

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Werner

Klinikum der Universität München

Multimodale Therapiekonzepte bei fortgeschrittenen
abdominellen und retroperitonealen Tumorerkrankungen:
Innovationen und ihr Stellenwert

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi

für das Fach Chirurgie

vorgelegt von

Dr. med. Markus Albertsmeier

(2017)

Inhalt

1	ZUSAMMENFASSUNG DER KUMULATIVEN HABILITATIONSSCHRIFT	2
1.1	Arbeiten zum metastasierten kolorektalen Karzinom	3
1.1.1	Behandlung kolorektaler Lebermetastasen beim älteren Patienten	4
1.1.2	Lebensqualität nach Zytoreduktiver Chirurgie und Hyperthermer Intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) bei Peritonealkarzinose	6
1.1.3	Prognostische Relevanz eines Stem Cell Classifiers für den Metastasierungsweg des kolorektalen Karzinoms	7
1.2	Arbeiten zum retroperitonealen Weichgewebssarkom	8
1.2.1	Einfluss der Regionalen Tiefenhyperthermie auf das Überleben bei resektablen retroperitonealen Weichgewebssarkomen	9
1.2.2	Metaanalyse zum Stellenwert der Strahlentherapie bei resektablen Weichgewebssarkomen	10
1.3	Literatur	12
2	VERZEICHNIS DER ORIGINALARBEITEN	14

1 Zusammenfassung der kumulativen Habilitationsschrift

Lokale und systemisch wirksame Therapieverfahren sind die zwei Säulen, auf denen die Behandlung solider Tumore beruht. Bei resektablen Befunden des Abdomens und des Retroperitoneums ist eine radikale Chirurgie häufig prognoseentscheidend. Insbesondere bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankungen ist die Chirurgie heutzutage jedoch eingebunden in multimodale Therapiekonzepte. Auf Seiten der lokalen Therapieverfahren wird sie – abhängig von Lokalisation, Entität und Tumorstadium – beispielsweise durch die Strahlentherapie flankiert. Systemisch werden die klassischen Chemotherapien ergänzt durch gezielte Antikörpertherapien und Immuntherapien. Eine regionale Hyperthermie wiederum kann die lokale Wirkung einer Chemotherapie verstärken.

Da verschiedene Therapieformen grundsätzlich sowohl miteinander konkurrieren als auch sich in ihrer jeweiligen Wirksamkeit ergänzen können, ist die Therapieindikation innerhalb multimodaler Konzepte interdisziplinär zu stellen. Grundlage dieser Therapieentscheidungen ist die vorliegende wissenschaftliche Evidenz zu den einzelnen Therapieverfahren. Dabei dürfen diese jedoch nicht nur jeweils für sich betrachtet werden, vielmehr sind die einzelnen Therapien auch innerhalb ihrer aktuellen multimodalen Therapiekonzepte zu evaluieren.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass nicht alle Patienten gleichermaßen von allen Therapien profitieren. Einer zunehmenden Standardisierung durch evidenzbasierte Leitlinien steht die Notwendigkeit einer Individualisierung der Konzepte gegenüber. Eine Herausforderung besteht darin, Subgruppen von Patienten zu identifizieren, die für ein bestimmtes Vorgehen besonders geeignet sind. Während dies zunehmend auch auf molekularer Ebene geschieht, sind klinische Risikofaktoren gleichfalls unbedingt zu berücksichtigen. Aufgrund der demografischen Entwicklung unserer Gesellschaft nimmt hier das Alter des onkologischen Patienten einen besonderen Stellenwert ein.

Die so definierten allgemeinen Prinzipien gelten grundsätzlich für die Therapie aller soliden Tumoren. In der vorliegenden Arbeit sollen nun zwei unterschiedliche Tumorerkrankungen des viszeralkirurgischen Fachgebietes in den Fokus gerückt werden. Zum einen wird das metastasierte kolorektale Karzinom als systemisch fortgeschrittene Form der zweithäufigsten Krebserkrankung in Europa betrachtet. Der zweite Teil befasst sich dann mit den retroperitonealen Weichgewebssarkomen, einer Gruppe seltener Tumorerkrankungen für welche die lokale Tumorkontrolle von entscheidender Bedeutung ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Stellenwert einzelner innovativer Therapieverfahren innerhalb multimodaler Konzepte für diese beiden Tumorentitäten zu beschreiben und hierdurch eine differenzierte Indikationsstellung zu ermöglichen. In den folgenden Abschnitten werden die Originalarbeiten, welche die Grundlage dieser kumulativen Habilitationsschrift bilden, inhaltlich zusammengefasst und in ihren wissenschaftlichen Kontext eingeordnet. Die Angabe der entsprechenden Fundstelle erfolgt jeweils zu Beginn des einzelnen Abschnitts.

1.1 Arbeiten zum metastasierten kolorektalen Karzinom

Das kolorektale Karzinom stellt mit einer Neuerkrankungsrate von 57 pro 100.000 Einwohnern bei Männern und 37 pro 100.000 Einwohnern bei Frauen die häufigste abdominale Tumorerkrankung dar [9]. Metastasen sind bei etwa 20-25% der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorhanden, bei einem weiteren Viertel treten Sie im Verlauf auf [2]. Die Leber stellt die häufigste Lokalisation von Fernmetastasen dar, sie ist in ca. 70% der synchron metastasierenden Patienten betroffen. Eine peritoneale Aussaat tritt bei ca. 20-30% der Patienten auf und ist mit einer deutlich schlechteren Prognose vergesellschaftet.

Epidemiologische Daten zeigen eine deutliche Verbesserung des Überlebens im Verlauf der letzten 20 Jahre [6]. Es wird angenommen, dass hierfür sowohl die Einführung neuer medikamentöser Therapien als auch die Ausweitung der Indikationen für ein radikales chirurgisches Vorgehen bei fortgeschrittenen Erkrankungen verantwortlich sind. Die Effektivität der einen Therapieform kann hierbei durchaus zu einer vermehrten Anwendbarkeit einer anderen Therapieform führen. So kann durch innovative zweizeitige Verfahren der Resektion von Lebermetastasen beispielsweise Tumorfreiheit mit entsprechender Indikation für eine adjuvante Chemotherapie erreicht werden, während umgekehrt eine gute Tumorkontrolle durch neue medikamentöse Therapien die Durchführung ausgedehnter Metastasektomien ermöglichen kann [1].

Mit hoher Wahrscheinlichkeit profitieren aber nicht alle Patienten, die an einem metastasierten kolorektalen Karzinom leiden, in gleichem Maße von den erweiterten Therapieoptionen. In den folgenden Projekten zum metastasierten kolorektalen Karzinom sollen daher Metastasierungswege charakterisiert und die Effektivität multimodaler Therapieverfahren für unterschiedliche Formen der Metastasierung beschrieben werden.

1.1.1 Behandlung kolorektaler Lebermetastasen beim älteren Patienten

Albertsmeier M, Engel A, Guba MO, Stintzing S, Schiergus TS, Schubert-Fritschle G, Hölzel D, Werner J, Angele MK*, Engel J*. Synchronous Colorectal Liver Metastases: Focus on the Elderly - An Effectiveness Study from Routine Care. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2017; 402(8): 1223-1232.

* Beide Autoren haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen.

Tumorregisterdaten zeigen beim metastasierten kolorektalen Karzinom eine Abhängigkeit des Überlebens vom Alter des Patienten, vom Zeitpunkt des Auftretens der Metastase (synchron vs. metachron) und vom Jahr der Erstdiagnose [6]. Während die ungünstige Prognose synchron metastasierter Tumore als Ausdruck einer aggressiven Tumorbiologie aufzufassen ist, zeigt die Abhängigkeit vom Diagnosejahr die Bedeutung medizinischer Innovationen an. Bezüglich der Abhängigkeit der Prognose vom Patientenalter ist jedoch unklar, ob ältere Patienten seltener einer effektiven Therapie zugeführt werden oder ob die Therapien bei älteren Patienten weniger wirksam sind [6]. Die häufigste und prognostisch relevante Form der Metastasierung ist die hämatogene Metastasierung in die Leber.

Es wurden daher die Krankheitsverläufe sowie die onkologischen und chirurgischen Therapien aller über einen Zeitraum von 10 Jahren am Standort Großhadern des Klinikums der LMU aufgrund synchroner kolorektaler Lebermetastasen behandelten Patienten erfasst (n = 476). Die durchgeführten Therapien wurden zwischen zwei Altersgruppen (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre) verglichen und hinsichtlich ihrer Wirksamkeit in beiden Altersgruppen analysiert. Hierbei wurde das relative altersbezogene Überleben zur Schätzung des tumorspezifischen Überlebens verwendet [11]; das erwartete Überleben wurde mittels Sterbetafeln der deutschen Bevölkerung unter Verwendung der Ederer II Methode errechnet [4].

Des Weiteren wurden mehrere Cox-Modelle zur Analyse von unterschiedlichen Risikofaktoren des Patientenüberlebens erstellt; unabhängige Variablen wurden dabei mittels Hazard Ratio verglichen und auf Signifikanz getestet. Die vorhandene umfangreiche Literatur zur einzelnen Aspekten der Behandlung von Lebermetastasen wurde in einem kurzen Review im Rahmen dieser Arbeit zusammengefasst und den Ergebnissen der vorgelegten Arbeit gegenübergestellt. Im Vergleich zu kontrollierten Studien gewährleistet der unselektionierte Patienteneinschluss der hier vorgelegten Untersuchung im Sinne einer registerbasierten Studie eine besonders hohe Validität der Ergebnisse.

Die erhobenen Daten zeigen zum einen, dass ältere Patienten signifikant weniger häufig eine adäquate onkologische oder chirurgische Therapie erhalten. Dies gilt insbesondere für intensive platinhaltige oder Irinotecan-basierte Chemotherapieprotokolle, aber auch für die neueren zielgerichteten antikörperbasierten Therapien. Die Analysen des Patientenüberlebens zeigen aber auch, dass ältere Patienten in gleichem Maße wie jüngere Patienten von den durchgeführten Therapien profitieren.

In den für die gesamte Kohorte sowie die beiden Altersgruppen gerechneten Cox-Modellen konnte eine Reihe von Risikofaktoren für das Patientenüberleben identifiziert werden: Hierzu gehörten eine nodale Metastasierung und eine schlechte Differenzierung des Primarius, das Vorhandensein von mehr als 5 Lebermetastasen sowie extrahepatischer Tumormanifestation und die nicht-Durchführung einer Operation oder Chemotherapie. Das Patientenalter gehörte hingegen nicht zu den signifikanten Risikofaktoren. In zusätzlichen Landmark-Analysen, welche Patienten mit einem Überleben <6 Monate ausschließen und dadurch einen möglichen *selection bias* reduzieren, konnten diese Ergebnisse bestätigt werden.

Zusammengefasst wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass ältere Patienten wesentlich seltener moderne Chemotherapien oder eine Resektion von Lebermetastasen angeboten bekommen, während sie von diesen Maßnahmen durchaus in gleichem Maße profitieren wie jüngere Patienten. Tumorbiologie und Tumoraussaat spielen eine größere Rolle als das Alter. Die Wirksamkeit aggressiver Tumortherapien konnte durch den registerbasierten Ansatz dieser Studie in einem realitätsnahen Setting mit hoher Validität nachgewiesen werden. Es kann letztlich gefolgert werden, dass geeignete ältere Patienten wann immer möglich eine moderne Chemotherapie und radikale hepatische Metastasektomie erhalten sollten.

1.1.2 Lebensqualität nach Zytoreduktiver Chirurgie und Hyperthermer Intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) bei Peritonealkarzinose

Albertsmeier M, Hauer A, Niess H, Werner J, Graeb C, Angele MK. Quality of Life in Peritoneal Carcinomatosis: A Prospective Study in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Digestive Surgery* 2014; 31(4-5): 334-340.

Die peritoneale Aussaat wurde lange Zeit als terminaler Progress abdomineller Tumorerkrankungen gesehen. Therapeutische Maßnahmen wurden entsprechend begrenzt und nur mit palliativer Intention durchgeführt. Mittlerweile kann Patienten mit einer limitierten Peritonealkarzinose ein potentiell kuratives Verfahren angeboten werden: In einer Zytoreduktiven Operation werden alle sichtbaren Tumorknoten entfernt, anschließend werden mikroskopische Tumorreste mit einer Hyperthermen Intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) behandelt. Die Kombination von Zytoreduktion und HIPEC wird in aller Regel eingebunden in ein multimodales Therapiekonzept, welches auch eine perioperative Chemotherapie umfasst.

Für das kolorektale Karzinom konnte eine Verbesserung des Überlebens durch dieses innovative Therapieverfahren gezeigt werden [15]. Beim Magenkarzinom ist die HIPEC Gegenstand laufender Studien, bei den primären malignen Erkrankungen des Peritoneums hat sie einen festen Stellenwert. Trotzdem stellt sich vor dem Hintergrund der limitierten Prognose die Frage, ob die gewonnene Lebenszeit nicht durch einen Verlust an Lebensqualität in Folge der ausgedehnten Operation erkauft wird.

In einer prospektiven Studie wurde die Lebensqualität von 40 konsekutiv am Klinikum der Universität München aufgrund einer Peritonealkarzinose unterschiedlichen Ursprungs mittels Zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC behandelten Patienten untersucht. Hierzu wurde der EORTC QLQ-C30 Fragebogens verwendet, außerdem wurden Daten zum Krankheitsverlauf der Patienten erfasst.

Es konnte gezeigt werden, dass Symptome wie Müdigkeit, Atemnot oder Diarrhoen vor allem in einem Zeitraum bis ca. 3 Monate postoperative auftraten, sich dann aber wieder besserten und nach 9 Monaten gegenüber den präoperativen Angaben der Patienten nicht mehr signifikant häufiger auftraten. Ein ähnliches Bild stellte sich für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 dar. Nach einer vorübergehenden postoperativen Verschlechterung erholten sich die Patienten und erreichten das präoperative Niveau bzw. gelangten in einzelnen Fällen darüber hinaus.

Auch für die globale Lebensqualität konnte insgesamt gezeigt werden, dass es nach Zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC nur zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung und einer mittelfristigen Erholung kommt. Der postoperative Verlauf der globalen Lebensqualität entspricht damit letztlich dem anderer großer onkologischer Operationen, wie z.B. einer Whipple'schen Operation.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass das Verfahren der Zytoreduktiven Chirurgie in Kombination mit einer HIPEC bei gegebener onkologischer Indikation den betroffenen Patienten nicht aus Sorge um eine verminderte Lebensqualität durch den ausgedehnten Eingriff vorenthalten werden sollte.

1.1.3 Prognostische Relevanz eines *Stem Cell Classifiers* für den Metastasierungs- weg des kolorektalen Karzinoms

Neumann J, Löhns L, Albertsmeier M, Reu S, Guba M, Werner J, Kirchner T, Angele M. Cancer Stem Cell Markers Are Associated With Distant Hematogenous Liver Metastases But Not With Peritoneal Carcinomatosis in Colorectal Cancer. *Cancer Invest* 2015; 33: 354-360.

Obschon die Peritonealkarzinose ein fortgeschrittenes Stadium des kolorektalen Karzinoms darstellt, liegt bei nur etwa der Hälfte der Patienten gleichzeitig eine hämatogene Fernmetastasierung vor [13,14]. Dies kann als ein erster klinischer Hinweis gesehen werden, dass der peritoneale und hämatogene Metastasierungs-
weg sich fundamental unterscheiden. Tatsächlich spielen für die Ausbildung einer Peritonealkarzinose vor allem lokale Faktoren wie ein fortgeschrittenes Tumorstadium (T4) oder eine intraoperative Tumorruptur eine Rolle [3]. Hieraus ergibt sich die Hypothese, dass der Metastasierungs-
weg durch bestimmte Eigenschaften des Primärtumors gesteuert wird, welche die Invasivität des Tumorwachstums beeinflussen.

Es wurde angenommen, dass Stammzeleigenschaften des Primarius hierbei eine entscheidende Rolle spielen können. Daher wurden die immunhistochemischen Stammzellmarker CD133, CD44 und β -Catenin an verschiedenen kolorektalen Primärtumoren bestimmt und in 3 Gruppen mit unterschiedlichem Metastasierungsverhalten im weiteren Verlauf der Tumorerkrankung verglichen: Peritoneale Metastasierung vs. Lebermetastasierung (als Beispiel für eine hämatogene Metastasierung) vs. Eintreten beider Metastasierungsformen.

Die Expression der Stammzellmarker CD133, CD44 und β -Catenin zeigte hierbei einen signifikanten Zusammenhang mit einer hämatogenen Lebermetastasierung, nicht aber mit dem Auftreten einer

Peritonealkarzinose und nur in geringem Maße mit dem Auftreten einer kombinierten Metastasierung. Ein besonders deutlicher Zusammenhang zum Metastasierungsverhalten ließ sich für einen *Stem Cell Classifier*, welcher die drei Stammzellmarker CD133, CD44 und β -Catenin kombiniert, zeigen ($p = 0,005$ für peritoneale vs. hepatische Metastasen). Ebenfalls bestimmte *Mismatch Repair* Defekte wiesen keine signifikante Korrelation mit dem späteren Metastasierungsverhalten auf.

Die hier dargestellte prognostische Relevanz des sog. *Stem Cell Classifiers* könnte nach entsprechender klinischer Evaluation letztlich genutzt werden, um schon die initiale Tumorthherapie zu steuern: Patienten mit Expression der Stammzellmarker könnten trotz niedrigem klinischen Tumorstadium von einer Systemtherapie profitieren, während für Patienten mit fehlender oder niedriger Expression dieser Marker möglicherweise die radikale Operation des Primärtumors auch bei fortgeschrittenen Tumoren im Vordergrund stehen wird. Über evidenzbasierte Leitlinien hinaus könnte so eine Individualisierung der Therapie des kolorektalen Karzinoms erreicht werden.

1.2 Arbeiten zum retroperitonealen Weichgewebssarkom

Gegenüber dem kolorektalen Karzinom stellen die retroperitonealen Weichgewebssarkome eine Gruppe äußerst seltener Tumoren dar. Es handelt sich um maligne Neoplasien, welche vom Bindegewebe und Stützgewebe des Retroperitonealraumes ausgehen. Das retroperitoneale Liposarkom ist mit ca. 60% der Patienten die häufigste Tumorentität, gefolgt vom Leiomyosarkom [5]. Retroperitoneale Weichgewebssarkome sind gekennzeichnet durch eine hohe Lokalrezidivrate, bedingt durch eine makroskopisch nicht erkennbare Infiltration der Tumorumgebung (*skip lesions*) und das häufig bereits fortgeschrittene Wachstum bei Erstdiagnose. Im Gegensatz zu Weichgewebssarkomen der Extremitäten ist das Auftreten eines Lokalrezidivs auch maßgeblich für das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten, es liegt in 70% der tumorbedingten Todesfälle vor [10].

Während es derzeit an evidenzbasierten Therapieleitlinien mangelt, kann dem spezifischen Ausbreitungsverhalten dieser Tumore durch eine multimodale Therapie begegnet werden, welche neben einer radikalen Chirurgie auch eine Chemotherapie und/oder eine Strahlentherapie umfasst. Die nachfolgend zusammengefassten Arbeiten haben den Stellenwert dieser perioperativen Therapien beim resektablen Weichgewebssarkom zum Gegenstand.

1.2.1 Einfluss der Regionalen Tiefenhyperthermie auf das Überleben bei resektablen retroperitonealen Weichgewebssarkomen

Angele MK*, Albertsmeier M*, Prix NJ, Hohenberger P, Abdel-Rahman S, Dieterle N, Schmidt M, Mansmann U, Bruns CJ, Issels RD, Jauch KW, Lindner LH. Effectiveness of Regional Hyperthermia With Chemotherapy for High-Risk Retroperitoneal and Abdominal Soft-Tissue Sarcoma After Complete Surgical Resection: A Subgroup Analysis of a Randomized Phase-III Multicenter Study. *Annals of Surgery* 2014; 260: 749-756.

* Beide Autoren haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen.

Die Therapie resektabler Weichgewebssarkome bestand über Jahrzehnte in einer radikalen Chirurgie, die in zahlreichen Zentren noch durch eine Strahlentherapie ergänzt wurde. Der Stellenwert einer perioperativen Chemotherapie war demgegenüber weitgehend unklar. In der randomisiert-kontrollierten *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) - Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) 62961* Studie war dann gezeigt worden, dass eine durch Regionale Tiefenhyperthermie verstärkte perioperative Chemotherapie die lokale Tumorkontrolle und das krankheitsfreie Überleben bei Hochrisiko-Weichgewebssarkomen gegenüber einer Standard-Chemotherapie verbessern kann [8]. Hochrisiko-Sarkome waren dabei definiert als Tumoren mit einem Durchmesser ≥ 5 cm, einem *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)* Grad 2 oder 3 und bei Extremitätentumoren einer tief an der Faszie gelegenen Tumorlokalisation.

Allerdings litt von den eingeschlossenen Patienten fast die Hälfte an Weichgewebssarkomen der Extremitäten und ein wesentlicher Teil der Patienten war nicht radikal reseziert im Sinne einer R0- oder zumindest R1-Resektion. Außerdem hatte ein Effekt auf das Gesamtüberleben dieser Patienten nicht gezeigt werden können. Somit blieb auch nach der EORTC 62961 Studie unklar, wie die Wirksamkeit einer durch eine Regionale Tiefenhyperthermie verstärkten Chemotherapie beim retroperitonealen Weichgewebssarkom tatsächlich einzuschätzen ist. Es war zumindest denkbar, dass die Regionale Tiefenhyperthermie gemeinsam mit der Chemotherapie lediglich eine insuffiziente Chirurgie kompensiert und dass ihr Effekt von der Tumorlokalisation abhängig ist.

Es wurde daher in der hier vorgelegten Arbeit eine Subgruppenanalyse der makroskopisch vollständig (R0/R1) resezierten retroperitonealen Weichgewebssarkome der EORTC 62961 Studie [8] (n = 149) mit einem verlängertem Nachbeobachtungszeitraum durchgeführt. Das lokalrezidivfreie und krankheitsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben der beiden Behandlungsmethoden wurde nach der Kaplan-Meier Methode geschätzt und mittels Log-Rank Test verglichen. Die frühe Progression unter Therapie wurde ebenso ausgewertet wie die perioperative Morbidität und Mortalität.

Dabei konnte für die mit Regionaler Tiefenhyperthermie behandelten Patienten ein signifikant verlängertes lokalrezidivfreies und krankheitsfreies Überleben gezeigt werden. Insbesondere wurde bei den so vorbehandelten Patienten keine frühe Progression beobachtet, während 10 der 73 Patienten in der Kontrollgruppe eine frühe Progression erlitten ($P < 0,001$). Das Gesamtüberleben unterschied sich, wie schon in der EORTC 62961 Studie, zwischen den beiden Therapiegruppen nicht wesentlich. Auch bezüglich der perioperativen Morbidität und Mortalität wurde kein Unterschied festgestellt.

Insgesamt kann aus den Ergebnissen der vorgelegten Arbeit gefolgert werden, dass die durch Regionale Tiefenhyperthermie verstärkte Chemotherapie auch bei vollständig resezierten retroperitonealen Sarkomen in der Lage ist, die lokale Tumorkontrolle zu verbessern. Die außerordentliche Relevanz dieser Ergebnisse wird dadurch unterstrichen, dass Sie mittlerweile Eingang in die aktuellen Therapieempfehlungen der *European Society of Medical Oncology* zur Behandlung retroperitonealer Weichgewebssarkome gefunden haben [12].

Ferner konnte durch eine Verlängerung des Nachbeobachtungszeitraumes für die EORTC 62961 Gesamtstudie inzwischen eine Verlängerung des Gesamtüberlebens der mit Regionaler Tiefenhyperthermie behandelten Patienten gezeigt werden [7]. Vor dem Hintergrund der immensen Bedeutung der lokalen Tumorkontrolle für das Gesamtüberleben beim retroperitonealen Weichgewebssarkom kann daher erwartet werden, dass die in der vorgelegten Arbeit gezeigte Verlängerung des lokalrezidivfreien Überlebens sich letztlich auch in einer verbesserten onkologischen Gesamtprognose niederschlagen wird.

1.2.2 Metaanalyse zum Stellenwert der Strahlentherapie bei resektablen Weichgewebssarkomen

Albertsmeier M, Rauch A, Roeder F, Hasenhütl S, Pratschke S, Kirschneck M, Gronchi A, Jebsen NL, Cassier PA, Sargos P, Belka C, Lindner LH, Werner J, Angele MK. External Beam Radiation Therapy for Resectable Soft Tissue Sarcoma – a Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Surgical Oncology* 2017. Online publiziert.

Die Strahlentherapie wird regelmäßig eingesetzt, um die lokale Tumorkontrolle bei resektablen Weichgewebssarkomen zu verbessern. Die zugrundeliegende Evidenz zur Wirksamkeit der Strahlentherapie ist jedoch bislang nicht systematisch aufgearbeitet und quantitativ zusammengefasst worden. Insbesondere die Frage, ob sich durch eine verbesserte lokale Tumorkontrolle das Gesamtüber-

leben verlängern lässt, war bislang nicht beantwortet. Die in der wissenschaftlichen Literatur vorliegenden vergleichenden Untersuchungen wurden daher in einer Metaanalyse (25 Studien, ca. 5.200 Patienten) hinsichtlich der Lokalrezidivrate und des Gesamtüberlebens quantitativ ausgewertet.

In Subgruppenanalysen wurden die Ergebnisse für retroperitoneale Weichgewebssarkome denen für anderer Tumorlokalisationen gegenübergestellt. Außerdem wurde nach Grading und Resektionsstatus unterschieden. Durch die Einbindung von bislang unveröffentlichten Primärdaten verschiedener Patientenserien konnte diese Analyse in Umfang und Qualität substantiell erweitert werden. Außerdem wurden die Effekte der Strahlentherapie in Abhängigkeit vom Zeitraum der Applikation (präoperativ gegenüber postoperativ) hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und der Wundinfektionsrate als Zeichen früher Komplikationen verglichen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Strahlentherapie die Lokalrezidivrate über unterschiedliche Lokalisationen hinweg signifikant senken kann. Demgegenüber ergibt sich ein verbessertes Gesamtüberleben nach Strahlentherapie zwar für retroperitoneale Weichgewebssarkome, nicht aber für andere Tumorlokalisationen. In einer Subgruppenanalyse lässt sich darstellen, dass der Effekt der Strahlentherapie in Studien mit einem hohen Anteil marginaler Resektionen (R1/R2) tendenziell größer ist: Bei > 80% R0 Resektionen ist der Effekt auf die lokale Tumorkontrolle nicht mehr signifikant und ein Effekt auf das Gesamtüberleben nicht nachweisbar, wobei hier eine hohe Abhängigkeit des Resektionsstatus von der Tumorlokalisation festzustellen ist. Der Effekt der Strahlentherapie auf die lokale Tumorkontrolle schien durch das Grading nicht beeinflusst zu werden, während das Gesamtüberleben zwar in Studien mit einem Anteil von $\leq 80\%$ G2/G3 Tumoren verbessert werden konnte, nicht aber in Studien die einen noch höheren Anteil von G2/G3 Tumoren aufwiesen.

Was den Zeitraum der Anwendung angeht, schien die präoperative Strahlentherapie der postoperativen Strahlentherapie sowohl hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle als auch im Hinblick auf das Gesamtüberleben leicht überlegen zu sein. Demgegenüber ist jedoch nach präoperativer Strahlentherapie im Bereich der Extremitäten die postoperative Wundinfektionsrate um ca. den Faktor 3 erhöht, sodass in dieser Lokalisation häufig eine postoperative Bestrahlung bevorzugt wird.

Zusammengefasst wird der Stellenwert der Strahlentherapie für die lokale Tumorkontrolle beim resektablen Weichgewebssarkom durch diese Metaanalyse deutlich untermauert. Ferner zeichnet sich für retroperitoneale Tumoren ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben ab. Diese Ergebnisse stellen einen wesentlichen Erkenntnisgewinn dar, der die Grundlage für weitere randomisiert-kontrollierte Studien an spezifischen Patientenkollektiven insbesondere beim retroperitonealen Weichgewebssarkom bildet.

1.3 Literatur

1. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, Poston G, Rougier P, Rubbia-Brandt L. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *The oncologist* 2012; 17: 1225-1239.
2. Albertsmeier M, Stintzing S, Guba M, Werner J, Angele M. Lebermetastasen: Heute kein Todesurteil mehr! *MMW-Fortschritte der Medizin* 2015; 157: 47-50.
3. Cortes-Guiral D, Elias D, Cascales-Campos PA, Badía Yébenes A, Guijo Castellano I, León Carbonero AI, Martín Valadés JI, Garcia-Foncillas J, Garcia-Olmo D. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis: Does it really save lives? *World Journal of Gastroenterology* 2017; 23: 377-381.
4. Ederer F, Heise H. Instructions to IBM 650 programmers in processing survival computations. In *Methodological Note No 10*. Bethesda: National Cancer Institute; 1959
5. Gronchi A, Strauss DC, Miceli R, Bonvalot S, Swallow CJ, Hohenberger P, Van Coevorden F, Rutkowski P, Callegaro D, Hayes AJ, Honoré C, Fairweather M, Cannell A, Jakob J, Haas RL, Szacht M, Fiore M, Casali PG, Pollock RE, Raut CP. Variability in Patterns of Recurrence After Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS): A Report on 1007 Patients From the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group. *Annals of surgery* 2016; 263: 1002-1009.
6. Hölzel D, Engel J. Klinische Krebsregister: Auf Erfahrungen aus dem Alltag kann nicht verzichtet werden. *Dtsch Arztebl International* 2012; 109: 424-425.
7. Issels R, Lindner L, Ghadjar P, Reichardt P, Hohenberger P, Verweij J, Abdel-Rahman S, Daugaard S, Salat C, Vujaskovic Z. Improved overall survival by adding regional hyperthermia to neo-adjuvant chemotherapy in patients with localized high-risk soft tissue sarcoma (HR-STS): Long-term outcomes of the EORTC 62961/ESHO randomized phase III study. *European Journal of Cancer* 2015; 51: S716-S716.
8. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem BC, Abdel-Rahman S, Daugaard S, Salat C, Wendtner CM, Vujaskovic Z, Wessalowski R, Jauch KW, Durr HR, Ploner F, Baur-Melnyk A, Mansmann U, Hiddemann W, Blay JY, Hohenberger P. Neo-

- adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *The lancet oncology* 2010; 11: 561-570.
9. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Darm. In *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 10. Aufl. Berlin; 2015:38-41.
 10. Stojadinovic A, Yeh A, Brennan MF. Completely resected recurrent soft tissue sarcoma: primary anatomic site governs outcomes. *Journal of the American College of Surgeons* 2002; 194: 436-447.
 11. Tarantino I, Achermann P, Güller U, Ulrich A, Schmied BM, Horber D, Cerny T, Stanga Z, Warschkow R. Relative Survival is an Adequate Estimate of Cancer-Specific Survival: Baseline Mortality-Adjusted 10-Year Survival of 771 Rectal Cancer Patients. *Annals of surgical oncology* 2013; 20: 3877-3884.
 12. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014; 25: iii102-iii112.
 13. Thomassen I, van Gestel YR, Lemmens VE, de Hingh IH. Incidence, prognosis, and treatment options for patients with synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal origin. *Diseases of the colon and rectum* 2013; 56: 1373-1380.
 14. van Gestel YR, Thomassen I, Lemmens VE, Pruijt JF, van Herk-Sukel MP, Rutten HJ, Creemers GJ, de Hingh IH. Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 963-969.
 15. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3737-3743.

2 Verzeichnis der Originalarbeiten

Die schriftliche Habilitationsleistung besteht aus den folgenden in Fachzeitschriften publizierten Originalarbeiten:

1. Albertsmeier M, Engel A, Guba MO, Stintzing S, Schiergens TS, Schubert-Fritschle G, Hölzel D, Werner J, Angele MK*, Engel J*. Synchronous Colorectal Liver Metastases: Focus on the Elderly - An Effectiveness Study from Routine Care. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2017; 402(8): 1223-1232.
2. Albertsmeier M, Hauer A, Niess H, Werner J, Graeb C, Angele MK. Quality of Life in Peritoneal Carcinomatosis: A Prospective Study in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Digestive Surgery* 2014; 31(4-5): 334-340.
3. Albertsmeier M, Rauch A, Roeder F, Hasenhütl S, Pratschke S, Kirschneck M, Gronchi A, Jebesen NL, Cassier PA, Sargos P, Belka C, Lindner LH, Werner J, Angele MK. External Beam Radiation Therapy for Resectable Soft Tissue Sarcoma – a Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Surgical Oncology* 2017. Online publiziert.
4. Angele MK*, Albertsmeier M*, Prix NJ, Hohenberger P, Abdel-Rahman S, Dieterle N, Schmidt M, Mansmann U, Bruns CJ, Issels RD, Jauch KW, Lindner LH. Effectiveness of Regional Hyperthermia With Chemotherapy for High-Risk Retroperitoneal and Abdominal Soft-Tissue Sarcoma After Complete Surgical Resection: A Subgroup Analysis of a Randomized Phase-III Multicenter Study. *Annals of Surgery* 2014; 260: 749-756.
5. Neumann J, Löhrs L, Albertsmeier M, Reu S, Guba M, Werner J, Kirchner T, Angele M. Cancer Stem Cell Markers Are Associated With Distant Hematogenous Liver Metastases But Not With Peritoneal Carcinomatosis in Colorectal Cancer. *Cancer Invest* 2015; 33: 354-360.

* Beide Autoren haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen.