nach. Lehti et al. [149] beschreiben in ihrer Studie, die 48 Liposarkompatienten des Beins analysierte, eine Rezidiv- bzw. Metastasenhäufigkeit von 43% und 26%. Die Studie von Celik et al. [98] beleuchtete ein Patientenkollektiv, bei dem sogar in 78% der Fälle ein rezidivierendes Krankheitsgeschehen vorlag. Darüber hinaus bildeten 45% Metastasen. In dieser Untersuchung konnte bei 9,4% ein Rezidiv nachgewiesen werden und bei 6,3% ein metastasiertes Krankheitsgeschehen festgestellt werden. Zwei der drei Patienten mit Rezidiv hatten zusätzlich Metastasen gebildet. Somit liegen die gefundenen Raten weit unter dem Durchschnitt. Die Tatsache, dass Metastasen und Lokalrezidive gleichzeitig auftreten, wird auch durch die Literatur belegt [149]. Zwar werden auch in der Literatur Rezidivhäufigkeiten von 13%, genauso wie Metastasenhäufigkeiten von 11% angegeben [63], aber insgesamt liegen die gefundenen Häufigkeiten doch weit unter den Literaturangaben. Zum einen könnte das auf den hohen Anteil an R0-Resektionen und durchgeführten adjuvanten Strahlentherapien zurückzuführen sein. Auf der anderen Seite fehlt bei einigen Patienten der langfristige Verlauf mit regelmäßigen Nachuntersuchungen, um eine validierte Aussage über die genauen Zahlen treffen zu können.

Campanacci beschreibt in seinem Standardwerk, dass gut-differenzierte und myxoide Liposarkome auch Jahre nach der Resektion lokal rezidivieren können, wobei Tochtergeschwülste von gut-differenzierten Liposarkomen eine Ausnahme darstellen. Metastasen bei myxoiden Liposarkomen sind ebenfalls selten und treten erst spät auf.

Im Gegensatz dazu, neigen pleomorphe und rundzellige Liposarkome oft schon innerhalb der ersten zwei Jahre nach Entfernung zur lokalen Rezidivierung. Metastasen, hauptsächlich hämatogen in Lunge und Knochen streuend, treten häufig schon früh im Krankheitsverlauf auf.

Die beschriebenen Überlebensraten reichen hierbei von 100% (gut-differenzierte Liposarkome), über 80-90% (myxoide Liposarkome) bis zu 60% (rundzellige und pleomorphe Liposarkome) [175]. Um der Individualität jedes einzelnen Tumors gerecht zu werden, sollten das Grading, der Resektionsstatus und die histologische Klassifikation für die Planung der Nachsorge berücksichtigt werden. Hieraus folgt eine Anpassung der bestehenden Nachsorgeschemata an den Einzelfall.

5.9 Schwächen der Arbeit

Ein allgemeiner Nachteil der retrospektiven Arbeit ist die Abhängigkeit von notwendigen Dokumenten und deren Vollständigkeit. In diesem Zusammenhang sind in dieser Arbeit besonders die Daten bezüglich der adjuvanten bzw. neoadjuvanten Therapie zu nennen, welche in vielen Fällen nicht vorhanden oder nicht genau nachzuvollziehen waren. Die Zusammenhänge zwischen chirurgischer, strahlentherapeutischer und onkologischer Therapie konnten deshalb nicht in gewünschtem Ausmaß untersucht werden. Zudem mangelt es der vorliegenden Arbeit an einer exakten Fragestellung. Es wurde zwar ein großes Patientenkollektiv erfasst und analysiert, aber auf Grund der Heterogenität des Kollektivs und des Fehlens einer präzisen Hypothese sind die Schlussfolgerungen limitiert.

Durch die Wahl des endgültigen Pathologieberichtes als Diagnosezeitpunkt werden die Erkrankungsalter im Schnitt leicht angehoben, falls dieselbe histologische Diagnose schon auswärtig korrekt gestellt worden war.

Die Analyse der Verlaufsparemeter wie Rezidiv, Metastasen und Zweittumor wurden zum Zeitpunkt der Erfassung des jeweiligen Patienten überprüft und könnten sich vom aktuellen Zustand unterscheiden, wenn ein Patient zum Zeitpunkt der Erfassung keine Metastasen hatte und mittlerweile doch ein metastasiertes Geschehen festgestellt wurde. Das Einpflegen von klinischen Verlaufsuntersuchungen und detaillierteren Angaben zur adjuvanten Therapie würde die Datenbank noch wertvoller machen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden keine Nachuntersuchungen durchgeführt, weshalb die gefundenen Ergebnisse bezüglich der Verlaufsparemeter in Relation gesetzt werden müssen.

Eine methodische Schwäche der Arbeit ist das Fehlen von klar definierten Parametern (Datenerfassungsschlüssel), welche die Auswertung vereinfacht hätten. Dies konnte jedoch durch die in Excel® mögliche Auswertung der Textelemente umgangen werden.

5.10 Stärken der Arbeit

Die Hauptleistung und Stärke der vorliegenden Arbeit ist die Erfassung aller behandelten Tumorpatienten im bekannten Zeitraum und die Typisierung des Patientenkollektivs. Einerseits durch die Darstellung aller Tumorpatienten innerhalb einer Datei, andererseits durch die große Anzahl von 771 Tumorpatienten, kann die Datenbank als regionales Register muskuloskelettaler Tumorerkrankungen betrachtet werden. Somit lassen sich mithilfe der Datenbank und anhand der gewonnenen Erkenntnisse Einblicke in die regionale Epidemiologie dieser Erkrankungen gewinnen. Folglich können sowohl Vergleiche mit anderen Registern angestellt werden, als auch eventuelle Unterschiede hinsichtlich Prävalenz, Inzidenz, Prädilektion der Geschlechter festgestellt werden. Darüber hinaus ermöglicht die Analyse der R0-Rate den aktuellen Behandlungsstand dieser Erkrankungen. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführte statistische Analyse konnte signifikante Unterschiede bezüglich des BMI und des Alters zwischen Liposarkompatienten und dem restlichen Tumorkollektiv nachweisen. Darüber hinaus konnte der Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Malignitätswahrscheinlichkeit bestätigt werden. Durch die angelegte Datenbank können neue Patientenkollektive generiert werden. So können beispielsweise alle Patienten mit R0-reseziertem Liposarkom gefiltert werden, um diese zu Nachuntersuchungen einzubestellen, oder weitere Studien an diesem Kollektiv durchzuführen. In Zusammenhang mit der IBDW bestehen weitere vielfältige Möglichkeiten neue Kollektive zu generieren und gegebenenfalls die Untersuchung der histologischen Präparate mit einzubeziehen. Denkbar ist beispielsweise die Analyse der klinischen Verläufe in Zusammenschau mit den histopathologischen Befunden des Primärtumors bzw. Rezidivs. Zwar sind in der vorliegenden Arbeit Fragestellungen unbeantwortet geblieben, aber sie kann wie oben erwähnt als Basis für weiterführende Untersuchungen dienen, vor allem dann, wenn eine Integrierung in das hauseigene EDV-System und eine Anbindung an die IBDW, sowie die Medizinische Klinik der Universität Würzburg erfolgt.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Analyse eines Patientenkollektivs von 771 Tumorpatienten, welche im Zeitraum von September 2009 bis 31.12.2014 im interdisziplinären muskuloskelettalen Tumorboard des Comprehensive Cancer Center Mainfranken der Universitätsklinik Würzburg vorgestellt wurden. Es wurde eine retrospektive Betrachtung dieser Patienten durchgeführt, um das behandelte Patientenkollektiv zu typisieren und einen Überblick über Art und Anzahl der betreuten Patienten zu erhalten. Außerdem dienen die Informationen dazu, einen Überblick über die durchgeführten Therapien und erreichten Standards bei der Therapie der Patienten zu geben. Zur Illustration der Möglichkeiten, welche die gesammelten Informationen in Form der Datenbank eröffnen, wurde die Gruppe der in domo operierten Liposarkompatienten herausgegriffen und eine Analyse nach erweiterten Gesichtspunkten durchgeführt. Die Hauptleistung dieser Arbeit besteht auf der einen Seite in der Erstellung der Datenbank und systematischen Erfassung aller Patienten, die in oben genanntem Zeitraum durch das Tumorboard betreut wurden. Auf der anderen Seite kann mit der Datenbank sehr schnell ein Patientenkollektiv für weitere und genauere Studien herangezogen werden, was beispielhaft durch die Analyse der Liposarkompatienten gezeigt werden soll. Somit dient diese Arbeit als Basis für eventuelle weitere Studien über Tumoren, die den Bewegungsapparat und das Skelett betreffen. Vielfältige Möglichkeiten bestehen durch die in Würzburg etablierte IDBW, wobei die generierten Kollektive erweiterten Untersuchungen histologischer, pathologischer und genetischer Art zugeführt werden können.

Insgesamt wurden 925 Patienten im oben genannten Zeitraum im Tumorboard vorgestellt und durch dieses betreut. Es konnte gezeigt werden, dass 771 und somit 83,3% (n=925) der im Tumorboard vorgestellten Patienten an einer Tumorerkrankung litten. Die häufigsten Tumoren waren ossäre Metastasen (14,5%), Liposarkome (7%), Lipome (4,9%) und Knochenzysten (4,4%). Trotz teilweiser Zusammenfassung in Diagnosengruppen wurden 102 verschiedene Diagnosen gestellt. Es konnte eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts bezüglich Tumorerkrankungen benigner (50,5% Männer; n=148) und maligner (51,4% Männer; n=213) Dignität festgestellt

werden. Lediglich bei den Tumoren unklarer Dignität waren die Frauen mit 61,3% (n=38) häufiger betroffen. Das am häufigsten betroffene Gewebe war mit 54,9% (n=423) der Knochen. Das Weichgewebe war in 44,6% (n=345) Manifestationsort der Tumoren. Durch Analyse der Tumorlokalisation konnte gezeigt werden, dass der Großteil der Tumoren die untere Extremität betraf (37,6%; n=348). 53,3% (n=414) der Tumoren wurden als maligne und 38,8% (n=293) als benigne eingestuft. 7,9% (n=62) der Tumorerkrankungen konnten keinem biologischen Verhalten zugeordnet werden. Bezüglich der Tumorgröße konnte gezeigt werden, dass eine größere Anzahl der Tumoren größer als fünf cm war (55,5%; n=197). Dieses Verhältnis war bei malignen Tumoren deutlich stärker ausgeprägt als bei benignen Raumforderungen. So waren 59,9% (n=118) der Tumoren mit einem größeren Durchmesser als 5cm maligner und 67,7% (n=107) der Tumoren kleiner als 5cm benigner Natur. Hierbei konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Malignität festgestellt werden ($p < 0.001$). Das durchschnittliche Alter lag bei 62 Jahren für maligne, 43 Jahren für benigne und 53 Jahren für unklare Tumorerkrankungen. Mit 52,4% (n=404) waren Schmerzen das führende Symptom unter den Tumorpatienten. Nur 25% (n=173) äußerten Beschwerden im Sinne einer Schwellung oder Raumforderung. Der prozentuale Anteil der Sarkome bezogen auf alle Tumorerkrankungen betrug 29,2% (n=225). 14,5% (n=112) der Patienten litten an einer ossären Metastase. Bei 57,1% (n=440) der Patienten wurde eine Probeentnahme durchgeführt. Die Inzisionsbiopsie war mit 50,2% (n=221) die am häufigsten durchgeführte Technik der Probeentnahme. Bei 41,6% (n=183) erfolgte die histologische Sicherung im Sinn einer Exzisionsbiopsie. 7% (n=31) der Probeentnahmen erfolgten CT-gesteuert. 212 (27,5%) Patienten wurden auswärtig voroperiert. Bei 75% (n=102) der Patienten gelang eine R0-Resektion. 15,4% (n=21) wurden R1 reseziert. 49,1% (n=104) der Differenzierungsgrade wurden mit G3 angegeben, gefolgt von 27,8% (n=59) als G2 eingestufte Tumoren. Bei 33 (4,3%) Patienten konnte im Verlauf ein rezidivierendes Krankheitsgeschehen festgestellt werden. Bei 180 (23,2%) Patienten bestand eine Erkrankung mit metastatischen Absiedelungen. Insgesamt wurden 26,5% (n=204) durch Bestrahlung,

21% (n=162) durch adjuvante Chemotherapie und 2,2% (n=17) durch neoadjuvante Chemotherapie behandelt.

Zum definierten Zeitpunkt der Diagnose eines Liposarkoms waren die Patienten dieser Studie im Schnitt 62,5 Jahre alt, wobei die Mehrzahl der Patienten (62,5%; n=20) dem männlichen Geschlecht zuzuordnen waren. Die Geschlechtsverteilung unterschied sich nicht signifikant vom Gesamtkollektiv ($p=0.231$). Im Mittel lag der BMI der Liposarkompatienten bei 29,55 und war gegenüber den übrigen Tumorpatienten signifikant erhöht ($p=0.011$). 96,2% (n=26) der Tumoren mit Größenangabe waren größer als 5cm und der Großteil dieser Tumoren betraf das Weichgewebe des Oberschenkels (71,9%; n=23). Der Zusammenhang zwischen Lokalisation und Tumorgroße war signifikant ($p<0.001$). 81,25% (n=26) der Patienten beklagten eine Schwellung und in 25% (n=8) der Fälle wurden Schmerzen als Symptom geäußert.

Das Liposarkom ohne weitere Spezifikation durch den Pathologen war mit 41,6% (n=13) der führende histologische Subtyp in dieser Studie. Bei 25% (n=8) der Patienten konnte die histologische Diagnose eines myxoiden Liposarkoms gestellt werden. Der dritthäufigste histologische Subtyp war mit 18,8% (n=6) der atypische lipomatöse Tumor. Der größte Teil (40,6%; n=13) der Differenzierungsgrade wurde mit G1 angegeben und bei 71,4% (n=20) der Patienten konnte ein R0-Status erreicht werden. Demgegenüber standen 2 Patienten (6,25%), die R2 reseziert wurden.

Die häufigste Therapiekombination war die der chirurgischen und adjuvanten strahlentherapeutischen Therapie. 18 Patienten (56,3%) erhielten eine Radiatio. Die durchschnittliche Strahlendosis betrug 62,5Gray (50-66). 5 Patienten (15,6%) wurden chemotherapeutisch behandelt. Insgesamt traten bei drei (9,4%) Patienten mit Liposarkom rezidivierende Krankheitsverläufe auf. Zwei (66,7%) dieser drei Patienten entwickelten gleichzeitig pulmonale Metastasen.

7. Abbildungen

- Abbildung 1 Prozentuale Häufigkeit Tumorlokalisationen Männer
- Abbildung 2 Prozentuale Häufigkeit Tumorlokalisationen Frauen
- Abbildung 3 Systematik maligne muskuloskelettale Tumoren
- Abbildung 4 Systematik benigne muskuloskelettale Tumoren
- Abbildung 5 Kontinuierliche Periostreaktionen mit Zerstörung der Kortex
- Abbildung 6 Kontinuierliche Periostreaktionen mit teilweisem/vollständigem Erhalt der Kortex
- Abbildung 7 Unterbrochene Periostreaktion mit teilweisem/vollständigem Erhalt der Kortex
- Abbildung 8 Geographische Osteolysen
- Abbildung 9 Geographische Osteolyse mit permeativen/mottenfraßartigen Anteilen
- Abbildung 10 permeative/mottenfraßartige Osteolyse
- Abbildung 11 Klassifikation Liposarkom
- Abbildung 12 Resektionsgrenzen naach Enneking
- Abbildung 13 Kategorien Body-Mass-Index
- Abbildung 14 TNM-Klassifikation Knochtumoren
- Abbildung 15 TNM-Klassifikation Weichteiltumoren
- Abbildung 16 Klassifikation Differenzierungsgrade
- Abbildung 17 Tabelle Parameter
- Abbildung 18 Übersicht Patientenkollektiv nach Geschlecht
- Abbildung 19 Tumorhäufigkeiten nach Ursprungsgewebe
- Abbildung 20 Histopathologische Diagnose
- Abbildung 21 BMI-Verteilung Tumordatenbank
- Abbildung 22 Alter Tumoren nach Dignität
- Abbildung 23 Probeentnahmen
- Abbildung 24 Schmerzsymptomatik Tumorpatienten
- Abbildung 25 Symptome nach Häufigkeit
- Abbildung 26 Tumorgrößen Übersicht

Abbildung 27 Tumorgrößen Sarkome/Metastasen
Abbildung 28 Tumorlokalisationen am Bewegungsapparat
Abbildung 29 Übrige Tumorlokalisationen nach Häufigkeit
Abbildung 30 R-Status gesamt
Abbildung 31 R-Status Sarkome
Abbildung 32 R-Status ossäre Metastasen
Abbildung 33 TNM-Klassifikationen gesamt
Abbildung 34 Verteilung Differenzierungsgrade
Abbildung 35 TNM-Klassifikationen Sarkome
Abbildung 36 Differenzierungsgrade Sarkome
Abbildung 37 TNM-Klassifikationen ossäre Metastasen
Abbildung 38 Differenzierungsgrade ossäre Metastasen
Abbildung 39 Therapiekombinationen maligne Tumoren
Abbildung 40 Therapiekombinationen benigne Tumoren
Abbildung 41 Liposarkome pro Jahr
Abbildung 42 Altersverteilung Liposarkome
Abbildung 43 BMI Liposarkome
Abbildung 44 Tumorlokalisationen Liposarkome
Abbildung 45 Tumorgrößen Liposarkome
Abbildung 46 Histologie Liposarkome
Abbildung 47 Klinik Liposarkome
Abbildung 48 Differenzierungsgrade Liposarkome
Abbildung 49 Chirurgische Interventionen Liposarkome
Abbildung 50 Operationen Liposarkome
Abbildung 51 Strahlentherapie Liposarkome
Abbildung 52 R-Status Liposarkome
Abbildung 53 R0-Rate nach Operationstechnik
Abbildung 54 R0-Rate nach Lokalisation
Abbildung 55 Therapiekombinationen Liposarkome
Abbildung 56 Klassifikation nach Mirels

8. Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft, R.K.-I.H.u.d. and der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013. 2013.
2. Bundesamt, S., Krebs war 2013 die zweithäufigste Todesursache. 2015.
3. Bannasch, H., et al., The diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas of the limbs. *Dtsch Arztebl Int*, 2011. 108(3): p. 32-8.
4. Bruns, C.J., et al., Interdisciplinary soft tissue sarcoma surgery. New strategies in diagnostic and treatment. *Chirurg*, 2014. 85(5): p. 376-7.
5. Cherix, S., et al., Tumors of the musculoskeletal system: from the "lumps" to multidisciplinary care. *Rev Med Suisse*, 2013. 9(411): p. 2385-9.
6. Schwarz, R., et al., Results of radiotherapy in recurrences of soft tissue sarcomas. *Strahlenther Onkol*, 1996. 172(2): p. 64-73.
7. Mendenhall, W.M., et al., The management of adult soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol*, 2009. 32(4): p. 436-42.
8. Bruns, J., et al., Biopsy of tumors of the musculoskeletal system. *Dtsch Arztebl Int*, 2008. 105(27): p. 492-7.
9. Bergovec, M., et al., Epidemiology of musculoskeletal tumors in a national referral orthopedic department. A study of 3482 cases. *Cancer Epidemiol*, 2015.
10. Begum, F., et al., Soft tissue tumours and tumour like lesions - a demographic and clinicopathologic study of 461 cases from different regions of Bangladesh. *Mymensingh Med J*, 2015. 24(1): p. 133-42.
11. Solooki, S., et al., Epidemiology of musculoskeletal tumors in Shiraz, south of Iran. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 2011. 32(4): p. 187-91.
12. Dt. Ges. f. Orthopädie und orthopäd. Chirurgie + BV d. Ärzte f. Orthopädie (Hrsg.) Leitlinien der Orthopädie, D.A.r.-V. Diagnostik muskuloskelettaler Malignome. 2002 [cited 2015 29.09.2015]; Available from: http://www.leitliniensekretariat.de/files/MyLayout/pdf/diagnostik_muskuloskelettaler_malignome.pdf.
13. Hipfl, C., et al., Benign cystic bone lesions. *Unfallchirurg*, 2014. 117(10): p. 892-904.
14. Wang, H., et al., Giant cell tumour of bone: a new evaluating system is necessary. *Int Orthop*, 2012. 36(12): p. 2521-7.
15. Gao, Z.H., et al., Local control of giant cell tumors of the long bone after aggressive curettage with and without bone cement. *BMC Musculoskeletal Disord*, 2014. 15: p. 330.
16. Amelio, J.M., et al., Population-based study of giant cell tumor of bone in Sweden (1983-2011). *Cancer Epidemiol*, 2016. 42: p. 82-9.
17. HaDuong, J.H., et al., Sarcomas. *Pediatr Clin North Am*, 2015. 62(1): p. 179-200.
18. Hartley, A.L., et al., Sarcomas in North West England: III. Survival. *Br J Cancer*, 1992. 66(4): p. 685-91.

19. Oliveira, A.M., et al., Pleomorphic liposarcoma. *Semin Diagn Pathol*, 2001. 18(4): p. 274-85.
20. Tsukushi, S., et al., Clinicopathological assessment of T1 soft tissue sarcomas. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2011. 131(5): p. 695-9.
21. Hornick, J.L., et al., Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic analysis of 57 cases. *Am J Surg Pathol*, 2004. 28(10): p. 1257-67.
22. Gutierrez, J.C., et al., Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry. *J Surg Res*, 2007. 141(1): p. 105-14.
23. Nijhuis, P.H., et al., Clinico-pathological data and prognostic factors in completely resected AJCC stage I-III liposarcomas. *Ann Surg Oncol*, 2000. 7(7): p. 535-43.
24. Zornig, C., et al., Soft tissue sarcomas of the extremities and trunk in the adult. Report of 124 cases. *Langenbecks Arch Chir*, 1992. 377(1): p. 28-33.
25. Rutkowski, P., et al., Surgery quality and tumor status impact on survival and local control of resectable liposarcomas of extremities or the trunk wall. *Clin Orthop Relat Res*, 2013. 471(3): p. 860-70.
26. Fischer, A., et al., Therapy outcome of patients with soft-tissue sarcoma: retrospective analysis for identifying independent prognostic factors. *Zentralbl Chir*, 1997. 122(10): p. 901-8.
27. Sun, L., et al., Prognostic value of pathologic fracture in patients with high grade localized osteosarcoma: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *J Orthop Res*, 2015. 33(1): p. 131-9.
28. Ray-Coquard, I., et al., Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. *Ann Oncol*, 2004. 15(2): p. 307-15.
29. Lehnhardt, M., et al., Importance of specialized centers in diagnosis and treatment of extremity-soft tissue sarcomas. Review of 603 cases. *Chirurg*, 2009. 80(4): p. 341-7.
30. Errani, C., et al., Current concepts in the biopsy of musculoskeletal tumors. *ScientificWorldJournal*, 2013. 2013: p. 538152.
31. Junginger, T., et al., Therapeutic strategies in malignant soft tissue tumors. Results of the soft tissue tumor register study of the Surgical Oncology Working Group. *Chirurg*, 2001. 72(2): p. 138-48.
32. Mankin, H.J., et al., The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am*, 1996. 78(5): p. 656-63.
33. Reshadi, H., et al., Prevalence of malignant soft tissue tumors in extremities: an epidemiological study in syria. *Arch Bone Jt Surg*, 2014. 2(2): p. 106-10.
34. Brouns, F., et al., Delay in diagnosis of soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol*, 2003. 29(5): p. 440-5.
35. Widhe, B. et al., Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am*, 2000. 82(5): p. 667-74.
36. Wai, E.K., et al., Pathologic fractures of the proximal femur secondary to benign bone tumors. *Clin Orthop Relat Res*, 2001(393): p. 279-86.

37. Goudarzi, Y.M. et al., Pathological fractures in childhood and adolescence in benign and semi-malignant bone tumors and tumorous and inflammatory bone changes. *Aktuelle Traumatol*, 1987. 17(2): p. 73-9.
38. Coleman, R.E., et al., Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*, 2006. 12(20 Pt 2): p. 6243s-6249s.
39. Mercadante, S., et al., Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain*, 1997. 69(1-2): p. 1-18.
40. Cho, S.Y., et al., Significance of microscopic margin status in completely resected retroperitoneal sarcoma. *J Urol*, 2011. 186(1): p. 59-65.
41. George, A., et al., Early symptoms of bone and soft tissue sarcomas: could they be diagnosed earlier? *Ann R Coll Surg Engl*, 2012. 94(4): p. 261-6.
42. El Ouni, F., et al., Liposarcoma of the extremities: MR imaging features and their correlation with pathologic data. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2010. 96(8): p. 876-83.
43. Al-Nakshabandi, N.A., et al., Radiology for the surgeon. Musculoskeletal case 36. Primary leiomyosarcoma of the tibia. *Can J Surg*, 2005. 48(6): p. 485-6.
44. Jadvar, H., et al., Musculoskeletal system. *Semin Nucl Med*, 2004. 34(4): p. 254-61.
45. Link, T.M., et al., Primary bone tumors and "tumor-like lesions" of the shoulder. Their histopathology and imaging. *Rofo*, 1999. 170(5): p. 507-13.
46. Douis, H. et al., The imaging of cartilaginous bone tumours. I. Benign lesions. *Skeletal Radiol*, 2012. 41(10): p. 1195-212.
47. Erlemann, R., et al., Periostreaktionen. *Radiologe*(1999) 39:910., 1999.
48. Erlemann, R., et al., Basic diagnostics of bone tumors. *Radiologe*, 2009. 49(4): p. 355-70.
49. Lodwick, G.S., et al., Determining growth rates of focal lesions of bone from radiographs. *Radiology*, 1980. 134(3): p. 577-83.
50. Erlemann, R., et al., Tumorous space-occupying lesions of the pelvic skeleton. A radiological analysis of 234 cases. *Rofo*, 1995. 163(4): p. 283-9.
51. Uehlinger, E., et al., The malignant fibrous histiocytoma of bone (author's transl). *Arch Orthop Trauma Surg*, 1978. 92(1): p. 89-97.
52. Gross, M. et al., Sunburst periosteal reaction in osteogenic sarcoma. *Pediatr Radiol*, 2005. 35(6): p. 647-8.
53. McCarville, M.B., et al., Distinguishing Osteomyelitis From Ewing Sarcoma on Radiography and MRI. *AJR Am J Roentgenol*, 2015. 205(3): p. 640-51.
54. Collins, M.S., et al., Clear cell chondrosarcoma: radiographic, computed tomographic, and magnetic resonance findings in 34 patients with pathologic correlation. *Skeletal Radiol*, 2003. 32(12): p. 687-94.
55. Lyall, H.A., et al., Case report: Ewing's sarcoma in distal tibial metaphysis mimicking osteomyelitis. *Clin Radiol*, 1993. 48(2): p. 140-2.
56. Chow, L.T. et al., Primary osseous inflammatory malignant fibrous histiocytoma masquerading as chronic osteomyelitis. *Orthopedics*, 2014. 37(10): p. e940-5.
57. Ulaner, G., et al., Musculoskeletal tumours and tumour-like conditions: common and avoidable pitfalls at imaging in patients with known or suspected

- cancer: Part B: malignant mimics of benign tumours. *Int Orthop*, 2013. 37(5): p. 877-82.
58. Westhovens, R. et al., Musculoskeletal manifestations of benign and malignant tumors of bone. *Curr Opin Rheumatol*, 2003. 15(1): p. 70-5.
 59. Geijer, M., et al., Most musculoskeletal soft tissue tumors are benign. *Lakartidningen*, 2014. 111(38): p. 1578-80.
 60. Lee, Y.M., et al., Musculoskeletal magnetic resonance imaging suggesting the possibility of liposarcoma: correlation between radiologists' certainty of diagnosis and pathology results. *J Comput Assist Tomogr*, 2011. 35(4): p. 512-6.
 61. Dalal, K.M., et al., Diagnosis and management of lipomatous tumors. *J Surg Oncol*, 2008. 97(4): p. 298-313.
 62. Lindner, L.H., et al., Systemic therapy and hyperthermia for locally advanced soft tissue sarcoma. *Chirurg*, 2014. 85(5): p. 398-403.
 63. Nishida, Y., et al., Clinicopathologic prognostic factors of pure myxoid liposarcoma of the extremities and trunk wall. *Clin Orthop Relat Res*, 2010. 468(11): p. 3041-6.
 64. Siegel, G.W., et al., The multidisciplinary management of bone and soft tissue sarcoma: an essential organizational framework. *J Multidiscip Healthc*, 2015. 8: p. 109-15.
 65. Ferrari, A., et al., Sarcomas of Soft Tissue and Bone. *Prog Tumor Res*, 2016. 43: p. 128-41.
 66. Pakos, E.E., et al., Factors associated with outcome in liposarcomas of the extremities and trunk. *J Buon* 2010. 15(3): p. 518-23.
 67. Spiguel, A., et al., Soft tissue sarcomas. *Cancer Treat Res*, 2014. 162: p. 203-23.
 68. Shmookler, B.M. et al., Liposarcoma occurring in children. An analysis of 17 cases and review of the literature. *Cancer*, 1983. 52(3): p. 567-74.
 69. Gebhard, S., et al., Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up analysis of 63 cases: a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol*, 2002. 26(5): p. 601-16.
 70. Daigeler, A., et al., Malignant fibrous histiocytoma--pleomorphic sarcoma, NOS gene expression, histology, and clinical course. A pilot study. *Langenbecks Arch Surg*, 2010. 395(3): p. 261-75.
 71. Meister, P., et al., Malignant fibrous histiocytoma: pleomorphic sarcoma NOS or pleomorphic fibrosarcoma. *Pathologe*, 2005. 26(2): p. 127-33.
 72. Kim, J.P., et al., A rare case of malignant fibrous histiocytoma (pleomorphic undifferentiated sarcoma NOS) of the vocal fold. *Ear Nose Throat J*, 2015. 94(7): p. 270-2.
 73. Kelleher, F.C. et al., Histologic and genetic advances in refining the diagnosis of "undifferentiated pleomorphic sarcoma". *Cancers (Basel)*, 2013. 5(1): p. 218-33.
 74. Wiens, J., et al., Benign bone tumors and tumor-like lesions. What must clinicians know about imaging?. *Unfallchirurg*, 2014. 117(10): p. 863-72.
 75. Koppenfels, R.V., et al., Semimalignant skeletal tumors (author's transl). *Radiologe*, 1976. 16(1): p. 2-13.

76. Nojima, T., et al., Case report 869. Benign metastasizing giant cell tumor of bone. *Skeletal Radiol*, 1994. 23(7): p. 583-5.
77. Fadare, O., et al., Benign metastasizing giant cell tumor. *Arch Pathol Lab Med*, 2002. 126(9): p. 1133-4.
78. Jambhekar, N.A., et al., Benign metastasizing chondroblastoma: a case report. *Cancer*, 1998. 82(4): p. 675-8.
79. Tarin, D., et al., Clinical and biological implications of the tumor microenvironment. *Cancer Microenviron*, 2012. 5(2): p. 95-112.
80. DeVito, N., et al., Clinical Characteristics and Outcomes for Solitary Fibrous Tumor (SFT): A Single Center Experience. *PLoS One*, 2015. 10(10): p. e0140362.
81. Purohit, S. et al., Imaging of giant cell tumor of bone. *Indian J Orthop*, 2007. 41(2): p. 91-6.
82. Sanerkin, N.G., et al., Malignancy, aggressiveness, and recurrence in giant cell tumor of bone. *Cancer*, 1980. 46(7): p. 1641-9.
83. Spittle, M.F., et al., Liposarcoma. A review of 60 cases. *Br J Cancer*, 1970. 24(4): p. 696-704.
84. Kuhnen, C., et al., liposarcoma. Aspects of pathomorphology--an analysis of 209 tumos. *Chirurg*, 2004. 75(12): p. 1151-8.
85. Dei Tos, A.P., et al., Liposarcomas: diagnostic pitfalls and new insights. *Histopathology*, 2014. 64(1): p. 38-52.
86. Lehnhardt, M., et al., Liposarcoma of the extremities: recent developments in surgical therapy--analysis of 167 patients. *Chirurg*, 2004. 75(12): p. 1182-90.
87. Mankin, H.J., et al., Liposarcoma: a soft tissue tumor with many presentations. *Musculoskelet Surg*, 2014. 98(3): p. 171-7.
88. Khan, N., et al., Spectrum of liposarcomas-a study of 106 cases. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2014. 26(3): p. 320-2.
89. Hashimoto, H. et al., A clinicopathologic subtyping of 52 cases. *Acta Pathol Jpn*, 1982. 32(6): p. 933-48.
90. Henricks, W.H., et al., Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol*, 1997. 21(3): p. 271-81.
91. Weiss, S.W., et al., Lipomatous tumors. *Monogr Pathol*, 1996. 38: p. 207-39.
92. Huebert, H.T., et al., Liposarcoma: the Manitoba experience. *Can J Surg*, 1981. 24(4): p. 391-6.
93. Nemanqani, D., et al., Liposarcoma: A clinicopathological study of 73 cases diagnosed at King Faisal Specialist Hospital and Research Centre. *Ann Saudi Med*, 1999. 19(4): p. 299-303.
94. Dalal, K.M., et al., Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg*, 2006. 244(3): p. 381-91.
95. Smith, T.A., et al., Myxoid/round cell liposarcoma of the extremities. A clinicopathologic study of 29 cases with particular attention to extent of round cell liposarcoma. *Am J Surg Pathol*, 1996. 20(2): p. 171-80.

96. Moreau, L.C., et al., Myxoid\round cell liposarcoma (MRCLS) revisited: an analysis of 418 primarily managed cases. *Ann Surg Oncol*, 2012. 19(4): p. 1081-8.
97. Gustafson, P., et al., Liposarcoma: a population-based epidemiologic and prognostic study of features of 43 patients, including tumor DNA content. *Int J Cancer*, 1993. 55(4): p. 541-6.
98. Celik, C., et al., Liposarcomas: prognosis and management. *J Surg Oncol*, 1980. 14(3): p. 245-9.
99. Engstrom, K., et al., Liposarcoma: outcome based on the Scandinavian Sarcoma Group register. *Cancer*, 2008. 113(7): p. 1649-56.
100. Lemeur, M., et al., Prognostic factors for the recurrence of myxoid liposarcoma: 20 cases with up to 8 years follow-up. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2015. 101(1): p. 103-7.
101. Hogg, M.E. et al., Atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma: what is it? *Surg Oncol Clin N Am*, 2012. 21(2): p. 333-40.
102. Cassier, P.A., et al., Adjuvant radiotherapy for extremity and trunk wall atypical lipomatous tumor/well-differentiated LPS (ALT/WD-LPS): a French Sarcoma Group (GSF-GETO) study. *Ann Oncol*, 2014. 25(9): p. 1854-60.
103. Ludemann, M., et al., Molecular biological observations in some rare neoplasms: DNA ploidy and cell cycle data in liposarcoma and malignant fibrous histiocytoma. *Langenbecks Arch Surg*, 1999. 384(2): p. 209-15.
104. Tirumani, S.H., et al., Metastasis in dedifferentiated liposarcoma: Predictors and outcome in 148 patients. *Eur J Surg Oncol*, 2015. 41(7): p. 899-904.
105. Sultan, M., et al., Giant gluteal lipoma-like liposarcoma: a case report. *World J Surg Oncol*, 2008. 6: p. 81.
106. Shmookler, B.M. et al., Pleomorphic lipoma: a benign tumor simulating liposarcoma. A clinicopathologic analysis of 48 cases. *Cancer*, 1981. 47(1): p. 126-33.
107. Peterson, J.J., et al., Malignant fatty tumors: classification, clinical course, imaging appearance and treatment. *Skeletal Radiol*, 2003. 32(9): p. 493-503.
108. Enzinger, F.M. et al., Liposarcoma. A study of 103 cases. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*, 1962. 335: p. 367-88.
109. Coindre, J.M., et al., Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Virchows Arch*, 2010. 456(2): p. 167-79.
110. Nagano, S., et al., Differentiation of lipoma and atypical lipomatous tumor by a scoring system: implication of increased vascularity on pathogenesis of liposarcoma. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015. 16: p. 36.
111. Liu, C.Y., et al., Soft tissue sarcoma of extremities: the prognostic significance of adequate surgical margins in primary operation and reoperation after recurrence. *Ann Surg Oncol*, 2010. 17(8): p. 2102-11.
112. Canter, R.J., et al., Why do patients with low-grade soft tissue sarcoma die? *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(12): p. 3550-60.
113. Kooby, D.A., et al., Atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma of the extremity and trunk wall: importance of histological subtype with treatment recommendations. *Ann Surg Oncol*, 2004. 11(1): p. 78-84.

114. Guan, Z., et al., Advances in the targeted therapy of liposarcoma. *Onco Targets Ther*, 2015. 8: p. 125-36.
115. Bramwell, V.H., et al., Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(3): p. CD003293.
116. Eilber, F.C., et al., The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma. *Ann Surg*, 2004. 240(4): p. 686-95; discussion 695-7.
117. Kollar, A. et al., Current management options for liposarcoma and challenges for the future. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2014. 14(3): p. 297-306.
118. Burningham, Z., et al., The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res*, 2012. 2(1): p. 14.
119. Christian Wittekind, C.C., et al., A Uniform Residual Tumor (R) Classification. 2009.
120. Enneking, W.F., et al., Current concepts review. The surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *J Bone Joint Surg Am*, 1980. 62(6): p. 1027-30.
121. Baena-Ocampo Ldel, C., et al., Epidemiology of bone tumors in Mexico City: retrospective clinicopathologic study of 566 patients at a referral institution. *Ann Diagn Pathol*, 2009. 13(1): p. 16-21.
122. Lasebikan, O.A., et al., Pattern of bone tumours seen in a regional orthopaedic hospital in Nigeria. *Niger J Med*, 2014. 23(1): p. 46-50.
123. Cerny, T., et al., Osteosarcomas: very rare but curable with your help. *Praxis (Bern 1994)*, 2015. 104(13): p. 657.
124. Gustafson, P., et al., Soft tissue sarcoma. Epidemiology and prognosis in 508 patients. *Acta Orthop Scand Suppl*, 1994. 259: p. 1-31.
125. Gelderblom, H., et al., The clinical approach towards chondrosarcoma. *Oncologist*, 2008. 13(3): p. 320-9.
126. Marco, R.A., et al., Cartilage tumors: evaluation and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*, 2000. 8(5): p. 292-304.
127. Le, H.B., et al., Image-guided musculoskeletal biopsies. *Semin Intervent Radiol*, 2010. 27(2): p. 191-8.
128. Douira-Khomsji, W., et al., Imaging of benign lipomatous tumours of the limbs in children. *Tunis Med*, 2010. 88(6): p. 378-82.
129. Choi, E., et al., A pathologic fracture of an intracortical chondroma masking as an osteoid osteoma. *Orthopedics*, 2010. 33(11): p. 845.
130. Mascard, E., et al., Bone cysts: unicameral and aneurysmal bone cyst. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2015. 101(1 Suppl): p. S119-27.
131. Mirels, H., et al., Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res*, 1989(249): p. 256-64.
132. Evans, A.R., et al., Mirels' rating for humerus lesions is both reproducible and valid. *Clin Orthop Relat Res*, 2008. 466(6): p. 1279-84.
133. Fisher, C.G., et al., A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2010. 35(22): p. E1221-9.

134. Capanna, R. et al., The treatment of metastases in the appendicular skeleton. *J Bone Joint Surg Br*, 2001. 83(4): p. 471-81.
135. Wyatt, L.H., et al., Spine cancer: a summary and review. *Australas Chiropr Osteopathy*, 2004. 12(1): p. 9-17.
136. Conti, G., et al., Prostate cancer metastases to bone: observational study for the evaluation of clinical presentation, course and treatment patterns. Presentation of the METAURO protocol and of patient baseline features. *Arch Ital Urol Androl*, 2008. 80(2): p. 59-64.
137. Persson, B.M. et al., Soft-tissue masses of the locomotor system. A guide to the clinical diagnosis of malignancy. *Acta Orthop Scand*, 1986. 57(3): p. 216-9.
138. Rivard, J.D., et al., Quality of Life, Functional Outcomes, and Wound Complications in Patients with Soft Tissue Sarcomas Treated with Preoperative Chemoradiation: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol*, 2015.
139. Holzapfel, B.M., et al., Open biopsy of bone and soft tissue tumors : guidelines for precise surgical procedures. *Oper Orthop Traumatol*, 2012. 24(4-5): p. 403-15; quiz 416-7.
140. Brodowicz, T., et al., Consensus diagnosis and therapy of soft tissue sarcoma. *Wien Klin Wochenschr*, 2012. 124(3-4): p. 85-99.
141. Rydholm, A. et al., Size, site and clinical incidence of lipoma. Factors in the differential diagnosis of lipoma and sarcoma. *Acta Orthop Scand*, 1983. 54(6): p. 929-34.
142. Kang, S., et al., Clinicopathological characteristics and prognostic factors of T1 (≤ 5 cm) soft tissue sarcoma -- a comparative study with T2 (> 5 cm) soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol*, 2014. 40(4): p. 406-11.
143. Ghadimi, M.P., et al., Pleomorphic liposarcoma: clinical observations and molecular variables. *Cancer*, 2011. 117(23): p. 5359-69.
144. Jagtap, S.V., et al., Huge dedifferentiated liposarcoma of the left thigh with a high grade fibrosarcomatous differentiation and a local recurrence. *J Clin Diagn Res*, 2013. 7(3): p. 553-6.
145. Theodosopoulos, T., et al., Management of retroperitoneal sarcomas: main prognostic factors for local recurrence and survival. *J BUON*, 2012. 17(1): p. 138-42.
146. Steinau, H.U., et al., Limb salvage in malignant tumors. *Semin Plast Surg*, 2010. 24(1): p. 18-33.
147. Moureau-Zabotto, L., et al., Management of soft tissue sarcomas (STS) in first isolated local recurrence: a retrospective study of 83 cases. *Radiother Oncol*, 2004. 73(3): p. 313-9.
148. Grabellus, F., et al., Evaluation of 47 soft tissue sarcoma resection specimens after isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan: histologically characterized improved margins correlate with absence of recurrences. *Ann Surg Oncol*, 2009. 16(3): p. 676-86.
149. Lehti, P.M., et al., Liposarcoma of the leg. *Am J Surg*, 1982. 144(1): p. 44-7.
150. Coffin, C.M., et al., Lipoblastoma (LPB): a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 59 cases. *Am J Surg Pathol*, 2009. 33(11): p. 1705-12.

151. Xu, H., et al., Chondroblastoma of bone in the extremities: a multicenter retrospective study. *J Bone Joint Surg Am*, 2015. 97(11): p. 925-31.
152. Zornig, C., et al., Retroperitoneal sarcoma in a series of 51 adults. *Eur J Surg Oncol*, 1992. 18(5): p. 475-80.
153. Smith, C.A., et al., Predicting survival for well-differentiated liposarcoma: the importance of tumor location. *J Surg Res*, 2012. 175(1): p. 12-7.
154. Tseng, W.W., et al., Novel systemic therapies in advanced liposarcoma: a review of recent clinical trial results. *Cancers (Basel)*, 2013. 5(2): p. 529-49.
155. Nakanishi, H., et al., Tumor size as a prognostic indicator of histologic grade of soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol*, 1997. 65(3): p. 183-7.
156. Enneking, W.F., et al., A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*, 1980(153): p. 106-20.
157. Kohler, T., et al., Midterm results after treatment of liposarcoma in the extremities. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 2003. 141(6): p. 684-9.
158. Roper, B. and et al., Soft tissue sarcoma of the extremities: current state of the art of adjuvant therapy. *MMW Fortschr Med*, 2006. 148(17): p. 32-6.
159. Karasek, K., et al., Sarcoma therapy: functional outcome and relationship to treatment parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992. 24(4): p. 651-6.
160. Grimer, R., et al., Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Sarcoma*, 2010. 2010: p. 506182.
161. Elias, A.D. et al., Adjuvant chemotherapy for soft-tissue sarcoma: a critical appraisal. *Semin Surg Oncol*, 1988. 4(1): p. 59-65.
162. Picci, P., et al., Adjuvant chemotherapy for extremity soft-tissue sarcomas in adults. *Curr Oncol Rep*, 2000. 2(6): p. 502-7.
163. Reichardt, P., et al., Soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors. *Internist (Berl)*, 2016. 57(3): p. 245-56.
164. A. Gronchi, S.F., et al., Full-dose neoadjuvant anthracycline + ifosfamide chemotherapy is associated with a relapse free survival (RFS) and overall survival (OS) benefit in localized high-risk adult soft tissue sarcomas (STS) of the extremities and trunk wall: Interim analysis of a prospective randomized trial. *Ann Oncol* (2016) 27, 2016.
165. Woll, P.J., et al., Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2012. 13(10): p. 1045-54.
166. Schuetze, S.M. et al., Should patients with high-risk soft tissue sarcoma receive adjuvant chemotherapy? *Oncologist*, 2009. 14(10): p. 1003-12.
167. Papai, Z., et al., Medical treatment of soft tissue sarcomas based on the histological subtype. *Magy Onkol*, 2014. 58(1): p. 53-8.
168. Sarcoma Meta-analysis, C., Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(4): p. CD001419.
169. Krikelis, D. et al., Role of chemotherapy in the management of soft tissue sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010. 10(2): p. 249-60.
170. Trovik, C.S., et al., Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Eur J Cancer*, 2000. 36(6): p. 710-6.

171. Dt. Ges. f. Orthopädie und orthopäd. Chirurgie + BV d. Ärzte f. Orthopädie (Hrsg.) Leitlinien der Orthopädie, Dt. Ärzte-Verlag, 2. Auflage, Köln 2002
172. Hande K.R., et al. Clinical applications of anticancer drugs targeted to topoisomerase II. *Biochimica and Acta*, 1998. 1400(1-3): p. 173-184.
173. Stuart-Harris, R. et al., High-dose alkylolation therapy using ifosfamide infusion with mesna in the treatment of adult advanced soft-tissue sarcoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 1983. 11(2): p. 69-72.
174. Kasper, B. et al., Therapie des fortgeschrittenen Weichgewebesarkoms: neue Perspektiven mit Trabectedin (Yondelis®). *J Med Drug Rev* 2013;3:p. 35 – 43.
175. Campanacci M. (1999) Lipoma, Liposarcoma, Malignant Mesenchymoma. In: *Bone and Soft Tissue Tumors*. Springer, Vienna
176. Leithner, A. et al., Leitlinien der Biopsie von Knochen- und Weichteiltumoren *R. Orthopäde* (2007) 36: 167. <https://doi.org/10.1007/s00132-006-1039-2>
177. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/054OL, <http://leitlinienprogrammonkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html> (Zugriff am 23.07.2018)
178. Koizumi, M. et al., Bone metabolic markers in bone metastases. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 1995. 121(9-10): p. 542-548
179. Orvieto, E. et al., Myxoid and round cell liposarcoma: a spectrum of myxoid adipocytic neoplasia. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2001. 18(4): p. 267-273
180. Laurino, L. et al., Well-differentiated liposarcoma (atypical lipomatous tumors). *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2001. 18(4): p. 258-262
181. Theurich, S. et al., Adipositas: Hohe Relevanz für Krebs. *Dtsch Arztebl* 2015. 112(29)
182. Zyromski, NJ. et al., Obesity potentiates the growth and dissemination of pancreatic cancer. *Surgery*. 2009. 146(2): p. 258-263
183. Lauby-Secretan, B. et al., Body fatness and cancer - Viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine*. 2016. 375(8): p. 794-798
184. Vos, M. et al., Differences in recurrence and survival of extremity liposarcoma and subtypes. *Eur J Sur Oncol*. 2018. pii: S0748-7983(18)30997-1
185. von Eisenhart-Rothe, R. et al., Primär maligne Knochentumoren. *Der Orthopäde*. 2011 40(12): p. 1121-114