

Diagnostik, Therapie und postoperatives Überleben des Pulmonalarteriensarkoms
und seine Abgrenzung zur akuten Lungenembolie und CTEPH
Ergebnisse einer retrospektiven deskriptiven Analyse

Inauguraldissertation
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Tauber, Sebastian
aus Linz

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Campus Kerckhoff
Abteilung Thoraxchirurgie

Gutachter: Prof. Dr. Ardeschir Ghofrani
Gutachter: Prof. Dr. Stefan Gattenlöhner

Tag der Disputation: 10.12.2024

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Sarkome	1
1.1.1	Weichgewebesarkome	2
1.1.2	Ätiologie der Weichgewebesarkome.....	3
1.1.3	Klinik, Diagnostik, Therapie der Weichgewebesarkome.....	3
1.2	Pulmonalarteriensarkom	6
1.2.1	Epidemiologie	6
1.2.2	Ätiologie.....	7
1.2.3	Pathogenese	8
1.3	Klinik/Verlauf	14
1.4	Diagnostik	15
1.4.1	Bildgebung.....	16
1.5	Differentialdiagnosen	24
1.5.1	Pulmonalarterienembolie.....	24
1.5.2	CTEPH	28
1.6	Therapie	31
2	Material & Methoden	37
2.1	Einschlusskriterien.....	37
2.2	Statistik	39
3	Ergebnisse.....	40
3.1	Demographische Daten	40
3.2	Überleben	44
3.3	Bildgebung	53
3.3.1	Echokardiografie.....	53
3.3.2	Schnittbildgebung.....	56
3.4	Lokalisation	60
3.5	Histologie	62

3.6	Therapie	64
4	<i>Diskussion</i>	66
4.1	Demographie.....	67
4.2	Diagnostik, Bildgebung	69
4.3	Lokalisation und Histologie.....	73
4.4	Therapie und Überleben	75
5	<i>Schlussfolgerung und Limitationen</i>	83
6	<i>Zusammenfassung</i>	84
7	<i>Summary</i>	85
8	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	86
9	<i>Tabellenverzeichnis</i>	87
10	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	88
11	<i>Literaturverzeichnis</i>	90
12	<i>Anhang</i>	102
13	<i>Ehrenwörtliche Erklärung</i>	108
14	<i>Danksagung</i>	109

1 Einleitung

Das Pulmonalarteriensarkom (PAS) ist ein äußerst seltener, maligner Tumor der Pulmonalarterien. Bis auf vereinzelte Arbeiten zu Kollektiven von maximal 31 Fällen besteht die Literatur überwiegend aus einzelnen Fallberichten¹⁻⁵. Die Prognose dieses seltenen Malignoms ist außerordentlich schlecht mit einer mittleren Überlebenszeit von ca. eineinhalb Monaten ohne jegliche Therapie⁶. In der hier vorliegenden Arbeit wird einleitend ein Überblick zur Genese, Diagnostik und Therapie des PAS gegeben sowie die wichtigsten Differentialdiagnosen des PAS, die Lungenembolie (LE) und die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) besprochen. Anschließend werden die Ergebnisse der retrospektiven Analyse eines der bisher größten PAS-Kollektive mit 24 PatientInnen dargestellt. Ein besonderer Fokus liegt dabei in den Unterschieden einzelner Therapiestrategien sowie deren Auswirkungen auf das Überleben der PatientInnen. Abschließend werden die präsentierten Resultate und Erkenntnisse anhand aktueller Literatur diskutiert.

1.1 Sarkome

Als maligner Tumor des mesenchymalen Gewebes, und speziell dem Weichgewebe, zählt das Pulmonalarteriensarkom zu der Übergruppe der Sarkome sowie deren Untergruppe der Weichgewebesarkome⁷. Während benigne Tumore der Weichgewebe mit einer Inzidenz von jährlich ca. 3000 in einer Million⁷ relativ häufig und in ihrer Therapie und ihrem Verlauf eher milde sind, haben maligne Neoplasien selben Ursprungs eine schlechte Prognose: Als Sarkome werden bösartige Tumore bezeichnet, die dem mesenchymalen Gewebe entspringen. Sie werden grob unterteilt in Sarkome des Weichgewebes (engl. soft tissue sarcoma, STS) und Osteosarkome⁸. Entsprechend den unterschiedlichen Typen mesenchymalen Gewebes, differenzieren sich Sarkome je nach ihrem „Ursprungs“-Gewebe. Diese lassen sich nach ihrem Ursprung wie folgt einteilen:

Bösartiger Tumor	Gutartiger Tumor	Ursprungsgewebe
Fibrosarkom	Fibrom	Fibrozyten (Bindegewebe)

Liposarkom	Lipom	Adipozyten (Fettgewebe)
Chondrosarkom	Chondrom	Chondrozyten (Knorpelgewebe)
Osteosarkom	Osteom, Osteoblastom	Knochengewebe
Hämangiosarkom	Hämangiom	Blutgefäße
Lymphoangiosarkom	Lymphangiom	Lymphgefäße
Rhabdomyosarkom	Rhabdomyom	Rhabdomyozyten (quergestreiftes Muskelgewebe)
Leiomyosarkom	Leiomyom	Leiomyozyten (glattes Muskelgewebe)

Tabelle 1-1: Maligne und benigne mesenchymale Tumore ^{7,8}

Diese sehr heterogene Gruppe von Sarkomen unterscheidet sich von ihren gutartigen Entitäten in der Inzidenz (jährlich in Europa ca. 4-5 neue Fälle pro 100.000 ⁹), sowie in der Therapie und der Letalität: Gutartige mesenchymale Neoplasien wie das Fibrom, Lipom oder Osteom werden meist als Zufallsbefunde entdeckt, haben einen geringen Krankheitswert und werden häufig lediglich auf PatientInnenwunsch operativ entfernt. Im Gegenzug dazu ist beispielsweise das primäre Osteosarkom ein hochmaligner Tumor, der vorwiegend hämatogen metastasiert und dennoch bei der aktuellen multimodalen Therapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von bis zu 70% aufweist ⁸.

1.1.1 Weichgewebesarkome

Die Untergruppe der Weichgewebesarkome - zu denen das PAS zählt - wird von der World Health Organization (WHO) als bösartige Tumore „des nichtepithelialen, extraskelletalen Gewebes mit Ausnahme des hämatopoetischen, lymphatischen oder retikuloendothelialen Systems, der Glia und des Stützgewebes spezifischer Organe und der viszeralen Gewebe, eingeschlossen [der] Tumoren der peripheren Nerven und des autonomen Nervensystems“ ⁸ [Anm.: Übersetzung des Verfassers] definiert.

Weichgewebesarkome machen in Deutschland mit einer Inzidenz von 3,6 (Männer) beziehungsweise 4,2 (Frauen) auf 100.000 nur einen Teil der Übergruppe der Sarkome aus. Bezogen auf die Gesamtheit der Malignome des Erwachsenenalters machen sie sogar nur 1% aus ⁸.

1.1.2 Ätiologie der Weichgewebesarkome

Der Ursprung von Weichgewebesarkomen ist, anders als für viele Karzinome, weitgehend ungeklärt und ein kausaler Auslöser wurde bisher nicht gefunden ^{7,10}. Während die meisten Weichgewebesarkome idiopathisch auftreten sind jedoch einige Risikofaktoren mit einem erhöhten Auftreten von Sarkomen assoziiert: Allen voran weisen genetisch-vererbare Tumorsyndrome wie das Li-Fraumeni Syndrom, das Werner-Syndrom oder die Neurofibromatose eine erhöhte Prävalenz von Sarkomen auf ^{7,8}. Im Fall des Li-Fraumeni Syndrom gilt eine Keimbahnmutation des Tumorsuppressors-Gens p53 als Ursache. Analog hierzu findet sich in 25-30% der Weichgewebesarkom-Fälle eine sporadische Mutation von p53 oder seinen beeinflussenden Faktoren wie das murine-double-minute Protein MDM2 ^{7,8,11}. Als nicht-erbliche Risikofaktoren für ein erhöhtes Auftreten von Sarkomen werden chemische Karzinogene, allen voran Herbizide, Strahlenexposition sowie virale Infektionen postuliert. In Fällen prolongierter Strahlenexposition zeigte sich eine erhöhte Inzidenz ^{7,11-14}.

1.1.3 Klinik, Diagnostik, Therapie der Weichgewebesarkome

Durch die inhärente Eigenschaft aus Zellen des Weichgewebes hervorzugehen, präsentieren sich Weichgewebesarkome in unterschiedlichsten Formen, an unterschiedlichsten Lokalisationen des Körpers ⁸. Gutartige Tumore des Weichgewebes wachsen überwiegend verdrängend, Weichgewebesarkome zusätzlich infiltrativ.

Klinisch auffällig werden diese malignen Entitäten sehr heterogen: Sie können lange unentdeckt und erst per Zufall nach einem Bagateltrauma festgestellt werden oder aber auch durch rasches, schmerzhaftes Wachstum zu einer zeitnahen Vorstellung führen ⁷.

Sofern ein hoher klinischer Verdacht besteht, sollte dieser – entsprechend der aktuellen Leitlinie - anhand eines bildgebenden Verfahrens wie der Sonografie, einer Magnetresonanztomografie (MRT) oder einer Computertomografie (CT) näher eruiert werden. Besteht daraufhin ein hohes Risiko auf ein Sarkom sollte leitliniengerecht die Diagnose anhand einer Biopsie gesichert werden ^{7,8,15}.

Tumorgraduierung

Entsprechend der aktuellen Leitlinie zu Diagnostik und Therapie der Weichgewebesarkome sollte anhand des histopathologischen Befundes eine Graduierung anhand des FNCLCC-Systems (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) oder dem NCI-System (National Cancer Institute) durchgeführt werden. Wesentliche Parameter hierfür sind der Differenzierungsgrad, die Mitosezahl pro 10 High-power Felder (HPF, entspricht ca. 0,1734 mm²) und das Nekroseausmaß¹⁵.

Tumordifferenzierung	
1 Punkt	Sarkome mit hoher Ähnlichkeit zu normalem, mesenchymalen Gewebe eines Erwachsenen (z.B. gut-differenziertes Liposarkom)
2 Punkte	Sarkome mit relativ eindeutigem histologischen Typ (z.B. myxoides Liposarkom)
3 Punkte	Embryonale und undifferenzierte Sarkome, Sarkome unklaren Typs sowie synoviale Sarkome
Mitosezahl pro 10 HPF	
1 Punkt	0–9 Mitosen
2 Punkte	10–19 Mitosen
3 Punkte	≥20 Mitosen
Tumornekrose	
1 Punkt	Keine Nekrose
2 Punkte	<50% Nekroseanteil
3 Punkte	≥50% Nekroseanteil

Tabelle 1-2: FNCLCC Score¹⁵

Einteilung anhand der errechneten Punktzahl	
Grad 1	Totale Punktzahl 2 oder 3
Grad 2	Totale Punktzahl 4 oder 5
Grad 3	Totale Punktzahl 6 bis 9

Tabelle 1-3: FNCLCC Grading¹⁵

Therapie

Als die Therapie der Wahl von Weichgewebesarkomen unterschiedlicher histologischer Entität und Lokalisation hat sich die primär chirurgische Resektion etabliert. Empfohlen wird die Durchführung in spezialisierten Zentren mit entsprechender Expertise zur Maximierung des Therapieerfolgs. Anzustreben sind eine Resektion im Gesunden, d.h. normalem tumorfreien Gewebe (R0-Resektion), zur Minimierung des Rezidivrisikos sowie eine möglichst extremitätenerhaltende Resektion im Falle von Sarkomen der Extremitäten^{8,15}.

Die Strahlentherapie, welche lange als ineffektiv für Weichgewebesarkome angesehen wurde, konnte in mehreren Arbeiten als Modalität mit hohem Stellenwert zur lokalen Tumorkontrolle als Monotherapie, aber auch postoperativ bei medium- bis high-grade Sarkomen bestätigt werden^{8,16,17}.

Eine Chemotherapie im neoadjuvanten, adjuvanten, oder auch palliativen Ansatz für Weichgewebesarkome ist weiterhin nicht unumstritten und wird nicht standardmäßig empfohlen¹⁵. Abhängig von der Lokalisation des Tumors, der histologischen Entität und dem individuellen Rezidivrisiko kann, vor allem bei medium- oder high-grade Weichgewebesarkomen eine neo/-adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Als bevorzugte Chemotherapeutika sollten Kombinationstherapien basierend auf einem Anthrazyklin angewandt werden. Vorrangig Fälle von High-grade Weichgewebesarkomen profitieren aufgrund ihres erhöhten Metastasierungs- und Rezidivrisikos von einer multimodalen und systemischen Therapie, vor allem im Hinblick auf das Gesamtüberleben¹⁵.

1.2 Pulmonalarteriensarkom

Von Mandelstamm ¹⁸ 1923 erstmals bei einem 58-jährigen Patienten beschrieben stellt das Sarkom der Pulmonalarterie einen besonders seltenen Tumor der Gruppe der Weichteilsarkome dar. In dem von Mandelstamm beschriebenen Fall, der sich von heutigen Fällen zwar in Überleben, nicht aber im klinischen Verlauf unterscheidet, verstarb der Patient innerhalb einer Woche nach stationärer Aufnahme.

Im Rahmen der von Prof. Schujeninow durchgeführten Obduktion zeigte sich folgendes Bild:

„Die Klappen der Lungenarterie stark verändert: die vordere verdickt und zusammengeschrumpft; an Stelle der beiden hinteren Tumormassen. Die Neubildung der linken (hinteren) Klappe ist von Walnußgröße und Form mit gefurchter Oberfläche. Die Klappe selbst ist im Tumor aufgelöst, der in die Herzmuskulatur hineinwächst. Die Neubildung der rechten Klappe ist bedeutend größer, etwa von Hühnereigröße und ragt in die Lungenarterie hinein, ihr ganzes Lumen fast ausfüllend; ihr freies Ende reicht bis zur Teilungsstelle der Arterie. Ihr unteres Ende wächst in die Herzmuskulatur hinein. Rechts liegt die Geschwulst dicht der Wandung der A. pulmonalis an, bleibt aber von ihr getrennt.“ ¹⁸

1.2.1 Epidemiologie

Das Sarkom der Pulmonalarterie ist mit einer Inzidenz von 0.001–0.03% ¹ äußerst selten. Im Vergleich dazu liegt die Häufigkeit des Auftretens einer Lungenembolie - der wichtigsten Differenzialdiagnose - zwischen 39 – 115 Fällen auf 100 000 pro Jahr ¹⁹. Aufgrund einer ähnlichen klinischen Symptomatik beider Krankheitsbilder ist jedoch eine gewisse Dunkelziffer anzunehmen ²⁰. Im Hinblick auf den klinischen Verlauf und die operative Therapie der Wahl besteht wenig Unterschied zur zweiten wichtigsten Differenzialdiagnose, der CTEPH. Zusätzlich kommen beim PAS weitere adjuvante Therapiemodalitäten zur Anwendung. Bandyopadhyay et al. analysierten im Jahr 2016 381 PAS-Fälle der Literatur, sowie zehn eigene, und konnten zeigen, dass 47% der Fälle basierend auf Bildgebung oder klinischen Kriterien initial fälschlicherweise als Lungenembolie diagnostiziert wurden. Darüber hinaus wurden 10% initial fälschlicherweise als CTEPH diagnostiziert ²⁰.

1.2.2 Ätiologie

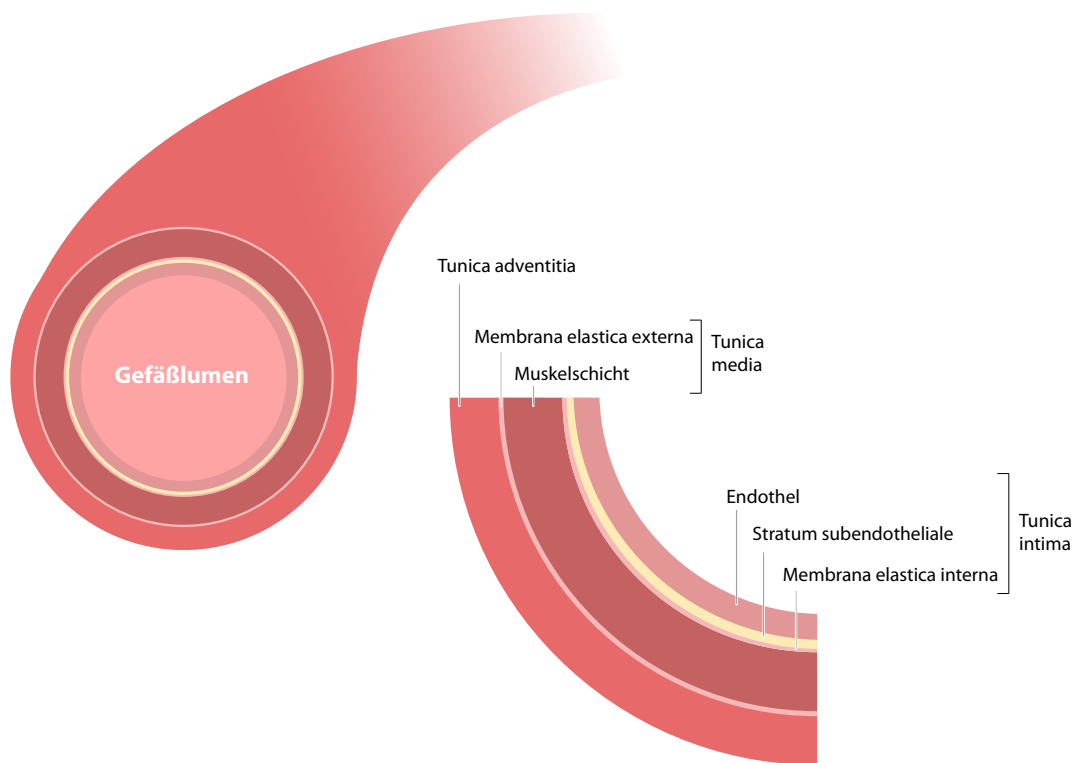


Abbildung 1-1: Wandaufbau Arterie

„Die Entität PAS ist vor allem durch seine klinische Präsentation und anatomische Lokalisation definiert, seine histologischen Differenzierungen sind äußerst divers, was eine histogenetische Zuordnung äußerst erschwert.“²¹ [Anm.: Übersetzung des Verfassers]

Während die Ursache des Sarkoms der Pulmonalarterie wie bei beinahe allen Sarkomen ungeklärt ist, gibt es Vermutungen bezüglich seines Ursprungs: In ihrer Fallvorstellung und Literaturanalyse von 1980 fiel Bleisch und Kraus²² einerseits eine überwiegend häufige Tumorlokalisation im Truncus pulmonalis und eine nicht seltene Ausdehnung bis zur Pulmonalklappe oder darüber hinaus in der rechtsventrikulären Ausflusstrakt auf. Die Autoren weisen auf den gemeinsamen embryologischen Ursprung der quergestreiften Muskulatur des RVOT und der glatten Muskulatur des Truncus pulmonalis hin. Als Ursache für die Beteiligung der Pulmonalarterien vermuten die Autoren die Tumorausbreitung entlang des physiologischen Blutflusses von zentral nach peripher²².

Wie auch in aktuelleren Arbeiten beschrieben^{23,24} vermuteten Bleisch und Kraus, dass es sich bei dem Sarkom der Pulmonalarterie um „*im Grunde eine einzige Art von Tumor handelt, jedoch mit mehreren mikroskopischen Differenzierungen*“²². Den Ursprung dieser sehen die Autoren in der Muskelanlage des Bulbus cordis, einem Teil des embryologischen Vorläufers der Ventrikel, und zwar in dessen multipotenten, mesenchymalen Zellen²².

Paulsen et al.²⁵ vermuten hingegen aufgrund dieser besonders heterogenen, histologischen Differenzierung eher undifferenzierte, mesenchymale Zellen der muskulären Anteile der Gefäßintima als Vorläuferzellen. Diese Ansicht teilen Nonomura et al.²⁴ in ihrer extensiven Arbeit von 1988, in der sie 110 in der Literatur beschriebene Fälle aufarbeiten und zwei eigene Fälle präsentieren. Sie begründen ihre Vermutung vor allem in der Kombination aus überwiegend intimaalem Wachstum des Tumors und der hohen Anzahl an unterschiedlichen histologischen Eigenschaften in den untersuchten Fällen, aber auch teils in ein und demselben Tumor. Burke und Virmani verglichen Sarkome der Aorta, der Pulmonalarterie und der Vena cava inferior. Sie klassifizierten 3 von 13 untersuchten PAS als lumbales Angiosarkom, undifferenziertes murales Sarkom sowie murales Leiomyosarkom. Die restlichen wurden als intimale Sarkome mit Anteilen unterschiedlicher histologischer Differenzierung definiert. Darunter unter anderem myxoid, maligne osteoid, fibrosarkomatös und osteosarkomatös. Die Autoren vermuten zusammenfassend den Ursprung intimaler PAS in intimalen Zellen glatter Muskulatur oder Fibroblasten²⁶.

1.2.3 Pathogenese

Aktuelle Untersuchungen zu immunohistochemischen Eigenschaften des PAS unterstützen die gängige Hypothese des Ursprungs in multipotenten, mesenchymalen, intimalen Zellen^{21,23}. Bode-Lesniewska et al. untersuchten im Jahr 2000 acht PatientInnen mit histologisch bestätigtem PAS. Die AutorInnen beschreiben in ihren immunohistochemischen Untersuchungen eine starke Expression von Vimentin in Kombination mit einer etwas schwächeren Expression von alpha-smooth muscle actin. Die Autoren schreiben weiter „*Wenngleich diese Ergebnisse nicht spezifisch sind, unterstützen sie doch die Hypothese der myofibroblastischen Differenzierung, zumindest in einem Teil der Tumorzellen (. . .)*“²³ [Anm.: Übersetzung des Verfassers].

Wie jedoch bereits Johansson et al. 1994 beschreiben, sind immunhistochemische Aussagen dieser Art zwar hinsichtlich der Tumorzellendifferenzierung aussagekräftig, die tatsächliche Histogenese bleibt allerdings weiterhin unklar ²¹. Weiterführende Comparative-genomic-hybridization (CGH) Analysen des Tumorgenoms im Kollektiv von Bode-Lesniewska et al. ²³ zeigten zwei weitere Entdeckungen: Während sich, wie oben beschrieben, die Zellzusammensetzung der PAS Entitäten äußerst divers darstellt, konnten die AutorInnen eine konsequente Amplifikation im Bereich des langen Arms von Chromosom 12 und insbesondere der Region von 12q13-14 beschreiben ²³.

Eine Assoziation zwischen der Amplifikation von 12q13-15 und der Amplifikation mehrerer Gene, unter anderem MDM2, CDK4, SAS und PDGFRA wurde bereits 1998 notiert ^{23,27} und auch Bode-Lesniewska et al. konnten via immunhistochemischer Analysen die übermäßige Expression von MDM2 darstellen ²³. Auf dieser Kombination basierend vermuten die Autoren abschließend die Möglichkeit der MDM2/p53-Interaktion als zentral ausschlaggebend für die Genese des PAS. ²³

p53 und MDM2

Als Tumorsuppressor wirkt das 1979 entdeckte Protein p53 als wichtiger Bestandteil des G1-Kontrollpunktes des Zellzyklus der menschlichen Zelle. Hier entfaltet es seine Wirkung vor allem dadurch, dass es den Übergang in die S-Phase verhindern und unter Umständen die Apoptose der Zelle bewirken kann, sofern irreparable Schäden der DNA der Zelle vorliegen ²⁸.

Die exakte Funktionsweise ist weitgehend geklärt: p53, in allen menschlichen Zellen regulär vorhanden, wird konstant ubiquitinyliert und in Folge abgebaut, um den natürlichen Zellzyklus nicht zu hindern. Sollten Schäden der DNA vorliegen, bewirken diese die Aktivierung diverser Proteinkinasen welche zur Phosphorylierung und damit der Hemmung der Ubiquitinylierung von p53 führen, wodurch dieses nicht abgebaut und der reguläre Zellzyklus gestoppt wird. Sofern die entsprechenden DNA-Schäden nicht beseitigt werden, kann p53 über die Aktivierung verschiedener Signalwege – unter anderem der Bax/Bcl-Proteine - die Apoptose der Zelle herbeiführen ²⁸.

In seiner Funktion als „Wächter des Genoms“ ist der Ursprung und die Funktionen von p53 bereits extensiv untersucht und Mutationen seines codierenden Gens TP53 in knapp 50% aller humanen Tumore nachgewiesen ²⁹. Darüber hinaus wurde der Zusammenhang eines reduzierten zellulären p53-Spiegels und einer erhöhten Tumorprävalenz im

Mausmodell bereits dargestellt ²⁹. Einer der wichtigsten Einflussfaktoren auf die Aktivität von p53 wurde in dem Protein MDM2 entdeckt, welches im Rahmen eines negativen Feedbackloops die Funktion von p53 inhibiert ²⁹.

Als „Murine double minute 2“ (MDM2) wird ein Gen bezeichnet, welches ursprünglich 1978 von Cahilly-Snyder et al. als Bestandteil einer Reihe von drei Genen (MDM1 - 3) in einer Mäuse-Zellreihe entdeckt wurde ³⁰. Darauf basierend konnte nachgewiesen werden, dass sich dasselbe Gen in menschlichen Zellen auf dem Chromosom 12q14.3-q15 findet und für das gleichnamige Protein MDM2 (nun auch human-dm2, hdm2) codiert ³¹.

MDM2 ist zentraler Bestandteil der Regulation von p53 und wirkt hauptsächlich über verschiedene Wege als essenzieller Inhibitor von p53 und dessen transkriptionellen Funktionen. Im Rahmen eines negativen Feedbackloops beeinflussen sich beide Proteine gegenseitig: Kommt es zu DNA-Schäden bewirkt p53 einerseits den Stopp des regulären Zellzyklus und andererseits die Expression von MDM2. Dieses bewirkt, unter anderem, als E3-Ubiquitin-Ligase wiederum die Ubiquitylierung und den nachfolgenden proteosomalen Abbau von p53 ³².

Dieser physiologische Feedbackloop der pro-apoptotischen Wirkung von p53 und dessen Hemmung durch MDM2 macht vor allem in Hinblick auf mehrere Studien am Mäusemodell Sinn, in denen gezeigt wurde, dass eine überschießende Funktion von p53 ohne Einschränkung durch MDM2 letal endet ³³.

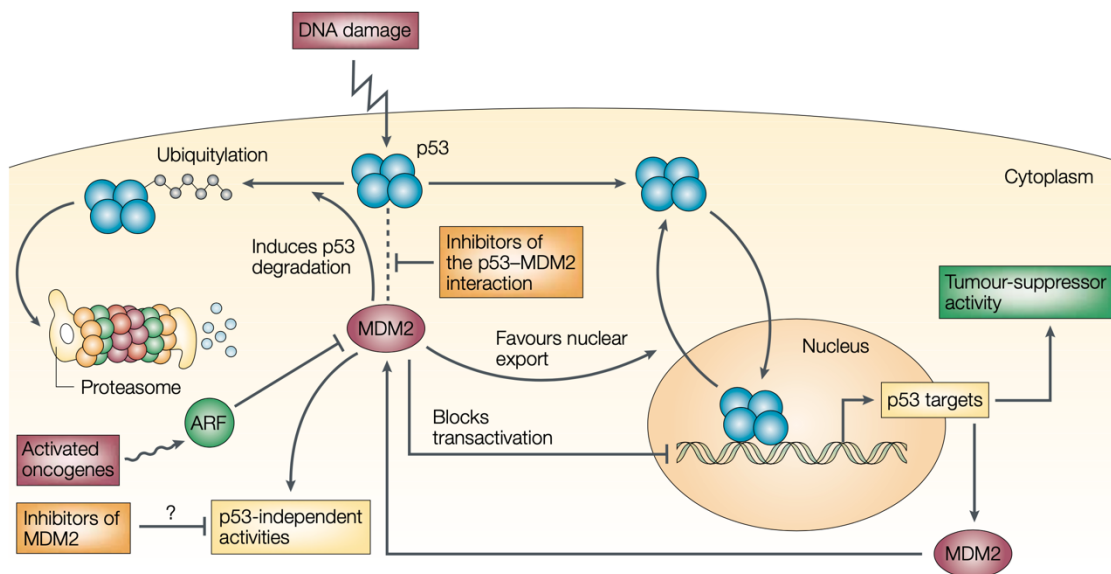


Abbildung 1-2: Interaktion MDM2 und p53 ³⁴

MDM2 beeinflusst p53 über drei unterschiedliche Wege: Erstens, über die direkte E3-Ligase Funktion, welche eine Ubiquitylisierung und damit den proteosomalen Abbau herbeiführt. Zweitens bewirkt eine direkte Bindung von MDM2 an p53 eine Hemmung dessen transkriptionaler Funktionen. Drittens fungiert MDM2 als nukleozytoplasmatisches Shuttle, welches in beide Richtungen die nukleäre Membran passieren und p53 in das Zytoplasma transportieren kann. So kann eine Regulation des nukleären p53-Spiegels erfolgen ^{29,33,35}.

Die naheliegende Schlussfolgerung des onkogenen Potenzials einer pathologisch erhöhten MDM2 Expression und der daraus folgenden Down-Regulation von p53 konnte in mehreren Studien am Mäusemodell bestätigt werden ²⁹. Darüber hinaus konnten Oliner et al. eine Amplifikation von MDM2 in einem Drittel aller Proben menschlicher Sarkome³¹ und Bode-Lesniewska et al. speziell die MDM2 Überexpression im Pulmonalarteriensarkom nachweisen ²³.

Der MDM2-p53-pathway ist daher potenziell ein Punkt zur therapeutischen Intervention in PatientInnen mit Tumoren mit MDM2 Überexpression zur „Entfesselung“ von normalem Wildtyp p53 durch eine medikamentöse Hemmung von MDM2 an unterschiedlichen Stellen ²⁹.

CDK4

Als Cycline werden Proteine bezeichnet, die in zyklischem Konzentrationsanstieg und -abfall in Kombination mit ihren respektiven, abhängigen Kinasen (eng. cyclin-dependant kinases, CDK) zentralen Einfluss auf den Zellzyklus und seine Phasen haben. Unterschieden werden die Cycline A, B, C, D, E und diverse Subtypen sowie, unter anderem, die CDKs 1, 2, 4, und 6 ^{8,36}.

Cyclin D abhängige Kinase 4 und 6 (Cyclin-D-CDK4 und 6) aber auch der Komplex aus Cyclin E- CDK2 sind in ihrer Funktion essenziell. Sie bewirken durch Phosphorylierung die Deaktivierung des Tumorsuppressors Retinoblastom Protein (Rb) und ermöglichen damit den Übergang der G₁- in die S-Phase des Zellzyklus, einem wichtigen Kontrollpunkt der physiologischen Zellteilung. Gleichermäßen sind weitere Cyclin-CDK Komplexe relevant für die weiteren Transitionen. Die Aktivität der Cyclin-CDK Komplexe ist durch exogene wie endogene Faktoren modulierbar, wodurch indirekt der Zellzyklus beeinflusst werden kann. Als eine der wichtigsten dieser Modulatoren gilt die

Gruppe der Cyclin-abhängigen Kinase Inhibitoren (CKIs), hier vorrangig jene der CDK4 inhibierenden INK4 (eng. Inhibitors of CDK4) ^{36,37}.

Alle Akteure dieses Zusammenspiels aus Cyclin, CDK 4/6, INK4 und Rb sind für den regulären Ablauf des Zellzyklus zentral. Eine Störung eines oder mehrerer Bestandteile sind häufig die Ursache maligner Erkrankungen: Der Verlust von Zyklus-inhibierenden Faktoren wie Rb oder INK4 aber auch eine Überaktivierung von stimulierenden Faktoren wie CDKs gelten als mögliche pathologische Veränderungen, welche zur Entstehung von Malignitäten führen können. Eine Amplifikation von CDK4 konnte bereits in Fällen von Melanomen, Gliomen und Sarkomen – so auch dem PAS ³⁸ - nachgewiesen werden ^{36,37,39}. Diese Kombination aus wichtiger Schaltstelle des Zellzyklus und nachgewiesener Störung in malignen Entitäten macht den Cyclin-D-CDK4/6-INK4-Rb Pathway zu einem weiteren potenziell optimalen Angriffspunkt für therapeutische Interventionen ^{36,39-41}.

PDGF/PDGFR

Die Polypeptide Platelet-derived growth factor (eng., PDGF) und ihre assoziierten Tyrosinkinase-Rezeptoren (PDGFR) sind unabdinglich für die embryonale Entwicklung, Zellproliferation und -differenzierung ⁴². Durch die Bindung an ihre respektiven Rezeptoren induzieren PDGFs intrazelluläre Signalwege wie den RAS-MAPK Signalweg und beeinflussen so indirekt Zelldifferenzierung, -wachstum und -migration ^{43,44}, unter anderem von mesenchymalen Stammzellen ⁴⁵.

In mehreren malignen Erkrankungen und Tumoren konnte bisher eine Amplifikation des PDGFR α -Gens nachgewiesen werden – so unter anderem bei dem Pulmonalarteriensarkom ⁴⁶. Die Amplifikation des Gens und die damit verbundene erhöhte Konzentration an Rezeptoren bedingt einerseits eine übersteigerte Wirkung von PDGF auf diese Zellen. Zugleich steigt so das Risiko einer Rezeptoraktivierung ohne tatsächliche Stimulation durch PDGF ⁴². Diese übersteigerte Stimulation von PDGF-Rezeptoren und deren nachgeschalteten Signalwegen kann in manchen Malignitäten durch eine zeitgleiche Überexpression von PDGF sowie dem dazugehörigen PDGF-Rezeptor in einer autokrinen Stimulationsschleife zusätzlich verstärkt sein ⁴⁷. Da PDGF/R nicht nur Tumorzellen selbst beeinflusst sondern auch das „*Tumor-Mikroenvironment*“ ⁴⁸ scheint das therapeutische Potenzial der Inhibierung von PDGF/R signifikant ^{42,48}.

Pathologische Einteilung

Die WHO klassifiziert das Pulmonalarteriensarkom, basierend auf dessen Lokalisation, als intimales Sarkom und beschreibt es histopathologisch als „...*gering differenzierte, maligne, mesenchymale Tumore*“⁷. Typisch sind „*mittel- bis hochgradig atypische Spindelzellen mit unterschiedlichem Grad an mitotischer Aktivität, Nekrose und nukleärem Polymorphismus.*“⁷[Anm.: Übersetzung des Verfassers]. Eine leiomyosarkomatöse, rhabdomyosarkomatöse oder angiomyosarkomatöse Teil-/Differenzierung trifft laut WHO häufig zu, und eine erhöhte Expression von MDM2 tritt in 70% der Fälle auf^{7,23}.

Als essenzielle diagnostische Kriterien für die Diagnose eines Pulmonalarteriensarkoms beschreibt die WHO die Kombination der typischen Tumorlokalisation mit histologischer high-grade Sarkomdifferenzierung (>6 Punkte im FNLCC Grading). Wünschenswert für die Diagnostik wird die Darstellung einer MDM2-Amplifikation gesehen⁷.

Nonomura et al. 1988 und Blackmon et al. 2009 listen die diversen häufigsten histologischen Subtypen/Differenzierungen des Pulmonalarteriensarkoms nach Analyse von 110 (Nonomura et al.) bzw. 60 (Blackmon et al.) historischen Fällen und Addition eigener Fälle, wobei Nonomura et al. das Undifferenzierte Sarkom und das Leiomyosarkom als häufigste Subtypen beschreiben^{24,49}.

Undifferenziertes Sarkom

Leiomyosarkom

Rhabdomyosarkom

Fibrosarkom

Angiosarkom

Myxosarkom

Chondrosarkom

Osteosarkom

Liposarkom

Tabelle 1-4: Auszug der häufigsten PAS Subklassifikationen^{24,49}

1.3 Klinik/Verlauf

Klinisch präsentiert sich das Pulmonalarteriensarkom häufig sehr ähnlich wie andere Erkrankungen der pulmonalen, arteriellen Gefäße wie Lungenembolie, chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie oder eine pulmonale Hypertonie anderer Genese. So sind die Symptome, mit denen die meisten PatientInnen vorstellig werden häufig eine meist bereits seit Wochen oder Monaten bestehende progrediente Dyspnoe, Brustschmerz, Husten und eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit. In manchen Fällen bestehen zusätzlich Hämoptysen, Fieber und Gewichtsverlust ^{1,22,49,50}.

Je massiver der Tumor und damit die Obstruktion der pulmonalarteriellen Strombahn ist, desto mehr Zeichen einer vermehrten rechtsventrikulären Belastung kommen hinzu. So wird in einzelnen Fallberichten das Auftreten peripherer Ödeme ^{22,50}, eines Pleuraergusses ⁵¹ sowie eines neu aufgetretenen systolischen Herzgeräusches ^{6,22,24,51} in der körperlichen Untersuchung, berichtet.

Im Hinblick auf die Differenzialdiagnose pulmonalarterielle Embolie sollte auf das Vorhandensein eines progredienten Gewichtsverlusts, einer Anämie und Fieber geachtet werden, da diese einen ersten Anhalt für ein malignes Geschehen geben können ⁵².

Der Großteil der PatientInnen mit einem Sarkom der Pulmonalarterie wird initial auf den Verdacht einer pulmonalen Embolie behandelt und therapeutisch antikoaguliert. Dahingehend ist das wohl häufigste klinische Anzeichen eines Sarkoms die *Persistenz* der Beschwerdesymptomatik über mehrere Wochen und ein sich kaum verändernde Bildgebung, trotz therapeutischer Antikoagulation ^{24,49}.

Üblicherweise vergeht ein Zeitraum von wenigen Wochen bis zu 18 Monaten von Beginn der Beschwerdesymptomatik bis zur tatsächlichen Diagnose des PAS und der entsprechenden Therapie ^{1,6,20,49}. Bandyopadhyay et al. berichten von einem Anstieg des Todesrisikos um 46% für jede Verdoppelung des Symptomzeitraumes ²⁰.

1.4 Diagnostik

Als äußerst seltene Differenzialdiagnose und aufgrund der anatomisch zentralen Lokalisation des Tumors, ist die diagnostische Aufarbeitung anspruchsvoll.

In den ersten Jahrzehnten nach Entdeckung durch Mandelstamm¹⁸ war eine Diagnose des Pulmonalarteriensarkoms lediglich postmortem im Rahmen einer histopathologischen Aufarbeitung des Gewebes möglich. Heutzutage ist es durch die Kombination moderner Bildgebungsverfahren, apparativer Diagnostik und entsprechender Erfahrung möglich, bereits präoperativ eine einigermaßen sichere Aussage über die Genese einer pulmonalarteriellen Raumforderung zu treffen und die entsprechende Therapie einzuleiten^{1,49}. Primär einschränkender Faktor der frühzeitigen Diagnose bleibt jedoch weiterhin die große Ähnlichkeit der Symptomatik des PAS mit Erkrankungen pulmonaler Hypertonie anderer Genese und der damit verzögerten definitiven Therapie. Die Relevanz hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs zwischen verzögerter Diagnose und Therapie und Mortalität und Überleben ist jedoch noch unklar und Gegenstand aktueller Forschung²⁰.

Um die diagnostisch notwendigen Schritte zu vereinfachen und den Prozess zu beschleunigen entwickelten Blackmon et al. 2009 einen Diagnose- und Therapiealgorithmus zur Anwendung bei Verdacht auf ein Sarkom der Pulmonalarterie. Im Rahmen ihrer Arbeit untersuchten die AutorInnen nach einer Literaturrecherche 60 PAS Fälle der Literatur sowie 8 eigene. PatientInnen mit einem erhöhten Risiko für das Vorliegen eines PAS waren vorrangig jene mit „(. . .) *großen pulmonalen Emboli, systemischen Symptomen, Thrombus-uncharakteristischem CT-Befund und vor allem PatientInnen mit trotz Antikoagulation persistierenden Läsionen*“⁴⁹ [Anm.: Übersetzung des Verfassers]. Diese PatientInnen sollten alsbald dem präsentierten Algorithmus durchlaufen, welcher, von einer initial im CT diagnostizierten Läsion ausgehend, eine Gadolinium-verstärkte MRT Untersuchung als Methode der Wahl zur Bestätigung der Diagnose vorsieht. Sollte sich in dieser Untersuchung eine Anreicherung der Läsion zeigen, empfehlen die AutorInnen je nach klinischem Zustand eine initiale neoadjuvante Chemotherapie oder die direkte chirurgische Therapie⁴⁹.

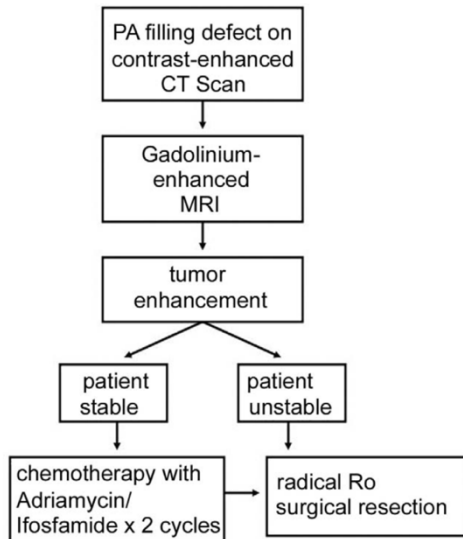


Abbildung 1-3: Diagnosealgorithmus PAS⁵¹

Einen alternativen, aber nicht unähnlichen Algorithmus zur Aufarbeitung eines PAS-Verdachts präsentieren Bandyopadhyay et al. 2016²⁰. Die AutorInnen berücksichtigen die Relevanz der klinischen Symptomatik zur initialen Einschätzung der PAS-Wahrscheinlichkeit, sehen aber ebenfalls die CT-Angiographie als zentralen Bestandteil der primären Bildgebung. Anders als Blackmon et al. sehen die AutorInnen darüber hinaus großes Potenzial in der PET-CT zur präoperativen Bestätigung oder Ausschluss eines möglichen PAS, vor allem aufgrund seiner hohen Spezifität²⁰.

1.4.1 Bildgebung

Angesichts der großen Ähnlichkeit von PAS und LE in klinischer Präsentation wird meist eine Kombination verschiedener Verfahren angewandt. Nachfolgend erfolgt ein Überblick der wichtigsten aktuell angewandten Verfahren.

Historisch bedingt war das klassische Röntgen-Thorax eine der ersten bildgebenden Untersuchungen die zur Diagnostik des PAS angewandt wurden⁵²⁻⁵⁴. Hierbei zeigt sich das Pulmonalarteriensarkom jedoch meist sehr unspezifisch⁶. Aufgrunddessen und aufgrund der breiten Verfügbarkeit moderner bildgebender Verfahren wie der Echokardiographie, der Kontrastmittelgestützten Computertomographie oder der PET-CT, hat die Röntgen-Thorax-Untersuchung in der Diagnostik des PAS heutzutage keinen Stellenwert⁶.

Trans-thorakale Echokardiographie

Die europäische Leitlinie der Lungenembolie sieht bei Symptompersistenz nach therapeutischer Antikoagulation über drei bis sechs Monate eine echokardiografische

Evaluation hinsichtlich einer möglichen pulmonalen Hypertonie und deren Genese vor allem im Hinblick auf CTEPH vor ⁵⁵.

Echokardiographische Hinweise auf ein vorliegendes PAS beschränken sich zumeist auf indirekte Zeichen, wobei in vereinzelt Fällen eine direkte Darstellung des Tumors möglich sein kann ⁵³. Im Gegenzug dazu treten Zeichen der erhöhten rechtskardialen Belastung und/oder einer pulmonalen Hypertonie häufig auf ¹: Typische Hinweise auf eine pulmonale Hypertonie oder eine rechtskardiale Belastung in der transthorakalen Echokardiographie sind das Vorliegen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz, ein erweiterter rechter Ventrikel, eine verminderte TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion), eine dilatierte V. cava oder ein dilatierter rechter Vorhof ⁵⁶. Die TAPSE beschreibt den Versatz des lateralen Trikuspidalklappenannulus in der Bewegung von Enddiastole bis Endsystole und wird im M-Mode gemessen ⁵⁷. Eine erste nicht-invasive Abschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (sPAP) ist anhand der Bestimmung der maximalen Geschwindigkeit der Trikuspidalinsuffizienz sowie dem geschätzten rechtsatrialen Druck mittels der modifizierten Bernoulli-Gleichung möglich ⁵⁸. Eine pulmonale Hypertonie besteht definitionsgemäß ab einem durch Rechtsherzkatheter gemessenen mittleren pulmonalarteriellen Druck von ≥ 20 mmHg ⁵⁸.

CT-Angiographie

Mithilfe der Computertomographie ist es möglich, eine Schnittbildgebung einzelner Organe, Körperbereiche oder des gesamten Körpers in mehreren Ebenen durchzuführen. ⁵⁹ Großer Nachteil ist jedoch die erhöhte Strahlenbelastung. Bereits in der nativen Computertomographie ist es möglich die Gefäßstrukturen des Körpers zu beurteilen. Durch die Addition von Kontrastmittel können im Rahmen einer CT-Angiographie (CTA) selbst in kleinen Gefäßen wie den peripheren Lungenarterien feinste Strukturen differenziert und intraluminale Aussparungen erkannt werden ⁵⁹. Die CT-Angiographie, als Kombination der nativen Computertomographie und intravenöser Kontrastmittelgabe, gilt aufgrund seiner weitverbreiteten Verfügbarkeit, des einfachen Zugangs und schnellen Durchführbarkeit in Kombination mit ausgezeichneter Darstellung der pulmonalarteriellen Gefäße als Goldstandard für die Diagnostik der Lungenembolie ⁵⁵. Während die Nachteile der erhöhten Strahlenbelastung, der Belastung durch das Jod-Kontrastmittel und der Neigung zum übermäßigen Gebrauch durchaus kritisch diskutiert

werden, ist die CTA vor allem im Hinblick auf das PAS als DD zur LE eine gut geeignete Modalität zur frühzeitigen korrekten Diagnose ⁵⁵.

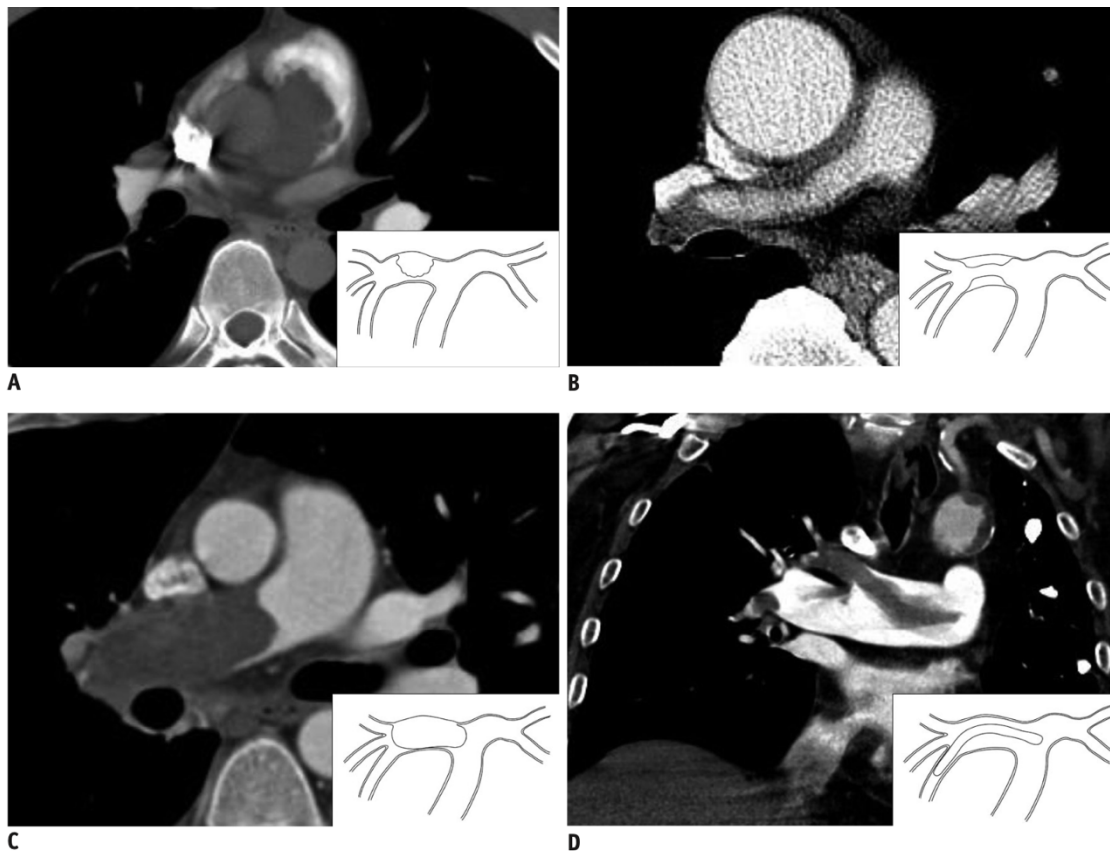


Abbildung 1-4: PAS vs. LE, A: Blumenkohlartige Struktur bei PAS, B: Wandverdickung, C: Gefäßstenosierung bei PAS, D: tubulär-polypoide Form bei LE (Kim et al. 2017)

Da sich die CTA Befunde einer akuten Lungenembolie und denen eines PAS vor allem bei massiver Obstruktion der zentralen Gefäße sehr ähneln können, wurden in den letzten Jahren von unterschiedlichen AutorInnen CT-Angiographische Unterschiede erarbeitet, welche erste Anhaltspunkte für einen Verdacht auf PAS liefern können:

Kim et al. beschreiben eine signifikant größere mediane Tumorgöße bei PAS im Vergleich zur LE. Im Gegensatz zur Lungenembolie zeigte sich das PAS vermehrt zentral, wies eine intratumorale Gefäßzeichnung auf und präsentierte sich als singuläre, unregelmäßige und stenosierende Raumforderung. ⁶⁰

Mussot et al. beschreiben 2012 das Vorhandensein einer großen endoluminalen Masse in der proximalen Pulmonalarterie als typisch und notieren darüber hinaus eine „milde Kontrastmittel-Anreicherung der intravaskulären Masse“ bei fünf PatientInnen. Sie

beschreiben außerdem eine extravaskuläre Ausdehnung der Läsion in zwei Fällen – ein Befund den auch Gan et al. 2013 beschreiben ^{1,61}.

Gan et al. untersuchten 12 Fälle von PAS, 156 von CTEPH und 426 von akuter Lungenembolie hinsichtlich eventueller Unterschiede in der CT-Angiografischen Untersuchung. Die AutorInnen entdeckten in allen 12 PAS CTA-Befunden das von ihnen als „*wall-eclipsing-sign*“ bezeichnete Bild einer intraluminalen Masse mit drei charakteristischen Merkmalen:

1. (Fast) komplette Ausfüllung des Lumens des Truncus pulmonalis, der linken oder rechten Pulmonalarterie mit einer Läsion geringer Dichte
2. Eine proximale Ausdehnung derselben Läsion in Richtung RVOT
3. Verfinsterung/Überschreiten (Eclipsing) einer oder beider Wände des jeweils betroffenen Gefäßes.

Während die Kombination dieser Merkmale in sämtlichen PAS-Befunden festgestellt werden konnte, wies kein einziger CTA Befund der gesamten 582 PatientInnen mit LE oder CTEPH das „*wall-eclipsing-sign*“ auf ⁶¹.

Vor allem im direkten Vergleich mit der klassischen LE gilt eine Kombination aus solider, endoluminaler Raumforderung mit unregelmäßigem Aussehen basierend auf nekrotischen und hämorrhagischen Arealen und von zentral ausgehender Ausbreitung als pathognomisch ^{1,53}. In fortgeschrittenen Fällen des PAS ist im CTA eine solide, konvexe Läsion auffällig, welche die Pulmonalarterien komplett ausfüllen und, im Gegensatz zur CTEPH, zu dessen Aufdehnung und zu einer peripher der Läsion auftretenden arteriellen Unterversorgung und Oligämie führen kann ⁶²⁻⁶⁴.

Die klassische CT-Angiographie ist somit geeignet zur Ersteinschätzung des PAS und seinen Differenzialdiagnose LE und CTEPH. Weiters ist es möglich eine erste Aussage hinsichtlich der zentralen wie peripheren Ausbreitung des Tumors zu treffen. Zur klaren Differenzierung der malignen Raumforderung des PAS von seinen Differenzialdiagnosen kann es jedoch hilfreich sein, alternative Schnittbildgebung wie PET-CT oder Gadolinium-MRT hinzuzuziehen ^{1,52,65}.

PET-CT

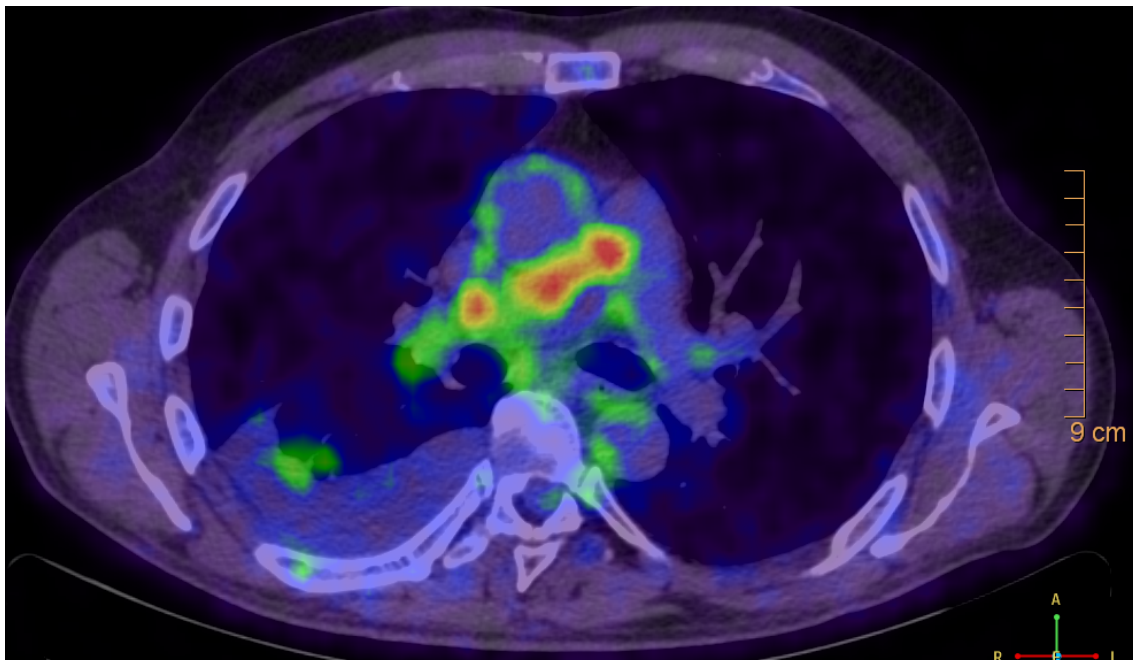


Abbildung 1-5: PAS im PET-CT

Die Positronenemissionstomografie ermöglicht ähnlich der klassischen Szintigraphie die Darstellung der Stoffwechselaktivität einzelner Gewebe und Gewebeabschnitte. Als essenzieller Unterschied zur Szintigraphie kommen bei der PET-Untersuchung keine Gammastrahlen, sondern Positronen emittierende Radionuklide wie Fluor (F^{18}) zum Einsatz, welche an Stoffwechselprodukte physiologischer Stoffwechselvorgänge gekoppelt werden. Das eingeschränkte Darstellungsvermögen der umliegenden, gering stoffwechselaktiven Gewebe und Strukturen in der alleinigen PET wird durch die Kombination mit klassischen schnittbildgebenden Verfahren wie CT oder MRT kompensiert ^{59,66}. Der PET-Scanner misst anhand der entsprechenden Aufnahme des radioaktiven Tracers (z.B. F^{18} -FDG) die radioaktive Konzentration in kBq/mL, wobei die relative Aufnahme des Tracers von eigentlichem Interesse ist. Diese wird in der einheitslosen Größe des „Standardized Uptake Value“ kurz „SUV“ angegeben, welcher sich aus der (im PET-Scanner) gemessenen radioaktiven Konzentration (kBq/ml) im untersuchten Gewebe, der Menge an verabreichtem Tracer (kBq, Zerfall kompensiert) und dem Körpergewicht der PatientIn zusammensetzt ⁶⁷.

Erschwert wird die Interpretation der PET-Bildgebung dadurch, dass auch normale physiologische Vorgänge und Entzündungsherde einen erhöhten Glucosestoffwechsel

und eine damit verbundene erhöhte Tracer Aufnahme aufweisen. Hier hat sich das Setzen eines SUV-Grenzwertes etabliert, unter welchem eine Traceranreicherung als physiologisch und als pathologisch gewertet werden kann. Hilfreich ist hierbei der - physiologisch gesehen - hohe Stoffwechsel und dessen geringe Variation im Leberparenchym. Dieser kann als Referenzpunkt zur Setzung eines individuellen Grenzwertes herangezogen werden.^{67,68}.

Vor allem im Hinblick auf die Verlaufsevaluation und Beurteilung eventueller Metastasen maligner Prozesse gilt, dass „*die Aufnahmeintensität [des Tracers] in Metastasen, jener der Primärläsion ähnelt.*“⁶⁸ [Anm.: Übersetzung des Verfassers]. Die primäre Einschätzung der Malignität einer Primärläsion sollte jedoch nicht allein auf dem SUVmax-Wert des untersuchenden Areals basieren. Hier gilt es vor allem das Verteilungsmuster der Signalintensität und die typischerweise sphärische Ausbreitung eines Tumors zu berücksichtigen⁶⁸.

Unter der Annahme, dass ein maligner Tumor wie das PAS mit Tendenz zu kontinuierlicher Ausbreitung und Wachstum eine höhere Stoffwechselaktivität aufweist, wurde in mehreren Fallberichten die Aussagekraft des PET-CT zur Differenzierung dieser Entitäten untersucht^{69,70}.

Ito et al. verglichen 2009 drei PatientInnen mit PAS und 10 PatientInnen mit proximaler Lungenembolie in klassischer CT-Angiografie und mittels PET-CT. Die Patientengruppen unterschieden sich in keinem Aspekt signifikant, zeigten jedoch in der PET-CT Untersuchung unterschiedliche Befunde. Die pulmonalarteriellen Läsionen der drei PAS-PatientInnen wiesen einen medianen SUVmax von 7,25 auf, jene der LE PatientInnen wiesen einen medianen SUVmax von 2,36 mit einem $p = 0,011$ auf.⁷¹

Lee et al. konnten 2012 mit ihrer retrospektiven Aufarbeitung von 18 PatientInnen mit auf PAS-verdächtigem CTA Befund diese Ergebnisse bestätigen. Es zeigten sich 6 Fälle von PAS mit einem SUVmax von $10,2 \pm 10,8$ im Bereich von 4,9 – 42,5 während sich der SUVmax von LE Läsionen bei $1,7 \pm 0,3$ im Bereich von 1,3 – 2,1 präsentierten. Wurde ein SUVmax von 3,5 als Grenzwert festgelegt, zeigten sich die Sensitivität und Spezifität bei 100%⁷⁰. Mussot et al. untersuchten 31 PatientInnen mit histologisch gesichertem PAS von denen 12 ebenfalls eine präoperative PET-CT mittels ¹⁸F-FDG erhielten. Es zeigten sich 10 der 12 Fälle mit einer FDG-Anreicherung und damit einem PAS positiven Befund¹. In einem der aktuellsten direkten Vergleiche von PAS und LE in der PET-CT Untersuchung präsentieren Kim et al. eine erhöhte FDG Anreicherung

von allen 24 präsentierten PAS Fällen mit einem medianen SUVmax von 7,15 und keiner Anreicherung in 6 Vergleichs-LE-Fällen⁶⁰. Die klare Differenzierung von PAS und LE scheint somit anhand der PET-CT Untersuchung möglich.

MRT

Die Magnetresonanztomographie hat sich als Alternative zum PET-CT zur Evaluierung des PAS als zweite, schnittbildgebende, diagnostische Modalität etabliert^{1,49,63}. Im Gegensatz zu CT und PET-CT basiert die MR-Tomographie nicht auf Röntgenstrahlung, sondern nutzt den Kernspin und das einhergehende magnetische Dipolmoment von Wasserstoffprotonen. Der große Vorteil der MR-Tomographie liegt in der, besseren Beurteilbarkeit von Weichteilgewebe⁵⁹. Durch die inhärente Blutzusammensetzung aus überwiegend Wasser und infolgedessen Wasserstoffprotonen ist es möglich, arterielle und venöse Gefäße des Körpers in der MR-Tomographie zu beurteilen. Für eine bessere Auflösung wird auf Kontrastmittel zurückgegriffen, wobei auf Gadolinium basierende Kontrastmittel am häufigsten genutzt werden^{59,72}.

Ähnlich der CT besteht auch hierbei jedoch die Schwierigkeit darin, das PAS von der Differenzialdiagnose der LE zu unterscheiden. Sofern in der MRT eine entsprechende Läsion im pulmonalarteriellen Stromgebiet differenziert werden kann, können initial bereits dieselben Kriterien der CTA zur Evaluation und Unterscheidung zwischen PAS und LE herangezogen werden. So sind auch hier eine solide aber heterogene Raumforderung mit Aufdehnung des sie umgebenden Gefäßes und eventuelle Durchbrechung desselben besonders auffällig^{53,65,73}. Als entscheidender Unterschied zur CTA wird in mehreren Studien eine vermehrte Kontrastmittelanreicherung in der Kontrastmittelgestützten MRT beschrieben. Unter der Annahme, dass vor allem eine maligne Läsion mit internaler Gefäßversorgung vermehrt vaskuläres Kontrastmittel aufnimmt, ist somit eine Differenzierung zur Lungenembolie möglich^{1,49,63,65,74-76}. Das Ausmaß der KM-Anreicherung scheint mit der histologischen Zusammensetzung und Tumorbeschaffenheit zu korrelieren^{49,76}.

In einer prospektiven Arbeit von 2017 beschreiben Liu et al. bei sechs pathologisch bestätigten Fällen von PAS mehrere Eigenschaften hochspezifisch für PAS: Ein Füllungsdefekt des Truncus pulmonalis, Hyperintensität der Läsion in Fett-supprimierter T2-Wichtung und „Trauben-ähnliche“ Läsionen entlang der pulmonalarteriellen

Gefäßbahn. Letzteres entspreche „*lokalen, aneurysmatischen Dilatationen*“ deren Ursache in „*der malignen Genese des Sarkoms, und dessen rapiden und invasiven Wachstum in Segment- und Subsegmentale Arterien*“ vermutet wird ⁷⁷ [Anm.: Übersetzung des Verfassers]. Besonders hilfreich zeigt sich die MR-Tomographie auch in Follow-up Untersuchungen und der Evaluation möglicher PAS-Rezidive. Im Fall eines Rezidivs präsentiert sich das PAS vorrangig mit extravaskulärem Wachstum. Eine KM-Anreicherung dieser extravaskulären Läsionen, aber auch eines eventuellen postoperativen Restes des Primärtumors in der KM-gestützten MR-Tomographie wurde beschrieben ^{49,63,76}.

Angiografie (DSA)

In der klassischen (Digitalen-Subtraktions-)Angiografie kann durch die Kombination von intravenös appliziertem Kontrastmittel und der auf Röntgenstrahlen-basierten Durchleuchtung eine Bewegtbild-Darstellung der untersuchten Gefäße oder Gefäßabschnitte erreicht werden ⁵⁹. Eine klare Differenzierung des Pulmonalarteriensarkoms in der Angiografie stellt sich jedoch schwierig dar. Hinweisend auf ein PAS können unter anderem größere intraluminale Aussparungen der Pulmonalarterie mit glattem Abfall in die Peripherie sein. Ein polyploides oder lobuliertes Aussehen der Läsion, mit Hin- und Her-Bewegung im kardialen Rhythmus wird ebenso in der Literatur beschrieben wie der plötzliche Abbruch kleiner, distaler Gefäße der pulmonalarteriellen Strohbahn ^{3,52,53,73}. Die Wertigkeit der Angiografie zur klaren Differenzierung des PAS auf Basis dessen visueller Darstellung ist umstritten ^{2,65}.

Sollte eine Angiografie durchgeführt werden, so können die Druckverhältnisse in der Pulmonalarterie und im Herz eine klare Unterscheidung zwischen PAS und Thrombus ermöglichen: Im Falle des PAS kann ein signifikanter Druckgradient zwischen rechtsventrikulärem Ausflusstrakt (RVOT) und Truncus pulmonalis auftreten, welcher als solches im Falle einer Thromboembolie äußerst untypisch wäre ^{2,52,53}.

Aufgrund der Möglichkeit der direkten Visualisierung der pulmonalen Gefäße eignet sich die Pulmonalis-DAS vor allem zur operativen Planung ^{58,78}.

1.5 Differentialdiagnosen

1.5.1 Pulmonalarterienembolie

Als wohl wichtigste und häufigste Differenzialdiagnose des Pulmonalarteriensarkoms gilt die Pulmonalarterienembolie (Lungenembolie, LE) ²⁰. Die jährliche Inzidenz der Lungenembolie in Deutschland liegt bei 98,6/100 000 (errechnet aus den Jahren 2005 - 2015) ⁷⁹. Trotz prophylaktischer Maßnahmen, umfangreicher Diagnostik und mehreren Therapiemöglichkeiten ist die Lungenembolie vergleichsweise häufig sowie nicht selten tödlich und gilt als die dritthäufigste kardiovaskuläre Todesursache ⁸⁰.

Im Unterschied zum Sarkom der Pulmonalarterie ist die Ätiologie der Lungenembolie gut verstanden: Als häufigste Ursache gilt die Tiefe Venenthrombose (TVT) unterschiedlicher Genese mit nachfolgender Embolisation in die Pulmonalarterien. Die sogenannte Virchow-Trias beschreibt die pathogenetischen Faktoren, die zur Entstehung eines Thrombus beitragen und beinhaltet die folgenden Punkte:

1. Endothelveränderungen (lokale Trauma oder Entzündungen)
2. Veränderungen des Blutstromes (Verlangsamung, Flussumkehr, Wirbelbildung)
3. Hyperkoagulabilität (erhöhte Gerinnungsneigung des Blutes) ¹⁹

Klinisch äußert sich die Lungenembolie äußerst heterogen. Mögliche Symptome sind eine akut auftretende Dyspnoe in Kombination mit einer Tachypnoe, häufig nach plötzlicher körperlicher Anstrengung. Eine schleichende Verschlechterung des Allgemeinzustands mit langsam progredienter Dyspnoe ist ebenfalls nicht untypisch. Infolge einer möglichen Rechtsherzbelastung können eine Tachykardie sowie eine Halsvenenstauung ebenfalls hinweisend sein ^{19,55}.

Anhand des klinischen Zustands der jeweiligen PatientIn kann mithilfe verschieden prognostischer Scores die Wahrscheinlichkeit einer tatsächlich vorliegenden Lungenembolie eingeschätzt werden. Am weitesten verbreitet und klinisch angewandt ist der sogenannte Wells-Score, beziehungsweise dessen verkürzte Variante der vereinfachte Wells-Score. Dieser ermöglicht die Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer akuten Lungenembolie anhand einfach verfügbarer Parameter ^{81,82}. Während der klinische Eindruck des Patienten und basisdiagnostische Maßnahmen wie

Vitalparameter, Thoraxröntgen und EKG meist einen ersten Anhalt auf das Vorliegen einer Lungenembolie zeigen können, ermöglicht die Anwendung eines prognostischen Scores die Quantifizierung der Notwendigkeit weiterer diagnostischer Tests ⁵⁵.

Klinische Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT)	1
Lungenembolie wahrscheinlicher als andere Diagnose	1
Frühere Lungenembolie/TVT	1
Tachykardie (Herzfrequenz >100/min)	1
Operation oder Immobilisierung innerhalb des letzten Monats	1
Hämoptysen	1
Malignom (unter Therapie, Palliativtherapie oder Diagnose jünger als 6 Monate)	1

Tabelle 1-5: Vereinfachter Wells Score ⁸²

Der vereinfachte Wells Score berücksichtigt klinische Parameter sowie mögliche Risikofaktoren einer vorliegenden Thrombose. Für jeden vorliegenden Datenpunkt wird ein Punkt vergeben und am Ende addiert. Beträgt der kumulative Score einen Wert zwischen 0 und 1 so ist eine Lungenembolie unwahrscheinlich. Ab einem Wert ≥ 2 gilt eine Lungenembolie als wahrscheinlich ⁸².

Zeigt sich schließlich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Lungenembolie kann mittels bildgebender Diagnostik (Echokardiografie oder Computertomographie) der Verdacht erhärtet werden ⁵⁵.

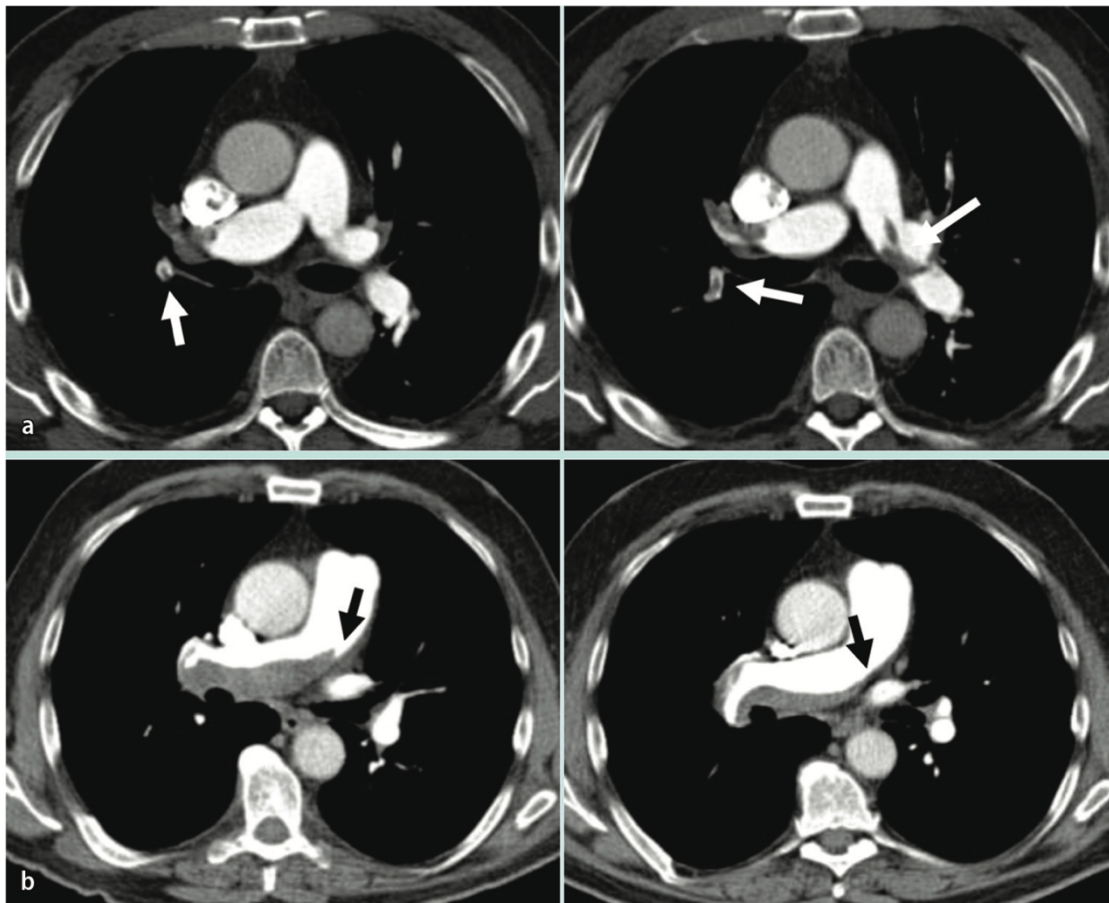


Abbildung 1-6: Lungenembolie in der computertomografischen Angiografie (Hecker et al. 2015)

Im Rahmen der weiterführenden Diagnostik einer Lungenembolie spielt die computertomografische Pulmonalisangiografie eine entscheidende Rolle: Wie van Belle et al.⁸³ 2006 im Rahmen ihrer Studie mit 3306 Lungenembolie-PatientInnen zeigen konnten, lässt sich durch Anwendung des Wells-Score, D-Dimer Test und CT-Angiografie eine Lungenembolie mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen oder bestätigen. Die AutorInnen nutzten den vereinfachten Wells-Score mit Unterteilung in LE-wahrscheinlich oder LE-unwahrscheinlich mit einem Grenzwert von vier Punkten. So wurde bei 32% (1057) der PatientInnen mit der Kombination Wells Score <4 und D-Dimer Test eine LE ausgeschlossen und nachfolgend bei 1028 PatientInnen die Entscheidung getroffen, keine therapeutische Antikoagulation durchzuführen. Bei fünf PatientInnen (0,5%) dieser Gruppe entwickelte sich innerhalb von drei Monaten eine venöse Thromboembolie. Bei weiteren 1505 PatientInnen konnte durch die Anwendung der CT-Angiografie eine pulmonale Embolie ausgeschlossen werden, 1436 Personen

dieses Kollektivs erhielten ebenfalls keine Antikoagulation. In dieser Gruppe trat bei 1,3% eine venöse Thromboembolie innerhalb von 3 Monaten auf⁸³.

Sonografie

Als weitere bildgebende Modalität hat die Sonografie des Herzens in der Diagnostik der Lungenembolie zwei zentrale Anwendungsmöglichkeiten: Im Zuge einer (Transthorakalen-) echokardiographischen Untersuchung ist es möglich eine Rechtsherzbelastung - wie sie im Rahmen einer Lungenembolie auftreten kann – zu quantifizieren und darzustellen. Als auffällig gelten hier unter anderem ein vergrößerter, dilatierter rechter Ventrikel, ein abgeflachtes interventrikuläres Septum, eine geweitete Vena Cava inferior, sowie eine verringerte TAPSE⁵⁵. Ähnlich dem D-Dimer Test überwiegt jedoch der Nutzen als ausschließendes Verfahren. Eine normale Rechtsherzfunktion ohne Hinweise auf einer rechtsventrikulären Belastung in Fällen eines hohen klinischen PE-Verdachts kann eine klinisch relevante Lungenembolie mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen. Darüber hinaus können unter Umständen insbesondere große Thromben bereits direkt visualisiert werden^{19,55}.

Die Kompressions- und Farbduplex-Sonografie hat ebenfalls eine große klinische Relevanz. Da 70-90% aller Lungenembolie-PatientInnen eine tiefe Venenthrombose (TVT) der unteren Extremität als Emboliequelle aufweisen eignet sich die Kompressionssonographie zur Bestätigung des Lungenembolie-Auslösers. Sollte bei entsprechender Klinik eine TVT in der Kompressionssonografie dargestellt werden, kann ohne weitere diagnostische Untersuchungen eine antikoagulatorische Therapie gestartet werden^{19,55}.

Therapie und Nachsorge der Lungenembolie

Die initiale Therapie der Lungenembolie besteht vorrangig aus der zeitnahen Antikoagulation, der Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung sowie der symptomorientierten Analgesie. Für die Antikoagulation können entweder niedermolekulares Heparin (NMH), unfraktioniertes Heparin (UFH), Fondaparinux oder direkte orale Antikoagulantien verabreicht werden. Leitliniengerecht soll eine

Antikoagulation bereits ohne apparative Bestätigung eines hohen klinischen Verdachts erfolgen, da so eine signifikante Reduktion der Morbidität und Mortalität möglich ist ⁸⁴. In der weiteren Therapie der Lungenembolie wird zwischen Fällen akuter Lebensgefahr und jenen ohne unterschieden. Sofern keine intensivstationäre Betreuung notwendig und die PatientIn klinisch in stabilem Zustand ist, ist nach initialer stationärer Beobachtung und Einstellung der Antikoagulation keine weitere Intervention notwendig ^{19,84}. Sollte die PatientIn aufgrund einer Lungenembolie hämodynamisch instabil sein und in akuter Lebensgefahr stehen, sollte eine widerstandsreduzierende Intervention durchgeführt werden. In diesem Fall wäre eine medikamentöse systemische Thrombolyse, eine interventionelles mechanisches Verfahren oder ein operatives Vorgehen zur Auflösung oder Entfernung des Thrombus in der pulmonalarteriellen Strombahn möglich ^{19,55}. Hinsichtlich der Nachsorge nach Auftreten einer Lungenarterienembolie sollte einerseits eine Umstellung und Fortführung der antikoagulatorischen Therapie im Sinne einer Erhaltungstherapie für 3-6 Monaten als Sekundärprophylaxe erfolgen. Zusätzlich sollte eine Ursachensuche, also eine weiterführende Thrombophiliediagnostik, sowie unter Umständen eine Suche nach einem ursächlichen Malignom erfolgen. ^{19,84}

Stellt sich trotz Antikoagulation nach einem Minimalzeitraum von drei Monaten keine Besserung der Symptomatik (d.h. persistierende, verminderte Belastbarkeit, Dyspnoebeschwerden) ein, sollte eine weiterführende diagnostische Aufarbeitung hinsichtlich eines möglichen Vorliegens einer chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) durchgeführt werden ⁸⁴.

1.5.2 CTEPH

Während bei es bei der Lungenembolie zur akuten Verlegung der pulmonalarteriellen Strombahn durch einen venösen Thrombus kommt, steht bei der CTEPH der chronische thromboembolische Verschluss der pulmonalen Arterien im Vordergrund. Im Verlauf werden diese Thromben fibrotisch umgebaut während zusätzlich eine zunehmende Mikrovaskulopathie das gesamte pulmonalarterielle System erfassen kann. So kommt es zur sukzessiven Steigerung des pulmonalvaskulären Widerstands und infolgedessen des Drucks im pulmonalarteriellen System ^{19,55}.

Die deutschlandweite Inzidenz der CTEPH unter Erwachsenen wurde 2016 durch Kramm et al. auf 5,7 pro einer Million geschätzt ⁸⁵. Die kumulative Inzidenz von CTEPH nach stattgehabter Lungenembolie liegt im Bereich von 0,1% und 9,1% ^{78,86-88}.

„Eine/r von fünf PatientInnen wird dyspnoeische Episoden innerhalb der ersten zwei Jahre nach stattgehabter Lungenembolie erleben“ ⁸⁹ [Anm.: Übersetzung des Verfassers], eine Beobachtung die auch für die Diagnostik des PAS nicht irrelevant ist. In dieser Untergruppe von PatientInnen mit erneut aufgetretener Dyspnoesymptomatik zeigte sich eine CTEPH Inzidenz von 4,12% ⁸⁹. Der Vorfall einer einmaligen Lungenembolie wird als Risikofaktor für die Entwicklung einer CTEPH gesehen ⁵⁵ und in 74,8% der CTEPH Fälle einer internationalen Datenbank konnte eine akute Lungenembolie in der Patientenvorgeschichte nachgewiesen werden ⁹⁰. Dementsprechend wird in der aktuellen europäischen Leitlinie zur Behandlung einer pulmonalen Hypertonie ein Screening auf CTEPH nach einmaliger LE und persistierenden oder rezidivierenden Symptomen empfohlen ⁵⁸.

Diagnostik

Die korrekte Diagnose der CTEPH gestaltet sich vor allem aufgrund der ähnlichen Symptomatik der Lungenembolie und dem chronischen Verlaufsmuster als schwierig. Eine Beobachtung über eine dreimonatige Phase der Antikoagulation, zur Unterscheidung einer akuten Lungenembolie wird als erster Schritt empfohlen ⁵⁵. Als Erstlinien-Diagnostik der CTEPH bei persistierenden Symptomen nach LE wird in der europäischen Leitlinie zur Therapie der Lungenembolie eine Echokardiographie zur Abklärung eventueller Hinweise einer pulmonalen Hypertonie empfohlen. Besteht ein hohes Risiko einer pulmonalen Hypertonie soll zur weiteren diagnostischen Abklärung eine Ventilations-Perfusionsszintigraphie durchgeführt werden. Mit einer Sensitivität von bis zu 97% und einer Spezifität von bis zu 95% ist dieses nuklearmedizinische, bildgebende Verfahren die Methode der Wahl für die Bestätigung oder den Ausschluss einer CTEPH ⁷⁸. Erhärtet sich hierbei der Verdacht einer CTEPH ist die zeitnahe Vorstellung in einem spezialisierten Zentrum zur Behandlung von pulmonaler Hypertonie und/oder CTEPH indiziert. Zur Diagnosesicherung sollte schließlich eine Pulmonalisangiografie sowie eventuell eine Computertomografie durchgeführt werden ⁷⁸. Als Kriterium zur Bestätigung der Diagnose CTEPH wird leitliniengerecht ein Rechtsherzkatheter zur Feststellung eines mittleren PAP von ≥ 20 mmHg in Kombination

mit einem Wedge-Druck von ≤ 15 mmHg und einem pathologischen Befund in der Lungenperfusionsszintigraphie benötigt^{55,56,89}.

Die CT-Angiografie, wenngleich nur eingeschränkt zum Ausschluss einer CTEPH anwendbar, hat sich inzwischen zur Bestätigung dieser etabliert. Anhand der CTA ist es nicht nur möglich strukturelle Veränderungen des Lungenparenchyms in minderdurchbluteten Arealen darzustellen sondern auch Gefäßwandverdickungen und Stenosen einer CTEPH zu visualisieren⁷⁸. Im direkten Vergleich mit dem Goldstandard der Ventilations-Perfusionsszintigraphie zeigt sich die CT-Angiografie jedoch weiterhin unterlegen⁹¹.

1.6 Therapie

Die Therapie des ersten beschriebenen Pulmonalarteriensarkom durch Mandelstamm bestand mangels korrekter Diagnose in symptomatischer Behandlung durch Anwendung des Analeptikums Camphor, subkutan injiziertem Coffein und heißen Einläufen. Der 58-jährige Patient verstarb am siebten Tag nach Aufnahme ¹⁸.

Krüger et al. präsentieren dagegen im Jahr 1990 eine mediane Überlebenszeit von 1,5 Monaten in einer Literaturanalyse von 90 beschriebenen Fällen. Ein verlängertes Überleben konnte nach chirurgischer Therapie (Pneumektomie oder Resektion) beobachtet werden und wurde mit bis zu 10 Monaten beschrieben. Die Rechtsherzinsuffizienz als Folge der Einengung oder Stenose der Pulmonalarterie bzw. des RVOT wurde von den AutorInnen als häufigste Todesursache beschrieben. „Das Therapieziel sollte daher die so schnell wie mögliche, operative Entfernung des Tumors aus der Pulmonalarterie sein.“ ⁶ [Anm.: Übersetzung des Verfassers]. Im Folgenden werden die wichtigsten aktuellen Therapieprinzipien zur Behandlung des PAS dargestellt.

Operation

Mangels moderner diagnostischer Möglichkeiten erfolgte die korrekte Diagnose des PAS lange Zeit erst intra- oder postoperativ in entsprechend fortgeschrittenem Stadium. Sofern präoperativ korrekt der Verdacht einer intrapulmonalen Raumforderung gestellt, und eine, - häufig explorative - Thorakotomie erfolgte, wurde unter direkter Sicht des ausgeprägten Tumorbefundes eine Pneumektomie als „Goldstandard“ der operativen Therapie durchgeführt ⁹². Krüger et al. beschreiben, dass in der Hälfte der untersuchten Fälle eine korrekte Diagnose postmortem im Rahmen einer Autopsie gestellt werden konnte. Im Hinblick auf die meist späte klinische Vorstellung der PatientInnen bemerken die Autoren eine pulmonale Metastasierung in 58% der Fälle und empfehlen daher die Pneumektomie weiter als Therapie der Wahl. Ein „klinisch manifester Vorteil“ ⁶ der Pneumektomie gegenüber einer Resektion des Tumors und Rekonstruktion der Gefäße wurde jedoch nicht gefunden ⁶.

Verbesserte diagnostische Möglichkeiten ermöglichen schließlich eine korrekte Diagnose oder zumindest eine Verdachtsdiagnose in früheren Stadien, weshalb unter der Annahme eines zentralen Ursprungs des PAS, ein Paradigmenwechsel stattfindet: Wird der häufige

Befall der Pulmonalklappe und/oder des RVOT berücksichtigt, kann über den Zugang einer medianen Sternotomie und unter kardiopulmonalem Bypass durch eine Herzlungenmaschine eine effektivere Resektion des Tumors erfolgen ^{2,4,6,53}.

Hierunter sind mehrere Optionen der chirurgischen Sanierung möglich. Die Resektion des Tumors und der befallenen Anteile der Pulmonalarterie, der Pulmonalklappe und Teilen des RVOT mit anschließender Rekonstruktion der resezierten Gefäßanteile wird von einzelnen Zentren bevorzugt. Eine Kombination aus Resektion, Rekonstruktion und Pneumektomie wird vor allem im Fall extensiven, distalen Wachstums propagiert ^{3,49,76}.

Als Alternative zur radikalen Resektion einzelner Gefäßanteile wird die Pulmonale Endarteriektomie (PEA) in tiefer Hyperthermie und unter kardiopulmonalem Bypass diskutiert und angewandt. Im Rahmen einer PEA, der etablierten Therapie der Wahl für CTEPH, erfolgt unter Anwendung eines kardiopulmonalen Bypass die Eröffnung eines zentralen Abschnitts der Pulmonalarterien und die sukzessive Endarteriektomie des Tumors bis in die Peripherie ⁹³.

Jamieson beschreibt 2013 ⁹⁴ vor allem in PAS PatientInnen mit bestätigter pulmonaler Hypertonie eine beidseitige Ausbreitung des PAS in beide Hauptstämme der Pulmonalarterie zu beobachten. Aber auch in Fällen anscheinend unilateralen Wachstums sei von „*bilateral seeding*“ also der beidseitigen Streuung des Tumors auszugehen. Um eine möglichst vollständige Resektion des Tumors erreichen zu können wird somit eine beidseitige PEA empfohlen ⁹⁴. Untermuert wird dies durch die Arbeit von Mussot et al., in welcher 31 PAS PatientInnen retrospektiv aufgearbeitet wurden. Hier zeigte sich im direkten Vergleich zwischen PEA und anderen chirurgischen Verfahren zwar kein statistisch signifikant besseres Überleben aber eine klare Tendenz zu besseren Outcomes bei PEA ¹.

In der aktuellen Studie von Song et al. 2021 erhielten 10 von 17 PatientInnen zusätzlich zur zentralen Resektion des PAS eine beidseitige PEA. In der nachfolgenden Überlebensanalyse zeigte sich eine klare statistisch signifikante Überlegenheit der PEA mit einem durchschnittlichen Überleben von 37 Monaten in der PEA Gruppe und 14,6 Monaten in jener ohne ($p=0,046$) ⁹⁵. Abgesehen vom verlängerten Überleben im Falle einer Resektion in früheren Stadien wird auch in Fällen extensiver Tumorausbreitung und palliativem Therapiekonzept eine chirurgische Resektion empfohlen, im besten Fall durch PEA. Hierdurch kann eine signifikante Rechtsherzbelastung beseitigt und die Lebensqualität deutlich verbessert werden ^{2,49,50,78}.

TNM

Die TNM-Klassifikation ist ein System zur Einteilung von malignen Tumoren anhand ihrer lokalen Ausbreitung, Infiltration umliegender Strukturen sowie dem Vorliegen von Metastasen. Das System ermöglicht so die Einschätzung des potenziellen Überlebens anhand von Stadien, unterstützt die Therapieplanung und ist eine Kurzfassung des aktuellen Status eines/r PatientIn. Es wurde zwischen den Jahren 1943-1952 von Pierre Denoix entwickelt und wird seit 1950 von der Union internationale contre le cancer (UICC) fortgeführt und regelmäßig aktualisiert ⁹⁶.

Der Buchstabe T des TNM steht für Tumor und beschreibt die Größe und/oder Ausbreitung des Tumors. Das N repräsentiert die Lymphknoteninfiltration (von eng. „nodes“). M steht wiederum für Metastasen. Bei Weichgewebesarkomen der thorakalen und abdominalen Viszera gilt seit 2017 die folgende TNM Einteilung:

T - Primärtumor	
T1	Tumor auf ein Organ beschränkt
T2a	Serosa oder viszerales Peritoneum infiltriert
T2b	Mikroskopische Ausbreitung über Serosa hinaus
T3	Anderes Organ infiltriert oder makroskop. Ausbreitung über Serosa
T4a	Multifokaler Tumor mit ≤ 2 Manifestationen in einem Organ
T4b	Multifokaler Tumor mit > 2 aber ≤ 5 Manifestationen
T4c	Multifokaler Tumor mit > 5 Manifestationen
N - Lymphknoten	
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionalen Lymphknoten befallen
N1	Regionale Lymphknoten befallen
M - Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1-6: TNM-Klassifikation der Weichgewebesarkome ⁹⁶

Ein kleines c vor der entsprechenden TNM-Klassifikation beschreibt die Erhebung des Scores auf Basis klinischer Parameter wie Klinik und Bildgebung (engl. clinical). Ein kleines p repräsentiert eine pathologische Analyse von Tumormaterial als Basis.

Eine anhand einer histopathologischen Analyse durchgeführte Graduierung der Differenzierung des Tumors wird durch den Buchstaben G (engl. Grade) angegeben. Im Fall der Knochen- und Weichgewebesarkome wird zwischen Grad 1 (low-grade), Grad 2 (medium-grade) und Grad 3 (high-grade) unterschieden. Sollte im weiteren Verlauf ein Rezidiv eines Tumors auftreten wird dies durch den Buchstaben R notiert ⁹⁶.

Chemotherapie

Der Einsatz adjuvanter Chemotherapie bei Weichgewebesarkomen ist wie eingangs dargestellt nicht unumstritten und wird im Falle von high-grade Sarkomen meist auf Fall-zu-Fall-Basis entschieden ^{8,15}. Zur Berücksichtigung kommen unter anderem histologischer Subtyp, Größe, Ausbreitung des Tumors und Risiko der Metastasierung. Die WHO beschreibt vor allem für „*fitte PatientInnen mit großen, schnell-wachsenden Grad 3 Tumoren und unklarem Resektionsrand*“⁷ [Anm.: Übersetzung des Verfassers] einen hohen Nutzen der postoperativen Chemotherapie ⁷. Aufgrund der geringen Inzidenz der Weichgewebesarkome gibt es aktuell erst wenige große Studien zur Analyse eines Vorteils der adjuvanten Chemotherapie. Verschiedene Arbeiten zeigten jedoch ein signifikant erhöhtes lokalrezidivfreies und metastasenfreies Überleben von PatientInnen nach Durchführung einer Kombinationstherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid ^{15,97,98}.

Unter Berücksichtigung einer Arbeit von 2012, in der sich kein klarer Überlebensvorteil einer adjuvanten Chemotherapie bei Sarkomen in jeglichen Lokalisationen und Größen des Gradings 2-3 zeigte, wird in der aktuellen deutschen Leitlinie zur Therapie der Weichgewebesarkome keine standardmäßige adjuvante Chemotherapie empfohlen ^{15,99}. Eine individuelle Entscheidung für eine Anthrazyklin-basierte Kombinationschemotherapie kann jedoch in Fällen von Sarkomen mit hohem Rezidivrisiko erfolgen ¹⁵.

Wie in der Übergruppe der Weichgewebesarkome ist auch im Fall des PAS die Anwendung neo-/adjuvanter Chemotherapie Gegenstand aktueller Forschung und eine klare Aussage noch ausständig. Krüger et al. ⁶ beschreiben in Ihrer umfangreichen Literaturanalyse von über 90 Fällen einen ersten statistisch signifikanten Unterschied und

Vorteil der adjuvanten Therapie, verweisen jedoch auf die geringe Fallzahl als Einschränkung der tatsächlichen Aussagekraft. Andere AutorInnen teilen diese Einschätzung und verweisen darüber hinaus auf die Möglichkeit der neoadjuvanten Chemotherapie, sofern PatientInnen hämodynamisch stabil sind und nicht akuter operativer Sanierung bedürfen ^{2-4,6,100}.

Im Gegenzug dazu beschreiben Mussot et al. in einer der größten retrospektiven Studien zu PAS mit 30 PatientInnen eine Anwendung von adjuvanter Therapie in 66% der Fälle und keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil dieser ¹.

Aktuellste Arbeiten scheinen nun jedoch die Waagschale in Richtung pro-adjuvanter Therapie zu verschieben: Bandyopadhyay et al. untersuchten 2016 zehn eigene Fälle und 381 Fälle der Literatur. Sie beschreiben die Anwendung von Chemotherapie in 108 Fällen (28%), wobei 90 hiervon auf Basis eines Anthrazyklins (Doxorubicin, Epirubicin) oder Cisplatin in Kombination (76) mit einem Alkylanz (z.B. Ifosfamid) behandelt wurden. Es zeigte sich ein klarer Überlebensvorteil der multimodalen Therapie bestehend aus chirurgischer und chemotherapeutischer Behandlung mit einem medianen Überleben von 2100 Tagen mit Chemotherapie, und 660 Tagen ohne Chemotherapie ($p=0,001$). Während die Anwendung von Chemotherapeutika die Inzidenz distaler Metastasierung reduzierte, zeigte sich kein Einfluss auf die Häufigkeit lokaler Rezidive ²⁰.

Frezza et al. präsentieren 2019 eine multi-institutionelle, retrospektive Studie intimaler Sarkome mit positivem MDM2-Status und Chemotherapie unterschiedlicher Substanzen. Untersucht wurden 72 PatientInnen mit MDM2-positiven intimalen Sarkomen und entweder Anthrazyklin, Gemcitabin oder Pazopanib basierter adjuvanter Therapie. Es zeigte sich ein klarer Effekt von Anthrazyklin-basierter Therapie mit einer real-world-Overall-Response-Rate (rwORR) nach RECIST Kriterien von 38%. Im Gegenzug zeigten sich Gemcitabin und Pazopanib nur eingeschränkt wirksam, jedoch vermuten die AutorInnen dennoch einen Nutzen als Zweitlinientherapie oder in Fällen der Anthrazyklin-Unverträglichkeit ¹⁰¹.

Trotz der uneindeutigen Lage der adjuvanten Chemotherapie bei Weichgewebesarkomen scheint diese Modalität einen gewissen Stellenwert in der Therapie des PAS zu haben. Dies spiegelt sich in der Anwendung der adjuvanten Chemotherapie in den aktuellsten Arbeiten zu PAS Kollektiven unterschiedlicher Größe ^{50,60,100,102}.

Strahlentherapie

Weichgewebesarkome galten lange als wenig strahlensensibel, was jedoch in mehreren Studien widerlegt werden konnte^{8,15}. Bereits durch eine hochdosierte Strahlentherapie von >66Gy ist die lokale Begrenzung von Weichgewebesarkomen möglich. Die Wirksamkeit nimmt jedoch ab, wenn es um tatsächliche Reduktion der Tumormasse geht. Eine Volumenabnahme erfolgt nur langsam, weshalb die präoperative Bestrahlung zur Reduktion des Tumors und Erhöhung der Resektabilität nur eingeschränkt möglich ist¹⁵. Bisher konnte keine verringerte Strahlensensibilität einzelner histologischer Sarkom-Entitäten gefunden werden. Im Gegenteil zeigen sich manche Sarkome besonders strahlensensitiv. Zu dieser Gruppe gehören unter anderem synoviale Sarkome, oder myxoide Liposarkome. Darauf basierend empfiehlt die deutsche Leitlinie für Weichgewebesarkome eine prä- oder postoperative Bestrahlung von allen G2/G3 Weichgewebesarkomen¹⁵.

Die Strahlentherapie als adjuvantes Therapieverfahren für PAS hat sich allerdings nur beschränkt durchgesetzt. Die größeren Arbeiten von Mussot et al.¹, Wong et al.⁵⁰, Secondino et al.¹⁰⁰ und Song et al.⁹⁵ berichten nur geringe Zahlen an durchgeführter postoperativer Strahlentherapie mit respektive drei, vier, drei und zwei PatientInnen, die eine adjuvante Bestrahlung als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben. Ein tatsächlicher Überlebensunterschied konnte nur von Wong et al. beschrieben werden mit einem medianen Gesamtüberleben von 24 Monaten der Gruppe mit dreifacher Modalitätstherapie (Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie). Im Gegenzug dazu zeigte sich in der Gruppe ohne adjuvante Therapie (nur Operation) bzw. in der Gruppe von Operation und Chemotherapie ein medianes Gesamtüberleben von 8 Monaten (n=7)⁵⁰.

Während für die adjuvante Chemotherapie in der Therapie des PAS eine Tendenz des Überlebensvorteils ersichtlich ist, ist die Lage der Strahlentherapie weiterhin unklar.

2 Material & Methoden

2.1 Einschlusskriterien

Basis dieser Untersuchung stellen sämtliche PatientInnen dar, die in dem Zeitraum von 2009 bis 2019 in der Abteilung für Thoraxchirurgie der Kerckhoff Klinik in Bad Nauheim operiert wurden, und in deren histopathologischer Analyse ein Sarkom der Pulmonalarterie bestätigt wurde (n=24). Im Rahmen dieser Arbeit wurden sämtliche vorliegende Daten ab Zeitpunkt der jeweiligen Aufnahme der PatientInnen retrospektiv aufgearbeitet. Dies beinhaltet auch vorliegende Befunde von zuvor- oder nachbehandelnden Einrichtungen.

Ein Follow-Up der PatientInnen wurde im Rahmen der Aufarbeitung der vorbestehenden Daten durchgeführt. Dies diente dazu individuelle Therapieregime und Überlebensstatus der PatientInnen in Erfahrung zu bringen. Als Stichtag des Überlebensstatus wurde der 01.04.2020 festgelegt. Sämtliche zu diesem Zeitpunkt lebende PatientInnen wurden im Rahmen dieser Arbeit als solche berücksichtigt.

Folgende Datenpunkte wurden in der Analyse inkludiert:

Allgemeine Epidemiologische Daten:	
Geschlecht	Nikotinkonsum
Alter	BMI
Spezifische epidemiologische Daten:	
Zeit von Auftreten der Symptomatik bis OP	Überlebenszeit nach Operation
adjuvante Therapie	Zyklen adjuvanter Therapie
Auftreten Rezidiv	Erneute Operation (bei Rezidiv)

Tabelle 2-1: Erhobene epidemiologische Daten

Bildgebung:

PET-CT	TTE
MRT	CT

Tabelle 2-2: Erhobene Bildgebung

Tumor spezifisch:

Histologische Entität	Makroskopische Ausbreitung
FNCLCC Stadium	MDM2 Status

Tabelle 2-3: Erhobene tumorspezifische Eigenschaften

Nach einer ersten Sichtung der vorhandenen Daten wurden die zu erhebenden Datenpunkte manuell aus digitalen und physischen Patientenakten zusammengetragen und zur besseren Übersicht im Rahmen einer ersten Sammlung und Konzentrierung in einer Tabelle in Microsoft Excel Version 16.57 zusammengeführt.

Im Hinblick auf die makroskopische Ausbreitung des jeweiligen Sarkoms wurde auf den OP-Bericht des Operateurs zurückgegriffen. Dies war mit Ausnahme eines Patienten in allen Fällen möglich. Der betroffene Patient wurde von denselben Operateuren behandelt, hat seine erste Operation jedoch in einer externen Klinik vor Beginn des Untersuchungszeitraums erhalten.

2.2 Statistik

Die deskriptive und statistische Auswertung der kollektiven Daten wurde mittels IBM SPSS Statistics Version 27 (21.05.2021 IBM, Armonk, New York USA) durchgeführt. Hierzu wurden die zu untersuchenden Datenpunkte aus der zusammengestellten Excel-Tabelle exportiert und in SPSS importiert. Um einen Überblick über die Charakteristika und Zusammensetzung des gesamten Kollektivs zu erhalten, wurde eine deskriptive Analyse der Häufigkeiten durchgeführt. Zur Analyse der Überlebenszeiten wurden die Kaplan-Meier-Analyse mithilfe von IBM SPSS Statistics angewandt und ein Log-Rank-Test durchgeführt. Korrelationsanalysen erfolgten ebenfalls mittels IBM SPSS Statistics und dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson.

sPAP Berechnung

Der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP) wurde anhand dem in der TTE erhobenen Wert für die maximale Geschwindigkeit der Trikuspidalinsuffizienz ($TR_{V_{max}}$) und dem Druck im rechten Vorhof (RAP) mittels der unten dargestellten, modifizierten Bernoulli-Gleichung berechnet. Der RAP wurde anhand der in der TTE erhobenen Werte für den Durchmesser der Vena cava inferior (VCI) sowie deren Atemvariabilität entsprechend den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie für pulmonale Hypertonie wie folgt abgeschätzt: Ein VCI Durchmesser <21 mm mit einem Kollaps von >50% wurde als normaler RAP mit 3 mmHg [0-5 mmHg] gewertet. Ein VCI Durchmesser >21 mm mit einem Kollaps <50% wurde als ein erhöhter RAP von 15 mmHg [10-20 mmHg] gerechnet. Angaben die nicht dieser Einteilung entsprachen wurden als ein mittlerer RAP Wert von 8 mmHg [5-10 mmHg] angenommen. Beschrieb der Untersucher die VCI lediglich als „normal weit, atemvariabel“ wurde ein normaler RAP von 3 mmHg [0-5 mmHg] gewertet.

$$sPAP = 4*(TR_{V_{max}})^2 + RAP$$

sPAP = systolischer pulmonalarterieller Druck

$TR_{V_{max}}$ = maximale Geschwindigkeit der Trikuspidalinsuffizienz

RAP = rechtsatrialer Druck

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Im Zeitraum von 2009 bis 2019 wurden 24 PatientInnen mit der Diagnose Pulmonalarteriensarkom in der Kerckhoff-Klinik behandelt. Davon waren 16 Männern und acht Frauen (2/3 zu 1/3).

Der Altersbereich der PatientInnen bei Erstoperation in der Kerckhoff-Klinik reichte von 33 Jahren bis 75 Jahren. Das durchschnittliche Alter lag bei 57 ± 11 Jahren, der Median bei 60 Jahren. Abbildung 3-1 zeigt die Altersverteilung.

Bei 22 der 24 PatientInnen lagen Daten zum Nikotinkonsum vor. Von diesen 22 PatientInnen gaben 14 PatientInnen an nie geraucht zu haben. Bei den verbleibenden 8 PatientInnen lag bei Aufnahme entweder ein bestehender oder vergangener Nikotinkonsum vor. Bei sechs dieser PatientInnen lag der letzte Konsum 7 Jahre oder länger zurück. Eine geschätzte Anzahl an Packungsjahren wurde in 6 Fällen dokumentiert: Zwei PatientInnen berichteten >10 Packungsjahre mit 30 bzw. 70 Packungsjahren Nikotinkonsum. Die verbliebenen vier PatientInnen berichteten von einem Nikotinkonsum im Bereich von 3,5 bis 8 Packungsjahren.

In der Analyse der Körpermaße und deren Quantifizierung anhand des Body Mass Index zeigte sich bei den männlichen Patienten ein durchschnittlicher Wert von $25,7 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$ in einem Bereich von minimal 18 kg/m^2 und maximal 32 kg/m^2 . Bei den weiblichen Patientinnen kam der Mittelwert auf $26,2 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$ bei einem Minimum von $18,6 \text{ kg/m}^2$ und einem Maximum von $31,1 \text{ kg/m}^2$.

Geschlecht	[w/m]	8/16 (33% / 67%)
Alter [Durchschnitt]	[Jahre]	57 ± 11
Nikotinanamnese	[Raucher, aktuell oder in Vergangenheit]	8 (36%) (von 22)
Nikotinkonsum	[Packungsjahre, Median]	8
BMI Männer	[kg/m ²]	25,7 ± 3,5 kg/m ²
BMI Frauen	[kg/m ²]	26,2 ± 4,5 kg/m ²
Symptombdauer	[Monate]	10 ± 9

Tabelle 3-1: Allgemeine Parameter

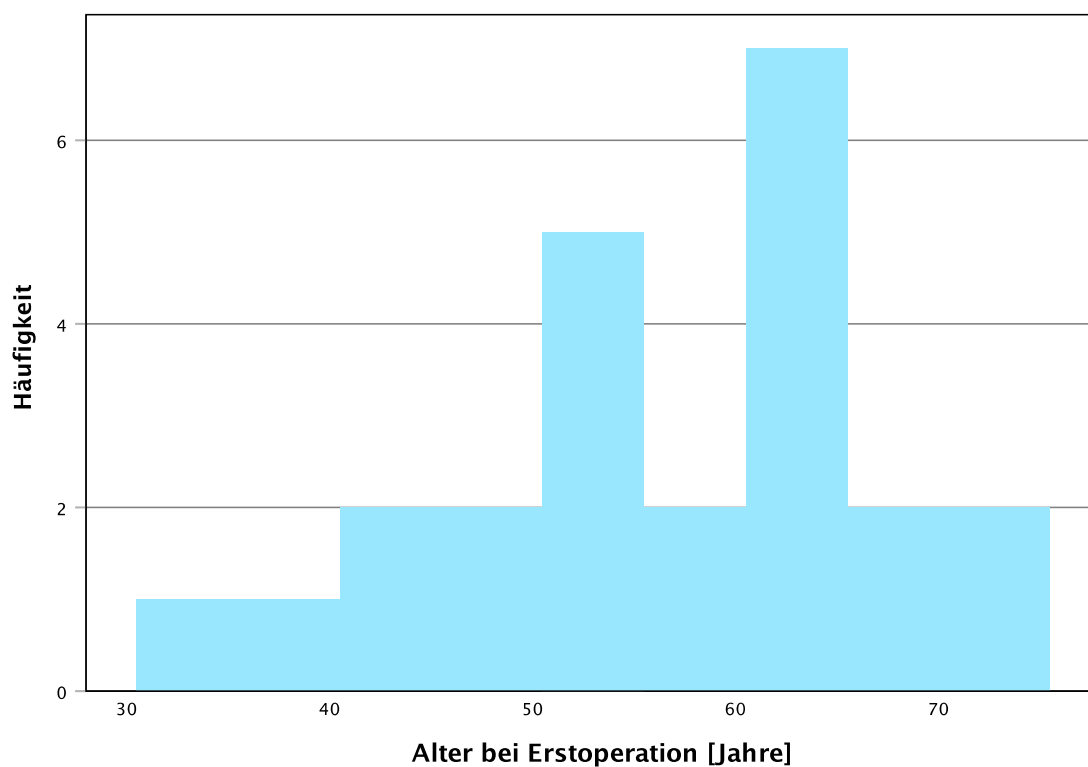


Abbildung 3-1: Altersverteilung

Symptomatik

Die retrospektive Aufarbeitung der teils sehr heterogenen Symptomatik war aufgrund der häufig länger zurückliegenden Aufnahme und Behandlung der PatientInnen erschwert. Da bei manchen PatientInnen darüber hinaus die von ihnen beschriebene Symptomatik bereits seit mehreren Monaten vor Vorstellung in der Kerckhoff-Klinik bestand, war ihnen häufig der exakte Beginn nicht erinnerlich. In diesem Fall wurde der ungefähre Zeitpunkt entsprechend den Beschreibungen der PatientInnen geschätzt und in Monaten berechnet. In zwei Fällen war retrospektiv kein Zeitpunkt eruierbar, jedoch eine LE oder TVT in der näheren Vergangenheit mit seither bestehender Symptomatik dokumentiert, weshalb der Monat der Erstdiagnose der LE/TVT als Symptombeginn angenommen wurde. Ein Patient wurde bereits elf Jahre vor Beginn des Untersuchungszeitraums aufgrund seines PAS extern behandelt, weshalb er in dieser Analyse exkludiert wurde. Von einem weiteren Patienten konnte kein Symptombeginn in Erfahrung gebracht werden. Somit wurde von insgesamt 22 der 24 PatientInnen die Zeit bis zum Ersteingriff, der pulmonalen Endarteriektomie, berechnet. Hier zeigte sich eine Dauer von Beginn der Symptomatik bis Operation in der Kerckhoff Klinik von 7,5 Monaten im Median. Der Durchschnitt lag bei 10 ± 9 Monaten mit einem Minimum von 1 Monat und einem Maximum von 36 Monaten.

19 dieser 22 PatientInnen klagten bei Aufnahme über eine Dyspnoe oder eine Dyspnoe bei leichter Belastung (95 %) und ein großer Teil über Husten (55%). Sieben PatientInnen (31%) beschrieben zusätzlich einen Nachtschweiß, sechs (27%) klagten über einen Gewichtsverlust von durchschnittlich $9,7 \pm 1,8$ kg über einen Zeitraum von $5,4 \pm 3,7$ Monaten im Mittel. Das Vollbild einer B-Symptomatik mit der Kombination aus Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust bestand lediglich bei einem der Betroffenen (4 %). Zwei PatientInnen (9%) klagten darüber hinaus über Schmerzen im Brustbereich. Zwei weiteren PatientInnen (9%) war ein grippaler Infekt erinnerlich, welcher am Beginn der Symptomatik stand und seit dessen sich der Allgemeinzustand der PatientInnen laut eigener Aussage stetig verschlechtert hätte. In einem Fall war im Aufnahmebogen in der körperlichen Untersuchung ein 4/6 Systolikum beschrieben.

Dsypnoe	Husten	Nachtschweiß	Gewichtsverlust	B-Symptomatik
96 %	55%	31%	27%	5%

Tabelle 3-2: Symptomhäufigkeiten

15 der 24 PatientInnen wurden initial unter der Verdachtsdiagnose einer Lungenembolie mit therapeutischer Antikoagulation in einer externen Klinik behandelt. Im Zuge dessen erhielten 4 PatientInnen Enoxaparin/Clexane, 5 Marcumar, 4 Rivaroxaban/Xarelto und ein Patient wurde mittels r-tPa lysiert.

In 9 von 24 Fällen (38%) konnte eine, nicht mit dem PAS assoziierte, vorausgehende maligne Tumorerkrankung in Erfahrung gebracht werden. Die Auflistung dieser vorbekannten Malignome erwies sich als äußerst heterogen und bis auf die Diagnosen malignes Melanom und Zervixkarzinom, welches bei je zwei und drei PatientInnen vorlag, trat kein Tumor mehr als einmal auf. Eine genaue Aufschlüsselung zeigt Tabelle 3-3.

Diagnose	Inzidenz
Hodenkarzinom	1
malignes Melanom	2
Zervixkarzinom	3
Uterusmyom	1
Rektumkarzinom	1
Basaliom	1
Nierenzellkarzinom	1
Gesamt	9 (38%)

Tabelle 3-3: Malignitäten in der Vorgeschichte

Die

3.2 Überleben

Zur Berechnung der Überlebensdauer wurde jeweils der Zeitraum ab dem ersten operativen Eingriff hinsichtlich des PAS bis 01.04.2020 berechnet. Zu diesem Zeitpunkt waren 17 PatientInnen verstorben und 7 weiterhin am Leben. Abbildung 3-2 zeigt die Kaplan-Meier Kurve aller 24 Patienten. Das mediane Überleben lag bei 20 Monaten, der Durchschnitt bei 64 ± 19 (SE) Monaten. Ein vertikaler Verlauf der Kurve steht in diesem Fall für den Tod einer PatientIn, ein Kreuz für eine Zensur der PatientIn da diese zum 01.04.2020 noch am Leben war.

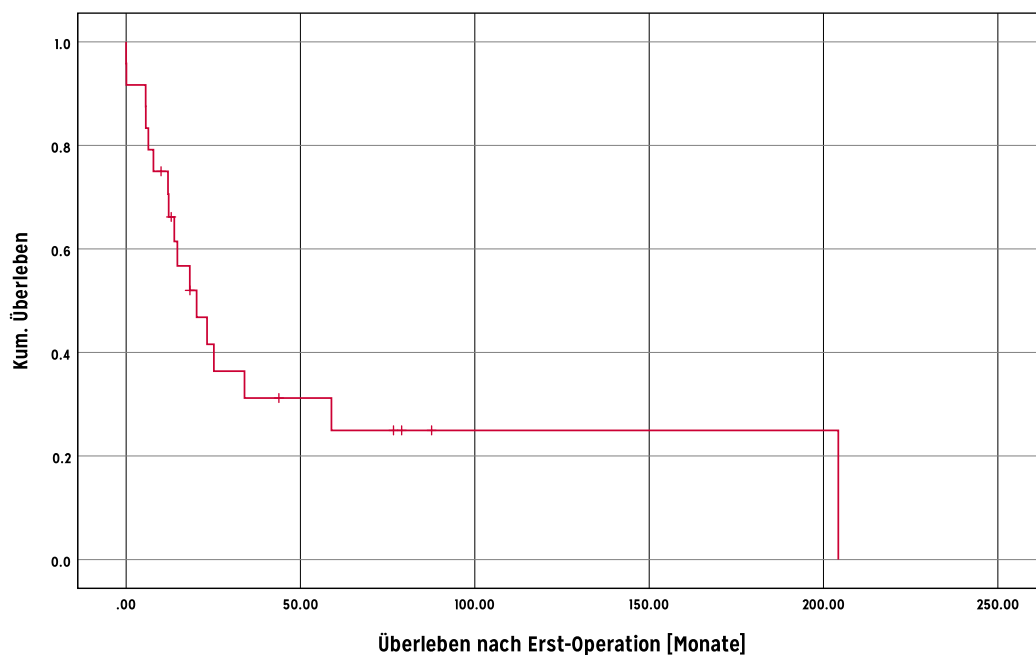


Abbildung 3-2 Überleben gesamtes Kollektiv

Anzahl PatientInnen	24
Medianes Überleben	20 Monate
Durchschnittliches Überleben	64 ± 19 (SE) Monate
Kumulative Überlebensrate in % und verbleibende Fälle (n) nach	
12 Monaten	75% (17)
24 Monaten	42% (8)
60 Monaten	25% (4)

Ein Patient wurde bereits elf Jahre vor seinem Aufenthalt in der Kerckhoff-Klinik in einem anderen Krankenhaus hinsichtlich seines PAS operativ erstbehandelt. Er erfuhr in der Kerckhoff-Klinik seine zweite PEA aufgrund eines erneuten Rezidivs. Als statistischer Ausreißer und aufgrund des externen Ersteingriffs wurde er in den nachfolgenden Kaplan-Meier Analysen nicht inkludiert, wird mit einem Gesamtüberleben ab Ersteingriff von 204 Monaten jedoch an dieser Stelle als außergewöhnlicher Therapieverlauf notiert. Ebenfalls exkludiert werden zwei Patienten mit einem Überleben von wenigen Tagen, beide sind perioperativ auf der Intensivstation verstorben. Ein weiterer Patient, welcher keine PEA, sondern eine explorative Sternotomie als operativen Eingriff erhielt, überlebte fünf Monate nach Operation und wird in den nachfolgenden Analysen nicht inkludiert.

Die folgende Kaplan-Meier Kurve zeigt daher das Gesamtüberleben von 20 PatientInnen nach Pulmonaler Endarteriektomie bis zum jeweiligen Tod oder 01.04.2020.

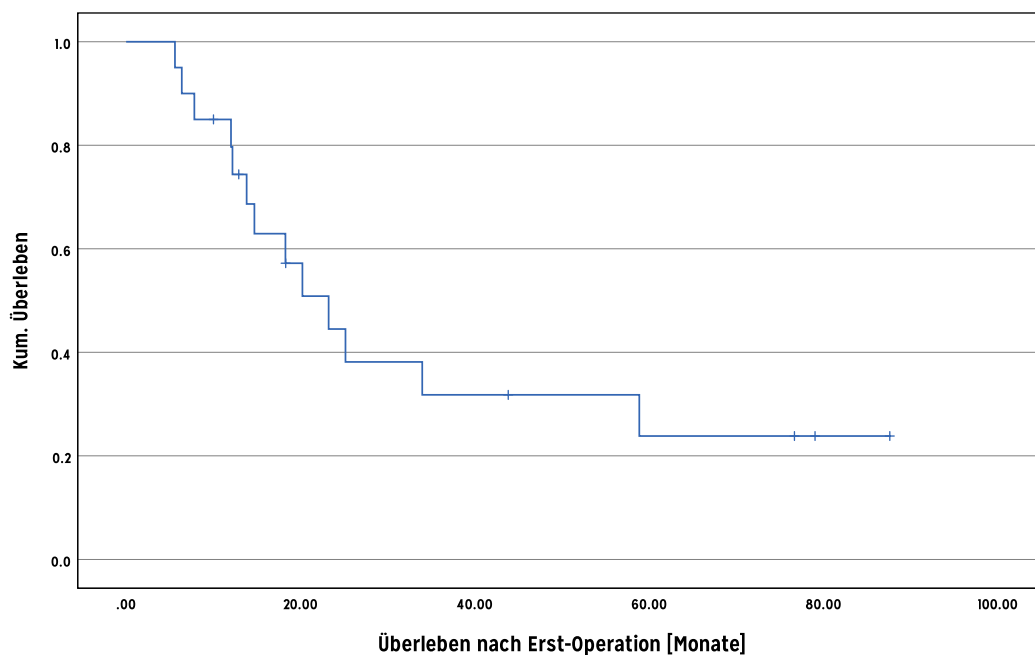


Abbildung 3-3: Gesamtüberleben

Abgesehen von den vier aufgrund ihres besonderen Verlaufes exkludierten PatientInnen zeigt diese Kurve das Überleben des Gesamtkollektivs. Das durchschnittliche Überleben lag somit bei 37 ± 8 (SE) Monaten, der Median lag bei 23 Monaten. Es zeigte sich eine 1-Jahres Überlebensrate von 85%.

Anzahl PatientInnen	20
Medianes Überleben	23 Monate
Durchschnittliches Überleben	37 ± 8 (SE) Monate
Kumulative Überlebensrate in % und verbleibende Fälle (n) nach	
12 Monaten	85% (16)
24 Monaten	45% (7)
60 Monaten	24% (3)

Tabelle 3-4: Gesamtüberleben

Geschlecht

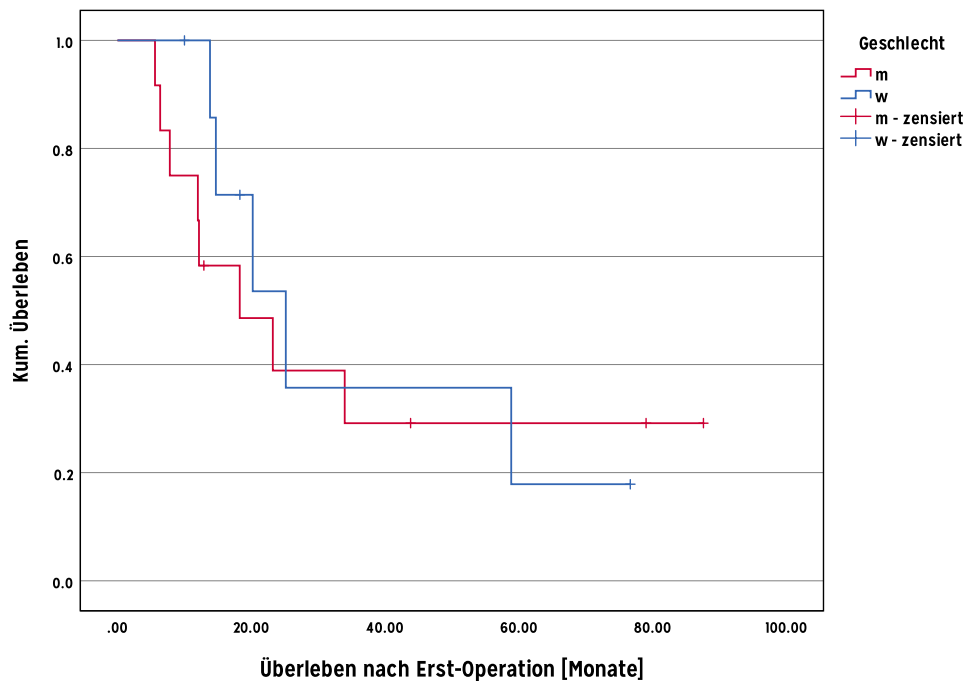


Abbildung 3-4: Überleben nach Geschlecht

p=0,676

	Männlich	Weiblich
Anzahl PatientInnen	12	8
Medianes Überleben	18 Monate	25 Monate
Durchschnittliches Überleben	37 ± 10 (SE) Monate	36 ± 10 (SE) Monate
Kumulative Überlebensrate in % und verbleibende Fälle (n) nach		
12 Monaten	75% (9)	100% (7)
24 Monaten	39% (4)	54% (3)
60 Monaten	29% (2)	18% (1)

Tabelle 3-5: Überleben nach Geschlecht

Unter Berücksichtigung des Geschlechts zeigte sich in der Überlebensanalyse ein durchschnittliches Überleben der weiblichen Patientinnen von 36 ± 10 (SE) Monaten und 37 ± 10 (SE) Monate der männlichen Patienten. Das mediane Überleben lag für die Patientinnen bei 25 Monaten und für die Patienten bei 18 Monaten, jedoch zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in Überlebenszeit (p = 0,676).

Alter

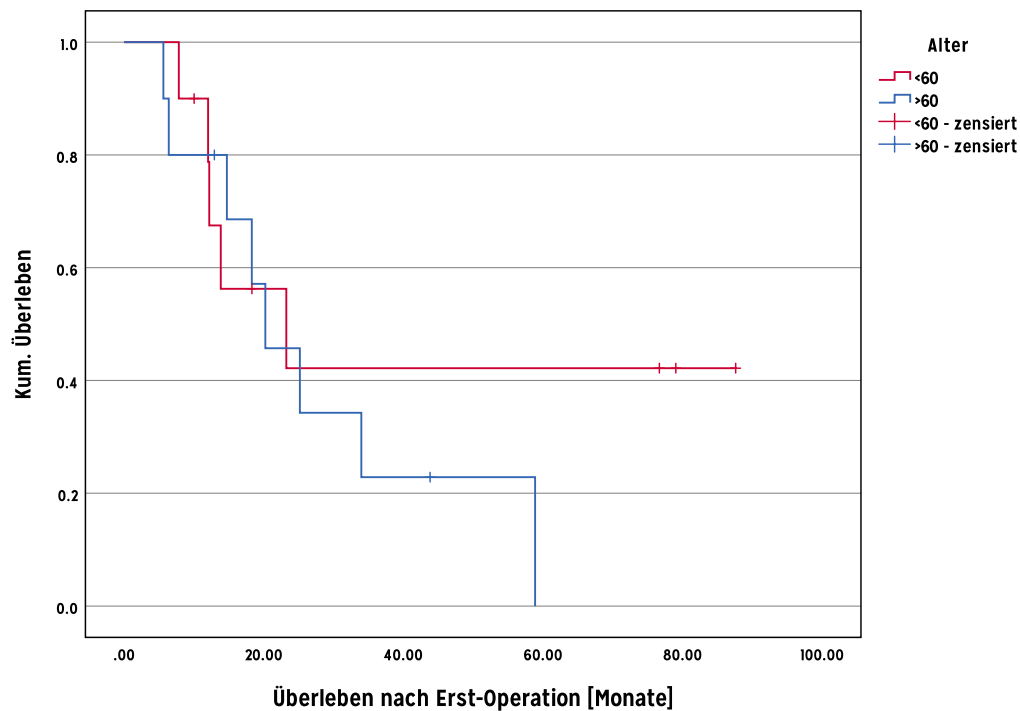


Abbildung 3-5: Überleben nach Alter

p=0,398

Alter	unter 60	über 60
Anzahl PatientInnen	10	10
Medianes Überleben	23 Monate	20 Monate
Durchschnittliches Überleben	45 ± 13 (SE) Monate	28 ± 7 (SE) Monate
Kumulative Überlebensrate in % und verbleibende Fälle (n) nach		
12 Monaten	90% (8)	80% (8)
24 Monaten	42% (3)	46% (4)
60 Monaten	42% (3)	0% (0)

Tabelle 3-6: Überleben nach Alter

In einer Analyse möglicher Unterschiede in der Überlebenszeit verschiedener Altersgruppen wurde das Kollektiv von 20 PatientInnen in jene unter 60 Lebensjahren bei erster Operation und jener über 60 Jahren unterteilt. Nach Aufteilung bestand jede Gruppe aus 10 PatientInnen, wobei jene unter 60 ein medianes Überleben von 23 Monaten und jene über 60 ein medianes Überleben von 20 Monaten zeigten. Auch hier zeigte sich keine statistische Signifikanz (p=0,398).

Adjuvante Therapie

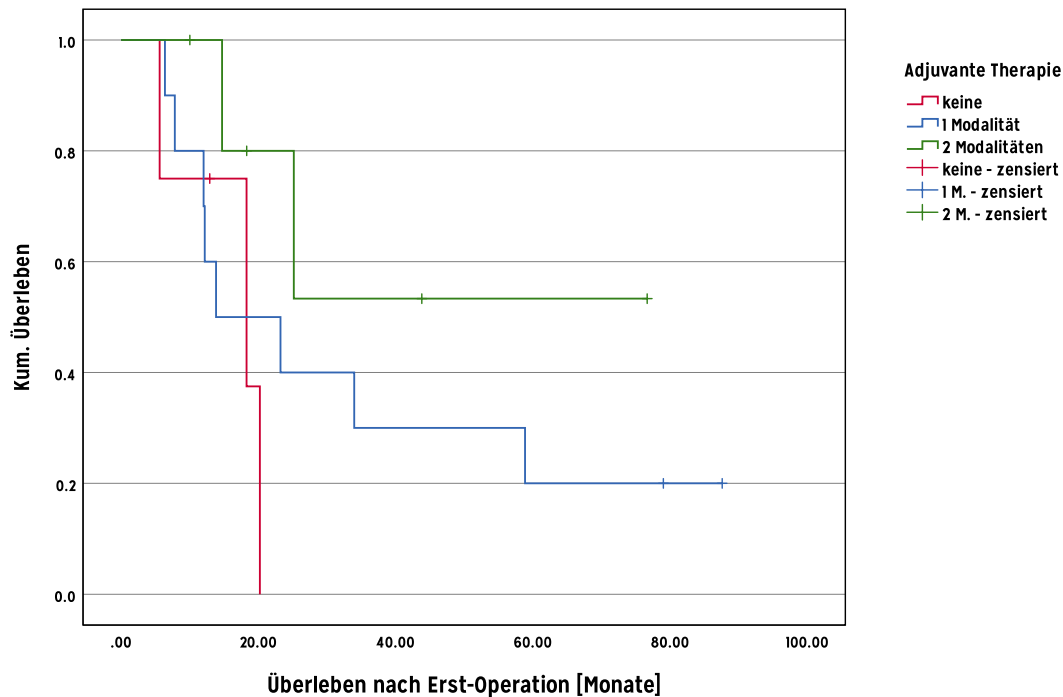


Abbildung 3-6: Überleben nach adjuvanter Therapie

p=0,221

Adjuvante Therapie	Keine	1 Modalität	2 Modalitäten
Anzahl PatientInnen	4	10	6
Medianes Überleben	18 Monate	14 Monate	-
Durchschnittliches Überleben	16 ± 4 (SE) Monate	34 ± 10 (SE) Monate	51 ± 14 (SE) Monate
Kumulative Überlebensrate in % und verbleibende Fälle (n) nach			
12 Monaten	75% (3)	80% (8)	100% (5)
24 Monaten	0% (0)	40% (4)	80% (3)
60 Monaten	0% (0)	20% (2)	53% (1)

Tabelle 3-7: Überleben nach adjuvanter Therapie

Es erfolgte ein Vergleich der Überlebenszeit nach Anzahl der durchgeführten Therapiemodalitäten. Während vier PatientInnen keine adjuvante Therapie nach PEA erhielten, wurde bei 10 PatientInnen eine adjuvante Therapie einer Modalität - Chemo- oder Strahlentherapie - und bei 6 PatientInnen eine Kombination aus beiden angewandt. Aufgrund der geringen Patientenzahl, vor allem jener Patienten ohne jegliche adjuvante Therapie zeigte sich dieser Vergleich statistisch nicht signifikant. Jedoch ist eine Tendenz

erkennbar. Längstes Überleben der Gruppe ohne Adjuvanz war ein Patient mit 20 Monaten, wobei ein weiterer mit 12 Monaten zum Endpunkt der Beobachtung noch am Leben war.

In der Gruppe der PatientInnen mit einer zusätzlichen Therapiemodalität, Chemo- oder Strahlentherapie, zeigt sich das mediane Überleben mit 14 Monaten zwar geringer, jedoch lag der durchschnittliche Wert mit 34 ± 10 Monaten klar über jener Gruppe ohne adjuvante Therapie (16 ± 4 Monate). Mit 10 Personen sind die Ergebnisse dieser Untergruppe auch etwas aussagekräftiger und es finden sich 4 PatientInnen mit Langzeitüberleben von über 24 Monaten.

6 PatientInnen erhielten postoperativ eine adjuvante Therapie bestehend aus der Kombination der Modalitäten Chemo- und Strahlentherapie. Zum Ende des Beobachtungszeitraums waren 2 PatientInnen mit einem Überleben von 14 und 25 Monaten bereits verstorben. In dieser Gruppe zeigte sich eine Person mit einem Überlebenszeitraum von <12 Monaten (10), aber auch diese Patientin war zum Ende der Beobachtung noch am Leben. Das durchschnittliche Überleben zeigte sich mit 51 ± 14 Monaten deutlich über jenem der Gruppe mit nur einer adjuvanten Therapiemodalität.

Zwei PatientInnen erhielten als adjuvante Therapie lediglich eine Strahlentherapie und ihr Gesamtüberleben konnte mit 12 Monaten und 58 Monaten retrospektiv in Erfahrung gebracht werden.

Mit 204 Monaten (18 Jahren) Gesamtüberleben präsentierte sich ein Patient im Untersuchungszeitraum zur Rezidiv-PEA. Der Patient wurde initial 1998, vor Beginn des Untersuchungszeitraums der hier präsentierten Studie, in einer externen Klinik, aber von denselben Operateuren erstmalig im Sinne einer PEA bei PAS operiert. Im weiteren Verlauf erfolgte 6 Jahre nach Erst-OP eine Lobektomie bei erstmaligem Rezidiv, nach erneut 8 Jahren eine Re-PEA im Rahmen eines zweiten Rezidivs und schließlich zwei Jahre später eine Segmentresektion sowie eine endoluminale Resektion bei neuerlichem Rezidiv. An adjuvanter Therapie wurden 4 Zyklen Adriamycin + Ifosfamid nach Erst-PEA, 3 Zyklen Adriamycin + Ifosfamid nach Zweit-OP, 1 Zyklus Gemcitabin + Docetaxel nach zweiter PEA und eine Monotherapie Pazopanib nach dritter Resektion durchgeführt.

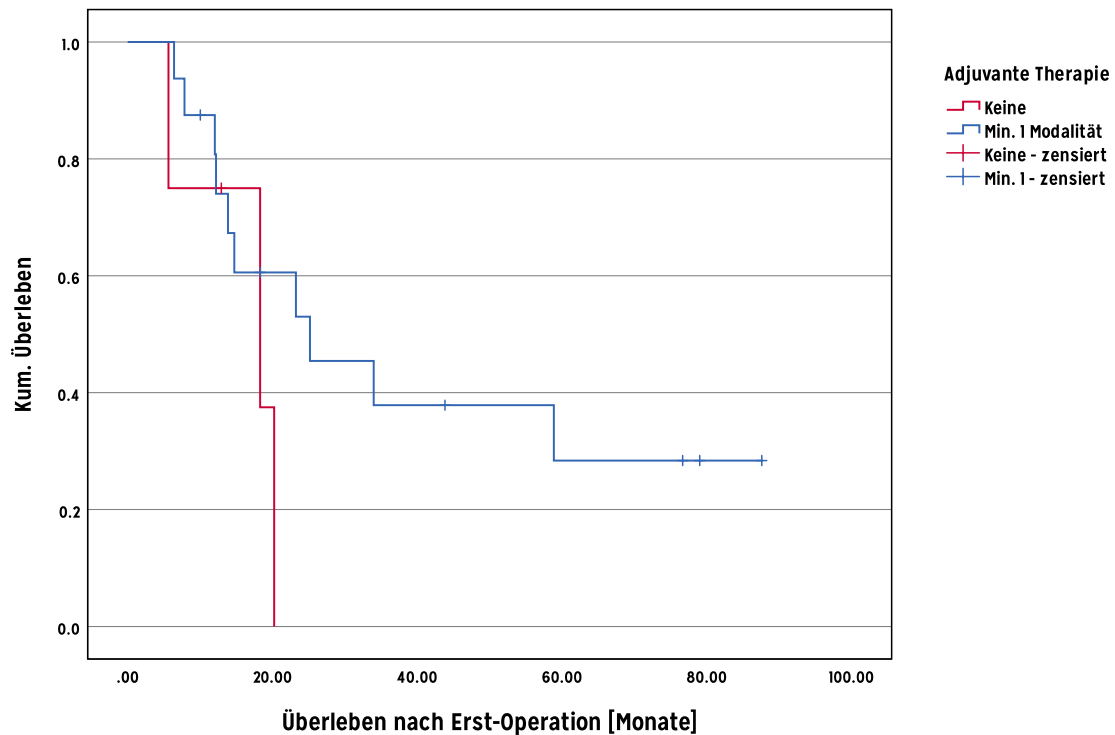


Abbildung 3-7: Überleben adjuvante Therapie oder keine

p=0,189

Adjuvante Therapie	Keine	Min. 1 Modalität
Anzahl PatientInnen	4	16
Medianes Überleben	18 Monate	25 Monate
Durchschnittliches Überleben	16 ± 4 (SE) Monate	41 ± 9 (SE) Monate
Kumulative Überlebensrate in % und verbleibende Fälle (n) nach		
12 Monaten	75 (3)	88 (13)
24 Monaten	0 (0)	53 (7)
60 Monaten	0 (0)	28 (3)

Tabelle 3-8: Überleben nach adjuvanter Therapie oder keine

In einer weiteren Überlebensanalyse wurde der Effekt der adjuvanten Therapie von mindestens einer Modalität (Bestrahlung, Chemotherapie oder beides) im Vergleich zu keiner adjuvanten Therapie untersucht. Vier PatientInnen erhielten keine adjuvante Therapie jeglicher Modalität, 16 PatientInnen mindestens eine Modalität. Das mediane Überleben der Gruppe ohne adjuvanter Therapie lag bei 18 Monaten, in der Gruppe mit adjuvanter Therapie lag der Median bei 25 Monaten. Der Durchschnitt lag bei 16 ± 4 Monaten ohne Adjuvanz und bei 41 ± 9 Monaten mit mindestens einer adjuvanten Therapiemodalität (p=0,189).

Rezidiv

Bei 15 PatientInnen des hier vorliegenden Kollektivs konnte retrospektiv ein Rezidiv des PAS eruiert werden, wovon sich 6 als lokale Rezidive im pulmonalarteriellen Gefäßsystem zeigten. In 9 Fällen präsentierte sich ein Rezidiv als pulmonale Metastasierung. Weitere 2 PatientInnen wiesen eine cerebrale Metastasierung auf. In einem Fall metastasierte das PAS als Rezidiv ossär und in einem Fall im Bereich der Nebenniere.

In 6 Fällen wurde eine operative Sanierung von Lokalrezidiven im Sinne einer PEA oder pulmonalen Metastasen im Sinne einer Lobektomie oder Keilresektion durchgeführt. Eine erfolgreiche Strahlentherapie von metastatischen pulmonalen Läsionen mit vollständiger Remission dieser erfolgte in 2 Fällen.

3.3 Bildgebung

3.3.1 Echokardiografie

Zur präoperativen Einschätzung der kardialen Belastung und somit Risikoabschätzung hinsichtlich der Operation wurde bei 22 PatientInnen eine Trans-thorakale Echokardiografie (TTE) durchgeführt. Von diesen 22 echokardiografischen Untersuchungen wurde der Großteil (20) in der Kerckhoff-Klinik und zwei von externen Kliniken vor Vorstellung in der Kerckhoff-Klinik durchgeführt.

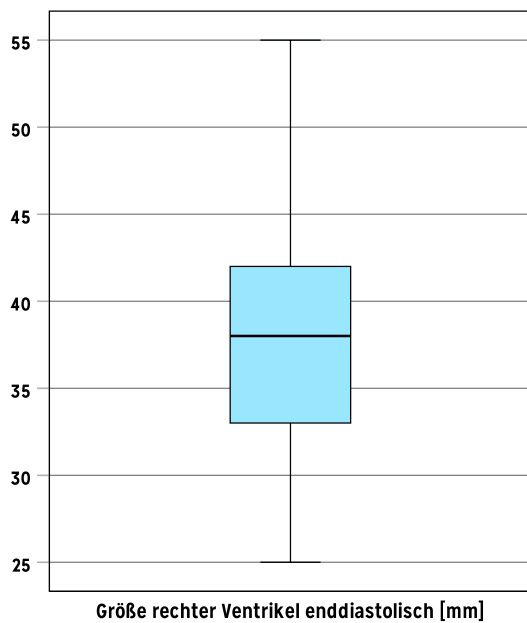


Abbildung 3-8 Größe rechter Ventrikel enddiastolisch

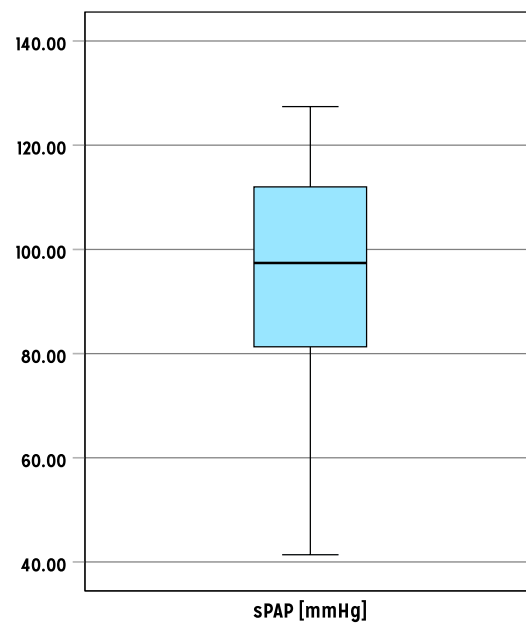


Abbildung 3-9 Errechneter sPAP in mmHg

Die Größe des rechten Ventrikels wurde bei 17 von 22 PatientInnen bestimmt (10 männlich, 7 weiblich). Es zeigte sich durchschnittlich ein Wert von $38,8 \pm 8,5$ mm, der Median lag bei 38 mm (siehe Abbildung 3-7). Der Normwert der enddiastolischen Größe des rechten Ventrikels lag bei <42 mm.

In 8 Fällen (6 männlich, 2 weiblich) zeigte sich die Kombination aus Vmax der Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie Durchmesser und Atemvariabilität der V. cava inferior dokumentiert. Anhand dieser Werte wurde der RAP sowie der sPAP annähernd errechnet. Der durchschnittliche sPAP lag hier bei 93,8 mmHg \pm 26,7, der kleinste Wert lag bei 41,4 mmHg und der höchste bei 127,4 mmHg (siehe Abbildung 3-7). Der Median lag bei 97,4 mmHg.

TR _{vmax} [m/s]	VCI Durchmesser [mm]	VCI Atemvariabilität	RAP [mmHg]	sPAP [mmHg]
4,6	24	eingeschränkt	15	99,6
5,1	18	eingeschränkt	8	112,0
5,1	24	normal	8	112,0
4,3	23	eingeschränkt	15	89,0
4,2	Normal	normal	3	73,6
3,1	Normal	Normal	3	41,4
5,3	27	eingeschränkt	15	127,4
4,8	Normal	normal	3	95,2

Tabelle 3-9: Echokardiografie Parameter sPAP Berechnung

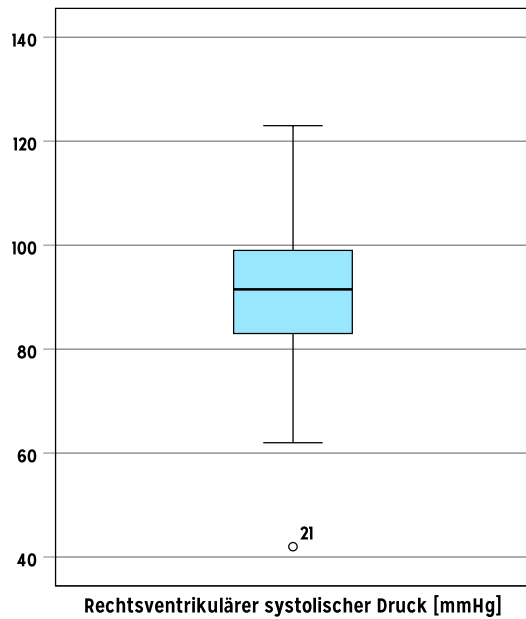


Abbildung 3-10: Rechtsventrikulärer Druck

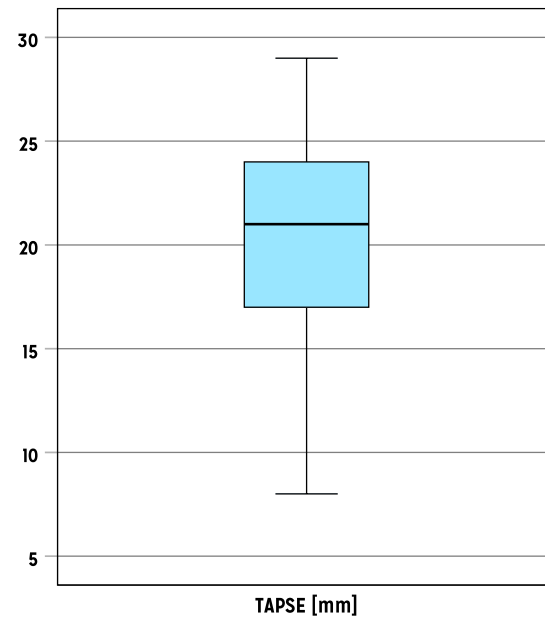


Abbildung 3-11: TAPSE

Bei 14 PatientInnen (9 männlich, 5 weiblich) wurde zusätzlich der rechtsventrikuläre, systolische Druck bestimmt. Auch hier gab es eine große Streubreite in der Analyse der Werte und es zeigte sich ein Mittelwert von 91 ± 21 mmHg und ein Median von 92 mmHg (siehe Abbildung 3-10). Das Minimum lag bei 42 mmHg und das Maximum bei 123 mmHg. Als Normwert für den berechneten systolischen Druck im rechten Ventrikel galt ein Wert von < 30 mmHg.

Die Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) wurde bei 22 PatientInnen (15 männlich, 7 weiblich) präoperativ echokardiografisch bestimmt, wobei dies bei einem Patienten in einer externen Klinik erfolgte. Als Grenzwert des Physiologischen galt ein Wert von 17 mm oder größer. Es zeigte sich ein durchschnittlicher Wert von 20 ± 5 mm und ein Median von 21 mm. Das Minimum lag bei 8 mm, das Maximum bei 29 mm (siehe Abbildung 3-11).

In einer Korrelationsanalyse zwischen echokardiographischer, präoperativer TAPSE zum Zeitpunkt der ersten Operation und Dauer seit Beginn der Symptomatik bis zur ersten PEA zeigte sich in der Pearson Analyse ($n=20$) eine inverse Korrelation mit $R=-0,465$ und schwacher statistischer Signifikanz bei einem p-Wert von $p=0,039$.

3.3.2 Schnittbildgebung

CT

16 PatientInnen erhielten präoperativ eine CT oder PET-CT Bildgebung in der Kerckhoff-Klinik. Von diesen 16 wurde in 12 Fällen auf Basis der radiologischen Befunde das Vorliegen eines PAS vermutet, während in 4 Fällen die Differenzialdiagnose CETPH oder Thromboembolie/PE als wahrscheinlicher dokumentiert wurde. In einem dieser 4 Fälle fiel diese Entscheidung nach Durchführung einer klassischen CT-Angiographie und wurde nach ergänzender PET-CT Untersuchung auf den Verdacht eines PAS abgeändert.

In diesen 16 CT-Befunden, aus klassischer CT oder CT als Bestandteil der PET-CT, wird der Tumor vorwiegend als intravaskuläre, kontrastmittelaussparende Raumforderung der pulmonalarteriellen Gefäße beschrieben. In 12 Fällen wird der Truncus pulmonalis oder die Bifurkation der Pulmonalarterien als befallen beschrieben, in 11 Fällen zeigte sich die rechte PA und in 12 Fällen die linke PA betroffen. Eine Ausbreitung nach peripher wird vor allem für die linke Seite beschrieben mit Involvierung der Gefäße des linken Oberlappens in 5 Fällen, des linken Unterlappens ebenfalls in 5 Fällen und der Lingula in 2 Fällen. Eine Ausbreitung bis in die Segment- und Subsegmentalen Arterien links wird in 3 Fällen notiert. Rechts wird ein Befall bis zur Abzweigung der Lappenarterien in einem und eine Involvierung des Unterlappens in einem weiteren Fall beschrieben. Nach zentral wird eine Ausbreitung bis inklusive der Pulmonalklappe in drei Fällen erwähnt.

Die morphologischen Beschreibungen der Raumforderung fielen sehr heterogen aus: Der Tumor wird als „*thrombusartig*“, als „*wurmförmig wie bei einem reitenden Thrombus*“, „*baumartig konturierter Tumor*“ oder „*unregelmäßig begrenzter, solider Tumor*“ bezeichnet. Eine Kontrastmittelaufnahme der Raumforderung wird in diesen präoperativen CT-Befunden nicht erwähnt, jedoch in zwei Fällen explizit verneint. Mehrfach erwähnt wird eine wandständige Anhaftung des Tumors, mit großem Durchmesser und nur randlichem, umfließendem KM-Fluss. Auffällig war darüber hinaus eine Dilatation des Truncus und/oder der rechten Pulmonalarterie in drei Fällen.

CT bzw. PET-CT Untersuchungen von Rezidivfällen lagen von 7 PatientInnen vor. Hier zeigte sich in 2 Fällen ein lokoregionales Rezidiv im proximalen Truncus pulmonalis,

eine Involvierung der Pulmonalklappe und des RVOT ebenfalls in zwei Fällen und eine Septumbeteiligung in einem Befund. Häufiger wurden multiple periphere Metastasen der Lunge in insgesamt 4 der 7 Fälle beschrieben, wobei sich die Läsionen in zwei Fällen einseitig und in zwei Fällen beidseits befanden. Der Größendurchmesser dieser peripheren Läsionen umfasste eine Spanne von 10 mm bis 50 mm. In einem der sieben Fälle zeigte sich eine umfangreiche Infiltration des umliegenden Gewebes bis zur Vena cava superior, ausgehend von einer Rezidiv-Raumforderung der rechten Pulmonalarterie. Das Lumen der V. cava sup. wurde als verringert und „*kleinbogig infiltriert*“ beschrieben.

PET

Bei 19 der 24 PatientInnen konnte retrospektiv eine präoperativ durchgeführte PET-CT Untersuchung aufgearbeitet werden. In 84 % (16) bestand auf deren Basis ein hoher Verdacht auf das Vorliegen eines PAS. In den verbleibenden 16 % (3 Fälle) erfolgte entweder keine oder nur eine geringe Anreicherung mit FDG oder der Befund erschien anderweitig unklar.

In 13 der 19 PET-CT Untersuchungen waren zusätzlich zur Einschätzung eines Verdachts auf PAS SUV-Messungen der entsprechenden Läsionen vorhanden (5 weibliche, 8 männliche PatientInnen). Der durchschnittliche SUVmax Wert im Gesamtkollektiv lag hier bei $7,2 \pm 3,9$ und der Median bei 5,6 bei einem Minimum von 3,6 und einem Maximum von 16. Zwei von den Befunden die nicht als PAS gewertet wurden wiesen SUVmax Werte von 3,6 und 5,0 auf während von dem dritten keine Messung vorlag.

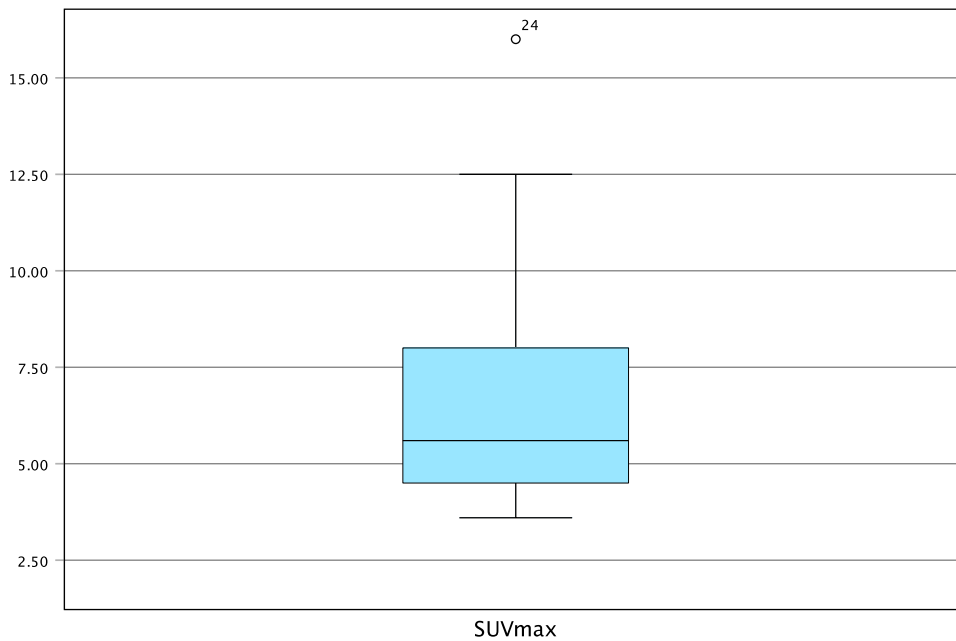


Abbildung 3-12: SUVmax

Im direkten Vergleich jener PET-CT Befunde die einen hohen Verdacht auf PAS aufwiesen und jenen wo kein Verdacht bestand zeigte sich für jene Untersuchungen mit hohem Verdacht ein im Durchschnitt deutlich höherer maximaler SUV Wert von $8 \pm 4,1$ (StdDev) und ein Median von 6,4. Für die beiden nicht erkannten Fälle lag der Mittelwert bei $4,3 \pm 1$ (StdDev) und der Median bei 4,3.

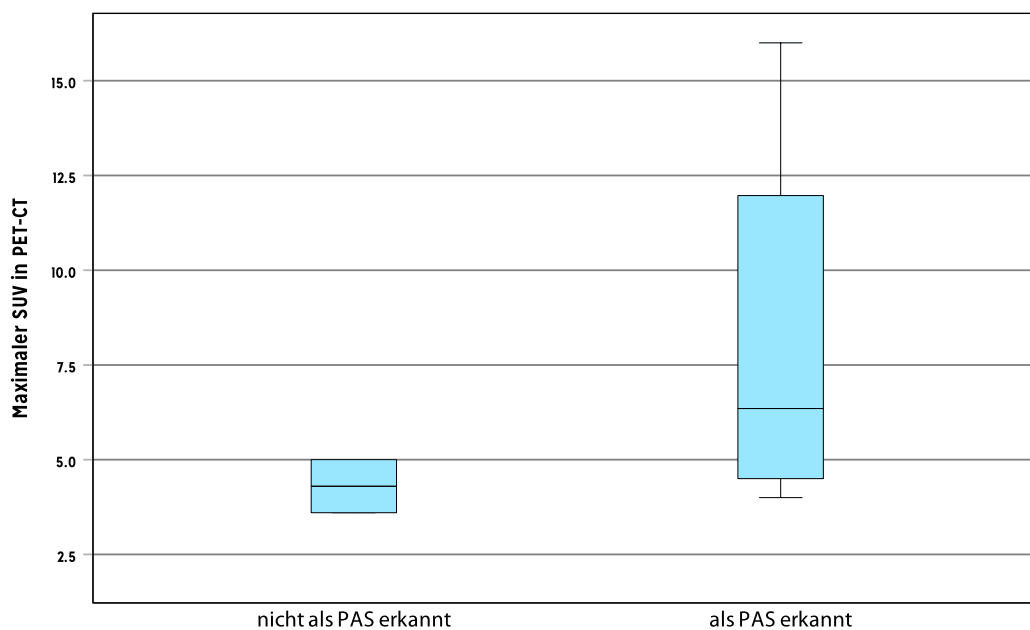


Abbildung 3-13: SUVmax Vergleich

Bei 7 der 19 PatientInnen (37%) konnte neben dem Primärbefund des PAS in der Pulmonalarterie eine vermehrte FDG Anreicherung im Sinne einzelner metastatischer Läsionen an einer oder mehreren Lokalisationen beobachtet werden. Im Hinblick auf die Lokalisation dieser Metastasen kann zwischen Herden innerhalb oder außerhalb des Lungengewebes sowie Lymphknotenmetastasen unterschieden werden. Insgesamt zeigten sich bei diesen sieben PatientInnen elf Läsionen mit hochgradigem Verdacht auf eine Metastasierung: Die Lokalisation dieser verteilte sich auf drei intrapulmonale, drei extrapulmonale Läsionen (je 27%) und fünf Lymphknotenmetastasen (46%). Die drei extrapulmonalen Läsionen waren an unterschiedlichen Wirbelkörpern sowie in einem Fall am rechten Darmbein lokalisiert.

In den Fällen eines gesicherten Rezidivs zeigte sich eine FDG-Anreicherung in drei von drei durchgeführten PET-CT-Untersuchungen mit SUVmax-Werten von 3,1, 3,7 und 7,3.

MRT

In 15 Fällen wurde eine MRT-Untersuchung des Kopfes zum Ausschluss zerebraler Metastasen durchgeführt. In keinem Fall konnten präoperativ intrazerebrale Läsionen im Sinne einer Metastase nachgewiesen werden. Bei einem Patienten konnten jedoch im Rahmen einer Verlaufsuntersuchung bei Verdacht auf ein Rezidiv des PAS zerebrale Metastasen im Lobus frontalis sowie eine rechtseitige und zwei linksseitige kortikale Metastasen dargestellt werden.

3.4 Lokalisation

Zur Analyse der makroskopischen Ausbreitung des PAS wurden die Operationsberichte der jeweiligen ersten Operationen in der Kerckhoff Klinik Bad Nauheim aufgearbeitet.

Nach Analyse der OP-Berichte erfolgte eine Einteilung entsprechend den anatomischen Aufzweigungen der Aa. pulmonales mit einer statistischen Analyse der Häufigkeiten und Verteilungen des Tumorbefalls. Eine grafische Darstellung zeigt Abbildung 3-14.

Insgesamt wurden in dieser Analyse 22 der 24 PatientInnen berücksichtigt, ein Patient wurde exkludiert, da er seine PEA vor Beginn des Untersuchungszeitraum und in einer externen Klinik erhielt. Ein weiterer Patient wurde nicht inkludiert da dieser zwar innerhalb des untersuchten Zeitraums war, jedoch keine PEA, sondern eine explorative Sternotomie als Eingriff erhielt, und so keine genauere Analyse der Ausbreitung seines PAS möglich war.

In der deskriptiven, statistischen Aufarbeitung zeigte sich ein Befall des Truncus pulmonalis in 86% (19), sowie ein gleichmäßiger Befall der linken wie rechten Pulmonalarterie mit jeweils 96% (21). Der Truncus anterior der A. pulmonalis dextra zeigte sich am nächsthäufigsten befallen mit 68% (15) während die Oberlappenarterie der linken Lunge in 59% (13) der Fälle betroffen war. Generell zeigt sich peripher eine abfallende Ausbreitung des PAS mit einer Beteiligung der Unterlappensegmentarterien in 36% (8) rechts und 32% (7) links.

3.5 Histologie

In der durch Prof. Dr. med. Fink durchgeführten histopathologischen Analyse der 24 Sarkome zeigte sich ein heterogenes Bild. Ein Sarkom stellte sich als undifferenziertes, pleomorphes Sarkom, ein weiteres rhabdomyosarkomatös, sowie drei chondrosarkomatös und eines als liposarkomatös heraus. Drei Sarkome zeigten leiomyosarkomatöse Anteile, die restlichen 15 wurden als pulmonales, intimales Sarkom ohne zusätzliche Gewebeanteile klassifiziert.

Für insgesamt 23 der Sarkome konnte eine Einteilung anhand des FNCLCC retrospektiv durchgeführt werden, in einem Fall war für eine Graduierung nicht ausreichend Material vorhanden. Hier zeigten sich 15 mit dem Grad high-grade (III), vier intermediate-grade (II) und vier low-grade (I).

Histologischer Subtyp	Anzahl
Chondrosarkom	3
Leiomyosarkom	3
Liposarkom	1
PAS ohne Zusatz	15
Rhabdomyosarkom	1
Undiff. pleomorphes Sarkom	1

Tabelle 3-10: Histologische Subtypen

Grading nach FNCLCC	Anzahl
low-grade (I)	4
intermediate-grade (II)	4
high-grade (III)	15
kein Grading möglich	1

Tabelle 3-11: Grading nach FNCLCC

In 19 der 24 Sarkome wurde mittels quantitativer PCR eine Amplifikation des MDM2 Gens untersucht. Während in 18 Fällen ein Wert der Amplifikation vorlag, konnte in 16 (84%) eine Amplifikation festgestellt werden. Dieser betrug durchschnittlich $4,40 \pm 2,73$ und im Median 3,77, während das Minimum bei 0,83 und das Maximum bei 10,00 lag. Drei Fälle, in denen keine Amplifikation festgestellt werden konnte, zeigten Werte von 0,83, 1,14 und 1,60.

Eine quantitative PCR-Analyse einer CDK4 Amplifikation wurde in 18 Fällen retrospektiv eruiert. Es zeigte sich ein Mittelwert von $2,22 \pm 1,99$ bei einem Median von 1,40, Minimum von 0,70 und einem Maximum von 8,02. Dies entspricht sechs (6) CDK4 positiven, elf (11) negativen und einer (1) grenzwertigen Probe.

Die drei Sarkome ohne MDM2 Amplifikation zeigten auch keine positive CDK4 Erhöhung. Bei einem Patienten zeigte sich zusätzlich bcl2 positiv.

3.6 Therapie

Von 24 PatientInnen wurden 23 primär einer chirurgischen Therapie im Sinne einer pulmonalen Endarteriektomie (PEA) unterzogen. Ein Patient wurde mit einem bereits sehr fortgeschrittenen Stadium und umfangreichem Tumorwachstum vorstellig, dieser wurde nach intraoperativer, makroskopischer Beurteilung des Befundes im Rahmen einer medianen Sternotomie und Nachweis einer Perikardkarzinose nicht weiter chirurgisch behandelt und entsprechend eines palliativen Therapiekonzepts weiterbehandelt.

Zwei weitere Patienten präsentierten sich ebenfalls in sehr fortgeschrittenem Stadium und mit ausgeprägtem Tumorwachstum. Beide Patienten wünschten dennoch einen Therapieversuch durch eine PEA, wenn auch lediglich palliativ. Da beide Patienten eine umfangreiche Infiltration des Lungenparenchyms aufwiesen, wurde bei beiden im Rahmen der PEA zusätzlich eine Pneumektomie durchgeführt. Beide verstarben innerhalb weniger Tage postoperativ auf der Intensivstation. Eine weitere Patientin wurde ebenfalls aufgrund einer Infiltration des Lungenparenchyms einseitig pneumektomiert. Ein Patient präsentierte sich 12 Monate nach initialer PEA erneut zur operativen Therapie aufgrund eines Rezidivs. Aufgrund des insgesamt sehr fortgeschrittenen Rezidivbefundes und stark eingeschränkten Allgemeinzustands erfolgte eine neuerliche Operation in primär palliativer Intention. Der Patient verstarb im Rahmen der Reoperation.

Die Pulmonalarterien der 23 PatientInnen welche eine PEA erhielten, wurden entsprechend der makroskopischen intraoperativen Tumorausbreitung so vollständig wie möglich endarteriektomiert.

Im Rahmen der retrospektiven Analyse konnte in 18 Fällen die Durchführung einer adjuvanten Therapie in Erfahrung gebracht werden. Eine adjuvante Chemotherapie wurde bei 10 PatientInnen durchgeführt. Bei 2 PatientInnen kam eine adjuvante Strahlentherapie zur Anwendung und bei weiteren 6 PatientInnen wurde eine Kombination aus beiden angewandt. Tabelle 3-12 zeigt eine Auflistung der angewandten Modalitäten.

Angewandte Therapiemodalitäten	PatientInnen
OP ohne adjuvante Therapie	4
OP + adjuvante Chemotherapie	10
OP + adjuvante Strahlentherapie	2
OP + adjuvante Radio-Chemotherapie	6

Tabelle 3-12: Therapiemodalitäten

Chemotherapeutika

An Chemotherapeutika wurde am häufigsten die Kombination aus Doxorubicin (Adriamycin) und Ifosfamid (12) eingesetzt. Weitere Therapieregime waren Gemcitabin und Docetaxel, Doxorubicin und Olartumab, Ifosfamid Monotherapie, Pazopanib, Paclitaxel sowie Cisplatin. Bei zwei der 16 PatientInnen die ein Chemotherapeutikum erhielten war retrospektiv das verwendete Chemotherapeutikum nicht zu eruieren.

Die Kombination aus Doxorubicin + Ifosfamid wurde meist – in 5 von 9 Fällen - in 6 Zyklen durchgeführt, zwei PatientInnen erhielten lediglich 4 Zyklen und bei zwei weiteren war die genaue Anzahl nicht zu eruieren. Fünf der 16 PatientInnen erhielten mehr als eine Chemotherapeutika Kombination.

Strahlentherapie

Acht PatientInnen erhielten entweder nur Strahlentherapie (n=2) oder die Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie (n=6). Die exakte Modalität der Strahlentherapie konnte bei zwei PatientInnen nicht eruiert werden, die restlichen sechs wurden im ehemaligen Operationsgebiet mit einer Gesamtstrahlendosis von 60-68 Gy bestrahlt. Bei einem Patienten wurden im weiteren Verlauf zusätzlich Metastasen an drei verschiedenen Lokalisationen bestrahlt: Wirbelsäule, linke Schulter, Os sacrum.

4 Diskussion

Diese Arbeit beschreibt in einer deskriptiven und retrospektiven Analyse eines der größten Kollektive an PatientInnen mit Pulmonalarteriensarkom. Analysiert wurden 24 Fälle, die in der Abteilung für Thoraxchirurgie der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim zwischen 2009 bis 2019 untersucht und operiert wurden.

Das Sarkom der Pulmonalarterie ist ein selten diagnostiziertes Malignom, für das nur wenig Literatur und Evidenz existiert. Diese Arbeit analysiert den Outcome des vorliegenden Kollektivs und diskutiert die Ergebnisse anhand der Literatur. Abschließend werden mögliche zukünftige Therapiestrategien, die Gegenstand aktueller Forschung sind, sowie Schlussfolgerungen der hier dargestellten Ergebnisse präsentiert.

Zusammenfassend konnte bei PatientInnen dieser Studie beobachtet werden, dass sich ein multimodaler Therapieansatz positiv auf das Langzeitüberleben ausgewirkt hat.

Um diesen zu ermöglichen, zeigt sich eine Desobliteration des pulmonalen Gefäßsystems und die damit verbundene Rechtsherzentlastung als essenziell. Somit wird die chirurgische Sanierung als notwendiger, zentraler Bestandteil einer multimodalen Therapie bestätigt. (siehe Kapitel 4.4).

Weiters wird dargestellt, dass eine erste frühzeitige Evaluierung der rechtsventrikulären Funktionseinschränkung aufgrund der erhöhten pulmonalarteriellen Druckbelastung anhand echokardiographischer Parameter wie TAPSE, sPAP und RIVP möglich ist.

4.1 Demographie

Untersucht wurden 8 weibliche und 16 männliche PatientInnen (1/3 zu 2/3), mit einem durchschnittlichen Alter von rund 57 Jahren. Hiermit zeigte sich im vorliegenden Patientenkollektiv im Hinblick auf die Geschlechtsverteilung eine Überrepräsentation des männlichen Geschlechts, bei in der Literatur beschriebener ausgeglichener Verteilung von annähernd 50% ^{1,20,95}. Hinsichtlich des Alters beschreiben Mussot et al. mit einem Kollektiv von 31 PatientInnen ein Durchschnittsalter von 56 Jahren, Song et al. ein Durchschnittsalter von 46 Jahren bei 17 PatientInnen und Bandyopadhyay et al. 51,7 Jahre in ihrer Literaturanalyse von 381 PatientInnen. Das vorliegende Kollektiv zeigt sich somit am oberen Ende der typischen Spannweite in Bezug auf das Alter ^{1,20,95}.

Symptomatik

Als häufigste Symptome wurden im vorliegenden Kollektiv eine (Belastungs-)Dyspnoe (96%) sowie Husten (55%) angegeben, was sich mit den Ergebnissen der vier größten PAS-Kollektive deckt ^{1,20,49,95}. Krüger et al. notieren vor allem eine „(. . .) *langsam voranschreitende Luftnot, Brustschmerz oder Zeichen rechtsventrikulärer Einschränkung* (. . .)“ ⁶ [Anm.: Übersetzung des Verfassers] als mögliche Hinweise zur Unterscheidung zwischen PAS und LE ⁶. Im Vergleich dazu werden im Falle einer akuten Lungenembolie vorwiegend die folgenden Symptome beschrieben: Dyspnoe 80%, Tachypnoe 70%, Tachykardie 30%, Husten 20% ^{19,81,103}. Dieses klinische Bild unspezifischer Symptome zieht sich auch durch die dritte Differenzialdiagnose der CTEPH, deren PatientInnen vorrangig eine Belastungsdyspnoe und/oder andere unspezifische Symptome angeben ⁷⁸. Ein plötzliches, akutes und schwerwiegendes Auftreten der Symptomatik kann ein wichtiger Hinweis auf das Vorliegen einer PE sein und ist vor allem bei zentralen Thromben in den großen pulmonalarteriellen Gefäßen typisch ⁵⁵.

Die klinischen Erscheinungsbilder von LE, CETPH und PAS weisen große Ähnlichkeiten im Hinblick auf die typischen Symptome und deren geringer Spezifität auf. Vor allem im Fall der CTEPH und dem PAS bedingt dies eine häufig monatelange Verzögerung der korrekten Diagnose. Im vorliegenden Kollektiv betrug die durchschnittliche Dauer von Symptombeginn bis zur Erstoperation 10 Monate mit einem Median von 7,5 Monaten. Diese Ergebnisse liegen im Bereich der in der Literatur beschriebenen Daten, wobei als kürzester Zeitraum ein Durchschnitt von 3-4 Monaten ^{20,60} und als längster ein Durchschnitt von 12-17 Monaten beschrieben wird ^{1,5}. Direkt vergleichbar zeigten sich die Ergebnisse von Mayer et al. (6 Monate), Krüger et al. (8 Monate) und Grazioli et al. (6 Monate) ^{2,6,102}.

4.2 Diagnostik, Bildgebung

Eine präoperative transthorakale Echokardiografie wurde bei 22 der 24 vorgestellten PatientInnen durchgeführt. Es zeigte sich vorrangig eine der Pathophysiologie entsprechend zu erwartende Rechtsherzbelastung. Quantifiziert wurde diese anhand verschiedenster TTE-Parameter zur Evaluation rechtsventrikulärer Belastung wie dem rechtsventrikulären, systolischen Druck, der Tricuspid annular plane excursion (TAPSE) sowie dem sPAP. Diese Parameter zeigten überwiegend eine erhöhte Belastung des rechten Ventrikels und sind hinweisend auf das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie. Eine direkte Visualisierung des Tumors wurde in der TTE nicht beschrieben. Dies deckt sich mit aktuellen Erkenntnissen, bei welchen die direkte Darstellung des PAS im TTE nur vereinzelt im Falle einer intrakardialen Ausbreitung im Bereich des RVOT oder der Pulmonalklappe, aber eine pulmonale Hypertension in fast allen Fällen beschrieben wird^{1,53,61,102}. Die Notwendigkeit der frühzeitigen Diagnose dieses seltenen Krankheitsbildes wird durch die Korrelationsanalyse bestätigt: Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer seit Symptombeginn und dem präoperativ erhobenen TAPSE-Wert. Je länger die Symptomatik bestand, desto geringer die TAPSE und damit umso höher die Rechtsherzbelastung.

13 PatientInnen wurden mit dringendem Verdacht eines malignen Prozesses oder Tumors im Bereich des Thorax bzw. des Mediastinums, basierend auf externen CT-Bildern und Befunden vorstellig. 9 PatientInnen wurden mit der Verdachtsdiagnose CTEPH und 2 mit Verdacht auf Lungenembolie aufgenommen. In 16 dieser 24 Fälle wurde in der Kerckhoff-Klinik ergänzend eine CT oder PET-CT Untersuchung zur weiteren Diagnostik durchgeführt. In der reinen CT-Darstellung imponierte das PAS überwiegend als große intravaskuläre, wandständige Raumforderung ohne Kontrastmittelaufnahme. Lokalisiert war das PAS im CT vorwiegend im Truncus pulmonalis (12) der rechten (11) sowie der linken (12) Pulmonalarterie, mit häufiger Ausbreitung bis distal in die Peripherie vor allem in die linke Lunge. Klare morphologische Auffälligkeiten konnten nicht differenziert werden, im Gegenteil wird der Tumor in den entsprechenden Befunden zum Teil als „*thrombusartig*“ oder „*wurmförmig, ähnlich einem reitenden Thrombus*“ bezeichnet. Eine Beteiligung der Pulmonalklappe konnte in drei Fällen beobachtet werden.

Die CT Befunde des vorgestellten Kollektivs decken sich somit mit den Beschreibungen in der Literatur^{1-3,54,60,63,65,102,104,105}, wobei gewisse beschriebene Eigenschaften des PAS im CT nicht unumstritten sind, vor allem im Hinblick auf die Differenzialdiagnose Lungenembolie. So wird von einzelnen AutorInnen eine Kontrastmittelaufnahme des Tumors in der CT-Angiografie notiert, und als Zeichen der Tumolvaskularisierung gewertet^{1,104}. Andere AutorInnen konnten diese Funde nicht unterstützen, und auch im hier präsentierten Kollektiv wurde keine KM-Anreicherung des PAS in der CTA beschrieben^{63,65}.

Als nahezu pathognomisch für das PAS wird die Größe der intraluminalen Raumforderung und der Befall beider Pulmonalarterien im CT beschrieben und als direktes Unterscheidungsmerkmal zur PE herangezogen^{1,60,63,105}. Ähnlich dem „*wall-eclipsing-sign*“⁶¹ wurde jedoch auch dieser vermeintlich PAS-typische Befund in aktuellen Arbeiten bereits relativiert^{70,77}. Während diese Befunde hilfreich zur Diagnosestellung des PAS sein können, ist die Evidenz für ein eindeutiges, differenzierendes Merkmal des PAS im CTA somit weiterhin nicht gegeben. Die Notwendigkeit der individuellen, interdisziplinären Evaluierung in Zentren mit ausreichenden Erfahrungswerten im Bereich des PAS wird somit unterstrichen. Sollte die klassische CTA-Untersuchung keine konklusive Aussage über die mögliche Genese einer pulmonalarteriellen Raumforderung ermöglichen, kann das PET-CT als weiterführende Bildgebung eine Möglichkeit zur präoperativen Evaluation darstellen.

Eine PET-CT Untersuchung als zentrale diagnostische und bildgebende Modalität zur Bestätigung oder dem Ausschluss eines PAS wurde in 19 der vorliegenden 24 Fälle (79%) extern oder im Rahmen des Aufenthalts in der Kerckhoff Klinik durchgeführt. In 84 % (16) wurde präoperativ korrekt der Verdacht auf ein PAS geäußert, während in 3 Fällen eine andere Genese der pulmonalarteriellen Raumforderung nicht ausgeschlossen werden konnte. Die SUV-Werte der dargestellten Läsion lagen in 13 der 19 PET-CT Untersuchungen vor und wurden in die Evaluierung zur Möglichkeit eines PAS miteinbezogen. Die SUV-Werte der korrekt als PAS erkannten Läsionen lagen im Median deutlich höher als jener mit Verdacht einer anderen Genese. Da jedoch lediglich zwei Werte der „Kein-PAS-Verdacht“ Gruppe vorliegen und jene der „PAS-Verdacht“ Gruppe eine große Spanne aufweisen, ist zwar eine Tendenz ersichtlich und der SUV-Wert als diagnostisches Tool hilfreich, sollte jedoch weiterhin nicht als alleiniges Merkmal herangezogen werden.

Mit 19 durchgeführten PET-CT Untersuchungen und hiervon 16 korrekt als PAS erkannten Befunden liegt die vorliegende Analyse über den zuvor in der Literatur berichteten Statistiken: Mussot et al. 10 von 12 erkannt, Song et al. 4 von 10 erkannt, Gan et al. 3 von 12 erkannt ^{1,61,95}.

Erschwert wird die PET-CT Untersuchung des PAS durch seine häufig zentrale und unter Umständen intrakardiale Lage oder Ausbreitung und der physiologisch gegebenen hohen Stoffwechselaktivität des Myokards mit entsprechender FDG-Anreicherung in gesundem Gewebe ⁷⁶. Das gegenteilige Extrem, eine geringe bis nicht vorhandene FDG-Anreicherung von tatsächlichem PAS-Gewebe, kann sich ebenfalls als große Einschränkung darstellen ^{1,61,95}. Die Ursache ist in der komplexen histologischen Zusammensetzung vereinzelter PAS zu vermuten: In einer umfangreichen Metaanalyse konnten Ioannidis und Lau die hohe Wertigkeit der FDG-PET Untersuchung zur Darstellung von Weichgewebesarkomen bestätigen und präsentierten eine erhöhte qualitative wie quantitative Anreicherung in malignem, sarkomatösem Gewebe, vor allem in high-grade Sarkomen ¹⁰⁶. Sambri et al. zeigten eine reduzierte FDG-Anreicherung in gewissen histologischen Sarkom-Subtypen und bestätigen damit die Ergebnisse vorangehender Arbeiten ¹⁰⁷: Vor allem Synovialsarkome und myxoide Liposarkome reicherten ¹⁸F-FDG nur in geringem Ausmaß an, mit einem damit einhergehenden niedrigen SUVmax-Wert. Als Ursache dieser Eigenschaft vermuten Sambri et al. „*Unterschiede in der zellulären Zusammensetzung und dem Nekroseanteil zwischen histologischen Subtypen*“ ¹⁰⁷. [Anm.: Übersetzung des Verfassers]

Die Unabhängigkeit von Glucose als zentrales Stoffwechselsubstrat zur Tumorpheriferation wird als weitere mögliche Ursache vermutet: Einer kleinen Gruppe an histologischen Subtypen von Sarkomen und Karzinomen ist es möglich, vermehrt Glutamin und Fettsäuren zu metabolisieren, wodurch es zu keiner Anreicherung des Glucose-Analogons ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose in malignem Gewebe kommt ^{68,108}. Die außergewöhnliche histologische Zusammensetzung des PAS, mit seiner häufig vielfältigen histologischen Differenzierung, könnte in diesem Zusammenhang eine mögliche Erklärung der, in manchen Fällen auftretenden geringen FDG-Anreicherung darstellen.

Während der Nutzen des SUVmax als quantifizierbares Merkmal der PAS-Diagnostik in anderen Arbeiten bereits belegt wurde ⁷⁰, zeigt die vorliegende Arbeit, dass dieses vor allem in Kombination mit einer erfahrenen, qualitativen Evaluation sein volles Potenzial entfaltet. Lee et al. Beschreiben die hohe Validität des SUVmax als zentrales

Unterscheidungsmerkmal im Hinblick auf die Differenzierung zwischen PAS und LE, mit statistisch signifikant höherem SUVmax im Falle eines PAS ⁷⁰. Dieser Befund bestätigte sich in der Arbeit von Kim et al., in der die AutorInnen 24 PAS-PatientInnen retrospektiv mit 48 Fällen einer Lungenembolie verglichen: Während in 6 durchgeführten PET-CT Untersuchungen bei LE-PatientInnen keiner der Fälle FDG anreicherte, zeigten sich alle 24 PAS-PatientInnen FDG positiv.

Lee et al. notieren jedoch nicht nur eine höhere FDG-Anreicherung des Primärtumors sondern auch von peripheren Metastasen ⁷⁰. Im vorliegenden Kollektiv konnte in 11 Fällen zusätzlich zur Primärläsion eine FDG-Anreicherung peripher des zentralen Tumors, und am ehesten metastatischen Läsionen entsprechend, nachgewiesen werden.

Die PET-CT Untersuchung, wenngleich mit gewissen Einschränkungen, kann somit ergänzend zur klassischen CT-Angiografie, reliabel zur präoperativen Diagnosebestätigung des PAS und zum Ausschluss seiner Differenzialdiagnosen herangezogen werden. Alternativ, und um eine definitive, präoperative, histologische Aussage zur Genese einer pulmonalarteriellen Läsion mit hohem PAS-Verdacht tätigen zu können, wird vereinzelt in der Literatur die angiografische Biopsie als mögliche Methode beschrieben ^{1,102,109}. Wie von Mayer et al. bereits aufgezeigt, birgt diese Methode der Diagnosesicherung nicht nur entsprechende eingriffstypische Risiken sondern zusätzlich das Risiko eines Falsch-negativen Befundes, da sich häufig an das PAS angelagerte Appositionsthromben auffinden ^{2,95}.

Mit zunehmend längerem Überleben wird eine postoperative Verlaufsbeobachtung und niedrighschwellige Kontrolluntersuchung von PAS-PatientInnen aufgrund der häufigen Rezidivrate essenziell. Vor allem hier beweisen sich die klassische CTA aber auch das PET-CT als wichtige Modalitäten: Fasse et al. beschreiben hinsichtlich der Verlaufsbeobachtung und frühzeitigen Rezidiventdeckung die hohe Wertigkeit der „einfachen“ CT-Angiografie und notieren vor allem in Rezidivläsionen eine erhöhte Kontrastmittelanreicherung ⁶³. Im vorliegenden Kollektiv konnte in der retrospektiven Aufarbeitung mittels CT ein Rezidiv in 7 Fällen gesichert werden. In 3 dieser 7 Fälle wurde eine PET-CT durchgeführt, welches in allen 3 Fällen eine pathologische FDG-Anreicherung im Bereich von Rezidivläsionen zeigte. Somit lässt sich nicht nur die bereits sehr hohe Sensitivität des klassischen CT im Hinblick auf die Verlaufsdiagnostik

bestätigen. Durch die Anwendung der zusätzlichen, erweiternden Modalität der PET könnten potenziell auch kleinste, periphere, metastatische Rezidivläsionen erkannt werden.

4.3 Lokalisation und Histologie

Anhand der postoperativen Operationsberichte wurde die makroskopische Ausbreitung des PAS analysiert, und das Befallmuster in den pulmonalarteriellen Gefäßen statistisch ausgewertet. Es zeigte sich vorrangig ein zentraler Befall mit gleich häufiger Beeinträchtigung der linken wie rechten Pulmonalarterie (je 96%) mit einer etwas geringeren Miteinbeziehung des Truncus pulmonalis (86%). Ausgehend von diesen meistbetroffenen Regionen der pulmonalen Arterien nimmt der prozentuelle Befall nach peripher, aber auch nach weiter zentral, stetig ab. Nächsthäufig zeigte sich die periphere Ausbreitung des PAS in den Truncus anterior (68%) und die linksseitigen Oberlappenarterien (59%). Nach zentral präsentierte sich die Pulmonalklappe in 46% und der RVOT in 27% involviert. Ein extravaskulärer Befall von Lungenparenchym konnte in 14% dargestellt werden.

Generell kann somit die Lokalisation und Ausbreitung des PAS wie sie in der Literatur beschrieben ist, bestätigt werden^{1,6,22,53,95}. Arbeiten ähnlichen oder größeren Ausmaßes und Untersuchungen historischer Literatur notieren ebenso eine vorwiegend zentrale Lokalisation im Truncus pulmonalis sowie den proximalen, zentralen, beidseitigen Pulmonalarterien. Genauso wird eine weiter zentral wie weiter peripher abnehmende Ausbreitungstendenz des PAS notiert^{22,61,95}. Interessanterweise konnte im vorliegenden Kollektiv eine, wenn auch minimale, häufigere Involvierung beider proximaler Pulmonalarterien im Vergleich zum Truncus pulmonalis aufgezeigt werden. Dies ist eine Konstellation die in der Literatur, mit Ausnahme vereinzelter Arbeiten^{104,110}, zumeist umgekehrt beschrieben wird^{6,22,53}.

Histopathologisch zeigen sich die PAS im vorliegenden Kollektiv entsprechend den Kriterien der World Health Organization (WHO)⁷ überwiegend als intimales pulmonalarteriell Sarkom (15). In drei Fällen konnte eine leiomyosarkomatöse und in je einem Fall eine undifferenzierte, pleomorphe sowie eine rhabdomyosarkomatöse

Differenzierung festgestellt werden. Drei PAS zeigten sich chondrosarkomatös und eines als liposarkomatös differenziert. 15 von 23 Präparaten wurden entsprechend dem FNCLCC-Grading als high-grade Sarkom bestimmt. Erschwert wird die histopathologische Bestimmung durch die zumeist geringe Differenzierung des PAS⁷. Unter Berücksichtigung sich wandelnder Begrifflichkeiten – so wurden historisch gesehen intimale bzw. undifferenziert, pleomorphe Sarkome unter Umständen als pleomorph-maligne-fibröse Histiocytome bezeichnet¹¹¹ - spiegeln diese Ergebnisse die Erkenntnisse der Literatur wieder^{1,2,6,20,22–24,49,53,61,63,102}.

In der immunhistopathologischen Analyse von 19 der 24 hier vorliegenden PAS konnte in 16 Fällen eine MDM2- und in einem Fall eine bcl2 Amplifikation festgestellt werden. Von Bode-Lesniewska et al. erstmalig beschrieben, ist die erhöhte MDM2 Expression bzw. Amplifikation von PAS inzwischen in der aktuellen WHO Klassifikation von Weichgewebesarkomen als mögliches diagnostisches Merkmal des PAS aufgenommen worden^{7,23}.

Als zentraler Bestandteil der vermuteten Pathogenese des PAS, aber auch einer Vielzahl anderer maligner Tumore, sind MDM2 sowie seine Funktionen und Signalwege Gegenstände aktuellster Forschungen: Die Möglichkeit des Einsatzes von MDM2 als prognostischer Biomarker zur Einschätzung von Überleben in Fällen anderer Sarkome aber auch Karzinome, wenngleich nicht unumstritten, wurde bereits von mehreren AutorInnen postuliert^{112–115}.

Eine routinemäßige, postoperative Bestimmung von MDM2 erscheint jedoch vor allem im Hinblick auf die Auswahl der adjuvanten Therapie sinnvoll. So konnten Frezza und KollegInnen in einer umfangreichen Arbeit zur Chemotherapie in MDM2 positiven intimalen Sarkomen eine höhere Ansprache auf Anthracyclin-basierte Therapien im Vergleich zu Gemcitabin und Pazopanib aufzeigen¹⁰¹. Darüber hinaus konnte eine erhöhte Strahlensensibilität von MDM2-positiven Sarkomen nach Therapie durch MDM2-Inhibitoren in Arbeiten zu anderen Sarkomtypen dargestellt werden^{116,117}.

4.4 Therapie und Überleben

Von 24 PatientInnen wurde im vorliegenden Kollektiv in 23 Fällen eine pulmonale Endarteriektomie durchgeführt. Das Ausmaß der PEA wurde entsprechend der präoperativ dargestellten Ausbreitung in der Bildgebung und dem tatsächlichen, intraoperativen, makroskopischen Befund durchgeführt. Aufgrund extensiver Ausbreitung und Infiltration des umliegenden Lungengewebes wurde darüber hinaus in 3 Fällen die Operation um eine einseitige Pneumektomie erweitert. In einem Fall zeigte sich nach Sternotomie und ausführlicher Begutachtung ein äußerst extensiver Befund mit Tumorausbruch im Bereich des RVOT und Truncus pulmonalis sowie einer Perikardkarzinose, weshalb es nur bei einer explorativen Perikardiotomie blieb.

Eine Metaanalyse durch Krüger et al. ⁶ beschreibt eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit nach jeglicher Art von operativer Sanierung des PAS: Seitdem haben sich die Methoden und die Prognose deutlich verändert. Krüger et al. beschreiben 1990 eine Überlebenszeit von 1,5 Monaten im Median ohne jegliche Therapie und 10 Monaten (Median) nach Resektion. Die durchgeführten Eingriffe teilten sich beinahe 50:50 in Pneumektomie (14) und PEA (13), wobei keine Überlegenheit einer der beiden Modalitäten festgestellt werden konnte ⁶. Dies zeigte bereits eine Überlebensverlängerung im direkten Vergleich zur Arbeit von Nonomura et al. aus 1988, in der 100 historische Fälle aufgearbeitet wurden. Die Autoren berichten von 49 durchgeführten chirurgischen Sanierungen unterschiedlicher Eingriffsart und einem postoperativen Überleben von durchschnittlich 5,5 Monaten ²⁴. Während dies eine signifikante Verbesserung des Überlebens darstellt, ist die Weiterentwicklung diagnostischer Möglichkeiten und eine damit verbundene Verkürzung der Dauer bis zur korrekten Therapie zu berücksichtigen.

Die Pneumektomie galt lange als Goldstandard zur Therapie des PAS, unter der Annahme eine komplette R0-Resektion und damit kurative Sanierung erreichen zu können ^{2,102}. Eine Sichtweise, die auch in aktuellen Studien noch beschrieben wird; So notieren Wong et al. die Möglichkeit der Pneumektomie in Fällen zeitnaher Diagnose und streng einseitiger Lokalisation des Sarkoms ⁵⁰. Zur präoperativen Unterscheidung zwischen uni- und bilateraler Ausbreitung des PAS kann, abgesehen von schnittbildgebender Diagnostik, das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie hilfreich sein. So beschreibt Jamieson eine beidseitige Ausbreitung in allen Fällen pulmonaler Hypertonie. Jamieson

führt jedoch weiter aus, dass auch in Fällen ohne pulmonale Hypertonie ein beidseitiger Befall nicht auszuschließen ist. Dies begründet er in der raschen Ausbreitung des PAS und der Annahme, dass „in Fällen augenscheinlich einseitigen Befalls, zum Zeitpunkt der Patientenvorstellung eine bilaterale Streuung bereits vorgefallen sein muss“⁹⁴ [Anm.: Übersetzung des Verfassers]. Eine einseitige Pneumektomie als singuläre Modalität zur Resektion eines PAS sei seiner Ansicht nach daher nicht sinnvoll, da eine streng einseitige Lokalisation des Sarkoms nicht angenommen werden kann⁹⁴. Unterstützt wird dieser Paradigmenwechsel zur PEA durch die Erkenntnisse aktueller Arbeiten mit ähnlichen Fallzahlen wie das in dieser Arbeit vorgestellte Kollektiv^{1,50,95,100,102}. Eine statistisch signifikante Überlegenheit der PEA gegenüber der Pneumektomie konnte noch nicht dargestellt werden. Die Ursache hierfür ist in der geringen Fallzahl sowie der häufig späten Diagnose des PAS zu vermuten. Mussot et al. präsentieren in dem bis dato größten Kollektiv eine Tendenz der Überlebensverbesserung durch PEA im Vergleich zu Pneumektomie, wenngleich die statistische Signifikanz knapp nicht erreicht wurde¹. Secondino et al. untermauern die Vermutung der Überlegenheit der PEA darüber hinaus mit der Möglichkeit zur raschen Anwendung einer multimodalen, adjuvanten Therapie¹⁰⁰.

Überleben

Die Relevanz der multimodalen Therapie zeigt sich auch im vorliegenden Kollektiv: In der Analyse des Gesamtüberlebens zeigt sich ein durchschnittliches Überleben ab Durchführung der PEA von 37 Monaten, ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Der Median im Gesamtüberleben lag bei 23 Monaten und es zeigte sich eine zu erwartende Tendenz des längeren Überlebens jüngerer PatientInnen. Im direkten Vergleich unterschiedlicher Therapiemodalitäten konnten im vorliegenden Kollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Überleben festgestellt werden, eine Tendenz war dennoch ersichtlich: Vier PatientInnen ohne jegliche adjuvante Therapie hatten ein durchschnittliches Überleben von 16 Monaten nach PEA. Währenddessen zeigte sich die Gruppe einer dualen Modalität (n=10), bestehend aus Operation und adjuvanter Chemo- oder Strahlentherapie mit einem mittleren Überleben von 34 Monaten. Längstes postoperatives Überleben lag jedoch in der Gruppe der trimodalen Therapie (n=6), bestehend aus Operation und adjuvanter Chemo- sowie Strahlentherapie, mit durchschnittlich 51 Monaten vor.

Krüger et al. beschreiben in ihrer Literaturanalyse aus dem Jahr 1990 von 93 publizierten Fällen ein Gesamtüberleben von 1,5 Monaten ohne jegliche Therapie und 10 Monaten nach chirurgischer Sanierung jeglicher Modalität ⁶. Im direkten Vergleich mit aktueller Literatur und Studien von PAS-Kollektiven ähnlicher Größe zeigen sich die hier präsentierten Ergebnisse vergleichbar: Mussot et al. beschreiben ein medianes Überleben von 17 Monaten (n=31), Mayer et al. berichten von median 19 Monaten (n=7), Secondino et al. präsentieren median 26 Monate (n=11) und Wong et al. median 17 Monate bei n=20 PatientInnen ^{1,2,50,100}. Besonders zu erwähnen sind auch die Arbeiten von Bandyopadhyay et al., einer Literaturanalyse von 381 Fällen und Präsentation von 10 eigenen, sowie die hochaktuelle Publikation von Song et al. mit 17 eigenen PAS-Fällen. In der Analyse von Bandyopadhyay et al. konnte ein medianes Überleben von 18 Monaten bei Auftreten eines Rezidivs und 17 Monaten ohne aufgezeigt werden. Weiterhin konnte auch eine statistisch signifikante Überlegenheit von Therapiestrategien, die eine Chemotherapie beinhalteten, präsentiert werden. Im Kollektiv von Song et al. erhielten 11 PatientInnen eine adjuvante Therapie bestehend aus entweder Chemo- oder Strahlentherapie, oder beidem und das Gesamtüberleben lag im Median bei 36 Monaten. Als möglicher Zusammenhang dieser außergewöhnlich guten Überlebensstatistik ist das Durchschnittsalter des Kollektivs von 46 ± 12 Jahren zu nennen, einer Differenz von rund 10 Jahren im Vergleich zu dem in dieser Arbeit präsentierten Kollektiv (56 ± 10 Jahre) ^{20,95}.

Während Mussot et al. in ihren 31 Fällen von 18 mit adjuvanter Therapie berichten, aufgeteilt in 15 mit Chemotherapie, 2 mit Strahlentherapie und einem Patienten mit beidem, präsentierten wenige Jahre später Wong et al. eine ähnliche Zusammensetzung wie in der vorliegenden Arbeit: So erhielten 6 PatientInnen eine PEA ohne Adjuvanz und ein Patient eine Kombination aus operativer Therapie und Chemotherapie, mit einem medianen Überleben von 8 Monaten für alle 7 PatientInnen. Im Gegenzug wurden vier PatientInnen mit einem Therapieregime bestehend aus drei Modalitäten – OP, Chemotherapie, Strahlentherapie – behandelt, mit einem medianen Überleben von 24 Monaten ⁵⁰.

Im hier präsentierten Kollektiv erhielten 18 der 24 PatientInnen nach initialer Operation eine adjuvante Therapie, wobei in 10 Fällen eine Chemotherapie, in zwei eine Strahlentherapie und in 6 Fällen eine Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie

durchgeführt wurde. Als häufigste Chemotherapie kam die Kombination aus Doxorubicin (Adriamycin) und Ifosfamid in 12 Fällen zur Anwendung.

Dies entspricht nicht nur den Richtlinien zur chemotherapeutischen Intervention bei Weichgewebesarkomen, sondern auch den aktuell diskutierten Therapieschemata bei PAS^{1,3,15,50,95}. Wie oben aufgearbeitet ist der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie in Bezug auf das PAS noch nicht eindeutig geklärt, wenngleich eine Tendenz zu besserem Überleben in dieser wie anderen Arbeiten vorzuliegen scheint^{3,20,50}. Die Wahl von Adriamycin/Ifosfamid als adjuvante Chemotherapie der Wahl in high-grade Weichgewebesarkomen, wird in der aktuellen Leitlinie vor allem basierend auf einer italienischen Studie zu G3-Sarkomen der Extremitäten und einer Metaanalyse aus 18 Studien empfohlen. Hier zeigte sich einerseits ein signifikanter Überlebensvorteil einer adjuvanten Chemotherapie und darüber hinaus eine signifikante Überlegenheit der Kombinationstherapie bestehend aus Doxorubicin und Ifosfamid^{15,97,98,118}. Das PAS ist andererseits jedoch nicht nur aufgrund seiner Lokalisation, sondern auch aufgrund seiner histologischen Zusammensetzung außergewöhnlich. Retrospektiv konnten Frezza und KollegInnen in ihrer Arbeit von 2019 an 72 PatientInnen mit MDM2 positivem intimalen Sarkom, davon 56% mit Lokalisation in der Pulmonalarterie, einen wichtigen Beitrag zur adjuvanten Chemotherapie bei PAS leisten. Es zeigte sich eine klare Sensitivität von MDM2-positiven, intimalen Sarkomen auf Therapiestrategien basierend auf Anthrazyklinen, und eine Überlegenheit dieser im Vergleich zu Gemcitabin und Pazopanib. Wobei die AutorInnen die Anwendung letzterer als Sekundärtherapie oder bei Unverträglichkeit von Anthrazyklinen dennoch anerkennen¹⁰¹. Eine zentrale Nebenwirkung von Anthrazyklinen liegt in deren erhöhter Kardiotoxizität¹¹⁹. Wong et al. berichten hierzu in ihrem PAS Kollektiv von keiner erhöhten kardialen Einschränkung nach Anwendung von Anthrazyklinen – eine Einschätzung die jedoch vorrangig durch die geringe Stichprobe beeinträchtigt wird⁵⁰. Frezza et al. konnten diese Ergebnisse allerdings bestätigen und berichten ebenso von keinerlei kardialer Komplikationen¹⁰¹.

MDM2 Inhibition zur Augmentation adjuvanter Chemotherapie

Als mögliche zukünftige neoadjuvante oder adjuvante Therapiestrategien sind aktuell mehrere Inhibitoren von MDM2 und seiner Interaktion mit p53 in präklinischen und klinischen Studien¹²⁰. Als erste effektive und MDM2-selektive Antagonisten wurden die sogenannten Nutline 2004 entdeckt¹²¹. Diese inhibieren direkt die MDM2-p53

Interaktion und ihre Aktivität und Funktionalität konnte bereits nicht nur in Tumoren mit erhöhter MDM2-Expression aufgezeigt werden, sondern auch in solchen normaler MDM2-Expression ¹²².

Neben der Gabe von MDM2-Inhibitoren als Monotherapie ist die Kombination mit klassischen Chemotherapeutika aber auch Bcl2-Inhibitoren, PD-L1/PD-1 Inhibitoren sowie CDK4-Inhibitoren Gegenstand aktueller Forschung ¹²⁰. Barbieri et al. untersuchten die Kombination von Nutlinen, Cisplatin und Etoposid in Neuroblastom-Zellreihen mit erhöhter MDM2-Amplifikation und Wildtyp p53 und konnten in diesem Tumor einen klaren antiproliferativen und proapoptotischen Effekt durch MDM2-Inhibitoren nachweisen. Die Ergänzung von Cisplatin, Etoposid oder der Kombination aus beiden mit Nutlin3a reduzierte die Lebensfähigkeit der Neuroblastomzellen um ein Vielfaches ¹²³. Es zeigt sich somit großes Potenzial der MDM2-Inhibition als Mono- wie Kombinationstherapie in unterschiedlichen, malignen Tumoren mit erhöhter MDM2-Amplifikation wie dem PAS.

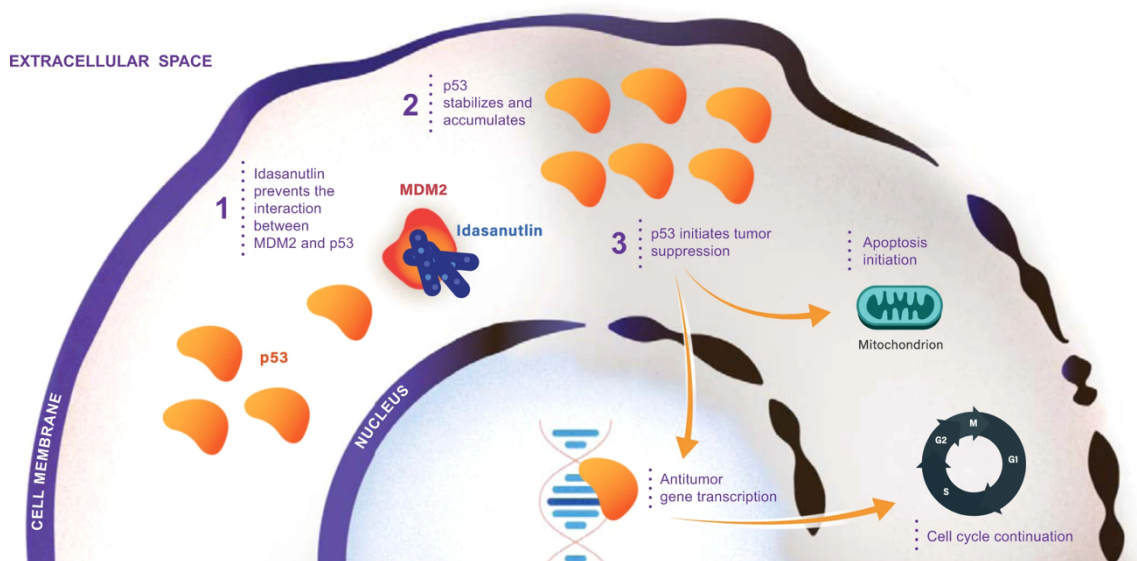


Abbildung 4-1: MDM2 Inhibition ¹²⁰

Strahlentherapie

Die Anwendung von Strahlentherapie erfolgte im vorliegenden Kollektiv durchgehend adjuvant und wurde bei insgesamt 8 PatientInnen durchgeführt. Sechs PatientInnen erhielten die trimodale Kombinationstherapie bestehend aus Operation, adjuvanter Strahlentherapie und adjuvanter Chemotherapie. In den übrigen zwei Fällen erfolgte eine

duale Therapie aus Operation und adjuvanter Bestrahlung. Die Überlebenszeiten dieser beiden Fälle betrug 58 und 12 Monate.

Das vorliegende Kollektiv zeigt sich somit auch hier vergleichbar mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen, wonach eine adjuvante Strahlentherapie vorrangig im Zusammenhang mit adjuvanter Chemotherapie angewandt wird ^{50,53,60,95}. Die Durchführung einer alleinigen postoperativen Strahlentherapie hat, wie Jamieson beschreibt, dennoch einen Stellenwert ⁹⁴. Dies kann durch den in dieser Arbeit präsentierten Long-survivor mit 58 Monaten unterstützt werden. Wong et al. beschreiben die Anwendung und den Nutzen von Strahlentherapie in palliativen Fällen mit inoperablem Befund und/oder bereits stattgefundenener Metastasierung ⁵⁰.

Die Relevanz der Bestrahlung von Weichgewebesarkomen, und speziell auch PAS, war lange unklar ^{6,15,52}. Die Strahlensensibilität dieser malignen Entitäten konnte jedoch nun bereits in mehreren Arbeiten belegt werden ^{15,16,124}. Vor allem hinsichtlich der Inzidenz von lokalen Rezidiven konnten Jebsen et al., von der Scandinavian Sarcoma Group, einen klaren Vorteil der adjuvanten Bestrahlung in ihrer Analyse von 1093 Fällen von Weichgewebesarkomen von Extremitäten und Körperstamm zeigen ¹²⁵. Die Strahlensensitivität ist somit umfangreich belegt, ein statistisch-signifikanter Überlebensvorteil konnte jedoch noch nicht dargestellt werden ¹⁵.

Auch in der Strahlentherapie von Sarkomen, sowie anderen Tumorentitäten gewinnt der MDM2- Status sowie die potenzielle medikamentöse MDM2-Inhibition an Bedeutung: Bestrahlung als exogener Stressor bewirkt eine Aktivierung von p53 und seinen proapoptischen Signalwegen, wodurch Apoptose oder zumindest Seneszenz erreicht werden kann ¹¹⁷. Wie einleitend angeführt agiert MDM2 als zentraler Regulator für p53 und erwirkt anhand eines negativen Feedbackloops die p53-Reduktion. Samayita Das konnte die erfolgreiche Radiosensitivierung von Liposarkomzellreihen mit Wildtyp p53 durch den MDM2-Inhibitor Nutlin-3 nachweisen ¹¹⁷. Zahlreiche Arbeiten konnten diese Erkenntnisse für andere Tumorentitäten in Zellreihen oder im Mäusemodell replizieren ¹²⁶⁻¹²⁸. Eine erste klinische Anwendung eines MDM2-Inhibitors zur Radiosensitivierung wird aktuell von Xu Welliver et al. mit der Anwendung des Inhibitors AMG-232 in PatientInnen mit Weichgewebesarkomen untersucht ¹²⁹.

Rezidivtherapie und experimentelle Verfahren

In der retrospektiven Aufarbeitung des vorliegenden Kollektivs konnte das Auftreten eines Rezidivs in 15 Fällen in Erfahrung gebracht werden. Hiervon zeigte sich der Großteil als lokales Rezidiv in der pulmonalarteriellen Strombahn (n=6) und/oder als pulmonale Metastasen im Lungenparenchym (n=8). Weitere metastatische Rezidivläsionen befanden sich cerebral (n=2), ossär (n=1) sowie in der Nebenniere (n=1). Eine chirurgische Resektion von Rezidiven wurde in 6 Fällen durchgeführt, und eine Bestrahlung von pulmonalen Metastasen in 2, wobei diese zu einer vollständigen Remission der Läsionen führte. Als außergewöhnlicher long-survivor fällt ein Patient mit insgesamt drei nacheinander auftretenden Rezidivläsionen und einem Gesamtüberleben von 204 Monaten auf. In Bezug auf die Inzidenz von Rezidivläsionen zeigt sich das vorliegende Kollektiv etwas über den in der Literatur berichteten Fallzahlen: Mussot et al. notieren zum Zeitpunkt des Follow-ups Rezidivläsionen in 4 von 11 überlebenden PatientInnen, wobei 20 PatientInnen nach einem medianen Überleben von 17 Monaten im Zusammenhang eines Rezidivs verstorben sind ¹. Im Kollektiv von Blackmon et al. (n=8) zeigte sich in 5 Fällen ein Rezidiv, drei davon als Lokalrezidiv ⁴⁹. Mayer et al. beschreiben in ihrer Arbeit zu sieben PAS-PatientInnen vier aufgetretene Rezidivläsionen im beobachteten Zeitraum ². Kim et al. notieren bei 27 PAS-PatientInnen insgesamt 17 Rezidivläsionen und eine nicht unähnliche Lokalisationsaufteilung wie das hier präsentierte Kollektiv mit vorrangig Lokalrezidiven (n=6), pulmonaler Metastasierung (n=6) und zerebraler Streuung (n=3) ⁶⁰. Das häufige Auftreten von Rezidivläsionen bei PAS, und die damit eingeschränkte Prognose, bestätigt sich in dem hier präsentierten Kollektiv genauso wie deren Lokalisationen.

Die Möglichkeit der chirurgischen Sanierung von Lokalrezidiven oder pulmonalen Metastasen durch wiederholte PEA oder Keilresektion, aber auch die der lokalisierten Strahlentherapie in Fällen pulmonaler Streuung, wurde bereits von mehreren AutorInnen diskutiert, und konnte auch im vorliegenden Kollektiv bestätigt werden ^{1,50,95,130,131}.

Als mögliche alternative experimentelle Therapiekonzepte finden sich in der Literatur anekdotische Berichte der endovaskulären Versorgung: Mendiz et al. berichten von einem inoperablen, palliativen Fall und der deutlichen Symptombesserung nach angiografischer Intervention mit bilateralen, pulmonalarteriellen kissing-stents. Die Patientin präsentierte sich bei einem Follow-up nach 5 Monaten asymptomatisch ¹³².

Aviel und KollegInnen beschreiben den Fall eines 35-jährigen Patienten mit inoperablem PAS und massiver Rechtsherzinsuffizienz nach drei Zyklen Chemotherapie. Es folgte die Anwendung einer endovaskulären Brachytherapie von 20 Gy über eine Dauer von 10 Minuten, mit einer Reduktion der Tumormasse und deutlich geminderten Symptomen nach 10 Monaten ¹³³.

5 Schlussfolgerung und Limitationen

Anhand des hier präsentierten Kollektivs von 24 PatientInnen mit Pulmonalarteriensarkom können mehrere Erkenntnisse der Literatur bestätigt sowie neue Schlussfolgerungen getroffen werden: Die Prävalenz des PAS in PatientInnen mittleren Alters bestätigt sich genauso wie die verzögerte Diagnose aufgrund häufig initialer Fehldiagnose als Lungenembolie. Die Dauer ab Beginn der Symptomatik bis zur korrekten Diagnose und Therapie des PAS korreliert mit der individuellen Rechtsherzbelastung, gemessen an der TAPSE. Die Notwendigkeit der frühzeitigen Diagnose des PAS wird somit anhand eines messbaren Parameters quantifiziert.

Während auch in dem hier präsentierten Kollektiv keine eindeutige Differenzierung des PAS im CTA dargestellt werden konnten, bestätigte sich die PET-CT als weitere Modalität für die Erhärtung eines Verdachts auf PAS, Rezidiven oder Metastasen.

Die makroskopische Ausbreitung des PAS entlang der pulmonalarteriellen Gefäße und eine exakte Häufigkeitsanalyse des Befalls konnten präsentiert werden. Insbesondere das überwiegende Respektieren der vaskulären Grenzen ermöglicht den therapeutischen Ansatz der pulmonalen Endarteriektomie. Die Darstellung dieser Verbreitungsmuster, vor allem auch nach zentral in das Herz, zeigen sich vor allem für die operative Therapie des PAS von hoher Relevanz. Anhand der Ergebnisse der histopathologischen und molekularpathologischen Analyse konnte die MDM2 Expression des PAS klar bestätigt werden – ein zentraler Angriffspunkt zukünftiger Therapiemöglichkeiten. Die Überlebenszeitanalyse und deren Differenzierung nach Therapiemodalitäten bekräftigt die PEA als chirurgische Methode der Wahl um das Gesamtüberleben zu verbessern. Darüber hinaus zeigt sich die Tendenz der Prognoseverbesserung von Therapiekonzepten bestehend aus mehreren Modalitäten. Auch die wiederholte PEA zur Therapie von Rezidiven konnte bestätigt werden.

Weitere klinische Studien werden benötigt, um den Stellenwert der adjuvanten Therapie und der Anwendung von MDM2 Inhibitoren zu bestätigen.

Limitiert werden die präsentierten Ergebnisse und deren Schlussfolgerungen vorrangig durch die eingeschränkte Größe des Kollektivs und die retrospektive Natur dieser Analyse.

6 Zusammenfassung

Das Pulmonalarteriensarkom (PAS) ist ein seltener und schwer zu diagnostizierender maligner Tumor mit schlechter Prognose. In der hier präsentierten, retrospektiven Arbeit konnte mit 24 Fällen eines der größten PAS-Kollektive retrospektiv aufgearbeitet werden. Untersucht wurden sämtliche PatientInnen welche im Zeitraum von 2009 und 2019 aufgrund eines PAS in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim stationär aufgenommen und operiert wurden. Die Geschlechtsverteilung lag bei 8 weiblichen zu 16 männlichen PatientInnen, das Durchschnittsalter bei rund 57 Jahren. Die mediane Dauer von Beginn der Symptomatik bis zur Operation lag bei 7,5 Monaten.

Präoperativ wurde in 19 Fällen eine PET-CT Untersuchung durchgeführt, auf Basis welcher in 16 Fällen (84%) korrekt ein PAS vermutet wurde. Die tatsächliche Ausbreitung des Tumors wurde anhand der Operationsberichte analysiert, woraus sich eine überwiegend zentrale Lage im Bereich des Truncus pulmonalis (86%) und der Hauptstämme der Aa. pulmonales (96%) zeigte. Die Pulmonalklappe war in 46% und der RVOT in 27% der Fälle betroffen.

In 16 von 19 analysierten Fällen (84%) wurde eine MDM2-Amplifikation festgestellt. 23 von 24 PatientInnen wurden einer pulmonalen Endarteriektomie (PEA) unterzogen. Adjuvant erhielten 10 PatientInnen eine Chemotherapie, 2 PatientInnen eine Strahlentherapie, 6 PatientInnen eine Kombination aus beiden und 4 PatientInnen erhielten keine adjuvante Therapie. Das Gesamtüberleben lag bei 23 Monaten im Median und 37 ± 8 (SE) Monaten im Durchschnitt, wobei sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern zeigten. Im Vergleich zwischen den Therapiemodalitäten zeigte sich ein durchschnittliches Überleben von 16 ± 4 Monaten in der Kohorte ohne adjuvante Therapie, 34 ± 10 Monaten in der Gruppe mit adjuvanter Therapie einer Modalität, und 51 ± 14 Monate in der Gruppe zweier Modalitäten, wobei die Unterschiede nicht statistisch signifikant waren ($p = 0,221$). Zum Zeitpunkt der Analyse waren 17 PatientInnen bereits verstorben, einer davon als Long-Survivor 18 Jahre nach Erstdiagnose. Retrospektiv konnte über das gesamte Kollektiv in 15 Fällen ein Rezidiv in Erfahrung gebracht werden, wobei diese überwiegend lokal (6), pulmonal (9) und zerebral (2) auftraten.

7 Summary

Pulmonary artery sarcoma (PAS) is a rare malignancy and diagnosis is difficult with a dire prognosis. In this analysis 24 PAS patients who underwent surgery between 2009 and 2019 in the Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim were retrospectively analyzed.

The sex distribution was 8 female to 16 male patients with a mean age of 57 years. The median time from the first symptoms to surgery was 7,5 months.

19 patients had a preoperative PET-CT scan, 16 (84%) of which were correctly identified as PAS. Macroscopic tumor spread was analyzed through postoperative surgical reports and an overall central tumor distribution can be reported with the pulmonary trunk affected in 86% and both primary pulmonary arteries affected in 96% each. The pulmonary valve and the RVOT were affected in 46% and 27% respectively.

16 of 19 cases (84%) presented with an MDM2 amplification. In 23 of all 24 patients a pulmonary endarterectomy (PEA) was performed. 10 patients received adjuvant chemotherapy, 2 patients adjuvant radiotherapy, 6 a combination of both and 4 patients did not receive adjuvant therapy of any modality.

Overall survival was analyzed at median 23 months, mean 37 ± 8 with no statistical differences between sexes. Survival analysis by adjuvant therapy modality showed a mean survival of 16 ± 4 (SE) months for patients without adjuvant therapy, 34 ± 10 months after adjuvant therapy of one modality and 51 ± 14 months after two modalities. Due to the small sample sizes differences were not statistically significant ($p = 0,221$).

At the time of analysis 17 patients were deceased, one of which with an exceptionally long survival of 18 years after diagnosis. 15 cases of recurrent disease can be noted retrospectively, 6 of which as local recurrence, 9 as pulmonary and 2 as cerebral metastasis.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Wandaufbau Arterie.....	7
Abbildung 1-2: Interaktion MDM2 und p53 ³⁴	10
Abbildung 1-3: Diagnosealgorithmus PAS ⁵¹	16
Abbildung 1-5: PAS vs. LE, A: Blumenkohlartige Struktur bei PAS, B: Wandverdickung, C: Gefäßstenosierung bei PAS, D: tubulär-polypoide Form bei LE (Kim et al. 2017) ..	18
Abbildung 1-6: PAS im PET-CT	20
Abbildung 1-7: Lungenembolie in der computertomografischen Angiografie (Hecker et al. 2015).....	26
Abbildung 3-1: Altersverteilung	41
Abbildung 3-2 Überleben gesamtes Kollektiv	44
Abbildung 3-3: Gesamtüberleben	46
Abbildung 3-4: Überleben nach Geschlecht	47
Abbildung 3-5: Überleben nach Alter	48
Abbildung 3-6: Überleben nach adjuvanter Therapie	49
Abbildung 3-7: Überleben adjuvante Therapie oder keine	51
Abbildung 3-8 Größe rechter Ventrikel enddiastolisch	53
Abbildung 3-9 Errechneter sPAP in mmHg.....	53
Abbildung 3-10: Rechtsventrikulärer Druck.....	55
Abbildung 3-11: TAPSE	55
Abbildung 3-12: SUVmax	58
Abbildung 3-13: SUVmax Vergleich.....	58
Abbildung 3-14: PAS Ausbreitung	61
Abbildung 3-15: PAS Ausbreitung kardial	61
Abbildung 4-1: MDM2 Inhibition ¹²⁵	79

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Maligne und benigne mesenchymale Tumore ^{7,8}	2
Tabelle 1-2: FNCLCC Score ¹⁵	4
Tabelle 1-3: FNCLCC Grading ¹⁵	4
Tabelle 1-4: Auszug der häufigsten PAS Subklassifikationen ^{24,51}	13
Tabelle 1-5: Vereinfachter Wells Score ⁸⁵	25
Tabelle 1-6: TNM-Klassifikation der Weichgewebesarkome ¹⁰¹	33
Tabelle 2-1: Erhobene epidemiologische Daten	37
Tabelle 2-2: Erhobene Bildgebung	38
Tabelle 2-3: Erhobene tumorspezifische Eigenschaften	38
Tabelle 3-1: Allgemeine Parameter.....	41
Tabelle 3-2: Symptommhäufigkeiten.....	43
Tabelle 3-3: Malignitäten in der Vorgeschichte.....	43
Tabelle 3-4: Gesamtüberleben	46
Tabelle 3-5: Überleben nach Geschlecht	47
Tabelle 3-6: Überleben nach Alter	48
Tabelle 3-7: Überleben nach adjuvanter Therapie	49
Tabelle 3-8: Überleben nach adjuvanter Therapie oder keine	51
Tabelle 3-9: Echokardiografie Parameter sPAP Berechnung	54
Tabelle 3-10: Histologische Subtypen	62
Tabelle 3-11: Grading nach FNCLCC	62
Tabelle 3-12: Therapiemodalitäten	65

10 Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
Aa	Arteriae
CDK	Cyclin-dependant kinase
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DD	Differenzialdiagnose
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
HPF	High-power Field
KM	Kontrastmittel
LE	Lungenembolie
m	Meter
MDM	Murine Double Minute
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
m/s	Meter pro Sekunde
NCI	National Cancer Institute
PA	Pulmonalarterie
PAS	Pulmonalarteriensarkom
PDGF	Platelet-derived Growth factor
PDGFR	Platelet-derived Growth factor Receptor
PE	Pulmonale Embolie
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
PET	Positronenemissionstomographie
PH	Pulmonale Hypertonie
RAP	Rechtsatrialer Druck
RVOT	Right Ventricular Outflow Tract
SE	Standard Error
sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck
StDev	SD, Standard Deviation

STS	Soft Tissue Sarcoma
SUV	Standardized Uptake Value
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TTE	Transthorakale Echokardiografie
TVT	Tiefe Venenthrombose
T _{vmax}	Maximale Geschwindigkeit Trikuspidalklappeninsuffizienz
UICC	Union for international cancer control
V	Vena
VCI	Vena cava inferior
V _v	Venae

11 Literaturverzeichnis

1. Mussot, S, Ghigna, M-R, Mercier, O, Fabre, D, Fadel, E, Le Cesne, A, Simonneau, G, Dartevielle, P: Retrospective institutional study of 31 patients treated for pulmonary artery sarcoma†. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 43: 787–793, 2013.
2. Mayer, E, Kriegsmann, J, Gaumann, A, Kauczor, HU, Dahm, M, Hake, U, Schmid, FX, Oelert, H: Surgical treatment of pulmonary artery sarcoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 121: 77–82, 2001.
3. Blackmon, SH, Reardon, MJ: Pulmonary Artery Sarcoma. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.*, 6: 38–43, 2010.
4. Head, HD, Flam, MS, John, MJ, Lipnik, SS, Slater, DL, Stewart, RD: Long-term palliation of pulmonary artery sarcoma by radical excision and adjuvant therapy. *Ann. Thorac. Surg.*, 53: 332–334, 1992.
5. Anderson, MB, Kriett, JM, Kapelanski, DP, Tarazi, R, Jamieson, SW: Primary pulmonary artery sarcoma: a report of six cases. *Ann. Thorac. Surg.*, 59: 1487–1490, 1995.
6. Krüger, I, Borowski, A, Horst, M, de Vivie, E, Theissen, P, Gross-Fengels, W: Symptoms, Diagnosis, and Therapy of Primary Sarcomas of the Pulmonary Artery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 38: 91–95, 1990.
7. WHO Classification of Tumours Editorial Board: *Soft tissue and bone tumours*. Lyon (France), International Agency for Research on Cancer, 5th ed. 2020.
8. Hiddemann, W, Bartram, CR: *Die Onkologie*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2010.
9. Gronchi, A, Miah, AB, Dei Tos, AP, Abecassis, N, Bajpai, J, Bauer, S, Biagini, R, Bielack, S, Blay, JY, Bolle, S, Bonvalot, S, Boukovinas, I, Bovee, JVMG, Boye, K, Brennan, B, Brodowicz, T, Buonadonna, A, De Álava, E, Del Muro, XG, Dufresne, A, Eriksson, M, Fagioli, F, Fedenko, A, Ferraresi, V, Ferrari, A, Frezza, AM, Gasperoni, S, Gelderblom, H, Gouin, F, Grignani, G, Haas, R, Hassan, AB, Hecker-Nolting, S, Hindi, N, Hohenberger, P, Joensuu, H, Jones, RL, Jungels, C, Jutte, P, Kager, L, Kasper, B, Kawai, A, Kopeckova, K, Krákorová, DA, Le Cesne, A, Le Grange, F, Legius, E, Leithner, A, Lopez-Pousa, A, Martin-Broto, J, Merimsky, O, Messiou, C, Mir, O, Montemurro, M, Morland, B, Morosi, C, Palmerini, E, Pantaleo, MA, Piana, R, Piperno-Neumann, S, Reichardt, P, Rutkowski, P, Safwat, AA, Sangalli, C, Sbaraglia, M, Scheipl, S, Schöffski, P, Sleijfer, S, Strauss, D, Strauss, S, Sundby Hall, K, Trama, A, Unk, M, van de Sande, MAJ, van der Graaf, WTA, van Houdt, WJ, Frebourg, T, Casali, PG, Stacchiotti, S: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann. Oncol.*, 32: 1348–1365, 2021.
10. DeVita, VT, Lawrence, TS, Rosenberg, SA: *Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology*. Philadelphia, Wolters Kluwer, 10th edition 2015.

11. Hui, JYC: Epidemiology and Etiology of Sarcomas. *Surg. Clin. North Am.*, 96: 901–914, 2016.
12. Newton, R, Carpenter, L, Casabonne, D, Beral, V, Babiker, A, Darbyshire, J, Weller, I, Weiss, R, Kwan, A, Bourbouli, D, Munoz, F, Lagos, D, Boshoff, C: A prospective study of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and Epstein-Barr virus in adults with human immunodeficiency virus-1. *Br. J. Cancer*, 94: 1504–1509, 2006.
13. Brady, MS: Radiation-Associated Sarcoma of Bone and Soft Tissue. *Arch. Surg.*, 127: 1379, 1992.
14. Henderson, TO, Whitton, J, Stovall, M, Mertens, AC, Mitby, P, Friedman, D, Strong, LC, Hammond, S, Neglia, JP, Meadows, AT, Robison, L, Diller, L: Secondary Sarcomas in Childhood Cancer Survivors: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, 99: 300–308, 2007.
15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): *S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome, Langversion Version 1.0, 2021, AWMF-Registernummer: 032/044OL*. Online: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/adulte-weichgewebesarkome/>, Stand: 19.12.2021.
16. Budach, W, Budach, V, Dinges, S, Stuschke, M, Sack, H: Correlation between primary chemo- and radiation sensitivity in a panel of highly malignant human soft tissue sarcoma xenografts. *Radiother. Oncol.*, 42: 181–187, 1997.
17. Kepka, L, DeLaney, TF, Suit, HD, Goldberg, SI: Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int. J. Radiat. Oncol.*, 63: 852–859, 2005.
18. Mandelstamm, M: Über primäre Neubildungen des Herzens. *Virchows Arch. Für Pathol. Anat. Physiol. Für Klin. Med.*, 245: 43–54, 1923.
19. Herold, G, Dr. Gerd Herold: *Innere Medizin 2021*. 2020.
20. Bandyopadhyay, D, Panchabhai, TS, Bajaj, NS, Patil, PD, Bunte, MC: Primary pulmonary artery sarcoma: a close associate of pulmonary embolism-20-year observational analysis. *J. Thorac. Dis.*, 8: 2592–2601, 2016.
21. Johansson, L, Carlén, B: Sarcoma of the pulmonary artery: report of four cases with electron microscopic and immunohistochemical examinations, and review of the literature. *Virchows Arch. Int. J. Pathol.*, 424: 217–224, 1994.
22. Bleisch, VR, Kraus, FT: Polypoid sarcoma of the pulmonary trunk: analysis of the literature and report of a case with leptomeric organelles and ultrastructural features of rhabdomyosarcoma. *Cancer*, 46: 314–324, 1980.
23. Bode-Lesniewska, B, Zhao, J, Speel, EJM, Biraima, AM, Turina, M, Komminoth, P, Heitz, PU: Gains of 12q13-14 and overexpression of mdm2 are frequent findings in intimal sarcomas of the pulmonary artery. *Virchows Arch.*, 438: 57–65, 2001.
24. Nonomura, A, Kurumaya, H, Kono, N, Nakanuma, Y, Ohta, G, Terahata, S, Matsubara, F, Matsuda, T, Asaka, T, Nishino, T: Primary pulmonary artery sarcoma.

- Report of two autopsy cases studied by immunohistochemistry and electron microscopy, and review of 110 cases reported in the literature. *Acta Pathol. Jpn.*, 38: 883–896, 1988.
25. Paulsen, SM, Egeblad, K: Sarcoma of the pulmonary artery. A light and electron microscopic study. *J. Submicrosc. Cytol.*, 15: 811–821, 1983.
 26. Burke, AP, Virmani, R: Sarcomas of the great vessels. A clinicopathologic study. *Cancer*, 71: 1761–1773, 1993.
 27. Knuutila, S, Björkqvist, AM, Autio, K, Tarkkanen, M, Wolf, M, Monni, O, Szymanska, J, Larramendy, ML, Tapper, J, Pere, H, El-Rifai, W, Hemmer, S, Wasenius, VM, Vidgren, V, Zhu, Y: DNA copy number amplifications in human neoplasms: review of comparative genomic hybridization studies. *Am. J. Pathol.*, 152: 1107–1123, 1998.
 28. Löffler, G, Petrides, PE, Heinrich, PC, Graeve, L: *Löffler/Petrides - Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin Heidelberg, Springer, 9., vollst. überarb. Aufl 2014.
 29. Khurana, A, Shafer, DA: MDM2 antagonists as a novel treatment option for acute myeloid leukemia: perspectives on the therapeutic potential of idasanutlin (RG7388). *OncoTargets Ther.*, 12: 2903–2910, 2019.
 30. Cahilly-Snyder, L, Yang-Feng, T, Francke, U, George, DL: Molecular analysis and chromosomal mapping of amplified genes isolated from a transformed mouse 3T3 cell line. *Somat. Cell Mol. Genet.*, 13: 235–244, 1987.
 31. Oliner, JD, Kinzler, KW, Meltzer, PS, George, DL, Vogelstein, B: Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas. *Nature*, 358: 80–83, 1992.
 32. Nag, S, Qin, J, Srivenugopal, KS, Wang, M, Zhang, R: The MDM2-p53 pathway revisited. *J. Biomed. Res.*, 27: 254–271, 2013.
 33. Freedman, DA, Wu, L, Levine, AJ: Functions of the MDM2 oncoprotein. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS*, 55: 96–107, 1999.
 34. Chène, P: Inhibiting the p53–MDM2 interaction: an important target for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*, 3: 102–109, 2003.
 35. Roth, J, Dobbelstein, M, Freedman, DA, Shenk, T, Levine, AJ: Nucleo-cytoplasmic shuttling of the hdm2 oncoprotein regulates the levels of the p53 protein via a pathway used by the human immunodeficiency virus rev protein. *EMBO J.*, 17: 554–564, 1998.
 36. Shapiro, GI: Cyclin-Dependent Kinase Pathways As Targets for Cancer Treatment. *J. Clin. Oncol.*, 24: 1770–1783, 2006.
 37. Sherr, CJ: Cancer Cell Cycles. *Science*, 274: 1672–1677, 1996.

38. Wang, B, Zhang, T, Liu, HY, Chen, RR, Zhang, XY, Zhang, HL, Zhai, ZG, Zhong, DR: [Clinicopathological characteristics of pulmonary artery intimal sarcoma]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 50: 38–43, 2021.
39. Assi, T, Kattan, J, Rassy, E, Nassereddine, H, Farhat, F, Honore, C, Le Cesne, A, Adam, J, Mir, O: Targeting CDK4 (cyclin-dependent kinase) amplification in liposarcoma: A comprehensive review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 153: 103029, 2020.
40. Hamilton, E, Infante, JR: Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat. Rev.*, 45: 129–138, 2016.
41. Hsu, JY, Seligson, ND, Hays, JL, Miles, WO, Chen, JL: Clinical Utility of CDK4/6 Inhibitors in Sarcoma: Successes and Future Challenges. *JCO Precis. Oncol.*, 6: e2100211, 2022.
42. Heldin, C-H, Lennartsson, J: Structural and Functional Properties of Platelet-Derived Growth Factor and Stem Cell Factor Receptors. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 5: a009100–a009100, 2013.
43. Andrae, J, Gallini, R, Betsholtz, C: Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev.*, 22: 1276–1312, 2008.
44. Seger, R, Krebs, EG: The MAPK signaling cascade. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, 9: 726–735, 1995.
45. Ng, F, Boucher, S, Koh, S, Sastry, KSR, Chase, L, Lakshmipathy, U, Choong, C, Yang, Z, Vemuri, MC, Rao, MS, Tanavde, V: PDGF, TGF- β , and FGF signaling is important for differentiation and growth of mesenchymal stem cells (MSCs): transcriptional profiling can identify markers and signaling pathways important in differentiation of MSCs into adipogenic, chondrogenic, and osteogenic lineages. *Blood*, 112: 295–307, 2008.
46. Zhao, J, Roth, J, Bode-Lesniewska, B, Pfaltz, M, Heitz, PU, Komminoth, P: Combined comparative genomic hybridization and genomic microarray for detection of gene amplifications in pulmonary artery intimal sarcomas and adrenocortical tumors. *Genes. Chromosomes Cancer*, 34: 48–57, 2002.
47. Heldin, C-H: Autocrine PDGF stimulation in malignancies. *Ups. J. Med. Sci.*, 117: 83–91, 2012.
48. Papadopoulos, N, Lennartsson, J: The PDGF/PDGFR pathway as a drug target. *Mol. Aspects Med.*, 62: 75–88, 2018.
49. Blackmon, SH, Rice, DC, Correa, AM, Mehran, R, Putnam, JB, Smythe, WR, Walkes, J-C, Walsh, GL, Moran, C, Singh, H, Vaporciyan, AA, Reardon, M: Management of Primary Pulmonary Artery Sarcomas. *Ann. Thorac. Surg.*, 87: 977–984, 2009.
50. Wong, HH, Gounaris, I, McCormack, A, Berman, M, Davidson, D, Horan, G, Pepke-Zaba, J, Jenkins, D, Earl, HM, Hatcher, HM: Presentation and management of pulmonary artery sarcoma. *Clin. Sarcoma Res.*, 5: 3, 2015.

51. Wang, J: A primary pulmonary artery sarcoma associated with multiple lesions. *World J. Emerg. Med.*, 11: 270, 2020.
52. Parish, JM, Rosenow, EC, Swensen, SJ, Crotty, TB: Pulmonary Artery Sarcoma. *Chest*, 110: 1480–1488, 1996.
53. Cox, JE, Chiles, C, Aquino, SL, Savage, P, Oaks, T: Pulmonary Artery Sarcomas: A Review of Clinical and Radiologic Features. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 21: 750–755, 1997.
54. Gan, H-L, Zhang, J-Q, Huang, X-Y, Yu, W: The wall eclipsing sign on pulmonary artery computed tomography angiography is pathognomonic for pulmonary artery sarcoma. *PLoS One*, 8: e83200, 2013.
55. Konstantinides, SV, Meyer, G, Becattini, C, Bueno, H, Geersing, G-J, Harjola, V-P, Huisman, MV, Jennings, CS, Jiménez, D, Kucher, N, Lang, IM, Lankeit, M, Lorusso, R, Mazzolai, L, Meneveau, N, Ní Áinle, F, Prandoni, P, Pruszczyk, P, Righini, M, Torbicki, A, Van Belle, E, Zamorano, JL, ESC Scientific Document Group: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.*, 41: 543–603, 2020.
56. Galiè, N, Humbert, M, Vachiery, J-L, Gibbs, S, Lang, I, Torbicki, A, Simonneau, G, Peacock, A, Vonk Noordegraaf, A, Beghetti, M, Ghofrani, A, Gomez Sanchez, MA, Hansmann, G, Klepetko, W, Lancellotti, P, Matucci, M, McDonagh, T, Pierard, LA, Trindade, PT, Zompatori, M, Hoeper, M: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.*, 37: 67–119, 2016.
57. Tello, K, Axmann, J, Ghofrani, HA, Naeije, R, Narcin, N, Rieth, A, Seeger, W, Gall, H, Richter, MJ: Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol.*, 266: 229–235, 2018.
58. Humbert, M, Kovacs, G, Hoeper, MM, Badagliacca, R, Berger, RMF, Brida, M, Carlsen, J, Coats, AJS, Escribano-Subias, P, Ferrari, P, Ferreira, DS, Ghofrani, HA, Giannakoulas, G, Kiely, DG, Mayer, E, Meszaros, G, Nagavci, B, Olsson, KM, Pepke-Zaba, J, Quint, JK, Rådegran, G, Simonneau, G, Sitbon, O, Tonia, T, Toshner, M, Vachiery, JL, Vonk Noordegraaf, A, Delcroix, M, Rosenkranz, S, ESC/ERS Scientific Document Group, Schwerzmann, M, Dinh-Xuan, AT, Bush, A, Abdelhamid, M, Aboyans, V, Arbustini, E, Asteggiano, R, Barberà, JA, Beghetti, M, Čelutkienė, J, Cikes, M, Condliffe, R, de Man, F, Falk, V, Fauchier, L, Gaine, S, Galiè, N, Gin-Sing, W, Granton, J, Grünig, E, Hassoun, PM, Hellemons, M, Jaarsma, T, Kjellström, B, Klok, FA, Konradi, A, Koskinas, KC, Kotecha, D, Lang, I, Lewis, BS, Linhart, A, Lip, GYH, Løchen, ML, Mathioudakis, AG, Mindham, R, Moledina, S, Naeije, R, Nielsen, JC, Olschewski, H, Opitz, I, Petersen, SE, Prescott, E, Rakisheva, A, Reis, A, Ristić, AD, Roche, N, Rodrigues, R, Selton-Suty, C, Souza, R, Swift, AJ, Touyz, RM, Ulrich, S, Wilkins, MR, Wort, SJ, Krim, M,

- Hayrapetyan, H, Lang, I, Musayev, O, Lazareva, I, Sokolović, Š, Velchev, V, Cikes, M, Michaloliakos, I, Jansa, P, Mellemkjær, S, Hassan, A, Anton, L, Pentikäinen, M, Meneveau, N, Tsverava, M, Lankeit, M, Manginas, A, Hizoh, I, Maher, V, Hirsch, R, Galić, N, Mukarov, MA, Ibrahimi, P, Talant, S, Rudzitis, A, Kiwan, G, Gumbienė, L, Codreanu, A, Micallef, J, Vataman, E, Bulatovic, N, Chraibi, S, Post, MC, Kostovska, ES, Andreassen, AK, Kurzyna, M, Plácido, R, Coman, IM, Vasil'tseva, O, Zavatta, M, Ristić, AD, Šimkova, I, Poglajen, G, Salvador, ML, Söderberg, S, Ulrich, S, Marjeh, MYB, Ouarda, F, Mutlu, B, Sirenko, Y, Coghlan, JG, Abdullaev, T: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.*, ehac237, 2022 (zur Publikation angenommen).
59. Reiser, M, Kuhn, F-P, Debus, J, Bartenstein, P, Holtermann, H: *Radiologie*. Stuttgart, Thieme, 4., vollständig überarbeitete Auflage 2017.
 60. Kim, C, Kim, MY, Kang, J-W, Song, JS, Lee, KY, Kim, S-S: Pulmonary Artery Intimal Sarcoma versus Pulmonary Artery Thromboembolism: CT and Clinical Findings. *Korean J. Radiol.*, 19: 792, 2018.
 61. Gan, H-L, Zhang, J-Q, Huang, X-Y, Yu, W: The wall eclipsing sign on pulmonary artery computed tomography angiography is pathognomonic for pulmonary artery sarcoma. *PLoS One*, 8: e83200, 2013.
 62. Dennie, CJ, Veinot, JP, McCormack, DG, Rubens, FD: Intimal sarcoma of the pulmonary arteries seen as a mosaic pattern of lung attenuation on high-resolution CT. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 178: 1208–1210, 2002.
 63. Fasse, A, Kauczor, HU, Mayer, E, Kreitner, KF, Heussel, CP, Thelen, M: [Sarcoma of the pulmonary artery--pre- and postoperative radiologic findings in initial tumor manifestation and recurrence]. *ROFO. Fortschr. Geb. Röntgenstr. Nuklearmed.*, 170: 112–118, 1999.
 64. Singla Long, S, Johnson, PT, Hruban, RH, Fishman, EK: CT features of pulmonary artery sarcoma: critical aid to a challenging diagnosis. *Emerg. Radiol.*, 17: 153–155, 2010.
 65. Kauczor, H-U, Schwickert, HC, Mayer, E, Kersjes, W, Moll, R, Schweden, F: Pulmonary artery sarcoma mimicking chronic thromboembolic disease: Computed tomography and magnetic resonance imaging findings. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 17: 185–189, 1994.
 66. Schicha, H, Schober, O, Dietlein, M, Eschner, W, Kopka, K, Riemann, B, Schäfers, M, Weckesser, M, Wellner, U: *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung; mit 66 Tabellen*. Stuttgart, Schattauer, 6., überarb. u. aktualis. Aufl 2007.
 67. Kinahan, PE, Fletcher, JW: Positron Emission Tomography-Computed Tomography Standardized Uptake Values in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. *Semin. Ultrasound CT MRI*, 31: 496–505, 2010.
 68. Hofman, MS, Hicks, RJ: How We Read Oncologic FDG PET/CT. *Cancer Imaging*, 16: 35, 2016.

69. Thurer, RL, Thorsen, A, Parker, JA, Karp, DD: FDG imaging of a pulmonary artery sarcoma. *Ann. Thorac. Surg.*, 70: 1414–1415, 2000.
70. Lee, EJ, Moon, SH, Choi, JY, Lee, KS, Choi, YS, Choe, YS, Lee, K-H, Kim, B-T: Usefulness of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in malignancy of pulmonary artery mimicking pulmonary embolism. *ANZ J. Surg.*, 83: 342–347, 2013.
71. Ito, K, Kubota, K, Morooka, M, Shida, Y, Hasuo, K, Endo, H, Matsuda, H: Diagnostic usefulness of 18F-FDG PET/CT in the differentiation of pulmonary artery sarcoma and pulmonary embolism. *Ann. Nucl. Med.*, 23: 671–676, 2009.
72. Geraldes, CFGC, Laurent, S: Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging. *Contrast Media Mol. Imaging*, 4: 1–23, 2009.
73. Rafal, RB, Nichols, JN, Markisz, JA: Pulmonary artery sarcoma: diagnosis and postoperative follow-up with gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging. *Mayo Clin. Proc.*, 70: 173–176, 1995.
74. Kacel, GM, Bruder, E, Pfammatter, T, Follath, F, Salomon, F, Debatin, JF: Primary angiosarcoma of the pulmonary arteries: dynamic contrast-enhanced MRI. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 22: 687–691, 1998.
75. Weinreb, JC, Davis, SD, Berkmen, YM, Isom, W, Naidich, DP: Pulmonary artery sarcoma: evaluation using Gd-DTPA. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 14: 647–649, 1990.
76. Wyler von Ballmoos, MC, Chan, EY, Reardon, MJ: Imaging and Surgical Treatment of Primary Pulmonary Artery Sarcoma. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, 35: 1429–1433, 2019.
77. Liu, M, Luo, C, Wang, Y, Guo, X, Ma, Z, Yang, Y, Zhang, T: Multiparametric MRI in differentiating pulmonary artery sarcoma and pulmonary thromboembolism: a preliminary experience. *Diagn. Interv. Radiol. Ank. Turk.*, 23: 15–21, 2017.
78. Wilkens, H, Konstantinides, S, Lang, IM, Bunck, AC, Gerges, M, Gerhardt, F, Grgic, A, Grohé, C, Guth, S, Held, M, Hinrichs, JB, Hoepfer, MM, Klepetko, W, Kramm, T, Krüger, U, Lankeit, M, Meyer, BC, Olsson, KM, Schäfers, H-J, Schmidt, M, Seyfarth, H-J, Ulrich, S, Wiedenroth, CB, Mayer, E: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int. J. Cardiol.*, 272: 69–78, 2018.
79. Keller, K, Hobohm, L, Ebner, M, Kresoja, K-P, Münzel, T, Konstantinides, SV, Lankeit, M: Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur. Heart J.*, ehz236, 2019 (zur Publikation angenommen).
80. Wendelboe, AM, Raskob, GE: Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ. Res.*, 118: 1340–1347, 2016.
81. Wells, PS, Ginsberg, JS, Anderson, DR, Kearon, C, Gent, M, Turpie, AG, Bormanis, J, Weitz, J, Chamberlain, M, Bowie, D, Barnes, D, Hirsh, J: Use of a clinical model

- for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.*, 129: 997–1005, 1998.
82. Gibson, NS, Sohne, M, Kruip, MJHA, Tick, LW, Gerdes, VE, Bossuyt, PM, Wells, PS, Buller, HR, the Christopher study investigators: Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.*, 99: 229–234, 2008.
 83. van Belle, A, Büller, HR, Huisman, MV, Huisman, PM, Kaasjager, K, Kamphuisen, PW, Kramer, MHH, Kruip, MJHA, Kwakkel-van Erp, JM, Leebeek, FWG, Nijkeuter, M, Prins, MH, Sohne, M, Tick, LW, Christopher Study Investigators: Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*, 295: 172–179, 2006.
 84. Hach-Wunderle, V: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. *S2k Leitlin.*, 71: R36–R61, 2015.
 85. Kramm, T, Wilkens, H, Fuge, J, Schäfers, H-J, Guth, S, Wiedenroth, CB, Weingard, B, Huscher, D, Pittrow, D, Cebotari, S, Hoeper, MM, Mayer, E, Olsson, KM: Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin. Res. Cardiol. Off. J. Ger. Card. Soc.*, 107: 548–553, 2018.
 86. Klok, FA, Dzikowska-Diduch, O, Kostrubiec, M, Vliegen, HW, Pruszczyk, P, Hasenfuß, G, Huisman, MV, Konstantinides, S, Lankeit, M: Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.*, 14: 121–128, 2016.
 87. Yandrapalli, S, Tariq, S, Kumar, J, Aronow, WS, Malekan, R, Frishman, WH, Lanier, GM: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Cardiol. Rev.*, 26: 62–72, 2018.
 88. Lang, IM, Madani, M: Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation*, 130: 508–518, 2014.
 89. Coquoz, N, Weilenmann, D, Stolz, D, Popov, V, Azzola, A, Fellrath, J-M, Stricker, H, Pagnamenta, A, Ott, S, Ulrich, S, Györik, S, Pasquier, J, Aubert, J-D: Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.*, 51: 1702505, 2018.
 90. Pepke-Zaba, J, Delcroix, M, Lang, I, Mayer, E, Jansa, P, Ambroz, D, Treacy, C, D'Armini, AM, Morsolini, M, Snijder, R, Bresser, P, Torbicki, A, Kristensen, B, Lewczuk, J, Simkova, I, Barberà, JA, de Perrot, M, Hoeper, MM, Gaine, S, Speich, R, Gomez-Sanchez, MA, Kovacs, G, Hamid, AM, Jaïs, X, Simonneau, G: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): Results From an International Prospective Registry. *Circulation*, 124: 1973–1981, 2011.
 91. Tunariu, N, Gibbs, SJR, Win, Z, Gin-Sing, W, Graham, A, Gishen, P, AL-Nahhas, A: Ventilation-Perfusion Scintigraphy Is More Sensitive than Multidetector CTPA in Detecting Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease as a Treatable Cause of Pulmonary Hypertension. *J. Nucl. Med.*, 48: 680–684, 2007.

92. Jacques, JE, Barclay, R: The solid sarcomatous pulmonary artery. *Br. J. Dis. Chest*, 54: 217–220, 1960.
93. Jamieson, SW, Kapelanski, DP, Sakakibara, N, Manecke, GR, Thistlethwaite, PA, Kerr, KM, Channick, RN, Fedullo, PF, Auger, WR: Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann. Thorac. Surg.*, 76: 1457–1464, 2003.
94. Jamieson, SW: Editorial Comment: Pulmonary artery sarcoma. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 43: 793–794, 2013.
95. Song, W, Deng, L, Zhu, J, Zheng, S, Wang, H, Song, Y, Liu, S: Surgical treatment of pulmonary artery sarcoma: a report of 17 cases. *Pulm. Circ.*, 11: 204589402098639, 2021.
96. Brierley, J, Gospodarowicz, MK, Wittekind, C: *TNM classification of malignant tumours*. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ, John Wiley & Sons, Inc, Eighth edition 2017.
97. Frustaci, S, De Paoli, A, Bidoli, E, La Mura, N, Berretta, M, Buonadonna, A, Boz, G, Gherlinzoni, F: Ifosfamide in the Adjuvant Therapy of Soft Tissue Sarcomas. *Oncology*, 65: 80–84, 2003.
98. Pervaiz, N, Colterjohn, N, Farrokhyar, F, Tozer, R, Figueredo, A, Ghert, M: A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*, 113: 573–581, 2008.
99. Woll, PJ, Reichardt, P, Le Cesne, A, Bonvalot, S, Azzarelli, A, Hoekstra, HJ, Leahy, M, Van Coevorden, F, Verweij, J, Hogendoorn, PC, Ouali, M, Marreaud, S, Bramwell, VH, Hohenberger, P: Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*, 13: 1045–1054, 2012.
100. Secondino, S, Grazioli, V, Valentino, F, Pin, M, Pagani, A, Sciortino, A, Klersy, C, Callegari, MG, Morbini, P, Dore, R, Paulli, M, Pedrazzoli, P, D’armini, AM: Multimodal Approach of Pulmonary Artery Intimal Sarcoma: A Single-Institution Experience. *Sarcoma*, 2017: 7941432, 2017.
101. Frezza, AM, Assi, T, Lo Vullo, S, Ben-Ami, E, Dufresne, A, Yonemori, K, Noguchi, E, Siontis, B, Ferraro, R, Teterycz, P, Duffaud, F, Ravi, V, Vincenzi, B, Gelderblom, H, Pantaleo, MA, Baldi, GG, Desai, I, Fedenko, A, Maki, RG, Jones, RL, Benjamin, RS, Blay, JY, Kawai, A, Gounder, M, Gronchi, A, Le Cesne, A, Mir, O, Czarnecka, AM, Schuetze, S, Wagner, AJ, Adam, J, Barisella, M, Sbaraglia, M, Hornick, JL, Meurgey, A, Mariani, L, Casali, PG, Thornton, K, Stacchiotti, S: Systemic treatments in MDM2 positive intimal sarcoma: A multicentre experience with anthracycline, gemcitabine, and pazopanib within the World Sarcoma Network. *Cancer*, 126: 98–104, 2020.
102. Grazioli, V, Vistarini, N, Morsolini, M, Klersy, C, Orlandoni, G, Dore, R, D’Armini, AM: Surgical treatment of primary pulmonary artery sarcoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 148: 113–118, 2014.

103. Pollack, CV, Schreiber, D, Goldhaber, SZ, Slattery, D, Fanikos, J, O'Neil, BJ, Thompson, JR, Hiestand, B, Briese, BA, Pendleton, RC, Miller, CD, Kline, JA: Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 57: 700–706, 2011.
104. Zhang, S, Zhang, Y, Liu, M, Tao, X, Xie, W, Wan, J, Zhai, Z: Radiological, histopathological findings, and clinical outcome of pulmonary artery sarcoma. *Pulm. Circ.*, 11: 1–9, 2021.
105. Yi, CA, Lee, KS, Choe, YH, Han, D, Kwon, OJ, Kim, S: Computed tomography in pulmonary artery sarcoma: distinguishing features from pulmonary embolic disease. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 28: 34–39, 2004.
106. Ioannidis, JPA, Lau, J: 18F-FDG PET for the diagnosis and grading of soft-tissue sarcoma: a meta-analysis. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.*, 44: 717–724, 2003.
107. Sambri, A, Bianchi, G, Longhi, A, Righi, A, Donati, DM, Nanni, C, Fanti, S, Errani, C: The role of 18F-FDG PET/CT in soft tissue sarcoma. *Nucl. Med. Commun.*, 40: 626–631, 2019.
108. Almuhaideb, A, Papathanasiou, N, Bomanji, J: 18F-FDG PET/CT imaging in oncology. *Ann. Saudi Med.*, 31: 3–13, 2011.
109. Winchester, PA, Khilnani, NM, Trost, DW, Litvak, B, Gold, JP, Sos, TA: Endovascular catheter biopsy of a pulmonary artery sarcoma. *Am. J. Roentgenol.*, 167: 657–659, 1996.
110. Huo, L, Moran, CA, Fuller, GN, Gladish, G, Suster, S: Pulmonary artery sarcoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Am. J. Clin. Pathol.*, 125: 419–424, 2006.
111. Sebenik, M, Ricci, A, DiPasquale, B, Mody, K, Pytel, P, Jee, KJ, Knuutila, S, Scholes, J: Undifferentiated Intimal Sarcoma of Large Systemic Blood Vessels: Report of 14 Cases With Immunohistochemical Profile and Review of the Literature. *Am. J. Surg. Pathol.*, 29: 1184–1193, 2005.
112. Heist, RS, Zhou, W, Chirieac, LR, Cogan-Drew, T, Liu, G, Su, L, Neuberg, D, Lynch, TJ, Wain, JC, Christiani, DC: *MDM2* Polymorphism, Survival, and Histology in Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.*, 25: 2243–2247, 2007.
113. Deben, C, Deschoolmeester, V, Lardon, F, Rolfo, C, Pauwels, P: TP53 and MDM2 genetic alterations in non-small cell lung cancer: Evaluating their prognostic and predictive value. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 99: 63–73, 2016.
114. Ware, PL, Snow, AN, Gvalani, M, Pettenati, MJ, Qasem, SA: MDM2 Copy Numbers in Well-Differentiated and Dedifferentiated Liposarcoma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 141: 334–341, 2014.

115. Desai, C, Thomason, J, Kohlmeyer, JL, Reisetter, AC, Ahirwar, P, Jahanseir, K, Leidinger, M, Ofori-Amanfo, G, Fritchie, K, Velu, SE, Breheny, P, Quelle, DE, Tanas, MR: Prognostic and therapeutic value of the Hippo pathway, RABL6A, and p53-MDM2 axes in sarcomas. *Oncotarget*, 12: 740–755, 2021.
116. Perry, ME: Mdm2 in the response to radiation. *Mol. Cancer Res. MCR*, 2: 9–19, 2004.
117. Das, S: MDM2 Inhibition in a Subset of Sarcoma Cell Lines Increases Susceptibility to Radiation Therapy by Inducing Senescence in the Polyploid Cells. *Adv. Radiat. Oncol.*, 5: 250–259, 2020.
118. Frustaci, S, Gherlinzoni, F, De Paoli, A, Bonetti, M, Azzarelli, A, Comandone, A, Olmi, P, Buonadonna, A, Pignatti, G, Barbieri, E, Apice, G, Zmerly, H, Serraino, D, Picci, P: Adjuvant Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcomas of the Extremities and Girdles: Results of the Italian Randomized Cooperative Trial. *J. Clin. Oncol.*, 19: 1238–1247, 2001.
119. Chatterjee, K, Zhang, J, Honbo, N, Karliner, JS: Doxorubicin Cardiomyopathy. *Cardiology*, 115: 155–162, 2010.
120. Konopleva, M, Martinelli, G, Daver, N, Papayannidis, C, Wei, A, Higgins, B, Ott, M, Mascarenhas, J, Andreeff, M: MDM2 inhibition: an important step forward in cancer therapy. *Leukemia*, 34: 2858–2874, 2020.
121. Vassilev, LT, Vu, BT, Graves, B, Carvajal, D, Podlaski, F, Filipovic, Z, Kong, N, Kammlott, U, Lukacs, C, Klein, C, Fotouhi, N, Liu, EA: In Vivo Activation of the p53 Pathway by Small-Molecule Antagonists of MDM2. *Science*, 303: 844–848, 2004.
122. Tovar, C, Rosinski, J, Filipovic, Z, Higgins, B, Kolinsky, K, Hilton, H, Zhao, X, Vu, BT, Qing, W, Packman, K, Myklebost, O, Heimbrook, DC, Vassilev, LT: Small-molecule MDM2 antagonists reveal aberrant p53 signaling in cancer: Implications for therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 103: 1888–1893, 2006.
123. Barbieri, E, Mehta, P, Chen, Z, Zhang, L, Slack, A, Berg, S, Shohet, JM: MDM2 inhibition sensitizes neuroblastoma to chemotherapy-induced apoptotic cell death. *Mol. Cancer Ther.*, 5: 2358–2365, 2006.
124. Shah, C, Verma, V, Takiar, R, Vajapey, R, Amarnath, S, Murphy, E, Mesko, NW, Lietman, S, Joyce, M, Anderson, P, Shepard, D, Budd, T: Radiation Therapy in the Management of Soft Tissue Sarcoma: A Clinician’s Guide to Timing, Techniques, and Targets. *Am. J. Clin. Oncol.*, 39: 630–635, 2016.
125. Jebsen, NL, Trovik, CS, Bauer, HCF, Rydholm, A, Monge, OR, Hall, KS, Alvegård, T, Bruland, ØS: Radiotherapy to Improve Local Control Regardless of Surgical Margin and Malignancy Grade in Extremity and Trunk Wall Soft Tissue Sarcoma: A Scandinavian Sarcoma Group Study. *Int. J. Radiat. Oncol.*, 71: 1196–1203, 2008.
126. Feng, FY, Zhang, Y, Kothari, V, Evans, JR, Jackson, WC, Chen, W, Johnson, SB, Luczak, C, Wang, S, Hamstra, DA: MDM2 Inhibition Sensitizes Prostate Cancer

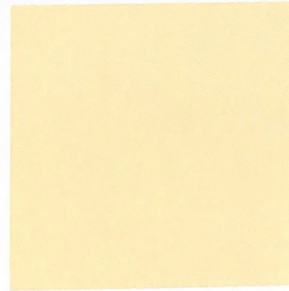
- Cells to Androgen Ablation and Radiotherapy in a p53-Dependent Manner. *Neoplasia*, 18: 213–222, 2016.
127. Prabakaran, PJ, Javaid, AM, Swick, AD, Werner, LR, Nickel, KP, Sampene, E, Hu, R, Ong, IM, Bruce, JY, Hartig, GK, Wieland, AM, Canon, J, Harari, PM, Kimple, RJ: Radiosensitization of Adenoid Cystic Carcinoma with MDM2 Inhibition. *Clin. Cancer Res.*, 23: 6044–6053, 2017.
 128. Miles, X, Vandevorode, C, Hunter, A, Bolcaen, J: MDM2/X Inhibitors as Radiosensitizers for Glioblastoma Targeted Therapy. *Front. Oncol.*, 11: 703442, 2021.
 129. Welliver, MX, Van Tine, BA, Houghton, P, Rudek, MA, Pollock, RE, Kane, JM, Schwartz, GK, Zhang, P, Kirsch, DG, Wakely, P, Jiang, SB, Jiwani, S, Rogers, AD, Wang, D: MDM2 inhibitor AMG-232 and radiation therapy in treating patients with soft tissue sarcoma with wild-type TP53: A phase IB study (NRG-DT001). *J. Clin. Oncol.*, 37: TPS11076–TPS11076, 2019.
 130. Omura, A, Tobe, S, Yoshida, K, Yamaguchi, M: Surgical treatment for recurrent pulmonary artery sarcoma. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 56: 28–31, 2008.
 131. Tanaka, A, Shirasaka, T, Okada, K, Okita, Y: Aggressive multiple surgical interventions to pulmonary artery sarcoma. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 47: 384–385, 2015.
 132. Mendiz, O, Lev, G, Valdivieso, L, Fava, C, Gallucci, E, Baldessari, E, Favalaro, R: Lifesaving Kissing Stent for Pulmonary Trunk Stenosis Due to Primary Angiosarcoma. *Ann. Vasc. Surg.*, 24: 1135.e9-1135.e12, 2010.
 133. Aviel, G, Meirovitz, A, Planer, D, Cohen, D, Gilon, D, Feldman, J, Shapira, O: Endovascular brachytherapy for extensive right-heart and pulmonary artery sarcoma – a case report. *J. Contemp. Brachytherapy*, 11: 579–583, 2019.

12 Anhang



Kerckhoff-Klinik GmbH, Benekestraße 2-8, 61231 Bad Nauheim

An die behandelnden Ärzte der Kerckhoff-Klinik



Betr.: 
wohnhaft 

Hiermit erteile ich meine Einwilligung, daß zu medizinischen Fortbildungszwecken meine Krankengeschichte sowie zugehöriges Bildmaterial in anonymisierter Form veröffentlicht werden darf. Dies beinhaltet zudem eine mögliche Veröffentlichung als Fallbericht in einem Fachjournal.

Bad Nauheim  2019



Kerckhoff-Klinik GmbH
Benekestraße 2-8
D-61231 Bad Nauheim
Tel. +49(0)6032/9 96-0
Fax +49(0)6032/9 96-2399
www.kerckhoff-klinik.de

Alleingesellschafter:
Stiftung William G. Kerckhoff
Herz- und Rheumazentrum
Bad Nauheim

Bankverbindungen:
Sparkasse Oberhessen
BLZ 51850079
Kto. 0030000781

Commerzbank Gießen
BLZ 51380040
Kto. 136064400

Volksbank Mittelhessen
BLZ 51390000
Kto. 89525209

Geschäftsführer:
Prof. Dr. Christian Hamm
Ulrich Jung
Handelsregister:
Amtsgericht Friedberg HRB 1299

Nutzungsgenehmigungen der Fremddabbildungen:

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 31, 2022

This Agreement between Sebastian Tauber ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	5359400137357
License date	Jul 31, 2022
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	The Annals of Thoracic Surgery
Licensed Content Title	Management of Primary Pulmonary Artery Sarcomas
Licensed Content Author	Shanda H. Blackmon, David C. Rice, Arlene M. Correa, Reza Mehran, Joe B. Putnam, W. Roy Smythe, Jon-Cecil Walkes, Garrett L. Walsh, Cesar Moran, Harsh Singh, Ara A. Vaporciyan, Michael Reardon
Licensed Content Date	Mar 1, 2009
Licensed Content Volume	87
Licensed Content Issue	3
Licensed Content Pages	8
Start Page	977
End Page	984
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Title	Retrospektive, deskriptive Analyse eines Kollektivs mit Sarkom der Pulmonalarterie
Institution name	Justus-Liebig Universität Gießen
Expected presentation date	Oct 2022
Portions	Figure 1
Requestor Location	Sebastian Tauber Georg-Büchner Straße 23 Gießen, Hessen 35392 Germany Attn: Doctoral student
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Billing Type	Invoice
Billing Address	Sebastian Tauber Georg-Büchner Straße 23

This is a License Agreement between Sebastian Tauber ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Order General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Order General Terms and Conditions below.

Order Date	18-Jul-2022	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1248486-1	Publisher	Pioneer Bioscience Pub. Co
ISSN	2072-1439	Portion	Chart/graph/table/figure

LICENSED CONTENT

Publication Title	Journal of thoracic disease	Country	China
Author/Editor	Guangzhou hu xi ji bing yan jiu suo., Hu xi ji bing guo jia zhong dian shi yan shi.	Rightsholder	Nancy International Ltd Subsidiary AME Publishing Company
Date	01/01/2009	Publication Type	Journal
Language	English		

REQUEST DETAILS

Portion Type	Chart/graph/table/figure	Distribution	Worldwide
Number of charts / graphs / tables / figures requested	1	Translation	Original language plus one translation
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Copies for the disabled?	No
Who will republish the content?	Academic institution	Minor editing privileges?	No
Duration of Use	Life of current edition	Incidental promotional use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	EUR
Rights Requested	Main product		

NEW WORK DETAILS

Title	Retrospektive, deskriptive Analyse eines Kollektivs mit Sarkom der Pulmonalarterie	Institution name	Justus-Liebig Universität Gießen
Instructor name	Sebastian Tauber	Expected presentation date	2022-10-31

ADDITIONAL DETAILS

Order reference number	N/A	The requesting person / organization to appear on the license	Sebastian Tauber
-------------------------------	-----	--	------------------

SPRINGER NATURE LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 22, 2022

This Agreement between Sebastian Tauber ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	5354351376645
License date	Jul 22, 2022
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Nature Reviews Cancer
Licensed Content Title	Inhibiting the p53–MDM2 interaction: an important target for cancer therapy
Licensed Content Author	Patrick Chène
Licensed Content Date	Feb 1, 2003
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
High-res required	no
Will you be translating?	no
Circulation/distribution	1 - 29
Author of this Springer Nature content	no
Title	Retrospektive, deskriptive Analyse eines Kollektivs mit Sarkom der Pulmonalarterie
Institution name	Justus-Liebig Universität Gießen
Expected presentation date	Oct 2022
Portions	Figure 2
Requestor Location	Sebastian Tauber Georg-Büchner Straße 23 Gießen, Hessen 35392 Germany Attn: Doctoral student
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

Springer Nature Customer Service Centre GmbH Terms and Conditions

This agreement sets out the terms and conditions of the licence (the **Licence**) between you and **Springer Nature Customer Service Centre GmbH** (the **Licensor**). By clicking 'accept' and completing the transaction for the material (**Licensed Material**), you also confirm your acceptance of these terms and conditions.

1. Grant of License

1.1. The Licensor grants you a personal, non-exclusive, non-transferable, world-wide licence to reproduce the Licensed Material for the purpose specified in your order only. Licences are granted for the specific use requested in

SPRINGER NATURE LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 22, 2022

This Agreement between Sebastian Tauber ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	5354320608424
License date	Jul 22, 2022
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Leukemia
Licensed Content Title	MDM2 inhibition: an important step forward in cancer therapy
Licensed Content Author	Marina Konopleva et al
Licensed Content Date	Jul 10, 2020
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
High-res required	no
Will you be translating?	no
Circulation/distribution	1 - 29
Author of this Springer Nature content	no
Title	Retrospektive, deskriptive Analyse eines Kollektivs mit Sarkom der Pulmonalarterie
Institution name	Justus-Liebig Universität Gießen
Expected presentation date	Oct 2022
Portions	Figure 1
Requestor Location	Sebastian Tauber Georg-Büchner Straße 23 Gießen, Hessen 35392 Germany Attn: Doctoral student
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

Springer Nature Customer Service Centre GmbH Terms and Conditions

This agreement sets out the terms and conditions of the licence (the **Licence**) between you and **Springer Nature Customer Service Centre GmbH** (the **Licensor**). By clicking 'accept' and completing the transaction for the material (**Licensed Material**), you also confirm your acceptance of these terms and conditions.

1. Grant of License

1.1. The Licensor grants you a personal, non-exclusive, non-transferable, world-wide licence to reproduce the Licensed Material for the purpose specified in your order only. Licences are granted for the specific use requested in

SPRINGER NATURE LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Jul 18, 2022

This Agreement between Sebastian Tauber ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	5351921410577
License date	Jul 18, 2022
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin
Licensed Content Title	Lungenembolie
Licensed Content Author	Dr. M. Hecker Ph.D. et al
Licensed Content Date	Nov 30, 2015
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1

13 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum

Unterschrift

14 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen direkt oder indirekt beteiligten Personen bedanken, die mich in der Fertigstellung dieser Dissertation unterstützt haben. Besonderer Dank gilt hierbei Herrn PD Dr.med. Stefan Guth für den jahrelangen Beistand, die Unterstützung bei sämtlichen Unklarheiten sowie der Geduld und dem Auge fürs Detail im Aus- und Überarbeitungsprozess.

Ein großer Dank an meinen Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Ardeschir Ghofrani welcher dankenswerterweise die Position des Doktorvaters übernommen hat. Darüber hinaus möchte ich mich bei den Mitarbeiter:innen der Abteilung für Thoraxchirurgie der Kerckhoff Klinik Bad Nauheim und insbesondere Frau Katja Schindler für die Unterstützung im Prozess der Aktenaufarbeitung bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner jahrelangen Partnerin Sofie, die diese Arbeit in sämtlichen Höhen und Tiefen miterlebt hat und mir immer beigestanden ist. Ohne sie wäre diese Dissertation nie zustande gekommen.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern Gerlinde und Berthold Tauber bedanken, die mich immer unterstützt und mir alles, was ich erreicht habe, überhaupt ermöglicht haben.