

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie

Klinik der Universität München

Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Jens Werner

**Determinanten lokaler Tumorkontrolle im Rahmen des multimodalen  
Behandlungskonzepts bei primären retroperitonealen  
Weichteilsarkomen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

**Andreas Benjamin Hofmann**

aus Sulzbach-Rosenberg

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Angele

Mitberichterstatter: PD Dr. Dorit Di Gioia  
apl. Prof. Dr. Katja Ott  
Prof. Dr. med. Hans Roland Dürr

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Markus Albertsmeier  
Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2022

# Inhalt

1. Einführung	7
1.1. Epidemiologie	7
1.2. Lokalisation im Retroperitoneum	7
1.3. Histologische Einteilung und Klassifikation	8
1.4. Ätiologie und Risikofaktoren	10
1.5. Klinische Stadien	10
1.6. Prognose und Prognosefaktoren	11
1.6.1. Einfluss der Tumorlokalisierung auf die Prognose	12
1.6.2. Einfluss des histologischen Tumortyps und Differenzierungsgrades auf die Prognose	12
1.6.3. Einfluss chirurgischer Aspekte auf die Prognose	13
1.6.4. Genetische Marker als Prognosefaktoren	14
1.7. Diagnostik	14
1.7.1. Klinische Symptomatik	14
1.7.2. Apparative Diagnostik	15
1.7.3. Tumorbiopsie und histologische Auswertung	15
1.8. Therapie	17
1.8.1. Operation	17
1.8.2. Chemotherapie	20
1.8.3. Radiotherapie	21
1.8.4. Regionale Tiefenhyperthermie (RHT)	22
1.9. Nachsorge	23
2. Fragestellung	24
3. Material und Methoden	25

3.1. Datensammlung und Aufbau der Datenbank	25
3.1.1. Erfasste Parameter	25
3.2. Ein- und Ausschlusskriterien	26
3.3. Statistische Auswertung	27
4. Ergebnisse	28
4.1. Patientenbezogene Basisdaten	28
4.2. Tumorbezogene Basisdaten	29
4.2.1. Tumorgröße	29
4.2.2. Histologische Tumortypen	30
4.2.3. Grading	31
4.2.4. Resektionsstatus	31
4.3. Angewandte Therapieverfahren	31
4.3.1. Resektion	32
4.3.2. Chemotherapie	32
4.3.3. Radiotherapie	33
4.3.4. RHT	34
4.4. Lokal progressionsfreies Intervall (LPFI)	35
4.4.1. Histologischer Tumortyp und LPFI	35
4.4.2. Tumorgröße und LPFI	36
4.4.3. Grading und LPFI	37
4.4.4. Ort der Primäroperation und LPFI	38
4.4.5. Operationsverfahren und LPFI	39
4.4.6. Resektionsstatus und LPFI	40
4.4.7. Tumorperforation und LPFI	41
4.4.8. Weitere Therapieverfahren und LPFI	42

4.4.9. Multivariate Analysen – LPFI	44
4.5. Multivariate Analysen – Gesamtüberleben	45
4.6. Morbidität und Mortalität	46
4.6.1. Einfluss der neoadjuvanten Strahlentherapie auf Morbidität und Mortalität	46
4.6.2. Einfluss der RHT auf Morbidität und Mortalität	47
5. Diskussion	48
5.1. Faktoren mit negativem Einfluss auf das LPFI	48
5.1.1. Einfluss der Tumorentität	48
5.1.2. Einfluss der Tumorgroße	48
5.1.3. Einfluss des Gradings	49
5.2. Bedeutung einzelner Verfahren im multimodalen Behandlungskonzept	50
5.2.1. Einfluss der Therapieverfahren auf das LPFI	50
5.2.2. Effekte der Therapieverfahren auf das Gesamtüberleben	52
5.2.3. Einfluss der Radiotherapie und RHT auf Morbidität und Mortalität	52
5.3. Diskussion der Methoden	53
5.4. Ausblick	54
6. Zusammenfassung	55
7. Bibliographie	56
8. Abkürzungsverzeichnis	64
9. Tabellenverzeichnis	65
10. Abbildungsverzeichnis	66
Anhang	67
Danksagung	79
Eidesstattliche Versicherung	80
Lebenslauf	81



# 1. Einführung

Weichteilsarkome sind nichtepitheliale, extraskelettale Neoplasien, die aus mesodermalem Gewebe entstehen. Nach den Extremitäten stellt das Retroperitoneum den zweithäufigsten Manifestationsort dar. Die vollständige Resektion im nicht metastasierten Stadium ist die einzig kurative Therapieoption. Aufgrund des meist fortgeschrittenen Wachstums neigen einige dieser Tumoren jedoch zu häufigen Lokalrezidiven, welche die Prognose limitieren können [1-3]. Diesem Umstand wird in manchen Behandlungszentren versucht durch eine multimodale Therapie zu begegnen, welche sowohl eine Strahlentherapie wie auch eine Chemotherapie umfassen kann. Zudem ist in einzelnen Zentren – so z.B. am Klinikum der Universität München – die regionale Tiefenhyperthermie als Intensivierung der Chemotherapie etabliert worden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung mangelt es weitgehend an evidenzbasierten Leitlinien, wodurch sich eine besondere Notwendigkeit zur Evaluation perioperativer Therapiemaßnahmen begründet [4].

## 1.1. Epidemiologie

Weichteilsarkome sind eine seltene Erkrankung und machen nur ca. 1% aller malignen Neoplasien aus [5]. Im Retroperitoneum treten sie mit einer Inzidenz von 0,3 bis 1:100.000 auf [4, 6]. Verglichen hiermit sind benigne Weichgewebstumoren ungefähr hundertmal häufiger zu finden [7]. Der Altersgipfel der Neuerkrankungen liegt in der fünften und sechsten Lebensdekade, ein Auftreten ist grundsätzlich aber in jedem Alter möglich [8].

## 1.2. Lokalisation im Retroperitoneum

Der Großteil aller Weichteilsarkome findet sich in den Extremitäten (ca. 50%). Nur 15% dieser Neoplasien entwickeln sich im Retroperitoneum [9, 10]. Von diesen wiederum sind 30% bis 60% Liposarkome und 20% bis 30% Leiomyosarkome – die restlichen Entitäten sind im Retroperitoneum somit selten [11]. Trotz des seltenen Auftretens machen die Weichteilsarkome von allen Tumoren im Retroperitoneum jedoch einen Anteil von 45% aus [10]. Aufgrund der Möglichkeit der relativ ungehinderten Ausbreitung im Retroperitoneum werden die Sarkome erst relativ spät und dann eher unspezifisch symptomatisch. So kann es zum Beispiel zu abdomineller Umfangszunahme mit Völlegefühl, Inappetenz oder Abgeschlagenheit kommen [12]. Selten kommt es zu einer Verlegung großer Gefäße mit konsekutiver unterer Einflusstauung [13].

### **1.3. Histologische Einteilung und Klassifikation**

Bei den Weichteilsarkomen handelt es sich um eine umfangreiche Gruppe von über 60 verschiedenen mesenchymalen Tumoren. Die derzeit gültige WHO-Klassifikation der Weichteilsarkome wurde 2013 nunmehr in der vierten Edition herausgegeben. Sie ordnet die Malignome nach morphologischen, immunhistochemischen und genetischen Gesichtspunkten. Derzeit bestehen folgende Untergruppen [14]:

- adipozytäre
- fibroplastische/myofibroplastische
- fibrohistiozytäre
- glattmuskuläre
- skelettmuskuläre
- chondroosäre
- perizytische/perivaskuläre und
- vaskuläre Tumore.

Zudem werden Gastrointestinale Stromatumoren, Nervenscheidentumoren und Tumoren unklarer Differenzierung sowie undifferenzierte/unklassifizierte Sarkome unterschieden. Tabelle 1 bietet eine Übersicht über die verschiedenen Gruppen und die häufigen dazugehörigen Tumore.



Subgruppe	Entität	Dignität
Adipozytäre Tumoren	Atypischer lipomatöser Tumor/ Hochdifferenziertes Liposarkom	intermediär
	Dedifferenziertes Liposarkom Myxoides Liposarkom Pleomorphes Liposarkom	maligne
Fibroblastische/ myofibroblastische Tumoren	Myxofibrosarkom	maligne
Fibrohistiozytäre Tumoren	Riesenzelltumor der Weichteile	intermediär
Glattmuskuläre Tumoren	Leiomyosarkom	maligne
Perizytische/ perivaskuläre Tumoren	Maligner Glomustumor	maligne
Skelettmuskuläre Tumoren	Alveoläres Rhabdomyosarkom Pleomorphes Rhabdomyosarkom	maligne
Vaskuläre Tumoren	Angiosarkom der Weichteile	maligne
Chondroosäre Tumoren	Extraskellettales mesenchymales Chondrosarkom	maligne
Gastrointestinale Stromatumoren	Gastrointestinaler Stromatumor	maligne
Nervenscheidentumoren	Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST)	maligne
Tumoren ungewisser Differenzierung	Epitheloides Sarkom	maligne
Undifferenzierte/unklassifizierte Tumoren	Undifferenziertes pleomorphes Sarkom Undifferenziertes Sarkom NOS	maligne

*Tab. 1: Beispiele für verschiedene Entitäten innerhalb der Subgruppen der Weichteilsarkome und ihre zugehörige Dignität – [15]*

Neben ihrer Differenzierung können Weichgewebstumoren nach ihrer Dignität eingeteilt werden. Derzeit werden hierbei drei Grade unterschieden: benigne, intermediär und maligne. Intermediäre Tumoren zeichnen sich entweder durch ein lokal aggressives Wachstum oder eine verstärkte Tendenz zur Metastasierung aus [16].

Es besteht Konsens, dass das Grading für die Prognose der Weichteilsarkome der bedeutsamste Parameter und damit - mit Ausnahme des Metastasierungsstatus - wichtiger als jeder klinische Faktor ist [17, 18]. Die Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer (FNCLCC) entwickelte ein Gradingssystem, das in Europa inzwischen das am

häufigsten verwendete darstellt [19]. Es beruht auf den Parametern Differenzierungsgrad, Mitosenanzahl und Eigenschaften der Nekrosen des Tumors [20, 21].

Die Summe der einzelnen Kategorien ergibt einen Score, der den Rückschluss auf die Malignität des Tumors zulässt (G1, G2, G3) [20, 21]. Ein nicht eindeutig durchführbares Grading führt zu dem Ergebnis Gx. Dieses wird der Malignität „low grade“ zugeordnet [22].

Das American Joint Committee on Cancer (AJCC) beschreibt in seiner sechsten Edition die Verwendung sowohl des beschriebenen dreistufigen als auch eines seltener verwendeten vierstufigen Graduierungssystems mit G1 bis G4. Im dreistufigen System können G1-Tumoren außerdem als „low grade“, G2 und G3 als „high grade“ beschrieben werden. Die vierstufige Ordnung fasst hier G1 und G2 sowie G3 und G4 zusammen [23]. Die Union internationale contre le cancer (UICC) nennt ebenso die beiden Grade „low grade“ und „high grade“, die G1 beziehungsweise G2 und G3 entsprechen [24].

#### **1.4. Ätiologie und Risikofaktoren**

Für die meisten Patienten mit einem Weichteilsarkom lässt sich keine spezifische Ätiologie identifizieren [25]. Es konnte jedoch eine Assoziation zu unterschiedlichen genetischen Erkrankungen festgestellt werden, zum Beispiel zum Li-Fraumeni-Syndrom, dem Gardner-Syndrom und dem Morbus Recklinghausen (Neurofibromatose Typ I) [26, 27]. Vielfach konnten zudem verschiedene chromosomale Translokationen nachgewiesen werden, die für bestimmte Sarkomentitäten spezifisch sind [28].

Auch ionisierende Strahlung ist eine wahrscheinliche, wenn auch seltene Ursache für die Entstehung von Weichteilsarkomen. So können Zweitmalignome im Anschluss an eine Radiotherapie entstehen [29].

#### **1.5. Klinische Stadien**

Die UICC empfiehlt für die klinische Beurteilung der Weichgewebssarkome im Retroperitoneum das TNM-System. Dieses beinhaltet die Parameter Tumorgöße und -lage (T0-T4, Tx), den Befall von regionären Lymphknoten durch Lymphmetastasen (N0, N1, Nx) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M0, M1). In Verbindung mit dem Grading des Tumors können so verschiedene Erkrankungsstadien ermittelt werden [11]. Die derzeit empfohlene Stadieneinteilung stimmt weitestgehend mit dem 1977 definierten System überein und ist für die meisten Weichteilsarkome gültig [23, 30]. Die folgenden Tabellen 2 und 3 geben eine Übersicht über die aktuell gültigen TNM-Kriterien und Stadien.

T (größte Tumorausdehnung)		N (regionäre Lymphknotenmetastasen)		M (Fernmetastasen)	
<b>T0</b>	kein Tumornachweis	N0	nicht vorhanden	M0	nicht vorhanden
<b>T1</b>	≤5cm	N1	vorhanden	M1	vorhanden
<b>T2</b>	≤10cm	Nx	nicht beurteilbar		
<b>T3</b>	≤15cm				
<b>T4</b>	>15cm				
<b>Tx</b>	nicht beurteilbar				

Tab. 2: TNM-Klassifikation der Weichteilsarkome im Retroperitoneum – [22]

Stadium	benötigtes T	benötigtes N	benötigtes M	benötigtes G
<b>IA</b>	T1	N0	M0	G1 oder Gx (low grade)
<b>IB</b>	T2, T3 oder T4	N0	M0	G1 oder Gx (low grade)
<b>II</b>	T1	N0	M0	G2 oder G3 (high grade)
<b>IIIA</b>	T2	N0	M0	G2 oder G3 (high grade)
<b>IIIB</b>	T3 oder T4	N0	M0	G2 oder G3 (high grade)
<b>IIIB</b>	jedes T	N1	M0	jedes G
<b>IV</b>	jedes T	jedes N	M1	jedes G

Tab. 3: UICC-Stadien basierend auf den TNM-Kriterien und dem Tumorgrading – [22]

## 1.6. Prognose und Prognosefaktoren

Grundsätzlich ist die Prognose der Weichgewebssarkome im Retroperitoneum mit einer Lokalrezidivrate von 20 bis 85% limitiert, auch wenn sich durch die Implementierung neuer Therapiekonzepte deutliche Verbesserungen ergeben [31-35]. Retroperitoneale Weichteilsarkome entwickeln häufiger ein Lokalrezidiv als solche der Extremitäten oder des Stammes, da sich ihre Resektion aufgrund ihrer vergleichsweise größeren Tumormasse bei Erstdiagnose und ihrer anatomischen Lokalisation schwieriger gestaltet (vgl. Abschnitt 1.6.1.) [35, 36]. Dadurch ergibt sich auch ein verringertes Gesamtüberleben bei Sarkomen im Retroperitoneum im Vergleich zu anderen Lokalisationen [37]. Die Überlebensraten unterscheiden sich von Studie zu Studie (s. Tab. 4).

Gesamtüberlebensrate nach x Jahren	1	3	5	10
Catton et al., 1994			36%	14%
Van Dalen et al., 2007			39%	21%
Gutierrez et al., 2007			23%	5%
Bonvalot et al., 2009	86%	66%	57%	
Gronchi et al., 2013			57%	
Garcia-Ortega et al., 2016			31%	

Tab. 4: Gesamtüberlebensraten von Patienten mit retroperitonealen Weichteilsarkomen (auf ganze Zahlen gerundet) – [10, 38-42]

### 1.6.1. Einfluss der Tumorlokalisation auf die Prognose

Die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs hängt signifikant von der Lokalisation eines Sarkoms ab [43]. Während sich die Mortalität in über 70% der an einem retroperitonealen Weichteilsarkom verstorbenen Patienten auf ein Lokalrezidiv gründet, versterben nur 9% der Patienten mit Extremitätensarkomen an einem Lokalrezidiv und eher an einer Fernmetastasierung [40, 44]. Grund für diese Diskrepanz ist die leichter erzielbare lokale Tumorkontrolle bei Befall der Extremitäten, für welche die Option der sogenannten „Limb Salvage Amputation“ besteht [45, 46].

### 1.6.2. Einfluss des histologischen Tumortyps und Differenzierungsgrades auf die Prognose

Das Gesamtüberleben hängt wesentlich von der Tumorentität ab (s. Abb. 1). So sind insbesondere Leiomyosarkome und Undifferenzierte Pleomorphe Sarkome mit einem schlechteren Überleben assoziiert [47]. Eine im Vergleich bessere Prognose bezüglich des Langzeitüberlebens besteht für gut differenzierte Liposarkome (vgl. Bonvalot et al.: 5-JÜL 89% vs. 39% bei Leiomyosarkom) [40, 48]. Diese Beobachtung zeigte sich auch in anderen Studien zu Weichteilsarkomen unabhängig von ihrer Lokalisation [39].

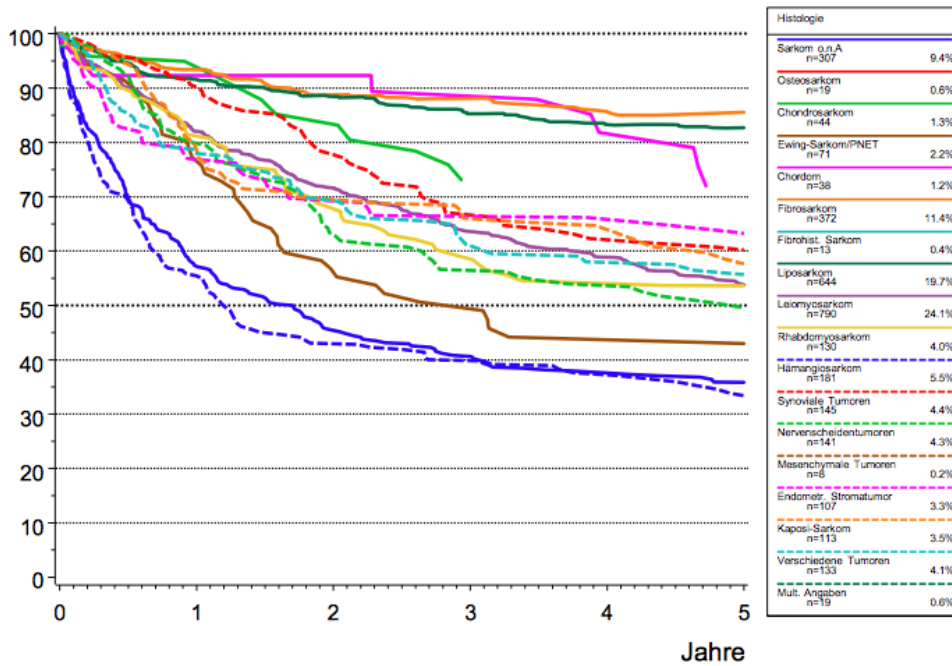


Abb. 1: Relatives Überleben (in Prozent, 1988-2016) bei Patienten mit Weichteilsarkomen in Abhängigkeit der Histologie (n=3275) – [49]

Des Weiteren wurde der Tumorgad als unabhängige Variable für die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung des Primarius eines Weichteilsarkoms identifiziert. High grade Tumore gehen mit einem verringerten Gesamtüberleben und einer höheren Lokalrezidivrate einher [40, 50]. Dies betrifft typische Tumorentitäten des Erwachsenen, so zum Beispiel Liposarkome, undifferenzierte pleomorphe Sarkome und Leiomyosarkome, nicht jedoch maligne periphere Nervenscheidentumoren und Rhabdomyosarkome [51]. Bezogen auf alle histologischen Subtypen gelten auch die Tumorgöße, die Infiltration von neurovaskulären oder ossären Strukturen und die Lokalisationstiefe als unabhängige Risikofaktoren für eine Metastasierung – wenn auch schwächer als das Grading [18].

### 1.6.3. Einfluss chirurgischer Aspekte auf die Prognose

Die chirurgische Behandlung stellt den wichtigsten durch den Behandler beeinflussbaren prognostischen Faktor dar [50]. Hier ist insbesondere der Resektionsstatus zu nennen: Er hat Einfluss auf das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie bzw. lokalrezidivfreie Intervall [52-55].

Ziel des Eingriffs ist die Entfernung der gesamten Tumormasse in toto mit mikroskopisch tumorfreien Resektionsrändern von 1-2 cm (sogenannte R0-Resektion) [13, 25]. Diese ist jedoch aufgrund der meist großen Tumoroberfläche und den anatomischen

Nachbarstrukturen im klinischen Alltag häufig nicht zu erreichen, sodass auch die rein makroskopischen Tumorfreiheit der Resektionsränder als Ergebnis akzeptiert werden kann (R1-Resektion) [55]. Kann der Tumor hingegen auch makroskopisch nicht komplett entfernt werden, verringert sich die Gesamtüberlebensdauer [50]. Auch im Falle einer intraoperativen Tumorruptur, welche ebenso wie eine R2-Resektion zu werten ist, sinkt das Gesamtüberleben signifikant [40].

Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass die Lokalrezidivrate durch Operation in einem Zentrum mit hohem Patientenaufkommen (sogenannte High Volume Center) gesenkt werden kann: Durch größere Erfahrung des Behandlungsteams steigt die Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion und damit die Überlebensrate [40, 56].

#### **1.6.4. Genetische Marker als Prognosefaktoren**

Eine Herunterregulierung des Gens p16 (INK4a) sowie die Überexpression von HIF-1 $\alpha$  (Hypoxie-induzierter Faktor 1 $\alpha$ ) und CA 9 (Carboanhydrase 9) sind bei Weichteil- und Knochensarkomen mit einem signifikant verringerten Überleben verbunden [57, 58]. Auch eine hochregulierte Expression des Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR 3) und des Insulin-like Growth Factor 2 (IGF2) ist signifikant mit einer Tumorprogression sowie mit einem höheren Grading assoziiert [59]. Von Bedeutung ist außerdem die Oxygenierung des Tumorgewebes, da eine Tumorphoxie die Wahrscheinlichkeit der Metastasierung signifikant erhöht und zu einer Verkürzung des Gesamtüberlebens führt [60, 61].

### **1.7. Diagnostik**

Die Diagnose „Retroperitoneales Weichteilsarkom“ wird häufig erst spät im Krankheitsverlauf gestellt. Ein Screening ist aufgrund der geringen Inzidenz nicht durchführbar [11]. Meist wird in der Diagnostik sowohl auf bildgebende Möglichkeiten als auch pathologische Untersuchungen zurückgegriffen. Ziel der Untersuchungen ist auch der Ausschluss von Differentialdiagnosen, etwa von B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen oder auch von Metastasen anderer Malignome [62]. Der folgende Abschnitt gibt einen Überblick über die klinischen Erscheinungen bei Erkrankten sowie die Möglichkeiten der technischen und pathologischen Diagnostik.

#### **1.7.1. Klinische Symptomatik**

Da die Patienten häufig nur an unspezifischen Symptomen leiden, ist es sowohl für die Betroffenen als auch für die zuerst konsultierten Ärzte schwierig, eine Verdachtsdiagnose zu

stellen. So konnte in einer Studie von Lehnert et al. nur bei 27 von 461 Patienten mit retroperitonealen Weichteilsarkomen die Diagnose bei einer gewöhnlichen körperlichen Untersuchung gestellt werden. Im Übrigen klagten nur 75% der Erkrankten über klinische Symptome, da im Retroperitonealraum zunächst viel Platz für sich ausbreitendes Tumorgewebe besteht [63, 64]. Symptome umfassen unter anderem [8, 33, 65, 66]:

- Bauchschmerzen
- Obstruktionen des Darms
- Gewichtsverlust
- Neurologische Ausfälle, besonders in der unteren Extremität
- Venenthrombosen
- Schmerzlose tastbare Geschwulst
- Zunahme des Bauchumfangs
- Seröser Aszites
- Fieber und Leukozytose
- Obere oder untere gastrointestinale Blutungen durch Tumorarrosion
- Hypoglykämien durch paraneoplastische Erscheinungen oder erhöhten Grundbedarf

Das Fehlen pathognomonischer Symptome und das meist späte Auftreten der Beschwerden führen dazu, dass die Tumoren bei vielen Patienten bereits zum Zeitpunkt der Erstvorstellung stark gewachsen sind [7].

### **1.7.2. Apparative Diagnostik**

Goldstandard zur Abklärung der Verdachtsdiagnose sowie zum weiteren Staging ist meist eine Schnittbildgebung mittels Computertomographie [12, 25]. Bei Verdacht auf ein bereits metastasiertes Weichteilsarkom ist außerdem ein Thorax-CT zum Ausschluss pulmonaler Metastasen indiziert [11]. Eine MRT bietet als Ergänzung zur CT die Möglichkeit, Lagebezüge des Tumors zu nervalen Strukturen zu ermitteln und verschiedene Tumorentitäten zu unterscheiden [12].

### **1.7.3. Tumorbiopsie und histologische Auswertung**

Eine Tumorbiopsie und die damit verbundene präoperative histologische Untersuchung des Biopsats wird grundsätzlich empfohlen, insbesondere dann, wenn noch andere Differenzialdiagnosen als wahrscheinliche Möglichkeit in Betracht zu ziehen sind [67]. Die Biopsie dient der Feststellung der Malignität, des Tumorgrads sowie der Differenzierung und

damit der Therapieplanung [13, 68]. So entscheidet sich, ob etwa bei Hochrisikosarkomen (G2/3, Größe >5cm) eine neoadjuvante Therapie erwogen werden soll [69].

Grundsätzlich stehen zur Biopsiegewinnung verschiedene Verfahren zur Verfügung, die sich sowohl in ihrer Invasivität als auch in der Menge des gewonnenen Tumormaterials unterscheiden. Goldstandard zur Probengewinnung ist die CT-gesteuerte perkutane Hohladelbiopsie [12, 68, 70, 71].

Die früher als Standard geltende Inzisionsbiopsie hat inzwischen an Bedeutung verloren, da die diagnostische Wertigkeit der Hohladelbiopsie bei gleichzeitig geringerem Aufwand und weniger Komplikationen äquivalent ist [72]. Die offene sowie die laparoskopische Biopsie sollte aufgrund des erhöhten Risikos einer Tumorzellkontamination der Peritonealhöhle nicht durchgeführt werden [3, 12, 73]. Lediglich bei Low Risk Sarkomen (Größe <5cm, voraussichtliche R0-Resektion) sollte eine primäre Exzisionsbiopsie erfolgen [69]. Hierbei sind unbedingt spezielle Vorsichtsmaßnahmen indiziert, etwa die Verwendung von Plastikfolien oder eine sorgfältige Blutstillung [74].

Neben der morphologischen Beurteilung ist die immunhistochemische Untersuchung der Biopsate und Resektate inzwischen ein obligater Bestandteil der Diagnostik von Weichteiltumoren. Mithilfe verschiedener Marker lassen sich so Aussagen über die vorliegende Tumorentität treffen. Die Ergebnisse müssen aber stets zusammen mit anderen erhobenen Parametern wie dem Tumorgrad betrachtet werden, da durch Marker allein keine Dignität festgelegt werden kann. Verschiedene immunhistochemische Marker können beispielsweise bei der Diagnostik folgender Sarkome nützlich sein [75-77]:

- Dedifferenziertes Liposarkom: CD34
- Leiomyosarkom: Epithelial Membrane Antigen, Alpha Smooth Muscle Actin, Desmin
- Undifferenzierte Sarkome: Keratine
- MPNST: Protein S-100

Von besonderer Bedeutung zur Unterscheidung von gut differenzierten und dedifferenzierten Liposarkomen und gutartigen adipozytären Neoplasien beziehungsweise undifferenzierten Sarkomen sind die Marker MDM2 und CDK4 [78, 79]. Auch empfiehlt sich die antikörpervermittelte Bestimmung des Proliferationsmarkers Ki-67, da sich bei hohen Indices – hier definiert als mindestens 30 % – Aussagen zur Prognose bei Patienten mit Hochrisikoweichteilsarkomen treffen lassen [80].

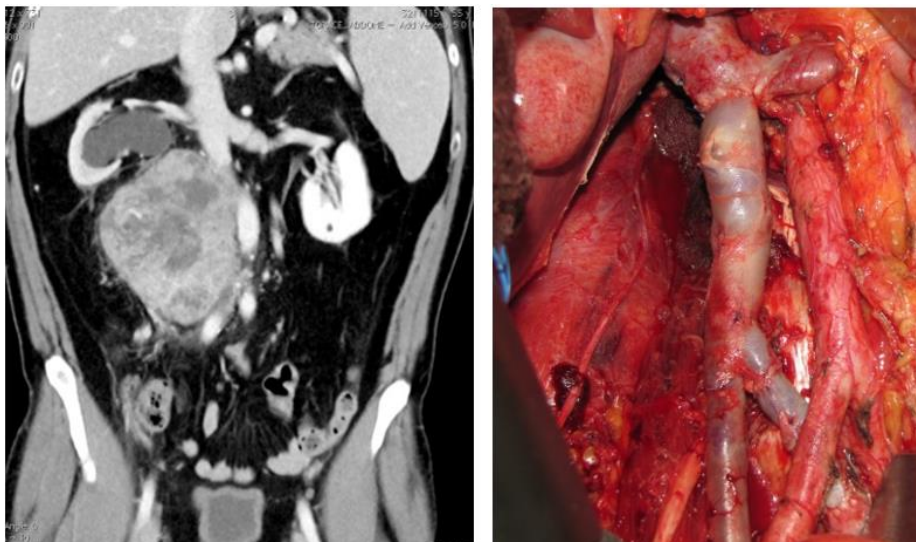


## 1.8. Therapie

Die Therapie retroperitonealer Weichteilsarkome ist komplex und bedarf einer gemeinsamen und sorgfältigen Planung durch die beteiligten Fachdisziplinen [81]. Das operative Vorgehen steht beim nicht metastasierten Weichgewebssarkom im Mittelpunkt der Behandlung. Um ein bestmögliches Ergebnis für den Patienten zu erreichen, sollte dieses ausschließlich in einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden [56]. Sofern prognostisch ein hohes Rezidivrisiko besteht, wird die Therapie durch neoadjuvante und adjuvante Chemo- oder Radiotherapieschemata ergänzt [1, 12].

### 1.8.1. Operation

Das Primärziel einer operativen Therapie besteht in der vollständigen Resektion des Sarkoms [31, 82]. Nur so lässt sich potentiell eine Heilung erzielen [74]. Essentiell ist hierbei nicht nur die Entfernung des Tumors selbst, sondern auch die Resektion eines Saums von umgebendem gesundem Gewebe [83]. Es wird angenommen, dass sog. Skip-Metastasen in der Umgebung des Tumors zur häufigen Entstehung von Lokalrezidiven beitragen [84]. Hierdurch begründet sich das radikale chirurgische Vorgehen, bei dem in einer multiviszeralen Resektion neben dem Tumor und dem umliegenden Gewebe auch einzelne nicht direkt infiltrierte Organe entfernt werden [40, 85]. In zwei großen retrospektiven Fallserien konnte gezeigt werden, dass diese sog. systematische Kompartmentresektion zur Verringerung der Lokalrezidivrate im Abdomen führt [40].



*Abb. 2: Fortgeschrittenes Leiomyosarkom der Vena cava inferior vor Resektion (links) und OP-Situs nach rechtsseitiger retroperitonealer Kompartmentresektion (rechts; Prof. Martin Angele, LMU)*

### **1.8.1.1. Operatives Vorgehen bei Erstdiagnose**

Die retroperitoneale Kompartimentresektion wird über eine mediane Laparotomie durchgeführt, da ein alleiniger Flankenschnitt zwar Zugang zum Retroperitoneum bietet, aber für die komplexen Eingriffe keine hinreichende Exposition gewährleistet [81]. Bei Bedarf kann die mediane Laparotomie nach lateral erweitert werden. Das retroperitoneale Kompartiment wird begrenzt durch das Hemikolon nach ventral und den M. psoas nach dorsal, es enthält die ipsilaterale Niere. Diese Strukturen werden daher regelhaft en bloc mit dem Tumor und einem Stück Peritoneum zusammen entfernt.

Je nach Lage und Ausdehnung des Sarkoms können weitere Organe und Strukturen in die en-bloc-Resektion mit einbezogen werden. Hierbei ist sorgfältig zwischen dem onkologischen Nutzen und der möglichen chirurgischen Morbidität abzuwägen. So ist beispielsweise der Pankreasschwanz bei einem linksseitig gelegenen Tumor (mit oder ohne Milz) relativ leicht zu entfernen [74], während im Bereich des Duodenums eher eine scharfe Dissektion bevorzugt wird und nur bei direkter Infiltration von Duodenum oder Pankreaskopf eine partielle Duodenopankreatektomie durchgeführt werden wird. Teile des Magens (z.B. als sog. Wedge-Resektion) oder der Leber werden meist nur bei direkter Infiltration mit entfernt. Von arteriellen und venösen Blutgefäßen lassen sich die retroperitonealen Weichgewebstumoren meist durch eine scharfe Dissektion gut lösen. Eine Ausnahme stellen die häufig im Bereich der V. cava inferior entstehenden Leiomyosarkome dar, welche eine Teilresektion des Gefäßes und ggf. eine Kunststoffprothese erfordern können [86]. Große Nerven (insbesondere der N. femoralis) können fast immer erhalten werden. Während knöcherne Resektionen, z.B. an der Wirbelsäule, noch relativ gut durchführbar sind, liegt bei Infiltration des Rückenmarks allerdings häufig ein nicht resektabler Befund vor [87]. Die systematische Entfernung von Lymphknoten ist normalerweise nicht Teil der Kompartimentresektion, da lymphatische Metastasen eine Seltenheit darstellen [70].

### **1.8.1.2. Operatives Vorgehen im Lokalrezidiv**

Die systematische Kompartimentresektion verringert im Vergleich zu einer einfachen Tumorresektion zwar deutlich die Lokalrezidivrate, trotzdem erleidet ungefähr jeder zehnte Patient innerhalb von drei Jahren ein solches Rezidiv [40]. In diesem Fall ist eine differenzierte Indikationsstellung notwendig. Einerseits sinkt mit jedem Rezidiv die Wahrscheinlichkeit vollständiger Resektionen (1. Rezidiv: 69%, 3. Rezidiv: 44%), andererseits ist auch nach Behandlung eines Rezidivs ein langfristiges Überleben möglich (3-Jahres-Gesamtüberleben nach Rezidivoperation ca. 70%) [70, 88]. Am ehesten können Patienten mit einem gut differenzierten Liposarkom und langem krankheitsfreien Intervall

bezüglich des Gesamtüberlebens profitieren [69, 71, 89]. Priorität hat bei der Rezidivoperation die Vermeidung von operationsbedingter Morbidität, häufig wird auch erst während des Eingriffs klar, ob der Befund überhaupt resektabel ist [90]. Onkologisch haben Tumordebulkings keinen Stellenwert, sie können lediglich bei ausgeprägter Symptomatik (z.B. Ileus, Schmerzen) zur Verbesserung der Lebensqualität indiziert sein [69, 81, 82].

#### **1.8.1.3. Operatives Vorgehen bei Fernmetastasen**

Für die Resektion von Fernmetastasen gibt es wenig gut fundierte Evidenz. Allerdings kann ein solches Vorgehen bei limitierter Metastasierung („Oligometastasierung“) und günstigen Verläufen gerechtfertigt erscheinen [91]. Die Indikationsstellung sollte interdisziplinär erfolgen, Voraussetzung ist ferner zwingend eine vollständige Resektion des Primarius bzw. Rezidivfreiheit, da ansonsten kein Überlebensvorteil besteht [71, 92]. Angestrebt wird eine möglichst schonende Entfernung des tumortragenden Parenchyms, um die Funktion des Organs weitgehend zu erhalten.

#### **1.8.1.4. Morbidität**

Bei der Kompartimentresektion handelt es sich um einen umfangreichen Eingriff, der verschiedene Komplikationen mit sich bringen kann. Die Morbiditäten und Mortalitäten einer multiviszeralen Resektion, welche auch angrenzende Organe einbezieht, gelten jedoch als annehmbar [93]. Bonvalot et al. ermittelten in ihrer Studie mit 249 Patienten, die sich aufgrund eines retroperitonealen Weichteilsarkoms einer solchen Operation unterzogen haben, eine postoperative Morbidität und Mortalität von 18 respektive 3 Prozent. Eine operative Reintervention wegen eingetretener Komplikationen war bei 30 Patienten notwendig. Bei einer Entfernung von mindestens drei Organen erhöhte sich die Rate an Komplikationen signifikant. Zudem erschwert auch die Resektion bestimmter Strukturen wie den großen Venen oder dem Magen den Verlauf [94]. Auch neoadjuvante Therapien können die postoperative Morbiditätsrate beeinflussen: So zum Beispiel ist eine präoperative Strahlentherapie mit einer höheren Inzidenz von Wundheilungsstörungen assoziiert, was bislang zumindest für Sarkome der Extremitäten nachgewiesen werden konnte [95].

Sollte es während der Operation zu einer akzidentellen Eröffnung der Tumorkapsel kommen, hat dies mitunter ein prognosebestimmendes multifokales Rezidiv zur Folge [81, 90].

Mit folgenden Komplikationen ist im Allgemeinen zu rechnen [94]:

- Insuffizienz der Anastomosen nach Operationen am Kolon, Pankreas, Duodenum, Gallengangsystem, Harntrakt
- Verhalte mit konsekutiver Infektion
- Nachblutungen
- Wunddehiszenzen
- Dünndarmfisteln
- Zwerchfellverletzungen
- postoperative Niereninsuffizienz
- Funktionelle Defizite nach Entfernung von Nerven

### **1.8.2. Chemotherapie**

Aufgrund der Seltenheit retroperitonealer Sarkome ist die vorliegende Evidenz bezüglich des Nutzens einer Chemotherapie begrenzt. Die meisten Studien beziehen sich primär auf Weichteilsarkome der Extremitäten und können in ihren Ergebnissen aufgrund des unterschiedlichen Rezidivverhaltens nicht einfach auf retroperitoneale Weichteilsarkome übertragen werden. Die systemische Therapie retroperitonealer Weichgewebstumoren ist daher bislang wenig standardisiert.

#### **1.8.2.1. Adjuvante Chemotherapie**

Die ersten Studien zum Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie für Weichteilsarkome allgemein zeigten überwiegend enttäuschende Ergebnisse [96-98]. In einer Metaanalyse zeigte sich bei Applikation von Doxorubicinschemata ein Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben [99]. Eine Studie um Italiano et al. konnte bezüglich des Gesamtüberlebens einen signifikanten Vorteil der adjuvanten Chemotherapie darstellen, wobei nicht alle Patienten gleichermaßen von der Therapie profitierten. Die Autoren betonten daher, dass die Indikation individuell, zum Beispiel anhand von Biomarkerprofilen, zu stellen sei [100, 101].

In einer Vergleichsstudie, welche individuelle Patientendaten aus zwei EORTC-Studien zusammenführte, konnte jedoch keine Subgruppe identifiziert werden, welche besonders von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren konnte [102]. Am ehesten scheinen Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko profitieren zu können [103]. Aufgrund dieser Datenlage hat die alleinige adjuvante Chemotherapie nur einen äußerst limitierten Stellenwert in der Behandlung retroperitonealer Weichgewebssarkome.

### **1.8.2.2. Neoadjuvante Chemotherapie**

In den bislang durchgeführten größeren Studien konnten zwar vereinzelt positive Effekte einer neoadjuvanten Chemotherapie mit unterschiedlichen Substanzen gezeigt werden, aufgrund unterschiedlicher Limitationen der Studien (etwa starke Heterogenität des Kollektivs, geringe Fallzahl) lässt sich aber aktuell kein Goldstandard ableiten [104, 105].

### **1.8.3. Radiotherapie**

Ziel der Strahlentherapie in der Behandlung retroperitonealer Weichgewebssarkome ist die Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle. Prinzipiell kann die Strahlentherapie entweder prä-, intra- oder postoperativ von extern oder als Brachytherapie erfolgen [11]. Während der Zeitpunkt der Durchführung offenbar keinen Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle oder das Überleben hat, kann er doch Auswirkungen auf die Morbidität haben. So führt beispielsweise eine präoperative Strahlentherapie der Extremitäten zu vermehrten Wundheilungsstörungen, während im Retroperitoneum eine postoperative Strahlentherapie in der Regel nicht durchführbar ist, weil der Dünndarm in das Tumorbett vorfallen würde [71].

In einer retrospektiven Propensity Score Analyse mit über 9000 Patienten zeigten Nussbaum et al., dass eine (neo-) adjuvante Radiotherapie das Gesamtüberleben signifikant verbessern kann [106]. Auch eine aktuelle Metaanalyse aus 23 Studien von Albertsmeier et al. kam zu dem Ergebnis, dass die Radiotherapie (in diesem Fall appliziert als externe Bestrahlung) sich günstig auf die Lokalrezidivrate und das Gesamtüberleben auswirken kann [107]. Der Nutzen einer zusätzlichen Strahlentherapie bei der Behandlung retroperitonealer und abdomineller Weichteilsarkome scheint insbesondere während früher Krankheitsstadien vorhanden zu sein [108]. Mit der STRASS Studie wurde zuletzt erstmalig prospektiv-randomisiert der Stellenwert einer Strahlentherapie beim retroperitonealen Weichgewebssarkom untersucht [109]. Auch wenn ein signifikanter Vorteil für den primären Endpunkt nicht gezeigt werden konnte, so zeichnen sich doch Vorteile im lokalrezidivfreien Überleben in der Subgruppe der G2 Liposarkome ab, während G3 Tumoren und Leiomyosarkome weniger zu profitieren scheinen.

Die intraoperative Radiotherapie (IORT) beinhaltet die Bestrahlung des Tumorgebiets während der Operation. Dadurch soll die strahlenschädigende Wirkung auf benachbarte Organe reduziert werden. Es scheint, dass ein multimodales Therapiekonzept bestehend aus neoadjuvanter Radiatio, Tumorresektion und intraoperativem Boost im Vergleich zu Behandlungsschemata ohne die IORT geringere Lokalrezidivraten und mitunter ein längeres Gesamtüberleben mit sich bringt. Die Kombination von IORT und adjuvanter

Strahlentherapie erwies sich hingegen als eher ungeeignet, da bezüglich der lokalen Tumorkontrolle kein Vorteil gezeigt werden konnte [110].

Während einer strahlentherapeutischen Behandlung kommt es häufig zu Komplikationen, zum Beispiel strahlungsinduzierten Enteritiden, welche die Verabreichung der gesamten Dosis möglicherweise verhindern [111].

#### **1.8.4. Regionale Tiefenhyperthermie (RHT)**

Durch die Anwendung einer Regionalen Tiefenhyperthermie wird angestrebt, die lokale Tumorkontrolle weiter zu verbessern. Durch elektromagnetische Wellen gelingt es, bestimmte Körperareale für den Zeitraum der Anwendung zu erwärmen. Die Temperatur im Tumorgewebe wird dabei auf ca. 43° C erhöht [112]. Die RHT kann simultan sowohl mit einer Strahlen- als auch Chemotherapie erfolgen, als Monotherapie ist sie nicht effektiv [113]. Durch die Erwärmung des Gewebes kommt es zu einer verstärkten Wirkung von Zytostatika und Strahlung, die unter anderem auf der perfusionsbedingten Reduktion der Hypoxie in Tumorzellen und der gesteigerten Aufnahme von Wirkstoffen beruhen [114]. Darüber hinaus erhöht die Hyperthermie die Expression von NK-Zell-Rezeptorliganden, wodurch die Tumorlyse begünstigt wird [115, 116]. Häufig im Rahmen der RHT verabreichte Chemotherapeutika sind Ifosfamid, Etoposid oder Doxorubicin [117, 118], wobei insbesondere bei Ifosfamid in Kombination mit RHT eine lineare Zunahme der zytotoxischen Eigenschaften zu erwarten ist [119]. In der EORTC-STBSG Studie (62961) erwies sich die Kombinationstherapie aus RHT und Chemotherapie gegenüber der alleinigen Chemotherapie hinsichtlich Therapieansprechen, lokalrezidivfreiem und krankheitsfreiem Überleben überlegen [117]. Angele et al. konnten in einer retrospektiven Subgruppenanalyse mit verlängertem Nachbeobachtungszeitraum ein verbessertes lokalrezidivfreies und krankheitsfreies Überleben bei radikal (R0/R1) resezierten retroperitonealen Sarkomen nachweisen. Die RHT kompensiert also nicht nur eine unzulängliche chirurgische Versorgung, sondern besitzt einen zusätzlichen positiven Effekt [118]. Daher kann die RHT besonders bei Patienten mit retroperitonealen Hochrisikoweichteilsarkomen in Betracht gezogen werden [113, 120]. Inzwischen konnte in einer Langzeitanalyse neben einem verlängerten lokalprogressionsfreien Intervall auch ein verlängertes 10-Jahres-Gesamtüberleben gezeigt werden [121], was dazu geführt hat, dass die Hinzunahme der RHT zur Chemotherapie in die Regelversorgung des Klinikums der Universität München (Standort Großhadern) aufgenommen wurde. Der synergistische Effekt, der sich bei der Chemo- und Radiotherapie durch die RHT ergibt, kann aber auch Nachteile haben: Diskutiert wird eine temperaturbedingte Verstärkung der hämatotoxischen Wirkung der Chemotherapie

[122]. Mögliche weitere Nebenwirkungen der Hyperthermie sind Schmerzen, verzögerte Wundheilung sowie Reizung und Verbrennungen der Haut [117].

### **1.9. Nachsorge**

Nach der abgeschlossenen Therapie eines retroperitonealen Weichteilsarkoms ist es wichtig, die Patienten regelmäßigen Nachuntersuchungen zu unterziehen, da hierdurch Rezidive möglicherweise in einem früheren und damit behandelbaren Stadium entdeckt werden.

Derzeit ist die wissenschaftliche Datenlage bezüglich einer systematischen Sarkomnachsorge aber noch recht unklar, weswegen weitere prospektive Studien notwendig sind [123].

## 2. Fragestellung

Retroperitoneale Weichteilsarkome sind aufgrund ihrer hohen Lokalrezidivrate mit einer schlechten Prognose assoziiert. Daher kommt der lokalen Tumorkontrolle eine große Bedeutung für den Langzeitverlauf zu. Während die radikale operative Entfernung des Tumors die wichtigste Säule der Therapie darstellt, wurde am Sarkomzentrum der LMU München (SarkUM<sup>LMU</sup>) ein multimodales Behandlungskonzept für Patienten mit Hochrisikosarkomen etabliert. Dieses beinhaltet neben einer neoadjuvanten Strahlentherapie die Durchführung einer perioperativen Chemotherapie, welche mittels regionaler Tiefenhyperthermie verstärkt wird. Verbunden mit der systematischen Durchführung einer retroperitonealen Kompartimentresektion stellt dieses Konzept wahrscheinlich die intensivste weltweit verfügbare Therapie retroperitonealer Weichgewebssarkome dar.

Bisher sind die einzelnen Therapiemodalitäten jede für sich aber nicht zusammenhängend als Konzept untersucht worden. Modelle zur perioperativen und onkologischen Risikoabschätzung entstanden unter den Bedingungen einer wesentlich weniger intensiven perioperativen Therapie. Es kann jedoch angenommen werden, dass sich der Einfluss und Zusammenhang einzelner Risikofaktoren für die Ausbildung eines Lokalrezidivs unter einer intensiven Therapie durchaus verschiebt. Primäres Ziel dieser Arbeit ist daher die Identifikation von Risikofaktoren für die Ausbildung eines Lokalrezidivs unter den Bedingungen eines multimodalen Therapiekonzeptes.

Weiteres Ziel dieser Arbeit ist die Beantwortung der folgenden Fragen:

- Was ist der Beitrag einzelner Therapiemaßnahmen im Rahmen des multimodalen Therapiekonzeptes?
- Führen neoadjuvante Therapien zu einer vermehrten perioperativen Morbidität oder Mortalität?
- Führen neoadjuvante Therapien zu einer verbesserten Resektabilität?
- Was sind Risikofaktoren hinsichtlich des lokalen progressionsfreien Intervalls?



### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Datensammlung und Aufbau der Datenbank

Um die verschiedenen Patientendaten gesammelt zu erfassen, wurde mithilfe der Software Microsoft Excel eine Datenbank erstellt. Die notwendigen Daten stammen aus dem digitalen Krankenhausinformationssystem und den Patientenakten des Archivs des Klinikums der Universität München sowie aus Datenbanken des Tumorregisters München.

##### 3.1.1. Erfasste Parameter

Neben Alter und Geschlecht wurden folgende Patientendaten pseudonymisiert erhoben und gruppiert:

1. Angewandte Therapieverfahren im Rahmen des multimodalen Behandlungskonzepts sowie Ort der Primäroperation
  - a. Resektion
    - i. Operationsdatum
    - ii. Resektionsverfahren (angelehnt an Bonvalot et al. [40])
      - Kompartmentresektion mit/ohne Entfernung des M. psoas
      - Tumorresektion ohne Entfernung angrenzender Organe
      - Debulking
  - b. Durchführung einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie
  - c. Durchführung einer (neo-)adjuvanten Radiotherapie
  - d. Durchführung einer regionalen Tiefenhyperthermie
2. Postoperative Morbidität
  - a. Art und Anzahl der Komplikationen
  - b. Clavien-Dindo-Klassifikation aufgetretener Komplikationen
3. Tumorbezogene Basisdaten
  - a. Tumorgröße
    - $\leq 10,0$  cm
    - 10,1 - 20,0 cm
    - $\geq 20,1$  cm
  - b. Histologischer Tumortyp
    - Gut differenzierte Liposarkome
    - Dedifferenzierte Liposarkome
    - Leiomyosarkome
    - Andere retroperitoneale Sarkome

- c. Grading entsprechend des Pathologiebefundes
- d. Resektionsstatus
4. Dauer des lokalen progressionsfreien Intervalls (LPFI)
5. Gesamtüberleben (gegebenenfalls Todeszeitpunkt)

Darüber hinaus wurden weitere, über die oben genannte Fragestellung hinausgehende Angaben erfasst, um zukünftig weitere Analysen zu ermöglichen. Eine entsprechende Auflistung aller Parameter findet sich im Anhang 1.

### **3.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Datenbank wurden alle Patienten mit einem primären retroperitonealen Weichteilsarkom eingeschlossen, die während ihrer Sarkomkrankung mindestens einmal am Klinikum der Universität München operiert wurden. Lokalrezidive wurden in der Datenbank zwar erfasst, die Analyse wurde jedoch ausschließlich für Primärtumoren durchgeführt.

Es bestanden keine Vorgaben bezüglich des Patientenalters und -geschlechts. Patienten, deren Krankheitsgeschichte durch Tod oder das Fehlen eines weiteren Rezidivs vor dem Jahr 2000 endete, wurden nicht in die Datenbank aufgenommen. Operationen, die vor diesem Zeitpunkt stattgefunden haben, führen somit grundsätzlich nicht zum Ausschluss, sofern der Patient danach ein weiteres Rezidiv erlitten hat.

Das Sarkom muss seinen Ursprung im Retroperitoneum haben. Rezidive können jedoch auch andere Lokalisationen betreffen. Sarkome, die erst im Rezidiv das Retroperitoneum befallen haben und ursprünglich einer anderen Lokalisation zuzuordnen waren, wurden nicht in die Datenbank eingeschlossen.

In Anlehnung an das Vorgehen der Transatlantic Australasian RPS Working Group wurden die folgenden Tumorentitäten nicht in die Analyse aufgenommen [3]:

- Desmoidtumoren
- Lipome und Angiomyolipome
- GIST
- Viszerale Sarkome, zum Beispiel des Darmes oder des Mesenteriums
- Leiomyosarkome des Uterus

- Sarkome der Prostata
- Paratestikuläre Sarkome und solche des Samenstrangs
- Ewing-Sarkome
- Alveoläre und embryonale Rhabdomyosarkome
- Primitive periphere neuroektodermale Tumoren
- Sarkome, die aus Teratomen hervorgehen
- Karzinosarkome
- Sarkomatoide Karzinome
- Klarzellsarkome
- Sarkome, die durch Strahlung induziert wurden
- Paragangliome
- Maligne Phäochromozytome

### 3.3. Statistische Auswertung

Die Datenauswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS. Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt. Das beobachtete lokalrezidivfreie Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Einzelne Risikofaktoren wurden in univariaten Analysen mit dem Log-rank Test getestet. Mithilfe von *Cox proportional hazard* Modellen wurden unabhängige Variablen im Hinblick auf das lokalprogressionsfreie Intervall und das Gesamtüberleben untersucht. Die Hazard ratio (HR) mit einem 95% Konfidenzintervall (95% CI) wurde als ein Maß zum Vergleich von Überlebenszeiten genutzt. Die einbezogenen Variablen wurden mittels schrittweiser vorwärtsgerichteter Selektion (*stepwise forward selection*) ermittelt. Zur näheren Untersuchung der perioperativen Therapien wurden *Cox proportional hazard* Modelle entwickelt, welche die Strahlentherapie und die Hyperthermie jeweils selektiv einschlossen. Der Zusammenhang neoadjuvanter Therapiemaßnahmen mit den Parametern Morbidität, Mortalität und radikale Resektion (Häufigkeiten dichotomer Parameter) wurde mittels Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz getestet. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  wurde für alle Analysen bei  $p = 0,05$  festgelegt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenbezogene Basisdaten

In die Untersuchungen wurden insgesamt 132 Patienten eingeschlossen, die sich im Zeitraum von 1992 bis einschließlich 2016 mindestens einmal einer Operation als Teil der Behandlung eines retroperitonealen Weichteilsarkoms unterzogen, sofern nicht die oben genannten Ausschlusskriterien eine Mitbetrachtung ausschlossen. Das mediane Patientenalter bei Erstdiagnose betrug hierbei 57 Jahre ( $M=55,7$ ;  $SD: 12,8$ ). Hierbei war der jüngste Patient 25 Jahre, der Älteste 80 Jahre alt.

Abb. 3 und 4 zeigen die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation bzw. die Geschlechterverteilung der Patienten.

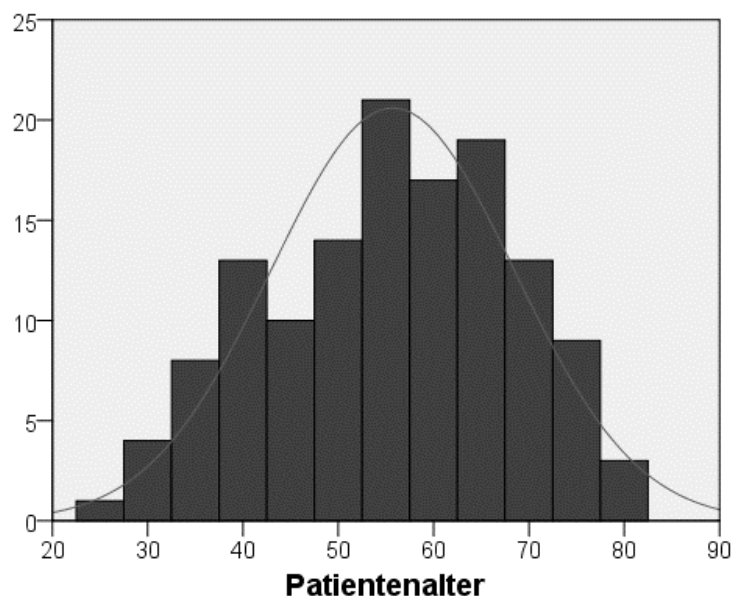


Abb. 3: Altersverteilung des Patientenkollektivs

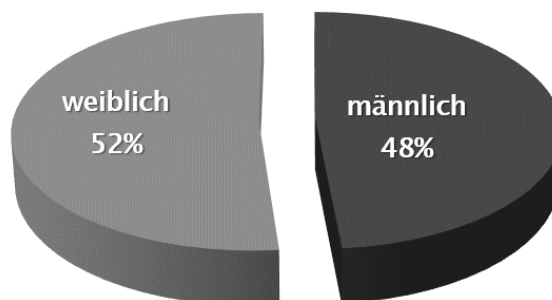
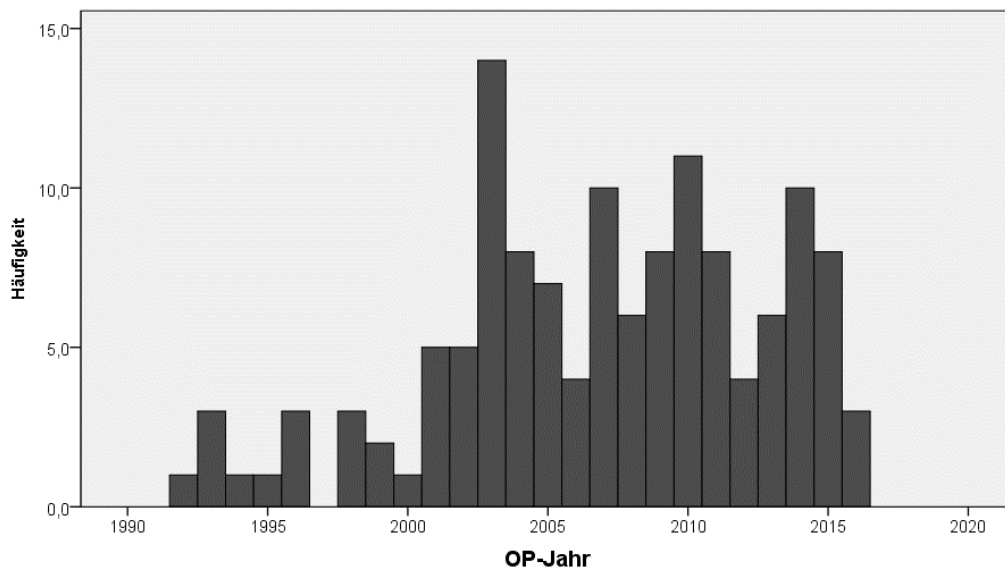


Abb. 4: Prozentuale Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs ( $n_w=68$ ,  $n_m=64$ )



*Abb. 5: Anzahl der durchgeführten Operationen pro Jahr*

Die Primäroperationen fanden zwischen 1992 und 2016 statt (9,5% zwischen 1992 und 2002; 35,1% zwischen 2003 und 2008; 55,4% zwischen 2010 und 2016, vgl. Abb. 5). Von diesen Primäroperationen wurden 56,1 % am Klinikum der Universität München durchgeführt, die übrigen 43,9% an externen Kliniken.

## 4.2. Tumorbezogene Basisdaten

### 4.2.1. Tumorgröße

Zu 94 Patienten konnte die Tumorgröße ermittelt werden. Es erfolgte eine Einteilung in drei unterschiedliche Gruppen:

- Gruppe A: Tumorgröße von  $\leq 10,0$  cm
- Gruppe B: Tumorgröße von 10,1 bis 20,0 cm
- Gruppe C: Tumorgröße von  $\geq 20,1$  cm

Der Großteil der Fälle zeigte eine Tumorgröße von 10,1 cm oder mehr, so dass die meisten Patienten Gruppe B zuzuordnen waren. Lediglich 14,4% hatten einen kleineren Primärtumor. Abbildung 6 zeigt die Verteilung der Tumorgröße dar.

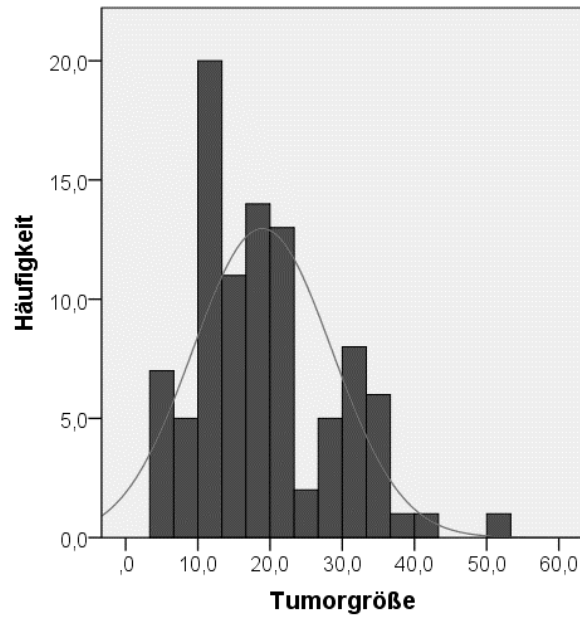


Abb. 6: Prozentuale Verteilung der Tumorgroße (in cm)

#### 4.2.2. Histologische Tumortypen

Von den erfassten und histologisch klassifizierten Tumoren erwiesen sich 40% als dedifferenzierte, ein weiteres Fünftel als hochdifferenzierte Liposarkome. Die restlichen 40% beinhalten nicht genauer definierte Liposarkome, Leiomyosarkome, undifferenzierte pleomorphe Sarkome und sonstige Entitäten (s. Abb. 7).

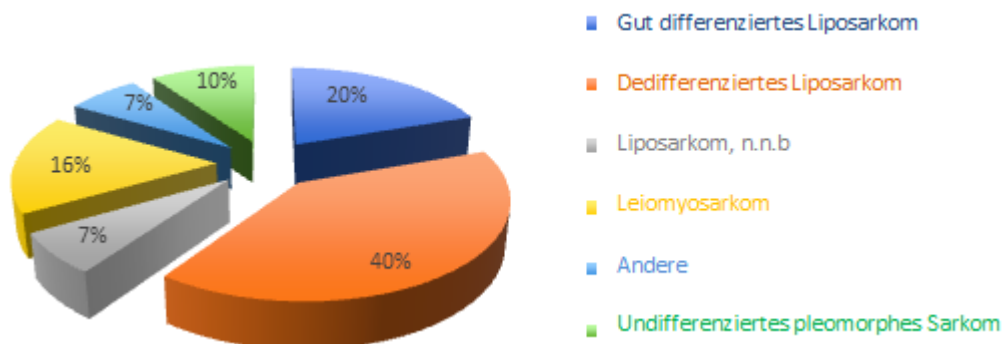


Abb. 7: Prozentuale Verteilung der histologischen Typen vorliegender Weichteilsarkome

### 4.2.3. Grading

Histologisch wurden 74,8% als G2- oder G3-Tumoren klassifiziert, 25,2% zeigten einen G1-Status (M=2,16; SE=0,80; SF=0,74, vgl. Abb. 8).

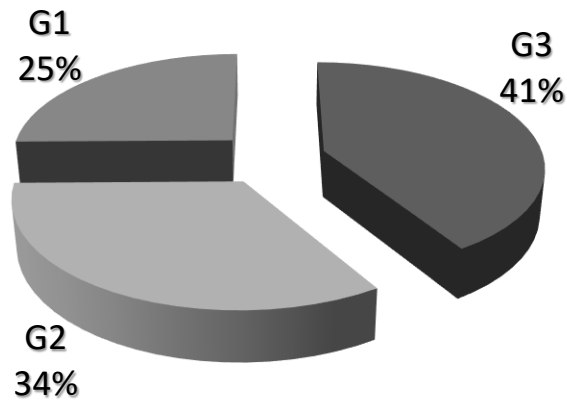


Abb. 8: Prozentuale Verteilung des Gradings ( $n_{ges}=132$ ;  $n_{G1}=30$ ,  $n_{G2}=40$ ,  $n_{G3}=49$ ,  $n_{Gx}=13$ )

### 4.2.4. Resektionsstatus

Zum Resektionsstatus ergaben sich Daten zu 115 Patienten (Überblick s. Abb. 9). Mit  $n=54$  hatte der Großteil hiervon einen R0-Status (40,9% aller Patienten). Bei 43 Patienten wurde in der Pathologie ein R1-Status bestimmt, bei 18 Patienten ein R2-Status (32,6% bzw. 13,6%).

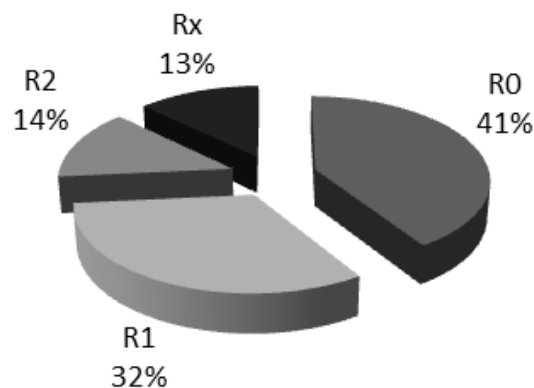


Abb. 9: Prozentuale Verteilung des erfassten Resektionsstatus

## 4.3. Angewandte Therapieverfahren

Alle 132 Patienten wurden einer chirurgischen Resektion unterzogen. Im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts erhielten einige zudem eine Strahlen- und/oder Chemotherapie mit gegebenenfalls zusätzlicher RHT (s. Abb.10).

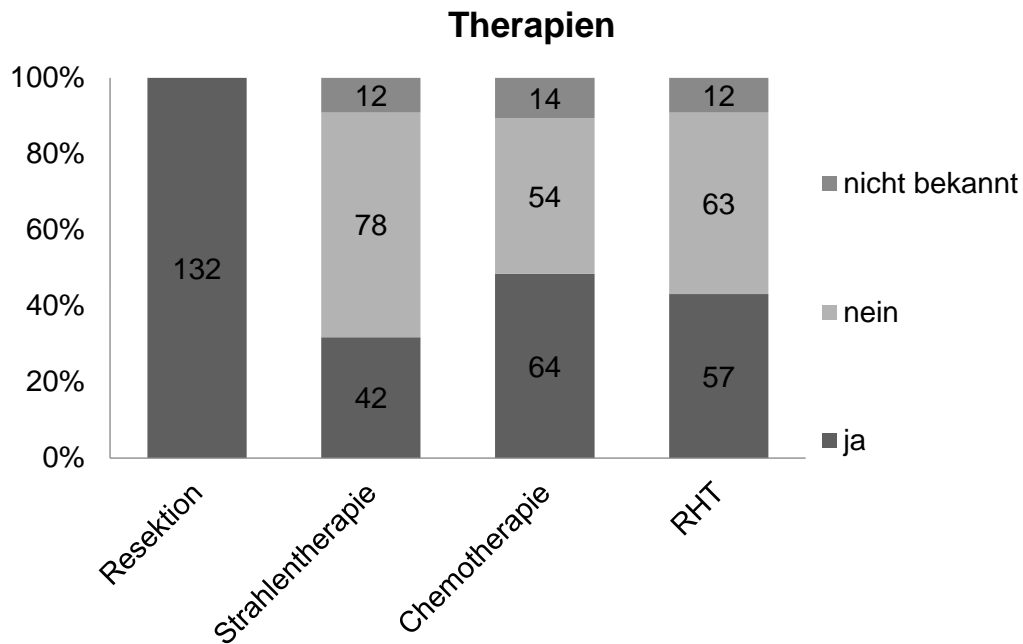


Abb. 10: Übersicht über den Einsatz unterschiedlicher Therapiemethoden der 132 resezierten Patienten

#### 4.3.1. Resektion

Über die Hälfte der Patienten erhielt eine Tumorresektion mit Entfernung der angrenzenden Organe (n=71, 53,8%). Die Verteilung der übrigen Patienten lag wie folgt:

- Kompartmentresektion ohne Psoasresektion: n=14, 10,6%
- Kompartmentresektion einschl. M. psoas: n=12, 9,1%
- Tumorresektion ohne Entfernung angrenzender Organe: n=31, 23,5%
- Debulking: n=4, 3,0%

Bei 91 Patienten lag eine Dokumentation hinsichtlich einer intraoperativen Tumorperforation vor. Diese wurde für 17 der Patienten bestätigt (18,7% bzw. 12,9% des Gesamtkollektivs). In der Mehrheit der Fälle konnte der Tumor in toto entfernt werden.

#### 4.3.2. Chemotherapie

Im untersuchten Kollektiv erhielten 64 Patienten (48,5%) zusätzlich zur chirurgischen Therapie eine Chemotherapie (mit oder ohne RHT), 54 Patienten erhielten keine Chemotherapie (40,9%). Zu 14 Patienten ergab die Datenlage diesbezüglich keine Informationen (10,6%).



Die Systemtherapie wurde bei 29 Patienten präoperativ begonnen im Sinne eines neoadjuvanten Konzeptes, bei 14 Patienten wurde diese postoperativ fortgeführt. 36 Patienten erhielten eine ausschließlich postoperative Chemotherapie.

### 4.3.3. Radiotherapie

Daten zu einer durchgeführten Radiotherapie lagen in 120 Fällen vor. Demnach wurden 42 Patienten neoadjuvant oder adjuvant radiotherapiert, 78 nicht (31,8% bzw. 59,1% vom Gesamtkollektiv). Die neoadjuvante Radiotherapie wurde in 17 Fällen appliziert (14,2% aller Radiotherapierten). Eine neoadjuvant applizierte Strahlentherapie war mit einer verbesserten Resektabilität assoziiert: 84% der Patienten ohne und 94% der Patienten mit präoperativer Strahlentherapie konnten R0- bzw. R1-reseziert werden (s. Tab. 6). Dieser Effekt blieb jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p=0,28$ ).

		Neoadjuvante Strahlentherapie		Gesamt	
		keine	durchgeführt		
Radikale Resektion	R2	Anzahl	15	1	16
		%	93,8%	6,3%	100,0%
	R0/R1	Anzahl	79	16	95
		%	83,2%	16,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	94	17	111	
	%	84,7%	15,3%	100,0%	

*Tab. 5: Resektionsstatus in Abhängigkeit der Durchführung einer neoadjuvanten Radiotherapie*

#### 4.3.4. RHT

Auch zur Durchführung einer RHT fanden sich Daten zu 120 Patienten. Bei 57 Patienten wurde eine RHT in Kombination mit einer Chemotherapie (neoadjuvant, adjuvant oder perioperativ) verabreicht, bei 63 Patienten nicht (47,5% bzw. 52,5% der 120 Patienten; 43,2% bzw. 47,7% vom Gesamtkollektiv). Zwei Patienten hatten die RHT ausschließlich in Kombination mit einer Strahlentherapie erhalten. Der Resektionsstatus war für 110 Patienten dokumentiert, für die auch gleichzeitig Angaben zur Durchführung der Kombination von neoadjuvanter Chemotherapie und RHT vorlagen. Nach Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie in Kombination mit einer RHT wurden mehr Patienten radikal (= R0/R1) reseziert, wenngleich sich für diese Beobachtung keine Signifikanz ergab: Patienten ohne dieses Therapieregime konnten in 84% der Fälle R0- bzw. R1-reseziert werden, Patienten mit RHT in 93% der Fälle (s. Tab. 7).

			neoadjuvante Chemotherapie +	
			RHT	
			keine	durchgeführt
Radikale Resektion	R2	Anzahl	13	2
		%	15,9%	7,1%
	R0/R1	Anzahl	69	26
		%	84,1%	92,9%
Gesamt	Anzahl	82	28	
	%	100,0%	100,0%	

Tab. 6: Resektionsstatus in Abhängigkeit von der Durchführung einer RHT

## 4.4. Lokal progressionsfreies Intervall (LPFI)

### 4.4.1. Histologischer Tumortyp und LPFI

Zur verbesserten Vergleichbarkeit des lokal progressionsfreien Intervalls wurden die histologischen Subtypen wie folgt gruppiert:

- Gut differenzierte Liposarkome
- Dedifferenzierte Liposarkome
- Leiomyosarkome
- Andere retroperitoneale Sarkome

Bereits nach einer kurzen Beobachtungszeit von bis zu zwei Jahren zeigte sich eine deutliche Divergenz der einzelnen Kurven, welche in Abbildung 11 dargestellt sind: So wurde nach 20 Monaten bei circa 10% der Patienten mit gut differenziertem Liposarkom ein lokaler Progress festgestellt, in der Leiomyosarkomgruppe hingegen bereits bei fast 30% der Patienten. Eine deutlich höhere Rate lokalprogredienter Befunde fand sich erwartungsgemäß bei Patienten mit dedifferenziertem Liposarkom (>40%). Insgesamt hatte der histologische Tumortyp im Studienkollektiv signifikant Einfluss auf das LPFI ( $p=0,011$ ).

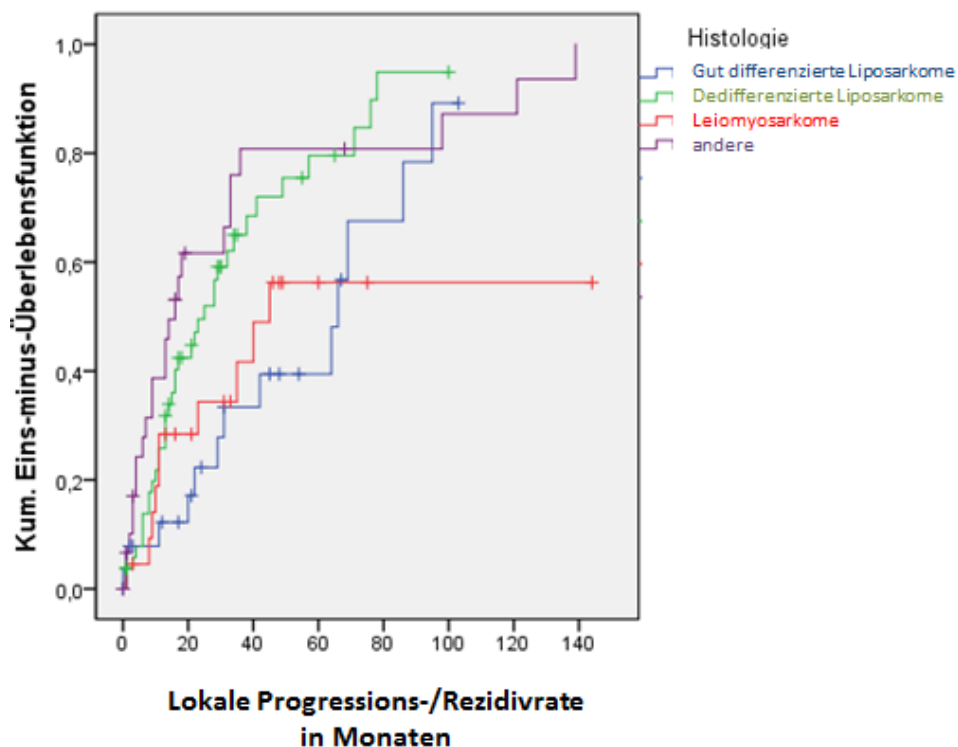


Abb. 11: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp

#### 4.4.2. Tumorgroße und LPFI

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorgroße und LPFI ließ sich nicht erheben ( $p=0,198$ ). Zwar wurde in den ersten Jahren nach der operativen Therapie ab einer Tumorgroße von 20,1 cm früher ein lokaler Progress diagnostiziert als bei Tumoren von 20 cm Größe oder weniger, im späteren Verlauf relativierte sich dies jedoch (vgl. Abb. 12).

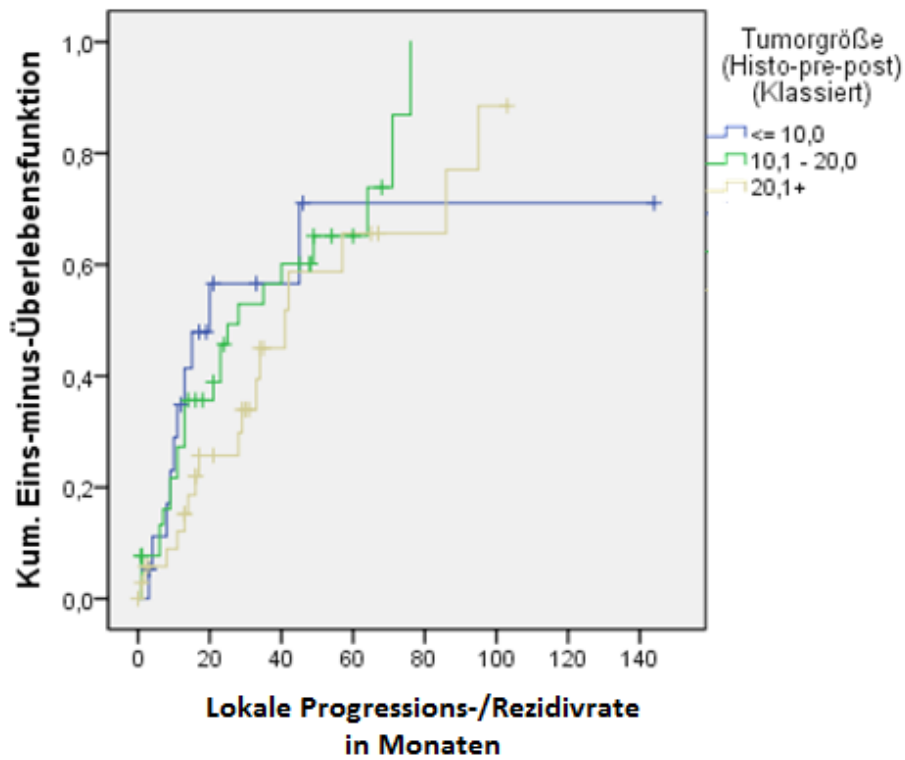


Abb. 12: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Tumorgroße

#### 4.4.3. Grading und LPFI

Aufgrund des gleichen therapeutischen Vorgehens für G2- und G3-Tumore wurden diese, analog zum Staging Manual des AJCC, in einer Gruppe als High Grade Tumoren zusammengefasst [124]. Im Vergleich mit G1-Tumoren (Low Grade Tumoren) zeigte sich hier eine signifikant schlechtere Lokalrezidivrate ( $p=0,036$ ). So war nach einem Beobachtungszeitraum von 20 Monaten in der G1-Gruppe bei weniger als 20% der betroffenen Patienten ein lokaler Progress diagnostiziert worden; von den Patienten mit High Grade Tumor waren bereits über 40% von einem Lokalprogress betroffen (s. Abb. 13).

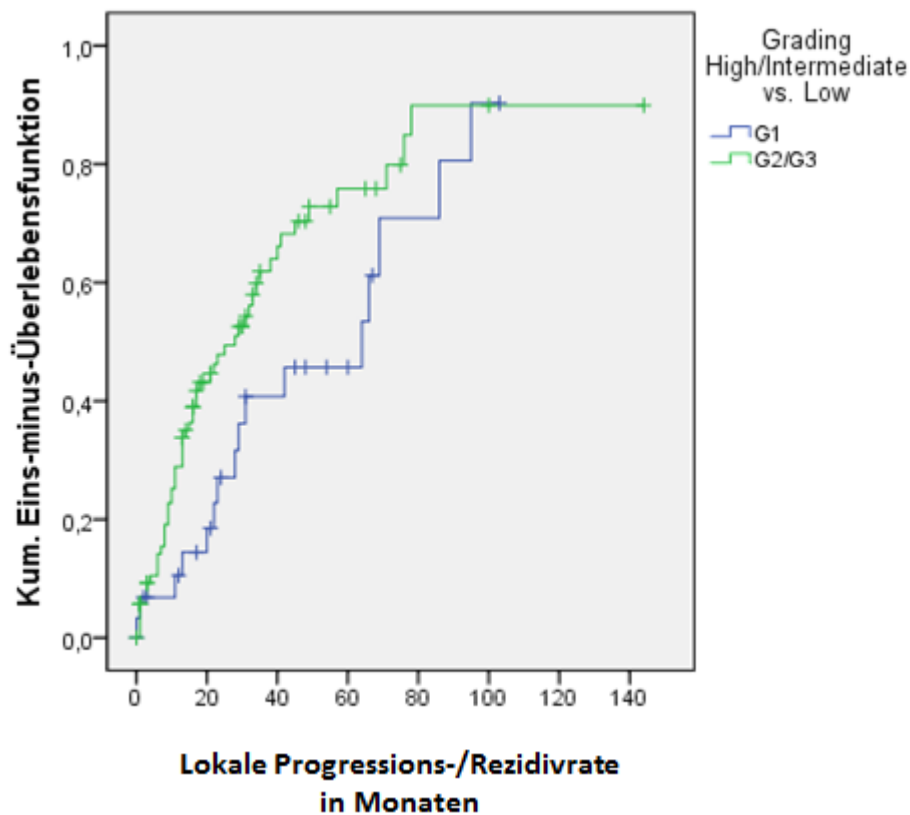


Abb. 13: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom Grading (G1 vs. G2+G3)

#### 4.4.4. Ort der Primäroperation und LPFI

Patienten, die am Sarkomzentrum der LMU operiert wurden, zeigten im Vergleich zu Patienten, die nicht am Zentrum operiert worden waren, ein signifikant längeres LPFI ( $p=0,004$ ; vgl. Abb. 14).

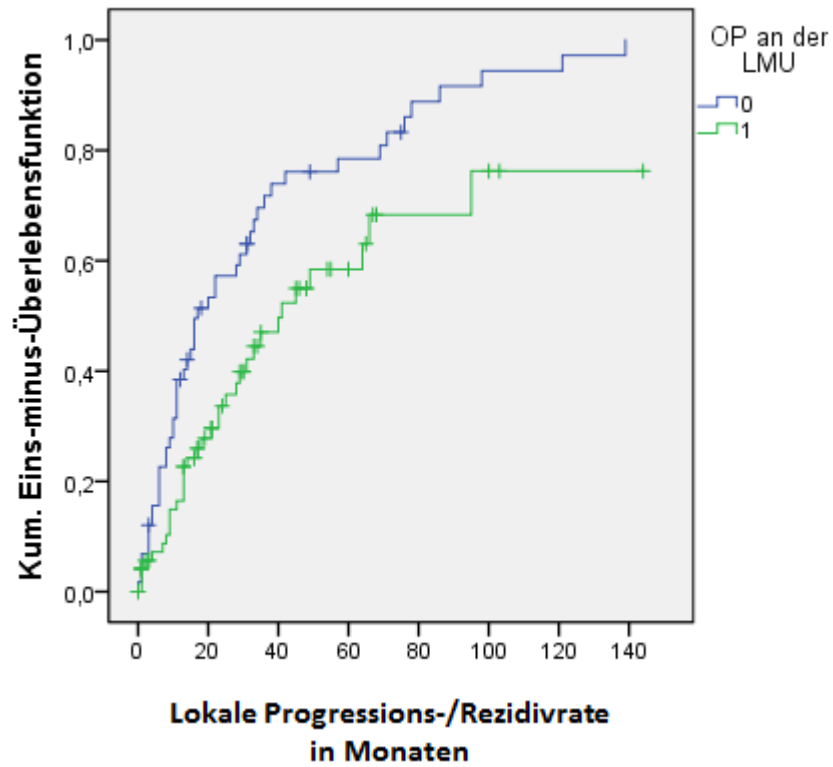


Abb. 14: Lokalrezidivrate von an der LMU im Vergleich zu extern operierten Patienten

#### 4.4.5. Operationsverfahren und LPFI

Auch die Wahl des Operationsverfahrens erwies sich als stark signifikant für die Dauer des LPFI ( $p=0,001$ ): Alle Patienten, bei denen ein Debulking vorgenommen wurde, waren bereits ein Jahr später lokal progredient. Bei Patienten mit einer stattgehabten Kompartimentresektion oder einer Tumorresektion mit/ohne Resektion angrenzender Organe zeigte sich jeweils ein längeres Intervall bis zur Diagnose eines lokalen Progresses (s. Abb. 15).

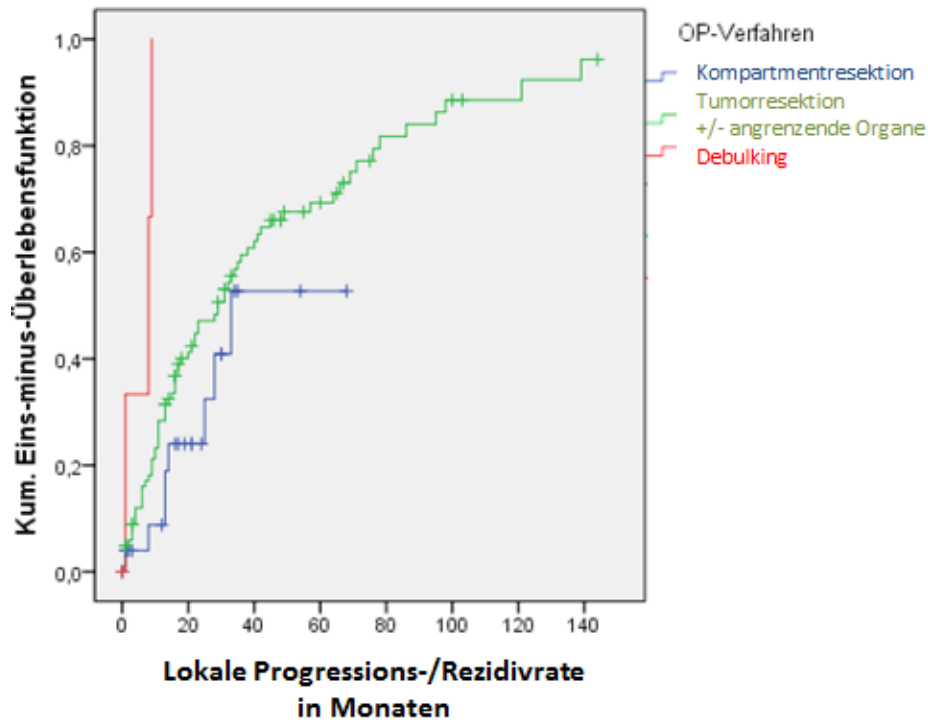


Abb. 15: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom Operationsverfahren

#### 4.4.6. Resektionsstatus und LPFI

Ein stark signifikanter Zusammenhang zwischen Resektionsstatus und Dauer des LPFI konnte statistisch belegt werden ( $p < 0,001$ ). Erwartungsgemäß trat ein lokaler Progress bei Patienten mit R2-Status früher auf als bei Patienten mit R1- bzw. R0-Status, wie der Kurvenverlauf in Abbildung 16 zeigt.

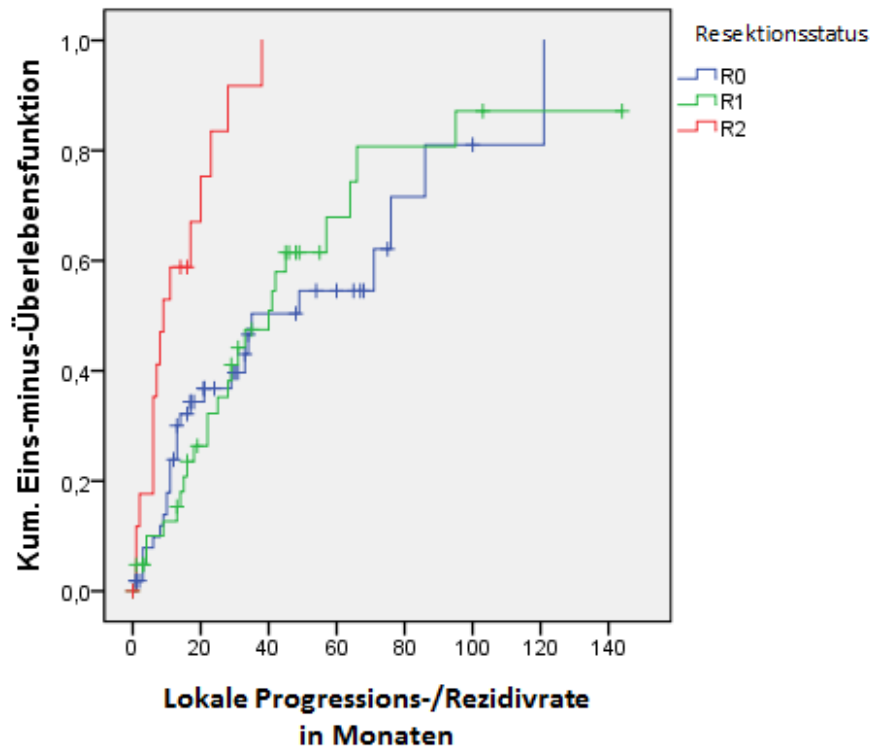


Abb. 16: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom Resektionsstatus



#### 4.4.7. Tumorperforation und LPFI

Ob der Tumor intraoperativ iatrogen perforiert wurde bzw. ob die Tumorkapsel bereits bei Eröffnung des Situs durchbrochen vorgefunden wurde, hatte keinen Einfluss auf die Dauer des LPFI (s. Abb. 17). Die im langfristigen Verlauf dargestellte deutliche Divergenz der Graphen ließ sich statistisch nicht reproduzieren ( $p=0,166$ ).

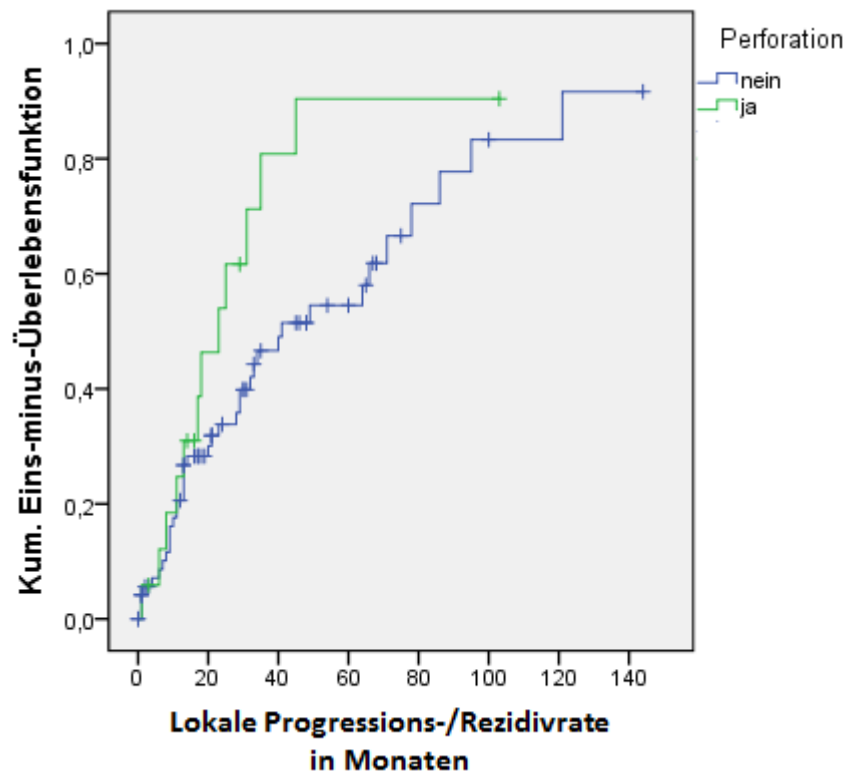


Abb. 17: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom Auftreten einer Tumorperforation

#### 4.4.8. Weitere Therapieverfahren und LPFI

42 Patienten erhielten im Rahmen des multimodalen Therapiekonzepts eine neoadjuvante oder adjuvante Strahlentherapie. Diese wirkte sich signifikant positiv auf den weiteren Verlauf aus: Nach 20 Monaten war die Rate der Lokalprogression nach Strahlentherapie nahezu halb so hoch wie ohne Radiatio ( $p=0,008$ ). Der Verlauf der Patienten in Abhängigkeit von einer durchgeführten Strahlentherapie ist in Abbildung 18 dargestellt.

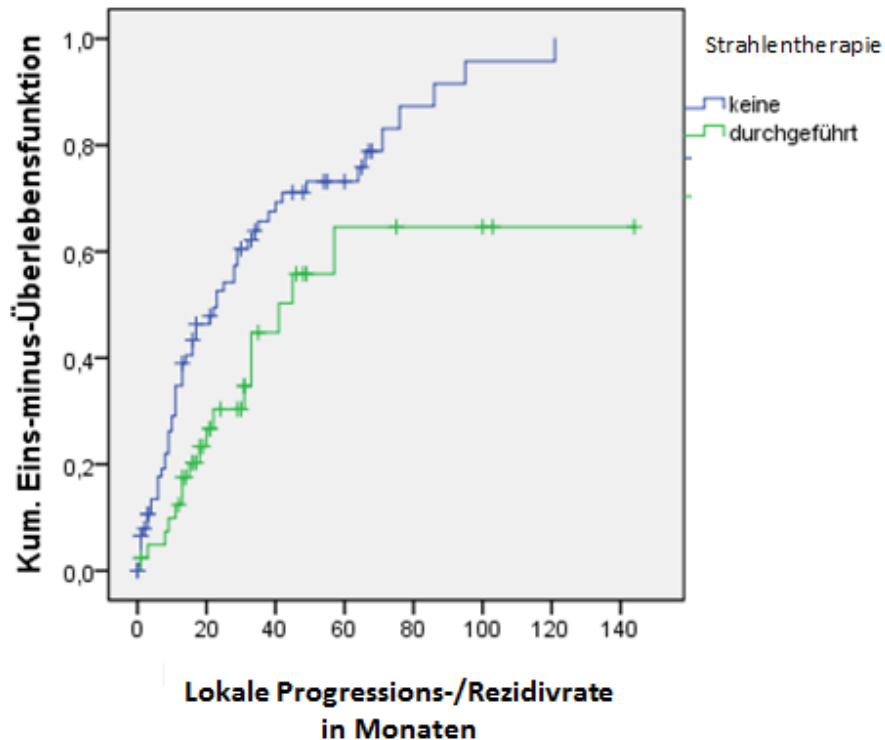


Abb. 18: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Durchführung einer Strahlentherapie

Auch von der Durchführung einer RHT in Kombination mit einer Chemotherapie und ggf. Radiotherapie (in zwei Fällen in alleiniger Kombination mit Strahlentherapie) konnten Patienten im Hinblick auf die Dauer des progressionsfreien Verlaufes profitieren (s. Abb. 19). Nach 20 Monaten war bei weniger als 30% der RHT-Patienten ein Lokalprogress diagnostiziert worden, bei den Patienten ohne RHT (mit oder ohne Chemotherapie) bereits bei knapp 50%. Dieser Unterschied zeigte sich in der Statistik als stark signifikant ( $p=0,001$ ). Eine stattgehabte Chemotherapie (zu beliebigem Zeitpunkt; mit oder ohne RHT) hingegen zeigte bezüglich des LPFI keinen signifikanten Einfluss, wie der Kurvenverlauf in Abbildung 20 zeigt ( $p=0,127$ ).

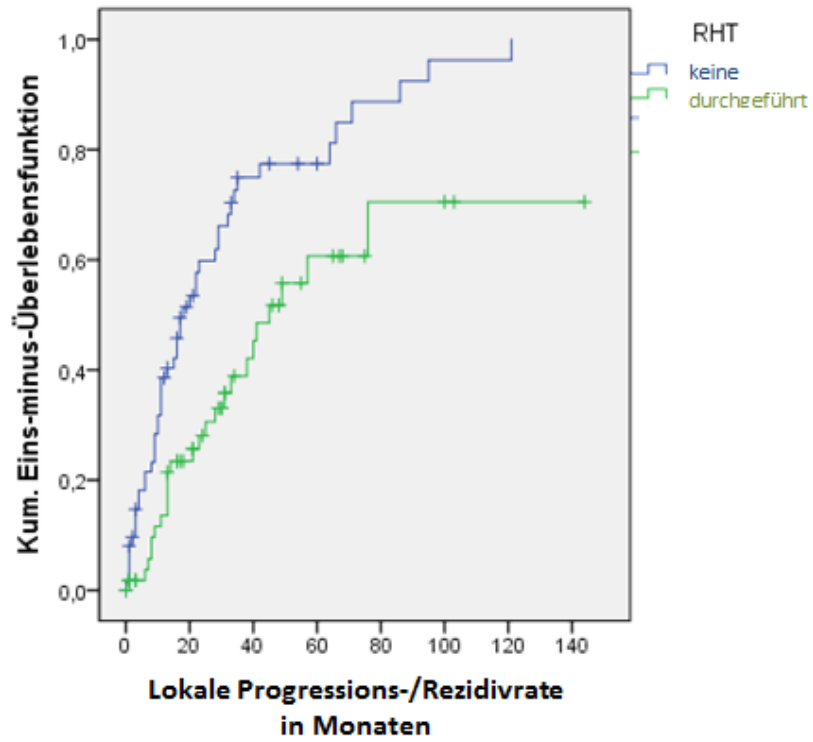


Abb. 19: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Durchführung regionaler Tiefenhyperthermie

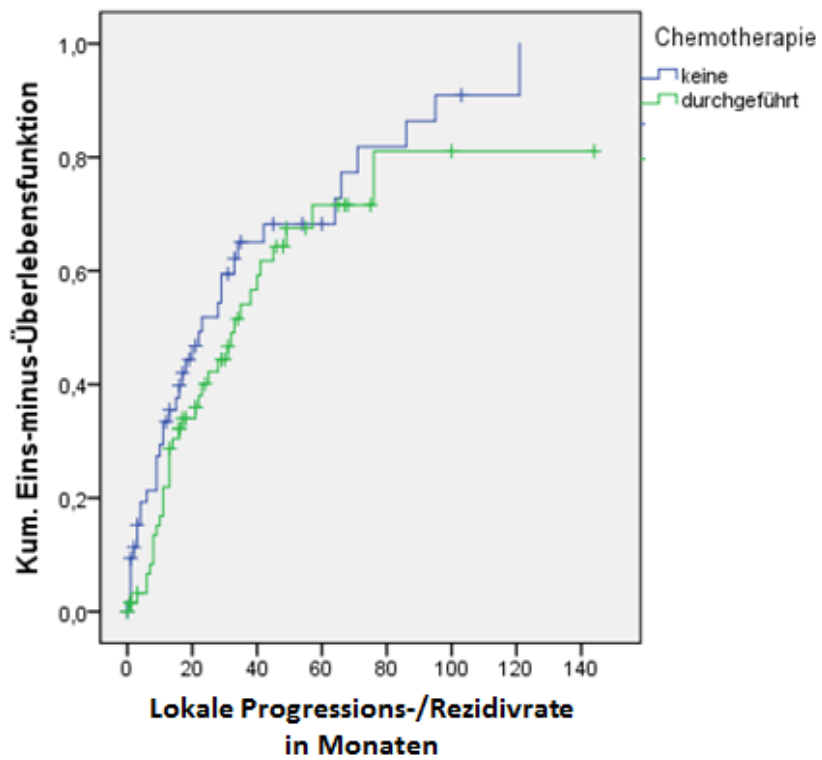


Abb. 20: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie

#### 4.4.9. Multivariate Analysen – LPFI

In die multivariate Analyse (s. Tab. 7) flossen nach *stepwise forward selection* folgende Faktoren ein:

- Grading (High/intermediate vs. low)
- Resektionsstatus (R0/R1 vs. R2)
- RHT

Beim Vergleich dieser Faktoren ergab sich für Patienten aus der Gruppe mit High Grade und intermediate Grade-Tumoren ein über vierfach erhöhtes Risiko für einen lokalen Progress im weiteren Verlauf. Patienten, bei welchen eine radikale Resektion bis R0 bzw. R1 erreicht werden konnte, zeigten etwa ein Viertel so großes Risiko für lokalen Progress wie ihre Vergleichspatienten mit R2-Status. Ähnlich stellte sich das Lokalprogressions-Risiko für Patienten nach Kombination einer Chemo- bzw. Strahlentherapie mit RHT dar, welches gegenüber Patienten ohne stattgehabte RHT (Patienten mit und ohne System- bzw. Strahlentherapie) um mehr als 70% verringert war.

	HR	P	95% CI	
Grading High/ Intermediate vs. Low	4,367	< 0,001	2,071	9,209
Radikale Resektion (R0/R1 vs. R2)	0,265	< 0,001	0,134	0,524
RHT	0,285	< 0,001	0,160	0,508

Tab. 7: Multivariate Analysen zur Wahrscheinlichkeit einer Lokalprogression (Grading, R-Status, RHT-Durchführung)

Wurde zusätzlich noch der Faktor Strahlentherapie in der multivariaten Analyse berücksichtigt, ergab sich für die RHT hingegen eine Risikoreduktion um knapp 50% (vgl. Tabelle 8).

	HR	P	95% CI	
Grading High/ Intermediate vs. Low	3,998	0,001	1,705	9,373
Radikale Resektion (R0/R1 vs. R2)	0,186	< 0,001	0,074	0,467
RHT	0,526	0,074	0,260	1,065
Strahlentherapie	0,475	0,071	0,212	1,066

Tab. 8: Multivariate Analysen zur Wahrscheinlichkeit einer Lokalprogression (Grading, R-Status, RHT- und Strahlentherapie Durchführung)

#### 4.5. Multivariate Analysen – Gesamtüberleben

Auch hier wurden die Faktoren „Grading“, „Radikale Resektion“, „RHT“ und „Strahlentherapie“ in die multivariate Analyse eingeschlossen. High-Grade bzw. intermediate-Grade Tumoren führten gegenüber Low-Grade Tumoren zu einem sechsfach erhöhten Risiko, im weiteren Beobachtungsverlauf zu versterben. Dieses Ergebnis erwies sich mit einem p-Wert von 0,004 als signifikant. Wie erwartet hatten auch Patienten mit einer unvollständigen Resektion (im Sinne R2) eine signifikant schlechtere Prognose (p=0,003). Für die RHT und die Strahlentherapie ergab sich hingegen kein nachweisbarer Einfluss auf das Gesamtüberleben (vgl. Tabelle 9).

	HR	P	95% CI	
Grading High/ Intermediate vs. Low	6,117	0,004	1,802	20,762
Radikale Resektion (R0/R1 vs. R2)	0,293	0,003	0,129	0,665
RHT	0,643	0,233	0,311	1,329
Strahlentherapie	1,489	0,327	0,672	3,301

Tab. 9: Multivariate Analysen zum Gesamtüberleben (Grading, R-Status, RHT- und Strahlentherapie Durchführung)

## 4.6. Morbidität und Mortalität

Daten zur perioperativen Morbidität lagen für 93 Patientenfälle vor. In 58 Fällen (43,9% des Gesamtkollektivs) trat eine postoperative Komplikation (jeglicher Natur) auf, 35 Fälle verliefen im Anschluss an die Operation komplikationslos (26,5% des Gesamtkollektivs). In 31 Fällen war die Komplikation chirurgischer Natur (53% aller Komplikationen). Tabelle 10 zeigt die Klassifikation der Morbidität nach Clavien-Dindo [125].

Klassifikation	n	%
0	35	26,5
I	18	13,6
II	17	12,9
III (nicht spez.)	1	0,8
IIIa	4	3,0
IIIb	12	9,1
IVa	2	1,5
IVb	1	0,8
V	3	2,3

Tab. 10: Häufigkeiten der Komplikationen aufgeteilt nach Clavien-Dindo [125]

### 4.6.1. Einfluss der neoadjuvanten Strahlentherapie auf Morbidität und Mortalität

Für insgesamt 91 Patienten lagen Daten zur Durchführung einer neoadjuvanten Strahlentherapie und zu perioperativen Komplikationen vor. Bei diesen 91 Patienten traten in 57 Fällen Komplikationen auf, für 34 Patienten war keine Komplikation dokumentiert. Von den Patienten mit Komplikationen hatten 15 eine neoadjuvante Strahlentherapie durchlaufen. Damit erlitten 93,8% der Patienten mit neoadjuvanter Strahlentherapie eine nicht näher bezeichnete Komplikation. Eine Übersicht der Ergebnisse findet sich in Tabelle 11. Separat dargestellt sind auch die chirurgischen Komplikationen, die schweren Komplikationen (Clavien-Dindo III-V) und die tödlichen Komplikationen.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen präoperativer Strahlentherapie und Morbidität ergab sich bei Betrachtung der Gesamtmorbidität ( $p=0,005$ ). Bei Eingrenzung auf die chirurgische Morbidität ließ sich dieser Effekt nicht reproduzieren ( $p=0,425$ ). Auch zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer durchgeführten Strahlentherapie und

einer Komplikation, die gemäß Clavien-Dindo als III oder höher eingestuft wurde ( $p=0,642$ ). Auf die Mortalität hatte die Radiotherapie ebenso wenig Einfluss ( $p=0,335$ ).

	Neoadjuvante Strahlentherapie			p
		durchgeführt	nicht durchgeführt	
Morbidity gesamt	ja	15 (93,8%)	42 (56,0%)	0,005
	nein	1 (6,3%)	33 (44,0%)	
Morbidity chirurgisch	ja	7 (41,2%)	23 (31,1%)	0,425
	nein	10 (58,8%)	51 (68,9%)	
Clavien- Dindo III-V	ja	5 (29,4%)	18 (24,0%)	0,642
	nein	12 (70,6%)	57 (76,0%)	
Mortalität	ja	1 (5,9%)	2 (1,9%)	0,335
	nein	16 (94,1%)	101 (98,1%)	

Tab. 11: Einfluss der neoadjuvanten Strahlentherapie auf Mortalität und Morbidity

#### 4.6.2. Einfluss der RHT auf Morbidity und Mortalität

28 Patienten erhielten präoperativ eine Chemotherapie in Kombination mit RHT. Dabei zeigten sich im Vergleich zu den übrigen Patienten weder in der Gesamt- noch in der chirurgischen Morbidity Unterschiede ( $p=0,196$  bzw.  $p=0,710$ ). Ebenso bestand kein signifikanter Einfluss auf die Häufigkeit schwerer chirurgischer Komplikationen (Clavien-Dindo III-V) sowie die Mortalität ( $p=0,295$  bzw.  $p=0,685$ ).

	Neoadjuvante Chemotherapie in Kombination mit RHT			p
		durchgeführt	nicht durchgeführt	
Morbidity gesamt	ja	20 (71,4%)	36 (57,1%)	0,196
	nein	8 (28,6%)	27 (42,9%)	
Morbidity chirurgisch	ja	10 (35,7%)	20 (31,7%)	0,710
	nein	18 (64,3%)	43 (68,3%)	
Clavien- Dindo III-V	ja	9 (32,1%)	14 (21,9%)	0,295
	nein	19 (67,9%)	50 (78,1%)	
Mortalität	ja	1 (3,6%)	2 (2,2%)	0,685
	nein	27 (96,4%)	89 (97,8%)	

Tab. 12: Einfluss der RHT auf Mortalität und Morbidity

## **5. Diskussion**

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden erstmalig detaillierte chirurgische Daten einer größeren Kohorte multimodal behandelter Patienten mit retroperitonealen Weichgewebssarkomen analysiert. Dabei zeigte sich eine geringere Lokalrezidivrate der multimodal vorbehandelten Patienten bei gleichzeitig leicht erhöhter Morbidität der neoadjuvant bestrahlten Patienten. Bekannte Risikofaktoren wie das Grading oder der Resektionsstatus konnten bestätigt werden.

### **5.1. Faktoren mit negativem Einfluss auf das LPFI**

Die ungünstige Prognose retroperitonealer Weichgewebssarkome gründet insbesondere auf ihrer hohen Lokalrezidivrate [31-35]. Im Folgenden sollen die in dieser Studie untersuchten Risikofaktoren für die Entstehung eines Lokalrezidivs erläutert werden.

#### **5.1.1. Einfluss der Tumorentität**

Im Einklang mit den publizierten Daten lag bei der Mehrheit der Patienten ein Liposarkom vor, die nächsthäufige Entität war das Leiomyosarkom (ca. 67% respektive 16%) [106, 126, 127]. Nahezu zwei Drittel aller Liposarkome erwiesen sich – unter anderem analog zur histologischen Verteilung in einer Studie der French Sarcoma Group – als dedifferenziert [128]. Unterschiedliche Autoren konnten den histologischen Tumortyp bereits als prädiktiven Faktor für das LPFI identifizieren [42, 47]. So zeigten bereits Lewis et al. ein beim Liposarkom 2,6-fach erhöhtes Lokalprogressions-Risiko gegenüber anderen retroperitonealen Sarkomen [33]. In einer Studie der French Sarcoma Group zeigten die dedifferenzierten Liposarkome im Vergleich zu gut differenzierten Liposarkomen einen ungünstigeren Verlauf sowohl hinsichtlich LP als auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens [128]. Erwartungsgemäß zeigte sich in unserer Studie ein signifikanter Einfluss der Tumorentität auf das LPFI. Patienten mit dedifferenzierten Liposarkomen entwickelten früher einen lokalen Progress als Patienten mit gut differenzierten Liposarkomen oder Leiomyosarkomen.

#### **5.1.2. Einfluss der Tumorgroße**

Im vorliegenden Patientenkollektiv fand sich in fast 85% ein Primärtumor mit einer Größe von mehr als 10 cm. Die prognostische Bedeutung der Tumorgroße wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Arbeitsgruppen um Stoeckle, Abbott, Toulmonde oder Mäkelä konnten keinen signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidivrate respektive das Gesamtüberleben nachweisen [50, 128-130]. Stojadinovic et al. definierten die Tumorgroße zwar als



prädiktiven Faktor hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens, schlossen in ihre Studie aber Weichgewebssarkome unterschiedlicher Lokalisationen ein, sodass eine direkte Vergleichbarkeit zu der hier vorliegenden Arbeit erschwert wird [131].

In der hier vorliegenden Arbeit ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorgröße und dem LPFI erheben. Für die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen können unterschiedliche Erklärungsmodelle diskutiert werden: Zum einen gestaltet sich die vollständige Resektion bei größerer Tumormasse schwieriger als bei einem kleinen Tumor. Da der R-Status selbst ein wichtiger unabhängiger Prognosefaktor ist, erlangt die Tumorgröße hierüber indirekt prognostische Bedeutung. Diese Hypothese wird durch die Arbeit von Doglietto et al. unterstützt, in welcher bei alleiniger Betrachtung der R0-Patienten die Tumorgröße hinsichtlich des Verlaufs keine Relevanz hatte [132]. Möglich erscheint auch, dass der Risikofaktor Tumorgröße durch die in derartigen Fällen ausgedehntere Therapie kompensiert wird. Für einen möglichen positiven kompensatorischen Effekt des multimodalen Therapiekonzepts ergeben sich vereinzelt Hinweise in der Literatur: Nussbaum et al. konnten nachweisen, dass die Tumorgröße im Vergleich von neoadjuvant radiotherapierten und nicht neoadjuvant radiotherapierten Patienten einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat ( $p < 0.0001$ ) [106]. Hingegen wurden in einer Studie am Johns Hopkins Hospital multimodal therapierte mit allein chirurgisch therapierten Patienten verglichen, wobei sich Tumorgröße in beiden Subgruppen als nicht signifikant für das Gesamtüberleben erwies. Bezogen auf lokalen Progress wurden die beiden Gruppen nicht gesondert betrachtet, es konnte jedoch im Gesamtkollektiv kein Zusammenhang mit der Tumorgröße gefunden werden [133]. Auch in anderen Studien schien das LPFI bei nicht multimodal vorbehandelten Patienten nicht durch die Größe des Tumors beeinflusst zu werden [42].

### **5.1.3. Einfluss des Gradings**

Die Bedeutung des Gradings für die Prognose ist gut belegt: High oder intermediate grade Tumoren (G2/G3) gehen mit einem verringerten Gesamtüberleben und einem um bis zu 1,6-fach erhöhten Risiko für ein Lokalrezidiv einher [40, 50, 106, 131]. In der vorliegenden Arbeit wurden circa  $\frac{3}{4}$  aller Patienten mit High oder intermediate Grade Sarkomen vorstellig. Diese wiesen erwartungsgemäß eine gegenüber den G1- respektive Low Grade Tumoren deutlich höhere Lokalrezidivrate auf. Es fand sich kein wesentlicher Unterschied in der Prognose zwischen G2- und G3-Tumoren, was die grundsätzliche Gleichbehandlung dieser Tumoren im multimodalen Therapiekonzept unterstützt.

## **5.2. Bedeutung einzelner Verfahren im multimodalen**

### **Behandlungskonzept**

Ziel der multimodalen Therapie ist zunächst einmal die Verbesserung der insgesamt hohen Lokalrezidivrate. Aufgrund der immensen Bedeutung des Lokalrezidivs für die Gesamtprognose bei Patienten mit retroperitonealen Sarkomen wird angestrebt, darüber hinaus auch das Überleben der Patienten zu verbessern. Gleichzeitig muss ein allfälliges durch intensivere Therapien erhöhtes Morbiditätsrisiko gegen den potenziellen Nutzen abgewogen werden.

#### **5.2.1. Einfluss der Therapieverfahren auf das LPFI**

Diverse Studien konnten den positiven Einfluss einer Strahlentherapie auf die lokale Tumorkontrolle nachweisen [128, 134-137]. Entsprechend findet sich die Empfehlung zur Radiotherapie auch in den aktuellen Leitlinien [138]. Im vorliegenden Kollektiv führte eine durchgeführte Strahlentherapie zu einer Verringerung der Lokalprogressrate - nach 20 Monaten Beobachtungszeit war diese in der Gruppe der radiotherapierten Patienten nur etwa halb so hoch wie in der Vergleichsgruppe. Hinsichtlich des LPFI zeigte sich auch ein klarer Nutzen der RHT: Das Lokalprogressrisiko verringerte sich nach radikaler Resektion und durchlaufener RHT um über 70%. Diese Beobachtung deckt sich auch mit den publizierten Ergebnissen der EORTC 62961 Studie: Dort konnte eine Verlängerung des lokalrezidivfreien Überlebens, des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens der neoadjuvant mit einer regionalen Tiefenhyperthermie behandelten Patienten gezeigt werden [121]. Der Effekt wurde in der vorliegenden Studie bei gleichzeitiger Durchführung einer Strahlentherapie jedoch abgeschwächt, sodass die RHT selbst nur noch zu einer Risikoreduktion um ca. 50% beitrug. Die Strahlentherapie erbrachte in Kombination mit der radikalen Resektion sowie der RHT ebenfalls eine Risikoreduktion um etwa 50%, wenngleich sich hierfür keine Signifikanz nachweisen ließ. Eine mögliche Erklärung für die jeweilige Verminderung der Risikoreduktion bei statistischer Kombinierung der Verfahren liegt darin, dass diese sich in ihren therapeutischen Effekten überlappen.

Die Interpretation all dieser Ergebnisse wird durch die Heterogenität der untersuchten Patientenkollektive limitiert: Sie beinhalten jeweils diverse histologische Tumortypen ebenso wie unterschiedliche Resektionsergebnisse. Somit ist davon auszugehen, dass der Effekt der RHT nicht in jeder Subgruppe gleichermaßen stark vorhanden ist, sofern er denn überhaupt in allen zu einer signifikanten Verbesserung beiträgt.

Die alleinige Chemotherapie schien im vorliegenden Kollektiv hingegen keinen Einfluss auf das LPFI zu haben. Die Studie der Italian Sarcoma Group (ISG-STS 1001) konnte zwar den erhofften Effekt einer auf die Histologie zugeschnittenen Chemotherapie nicht zeigen, wird im Allgemeinen aber als Hinweis auf die Effektivität einer neoadjuvanten Therapie gesehen[104]. Die aktuell geplante STRASS2-Studie vergleicht allein operativ versorgte Patienten mit Patienten, welche eine neoadjuvante Chemotherapie durchlaufen – Ergebnisse liegen hierzu bislang jedoch nicht vor, die Rekrutierung läuft jedoch schon seit Oktober 2020 [139].

Bei Betrachtung der operativen Aspekte zeigte sich, dass das Debulking naturgemäß aufgrund der palliativen Indikation bei fortgeschrittenem Befund mit einem sehr frühen Lokalprogress assoziiert war. Gleichzeitig erwies sich die sogenannte Kompartimentresektion der alleinigen Tumorsektion gegenüber überlegen ( $p=0.001$ ). Dies deckt sich mit den Ergebnissen bisheriger Studien und den Therapieempfehlungen der Transatlantic Australasian RPS Working Group [40, 140]. Da die radikalere Operationstechnik nur während der zweiten Hälfte des Rekrutierungszeitraumes angewandt wurde, ist ein chronologischer Bias nicht auszuschließen.

Nicht zu übersehen ist auch die hochsignifikante Verbesserung des LPFI bei Durchführung der Primäroperation am Sarkomzentrum der LMU. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von Bonvalot et al. und Blay et al.: In dem von ihnen untersuchten Kollektiven ging die Durchführung der Operation an einem High Volume Center mit einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und einer deutlich geringeren Rate an Tumorperforationen einher, was konsekutiv auch das LPFI verbessert [94, 141]

In der multivariaten Analyse der Variablen Tumorgrad, Resektionsstatus und RHT zeigte sich erwartungsgemäß eine verringerte Wahrscheinlichkeit für einen Lokalprogress im Verlauf bei Patienten mit niedrigem Grading, erfolgter radikaler Resektion und RHT. Für Patienten mit stattgehabter RHT und Chemo- oder Strahlentherapie ergab sich ein um 71 % verringertes Risiko für einen Lokalprogress im Vergleich zu Patienten ohne durchlaufene RHT, wobei diese Vergleichsgruppe Patienten mit und ohne Systemtherapie enthielt. Dieser Effekt wurde bei Aufnahme der Strahlentherapie in das statistische Modell deutlich abgeschwächt, sodass die RHT lediglich zu einer Risikoreduktion um 48% beitrug. Dies lässt sich durch überlappende lokale Effekte der RHT und der Radiatio erklären, was wiederum die einzelnen Verfahren in ihrem singulären Effekt vermeintlich abschwächt.

### **5.2.2. Effekte der Therapieverfahren auf das Gesamtüberleben**

Diverse Autoren beschreiben eine Verschlechterung des Gesamtüberlebens nach makroskopisch unvollständiger Tumorsektion (R2-Resektion) [50]. Erwartungsgemäß ergab sich auch in diesem Kollektiv für Patienten nach stattgehabter R0- und R1-Resektion ein signifikant niedrigeres Risiko, im Beobachtungszeitraum zu versterben, als für Patienten mit stattgehabter R2-Resektion (HR=0,29). Auch das Risiko für die Entwicklung eines Lokalprogresses belief sich bei Patienten mit einem R0/R1-Tumor auf ein Viertel im Vergleich zu R2-Patienten. Gleichzeitig zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit R0- und R1-Tumoren. Für diese Beobachtung lassen sich verschiedene Erklärungshypothesen darstellen: Zum einen ist die pathologische Befunderhebung retroperitonealer Sarkome nicht vollständig standardisiert, sodass möglicherweise aufgrund der Tumorgöße einzelne R1-Befunde übersehen werden. Es ist davon auszugehen, dass konsekutiv in der Gruppe der R0-Befunde unerkannte R1-Befunde eingeschlossen sind und dadurch der in anderen Arbeiten nachgewiesene prognostische Effekt des Resektionsstatus maskiert wird.

Für die Radiatio konnten bislang sowohl für adjuvante als auch für neoadjuvante Applikationen positive Effekte auf das Gesamtüberleben gezeigt werden [106, 134]. Unter Berücksichtigung des Gradings und des Resektionsstatus konnte im vorliegenden Kollektiv jedoch kein Vorteil einer RHT und Strahlentherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens gezeigt werden, was einer für diese Fragestellung zu kleinen Patientenkohorte und fehlenden Stratifizierung geschuldet sein könnte.

Wenngleich Patienten hinsichtlich der Resektabilität von einer RHT profitieren zu schienen (R0- resp. R1-Resektion 93 % vs. 84%), so war diese Beobachtung jedoch statistisch nicht signifikant. Eine signifikante Verbesserung der Resektabilität durch neoadjuvante Strahlentherapie konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Auch dieses Ergebnis ist wahrscheinlich einer für diese Fragestellung zu kleinen Patientenkohorte und fehlenden Stratifizierung geschuldet.

### **5.2.3. Einfluss der Radiotherapie und RHT auf Morbidität und Mortalität**

In der Gruppe der strahlentherapierten Patienten war mit knapp 94% eine sehr hohe perioperative Komplikationsrate festzustellen. Darin spiegelt sich vor allem die Intensität dieser Behandlung wider. Allerdings war diese Beobachtung lediglich für die Betrachtung der Gesamtmorbidität statistisch signifikant. Ein Zusammenhang zu einer spezifischen

Komplikation oder zu besonders schwerwiegenden Komplikationen (Clavien-Dindo  $\geq$ III) ergab sich nicht. Auch die Mortalität zeigte sich im vorliegenden Kollektiv von der Durchführung einer Radiatio unbeeinflusst. Für die RHT zeigten sich ebenfalls keine erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsraten, wenngleich sich lediglich für die Hälfte (28) der Patienten mit einer RHT Aussagen zur Morbidität im Kontext der Operation treffen ließen, die restlichen Patienten erhielten die RHT erst postoperativ. In der Literatur finden sich unter Anwendung der RHT leichte bis moderate Komplikationen. Issels et al. dokumentierten in ihrer Arbeit mit Patienten, die eine Chemotherapie und RHT erhielten, unter anderem Schmerzen und Verbrennungen der Haut [117]. Da diese nicht einzeln in unserer Datenbank erfasst wurden, ist ein direkter Vergleich in diesem Fall nicht möglich.

### **5.3. Diskussion der Methoden**

Es handelt sich bei der vorgelegten Arbeit um eine retrospektive Untersuchung. Damit ist eine Reihe von Limitierungen verbunden. Zuvorderst ist bei der Zuteilung der Patienten zu einzelnen Therapieverfahren von einem Selektionsbias auszugehen: Am Sarkomzentrum des LMU Klinikums wurde angestrebt, alle Hochrisiko-Sarkome multimodal vorzubehandeln. Wenn dies nicht geschah, dann entweder, weil patientenseitig limitierende Faktoren vorlagen, wie z.B. Komorbiditäten oder weil die Initialtherapie nicht am Sarkomzentrum erfolgt war, beides sind bekannte Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung mussten Patienten außerdem über einen langen Zeitraum in diese Untersuchung eingeschlossen werden, um eine aussagekräftige Patientenkohorte zu erhalten. Hierdurch wird jedoch eine gewisse Inhomogenität der Behandlung bedingt, da Therapiekonzepte sich im Laufe der Zeit teilweise grundlegend geändert haben: So wurde beispielsweise ab 2009 die systematische retroperitoneale Kompartmentresektion eingeführt, ab 2015 wurde das Verfahren um eine großzügige Mitnahme der M. psoas erweitert. Später eingeschlossene Patienten haben somit eine potenziell effektivere Therapie erhalten, wobei sich ein signifikanter zeitabhängiger Effekt aus den Ergebnissen nicht ablesen lässt. Im Zentrum dieser Arbeit steht die Beschreibung von Risikofaktoren für die Ausbildung eines Lokalrezidivs unter den Bedingungen eines multimodalen Therapiekonzeptes. Eine confirmatorische Analyse von Therapiemaßnahmen war nicht das Ziel, und auch Interaktionen zwischen einzelnen Faktoren wurden nicht berücksichtigt. Nichtsdestotrotz ist für die erhobenen Daten von einer hohen Validität auszugehen. Für nahezu alle untersuchten klinischen und pathologischen Parameter decken sich die Ergebnisse mit den aus der Literatur zu erwartenden Resultaten. Die gezeigten Daten scheinen die Realität, soweit sie denn durch bereits publizierte Daten reflektiert wird, sehr gut abzubilden.

## 5.4. Ausblick

Mehrere Ergebnisse dieser Arbeit zeigen Perspektiven auf, wie die Therapie retroperitonealer Sarkome zukünftig weiter optimiert werden kann. Der Mehrwert von regionaler Tiefenhyperthermie und Strahlentherapie liegt in einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle. Dabei scheint es zu Überlappungseffekten zu kommen: Die Therapien sind besonders dann effektiv, wenn die jeweils andere nicht durchgeführt werden kann. Hieraus ergeben sich Konsequenzen für die Indikationsstellung: Kann eine indizierte Therapie nicht durchgeführt werden, steigt dadurch unter Umständen der Stellenwert der jeweils anderen Therapie im multimodalen Konzept. Dieser Aspekt sollte in zukünftigen Therapiestudien berücksichtigt werden.

Darüber hinaus sind die Therapieergebnisse vor dem Hintergrund der substanziellen Morbidität insbesondere der Strahlentherapie zu werten. Nach den Ergebnissen der STRASS-Studie ist die Indikation zur Strahlentherapie bei Leiomyosarkomen regelhaft nicht mehr gegeben und bei G3-Liposarkomen zumindest kritisch zu hinterfragen. Um diese Abwägungsentscheidungen noch besser begründen zu können, ist eine differenziertere und präzisere Betrachtung der chirurgischen Morbidität nötig. Während diese Untersuchung weltweit an verschiedenen Kollektiven durchgeführt werden, nimmt hier die Kohorte des LMU Klinikums aufgrund des multimodalen Ansatzes einen besonderen Platz ein.

## 6. Zusammenfassung

Bei retroperitonealen Sarkomen handelt es sich um eine vergleichsweise seltene Erkrankung mit einer limitierten Prognose, die in vielen Fällen durch die relativ hohe Lokalrezidivrate bestimmt wird.

Zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle wurde neben der radikalen multiviszeralen Resektion am Sarkomzentrum der LMU München (SarkUM<sup>LMU</sup>) ein multimodales Behandlungskonzept für Patienten mit Hochrisikosarkomen etabliert. In diesem Rahmen werden sowohl eine perioperative Chemo- und Radiotherapie als auch eine Regionale Tiefenhyperthermie (RHT) durchgeführt. Bisher sind die einzelnen Therapiemodalitäten zwar jede für sich, aber nicht als zusammenhängendes Konzept untersucht worden. Auch die bisherigen Risikoprognosen entstanden unter einem weit weniger intensiven Therapieregime, sodass angenommen werden kann, dass sich im Wechselspiel der einzelnen Therapieverfahren die Relevanz einzelner Risikofaktoren für die Ausbildung eines Lokalrezidivs verändert.

In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden nun also die Risikofaktoren im Kontext des intensivierten multimodalen Therapiekonzepts evaluiert. Darüber hinaus wurde untersucht, welchen Stellenwert die einzelnen Interventionen hatten und ob sich aus der Intensivierung des perioperativen Therapieregimes eine Erhöhung der Mortalität und Morbidität ergab. Zu diesem Zweck wurden Daten von 132 Patienten ausgewertet, die sich im Zeitraum von 1992 bis einschließlich 2016 mindestens einmal einer Operation als Teil der Behandlung eines retroperitonealen Weichteilsarkoms unterzogen hatten.

Es konnten der histologische Subtyp, der Differenzierungsgrad und der Resektionsstatus als bereits bekannte Prognosefaktoren bestätigt werden. Neben der radikalen Tumorresektion als wichtigste therapeutische Säule erwiesen sich die Radiotherapie und die regionale Tiefenhyperthermie im multimodalen Therapiekonzept als wichtige Ergänzungen, die für sich gesehen im Hinblick auf das LPFI zu einem besseren Outcome führen, im Cox-Modell aber auch eine Überlappung hinsichtlich ihres Effekts auf die lokale Tumorkontrolle zeigten. Hierbei erwies sich die RHT als gut verträglich ohne Erhöhung der chirurgischen oder der Gesamtmorbidität sowie Mortalität. Demgegenüber schien die Strahlentherapie eine deutlich erhöhte perioperative Morbidität zu bedingen.

Für die Praxis ergibt sich daraus die Überlegung, ob die RHT und Radiotherapie gegebenenfalls einen besonderen Stellenwert erlangen, wenn die jeweils andere Therapie aus verschiedenen Gründen nicht durchführbar ist. Es empfiehlt sich für zukünftige Forschungsprojekte, diese Ergebnisse in randomisierten, prospektiven Studien zu verifizieren.

## 7. Bibliographie

1. Girotti, P.e.a., *Retroperitoneale Weichteilsarkome: chirurgisches Vorgehen*. Krebsmedizin, 2014. **23**(4): p. 184-188.
2. Gronchi, A., et al., *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*. Ann Surg, 2016. **263**(5): p. 1002-9.
3. Trans-Atlantic, R.P.S.W.G., *Management of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group*. Ann Surg Oncol, 2016. **23**(11): p. 3531-3540.
4. Jakob, J., et al., *[Treatment of retroperitoneal sarcoma in Germany : Results of a survey of the German Society of General and Visceral Surgery, the German Interdisciplinary Sarcoma Study Group and the advocacy group Das Lebenshaus]*. Chirurg, 2018. **89**(1): p. 50-55.
5. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2004*. CA Cancer J Clin, 2004. **54**(1): p. 8-29.
6. Francis, I.R., et al., *Retroperitoneal sarcomas*. Cancer Imaging, 2005. **5**: p. 89-94.
7. Clark, M.A., et al., *Soft-tissue sarcomas in adults*. N Engl J Med, 2005. **353**(7): p. 701-11.
8. Storm, F.K. and D.M. Mahvi, *Diagnosis and management of retroperitoneal soft-tissue sarcoma*. Ann Surg, 1991. **214**(1): p. 2-10.
9. Colombo, C., et al., *Surgery in soft tissue sarcoma: more conservative in extremities, more extended in the retroperitoneum*. Expert Rev Anticancer Ther, 2012. **12**(8): p. 1079-87.
10. Catton, C.N., et al., *Outcome and prognosis in retroperitoneal soft tissue sarcoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. **29**(5): p. 1005-10.
11. Dickie, C., et al., *Soft tissue*, in *UICC Manual of Clinical Oncology*. 2015, John Wiley & Sons, Ltd. p. 754-767.
12. Albertsmeier, M., et al., *[Initial management of a suspected retroperitoneal soft tissue tumor - biopsy vs. primary resection]*. MMW Fortschr Med, 2017. **159**(18): p. 60-64.
13. Ghadimi, M.e.a., *Abdominelle und retroperitoneale Sarkome*. Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date, 2016. **10**(6): p. 397-411.
14. Fletcher, C.D., *The evolving classification of soft tissue tumours - an update based on the new 2013 WHO classification*. Histopathology, 2014. **64**(1): p. 2-11.
15. Petersen, I., *The new WHO classification and recent results in soft tissue tumor pathology*. Pathologe, 2013. **34**(5): p. 436-48.
16. Mangham, D.C. and L.G. Kindblom, *Rarely metastasizing soft tissue tumours*. Histopathology, 2014. **64**(1): p. 88-100.
17. Saddegh, M.K., et al., *Staging of soft-tissue sarcomas. Prognostic analysis of clinical and pathological features*. J Bone Joint Surg Br, 1992. **74**(4): p. 495-500.
18. Coindre, J.M., et al., *Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group*. Cancer, 2001. **91**(10): p. 1914-26.



19. Golouh R, B.M., *What is current practice in soft tissue sarcoma grading?* Radiol Oncol, 2001. **35**(1): p. 47-52.
20. Coindre, J.M., *Grading of soft tissue sarcomas: review and update.* Arch Pathol Lab Med, 2006. **130**(10): p. 1448-53.
21. Petersen, I. and E. Wardelmann, *Grading of soft tissue and bone sarcomas.* Pathologe, 2016. **37**(4): p. 320-7.
22. *TNM Classification of Malignant Tumours: Edition 8*, M.K.G. James D. Brierley, Christian Wittekind, Editor. 2016. p. 124-126.
23. *Soft Tissue Sarcoma*, in *AJCC Cancer Staging Atlas*, F.L. Greene, et al., Editors. 2006, Springer New York: New York, NY. p. 194.
24. *Bone and Soft Tissue Tumours*, in *TNM Atlas: Illustrated Guide to the TNM Classification of Malignant Tumours, Sixth Edition*, H.A. Ch. Wittekind, L. H. Sobin, Editor. 2014, John Wiley & Sons, Ltd. p. 200.
25. Dangoor, A., et al., *UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas.* Clin Sarcoma Res, 2016. **6**: p. 20.
26. Ferrari, A., et al., *Soft-tissue sarcomas in children and adolescents with neurofibromatosis type 1.* Cancer, 2007. **109**(7): p. 1406-12.
27. Li, F.P., et al., *A cancer family syndrome in twenty-four kindreds.* Cancer Res, 1988. **48**(18): p. 5358-62.
28. Yang, J., et al., *Genetic aberrations in soft tissue leiomyosarcoma.* Cancer Lett, 2009. **275**(1): p. 1-8.
29. Neuhaus, S.J., et al., *Treatment and outcome of radiation-induced soft-tissue sarcomas at a specialist institution.* Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(6): p. 654-9.
30. Russell, W.O., et al., *A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas.* Cancer, 1977. **40**(4): p. 1562-70.
31. Strauss, D.C., et al., *Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma.* Br J Surg, 2010. **97**(5): p. 698-706.
32. Gholami, S., et al., *The value of surgery for retroperitoneal sarcoma.* Sarcoma, 2009. **2009**: p. 605840.
33. Lewis, J.J., et al., *Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution.* Ann Surg, 1998. **228**(3): p. 355-65.
34. Singer, S., et al., *Prognostic factors predictive of survival for truncal and retroperitoneal soft-tissue sarcoma.* Ann Surg, 1995. **221**(2): p. 185-95.
35. Kumar, V., S. Misra, and A. Chaturvedi, *Retroperitoneal sarcomas- a challenging problem.* Indian J Surg Oncol, 2012. **3**(3): p. 215-21.
36. Sampath, S., et al., *Radiotherapy and extent of surgical resection in retroperitoneal soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 261 patients.* J Surg Oncol, 2010. **101**(5): p. 345-50.
37. Brennan, M.F., et al., *Natural History: Importance of Size, Site, Histopathology, in Management of Soft Tissue Sarcoma.* 2016, Springer International Publishing: Cham. p. 19-40.
38. van Dalen, T., et al., *Long-term prognosis of primary retroperitoneal soft tissue sarcoma.* Eur J Surg Oncol, 2007. **33**(2): p. 234-8.
39. Gutierrez, J.C., et al., *Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry.* J Surg Res, 2007. **141**(1): p. 105-14.

40. Bonvalot, S., et al., *Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control*. J Clin Oncol, 2009. **27**(1): p. 31-7.
41. Gronchi, A., et al., *Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets*. J Clin Oncol, 2013. **31**(13): p. 1649-55.
42. Garcia-Ortega, D.Y., et al., *Oncology outcomes in Retroperitoneal sarcomas: Prognostic factors in a Retrospective Cohort study*. Int J Surg, 2016. **32**: p. 45-9.
43. Linehan, D.C., et al., *Influence of biologic factors and anatomic site in completely resected liposarcoma*. J Clin Oncol, 2000. **18**(8): p. 1637-43.
44. Stojadinovic, A., A. Yeh, and M.F. Brennan, *Completely resected recurrent soft tissue sarcoma: primary anatomic site governs outcomes*. J Am Coll Surg, 2002. **194**(4): p. 436-47.
45. Clark, M.A. and J.M. Thomas, *Amputation for soft-tissue sarcoma*. Lancet Oncol, 2003. **4**(6): p. 335-42.
46. Ferrone, M.L. and C.P. Raut, *Modern surgical therapy: limb salvage and the role of amputation for extremity soft-tissue sarcomas*. Surg Oncol Clin N Am, 2012. **21**(2): p. 201-13.
47. Perez, E.A., et al., *Retroperitoneal and truncal sarcomas: prognosis depends upon type not location*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(3): p. 1114-22.
48. Hassan, I., et al., *Operative management of primary retroperitoneal sarcomas: a reappraisal of an institutional experience*. Ann Surg, 2004. **239**(2): p. 244-50.
49. München, T. *Überleben Weichteiltumor (klassif. nach Histologie)*. 2018; Available from: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/shST\\_G-Weichteiltumor-klassif.-nach-Histologie-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/shST_G-Weichteiltumor-klassif.-nach-Histologie-Survival.pdf).
50. Stoeckle, E., et al., *Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group*. Cancer, 2001. **92**(2): p. 359-68.
51. Hoos, A., J.J. Lewis, and M.F. Brennan, *[Soft tissue sarcoma: prognostic factors and multimodal treatment]*. Chirurg, 2000. **71**(7): p. 787-94.
52. Keung, E.Z., et al., *Predictors of outcomes in patients with primary retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma undergoing surgery*. J Am Coll Surg, 2014. **218**(2): p. 206-17.
53. Singer, S., et al., *Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma*. Ann Surg, 2003. **238**(3): p. 358-70; discussion 370-1.
54. Stojadinovic, A., et al., *Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas*. Ann Surg, 2002. **235**(3): p. 424-34.
55. Anaya, D.A., D.C. Lev, and R.E. Pollock, *The role of surgical margin status in retroperitoneal sarcoma*. J Surg Oncol, 2008. **98**(8): p. 607-10.
56. Gutierrez, J.C., et al., *Should soft tissue sarcomas be treated at high-volume centers? An analysis of 4205 patients*. Ann Surg, 2007. **245**(6): p. 952-8.
57. Knosel, T., et al., *Loss of p16(INK4a) is associated with reduced patient survival in soft tissue tumours, and indicates a senescence barrier*. J Clin Pathol, 2014. **67**(7): p. 592-8.

58. Kim, J.I., et al., *Expression of hypoxic markers and their prognostic significance in soft tissue sarcoma*. *Oncol Lett*, 2015. **9**(4): p. 1699-1706.
59. Rüping, K., et al., *High IGF2 and FGFR3 are associated with tumour progression in undifferentiated pleomorphic sarcomas, but EGFR and FGFR3 mutations are a rare event*. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2014: p. 1-8.
60. Brizel, D.M., et al., *Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma*. *Cancer Res*, 1996. **56**(5): p. 941-3.
61. Nordsmark, M., et al., *Hypoxia in human soft tissue sarcomas: adverse impact on survival and no association with p53 mutations*. *Br J Cancer*, 2001. **84**(8): p. 1070-5.
62. Van Roggen, J.F. and P.C. Hogendoorn, *Soft tissue tumours of the retroperitoneum*. *Sarcoma*, 2000. **4**(1-2): p. 17-26.
63. Papanicolaou, N., I.C. Yoder, and M.J. Lee, *Primary retroperitoneal neoplasms: how close can we come in making the correct diagnosis*. *Urol Radiol*, 1992. **14**(3): p. 221-8.
64. Koh, D.M. and E. Moskovic, *Imaging tumours of the retroperitoneum*. *Imaging*, 2000. **12**(1): p. 49-60.
65. Lehnert, T., et al., *Primary and locally recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma: local control and survival*. *Eur J Surg Oncol*, 2009. **35**(9): p. 986-93.
66. Stauffer, J.M., G.E. Granville, and S.W. Law, *Recurrent hypoglycemia and retroperitoneal fibrosarcoma*. *N Engl J Med*, 1961. **265**: p. 979-82.
67. Lahat, G., et al., *Computed tomography scan-driven selection of treatment for retroperitoneal liposarcoma histologic subtypes*. *Cancer*, 2009. **115**(5): p. 1081-90.
68. Network, N.C.C. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2017*. 2017 February 08, 2017]; Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/sarcoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sarcoma.pdf).
69. Albertsmeier, M.e.a., *Operative Diagnostik und Therapie von Knochen- und Weichteiltumoren*, in *Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome*, L. Lindner, Editor. 2017, W. Zuckschwerdt Verlag. p. 42-79.
70. Wong, S. and M.F. Brennan, *Therapeutisches Management intraabdomineller und retroperitonealer Weichgewebssarkome*. *Der Chirurg*, 2004. **75**(12): p. 1174-1181.
71. Casali, P.G., et al., *Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2018.
72. Ray-Coquard, I., et al., *Evaluation of core needle biopsy as a substitute to open biopsy in the diagnosis of soft-tissue masses*. *Eur J Cancer*, 2003. **39**(14): p. 2021-5.
73. Trans-Atlantic, R.P.S.W.G., *Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group*. *Ann Surg Oncol*, 2015. **22**(1): p. 256-63.
74. Albertsmeier, M.e.a., *Operative Therapie der abdominalen und retroperitonealen Sarkome*. *Der Chirurg*, 2014. **85**(5): p. 391-397.
75. Miettinen, M., *Immunohistochemistry of soft tissue tumours - review with emphasis on 10 markers*. *Histopathology*, 2014. **64**(1): p. 101-18.
76. Carvalho, J.C., D.G. Thomas, and D.R. Lucas, *Cluster analysis of immunohistochemical markers in leiomyosarcoma delineates specific anatomic and gender subgroups*. *Cancer*, 2009. **115**(18): p. 4186-95.
77. Guo, A., et al., *Malignant peripheral nerve sheath tumors: differentiation patterns and immunohistochemical features - a mini-review and our new findings*. *J Cancer*, 2012. **3**: p. 303-9.

78. Binh, M.B., et al., *MDM2 and CDK4 immunostainings are useful adjuncts in diagnosing well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma subtypes: a comparative analysis of 559 soft tissue neoplasms with genetic data.* *Am J Surg Pathol*, 2005. **29**(10): p. 1340-7.
79. Aleixo, P.B., et al., *Can MDM2 and CDK4 make the diagnosis of well differentiated/dedifferentiated liposarcoma? An immunohistochemical study on 129 soft tissue tumours.* *J Clin Pathol*, 2009. **62**(12): p. 1127-35.
80. Hoos, A., et al., *High Ki-67 proliferative index predicts disease specific survival in patients with high-risk soft tissue sarcomas.* *Cancer*, 2001. **92**(4): p. 869-74.
81. Würll, P., *Möglichkeiten der operativen Therapie fortgeschrittener und rezidivierender intraabdomineller und retroperitonealer Sarkome.* *Viszeralmedizin*, 2007. **23**(2): p. 137-144.
82. Mullinax, J.E., J.S. Zager, and R.J. Gonzalez, *Current diagnosis and management of retroperitoneal sarcoma.* *Cancer Control*, 2011. **18**(3): p. 177-87.
83. Raut, C.P. and P.W. Pisters, *Retroperitoneal sarcomas: Combined-modality treatment approaches.* *J Surg Oncol*, 2006. **94**(1): p. 81-7.
84. Mocellin, S., et al., *Adult soft tissue sarcomas: conventional therapies and molecularly targeted approaches.* *Cancer Treat Rev*, 2006. **32**(1): p. 9-27.
85. Gronchi, A., et al., *Resection of uninvolved adjacent organs can be part of surgery for retroperitoneal soft tissue sarcoma.* *J Clin Oncol*, 2009. **27**(12): p. 2106-7; author reply 2107-8.
86. Schwarzbach, M.H.M., et al., *Clinical results of surgery for retroperitoneal sarcoma with major blood vessel involvement.* *Journal of Vascular Surgery*, 2006. **44**(1): p. 46-55.
87. Jaques, D.P., et al., *Management of primary and recurrent soft-tissue sarcoma of the retroperitoneum.* *Ann Surg*, 1990. **212**(1): p. 51-9.
88. Raut, C.P., et al., *Predicting Survival in Patients Undergoing Resection for Locally Recurrent Retroperitoneal Sarcoma: A Study and Novel Nomogram from TARPSWG.* *Clin Cancer Res*, 2019. **25**(8): p. 2664-2671.
89. MacNeill, A.J., et al., *Post-relapse outcomes after primary extended resection of retroperitoneal sarcoma: A report from the Trans-Atlantic RPS Working Group.* *Cancer*, 2017. **123**(11): p. 1971-1978.
90. Jenkins, M.P., J.C. Alvaranga, and J.M. Thomas, *The management of retroperitoneal soft tissue sarcomas.* *Eur J Cancer*, 1996. **32A**(4): p. 622-6.
91. Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working, G., *Management of metastatic retroperitoneal sarcoma: a consensus approach from the Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group (TARPSWG).* *Ann Oncol*, 2018. **29**(4): p. 857-871.
92. Lang, H., et al., *Hepatic metastases from leiomyosarcoma: A single-center experience with 34 liver resections during a 15-year period.* *Ann Surg*, 2000. **231**(4): p. 500-5.
93. Tseng, W.H., et al., *Contiguous organ resection is safe in patients with retroperitoneal sarcoma: An ACS-NSQIP analysis.* *J Surg Oncol*, 2011. **103**(5): p. 390-4.
94. Bonvalot, S., et al., *Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control.* *Ann Surg Oncol*, 2010. **17**(6): p. 1507-14.

95. Meric, F., et al., *Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Postoperative Morbidity in Soft Tissue Sarcomas*. Journal of Clinical Oncology, 2000. **18**(19): p. 3378-3383.
96. Wilson, R.E., et al., *Doxorubicin chemotherapy in the treatment of soft-tissue sarcoma. Combined results of two randomized trials*. Arch Surg, 1986. **121**(11): p. 1354-9.
97. Alvegard, T.A., et al., *Adjuvant chemotherapy with doxorubicin in high-grade soft tissue sarcoma: a randomized trial of the Scandinavian Sarcoma Group*. J Clin Oncol, 1989. **7**(10): p. 1504-13.
98. Bramwell, V., et al., *Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma--reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group*. J Clin Oncol, 1994. **12**(6): p. 1137-49.
99. Sarcoma Meta-analysis, C., *Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(4): p. CD001419.
100. Italiano, A., et al., *Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database*. Ann Oncol, 2010. **21**(12): p. 2436-41.
101. D'Adamo, D., *Is adjuvant chemotherapy useful for soft-tissue sarcomas?* Lancet Oncol, 2012. **13**(10): p. 968-70.
102. Le Cesne, A., *The end of adjuvant chemotherapy (adCT) era with doxorubicin-based regimen in resected high-grade soft tissue sarcoma (STS): Pooled analysis of the two STBSG-EORTC phase III clinical trials*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(15): p. 10525-10525.
103. Pasquali, S., et al., *High-risk soft tissue sarcomas treated with perioperative chemotherapy: Improving prognostic classification in a randomised clinical trial*. Eur J Cancer, 2018. **93**: p. 28-36.
104. Gronchi, A., et al., *Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial*. Lancet Oncol, 2017. **18**(6): p. 812-822.
105. De Sanctis, R., et al., *Long-term Follow-up and Post-relapse Outcome of Patients with Localized Retroperitoneal Sarcoma Treated in the Italian Sarcoma Group-Soft Tissue Sarcoma (ISG-ST5) Protocol 0303*. Ann Surg Oncol, 2017. **24**(13): p. 3872-3879.
106. Nussbaum, D.P., et al., *Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database*. Lancet Oncol, 2016. **17**(7): p. 966-75.
107. Albertsmeier, M., et al., *External Beam Radiation Therapy for Resectable Soft Tissue Sarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Ann Surg Oncol, 2018. **25**(3): p. 754-767.
108. Zhou, Z., et al., *Surgery and radiotherapy for retroperitoneal and abdominal sarcoma: both necessary and sufficient*. Arch Surg, 2010. **145**(5): p. 426-31.
109. Bonvalot, S., et al., *STRASS (EORTC 62092): A phase III randomized study of preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with retroperitoneal sarcoma*. Journal of Clinical Oncology, 2019. **37**(15\_suppl): p. 11001-11001.

110. Roeder, F. and R. Krempien, *Intraoperative radiation therapy (IORT) in soft-tissue sarcoma*. *Radiat Oncol*, 2017. **12**(1): p. 20.
111. Harb, A.H., C. Abou Fadel, and A.I. Sharara, *Radiation enteritis*. *Curr Gastroenterol Rep*, 2014. **16**(5): p. 383.
112. Kok, H.P., et al., *Current state of the art of regional hyperthermia treatment planning: a review*. *Radiat Oncol*, 2015. **10**: p. 196.
113. Lindner, L.H. and R.D. Issels, *Hyperthermia in soft tissue sarcoma*. *Curr Treat Options Oncol*, 2011. **12**(1): p. 12-20.
114. Habib, M.R. and D.L. Morris, *Lokale und regionale Hyperthermie*, in *Regionale Therapie maligner Tumoren*, K.R. Aigner, et al., Editors. 2013, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 47-53.
115. Multhoff, G., et al., *CD3- large granular lymphocytes recognize a heat-inducible immunogenic determinant associated with the 72-kD heat shock protein on human sarcoma cells*. *Blood*, 1995. **86**(4): p. 1374-82.
116. Jolesch, A., et al., *Hsp70, a messenger from hyperthermia for the immune system*. *Eur J Cell Biol*, 2012. **91**(1): p. 48-52.
117. Issels, R.D., et al., *Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study*. *Lancet Oncol*, 2010. **11**(6): p. 561-70.
118. Angele, M.K., et al., *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*. *Ann Surg*, 2014. **260**(5): p. 749-54; discussion 754-6.
119. Issels, R.D., *Hyperthermia adds to chemotherapy*. *Eur J Cancer*, 2008. **44**(17): p. 2546-54.
120. Lindner, L.H., et al., *[Systemic therapy and hyperthermia for locally advanced soft tissue sarcoma]*. *Chirurg*, 2014. **85**(5): p. 398-403.
121. Issels, R.D., et al., *Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma: The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial*. *JAMA Oncol*, 2018. **4**(4): p. 483-492.
122. Dewhirst, M.W., *Future directions in hyperthermia biology*. *Int J Hyperthermia*, 1994. **10**(3): p. 339-45.
123. Rutkowski, P. and I. Lugowska, *Follow-up in soft tissue sarcomas*. *Memo*, 2014. **7**(2): p. 92-96.
124. Cancer, A.J.C.o., *Soft tissue Sarcoma*, in *AJCC Cancer Staging Manual 2002*, Springer-Verlag: New York. p. 193-200.
125. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. *Ann Surg*, 2004. **240**(2): p. 205-13.
126. Ressing, M., et al., *Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany*. *BMC Public Health*, 2018. **18**(1): p. 235.
127. Brennan, M.F., et al., *Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma*. *Ann Surg*, 2014. **260**(3): p. 416-21; discussion 421-2.

128. Toulmonde, M., et al., *Retroperitoneal sarcomas: patterns of care at diagnosis, prognostic factors and focus on main histological subtypes: a multicenter analysis of the French Sarcoma Group*. *Ann Oncol*, 2014. **25**(3): p. 735-42.
129. Abbott, A.M., et al., *Prognosis for primary retroperitoneal sarcoma survivors: a conditional survival analysis*. *Cancer*, 2012. **118**(13): p. 3321-9.
130. Makela, J., H. Kiviniemi, and S. Laitinen, *Prognostic factors predicting survival in the treatment of retroperitoneal sarcoma*. *Eur J Surg Oncol*, 2000. **26**(6): p. 552-5.
131. Stojadinovic, A., et al., *Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(21): p. 4344-52.
132. Doglietto, G.B., et al., *Giant retroperitoneal sarcomas: a single institution experience*. *World J Surg*, 2007. **31**(5): p. 1047-54.
133. Abdelfatah, E., et al., *Long-term outcomes in treatment of retroperitoneal sarcomas: A 15 year single-institution evaluation of prognostic features*. *J Surg Oncol*, 2016. **114**(1): p. 56-64.
134. Trovik, L.H., et al., *Adjuvant radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. A Scandinavian Sarcoma Group study of 97 patients*. *Acta Oncol*, 2014. **53**(9): p. 1165-72.
135. Kelly, K.J., et al., *Comparison of Perioperative Radiation Therapy and Surgery Versus Surgery Alone in 204 Patients With Primary Retroperitoneal Sarcoma: A Retrospective 2-Institution Study*. *Ann Surg*, 2015. **262**(1): p. 156-62.
136. Lane, W.O., et al., *Analysis of perioperative radiation therapy in the surgical treatment of primary and recurrent retroperitoneal sarcoma*. *J Surg Oncol*, 2015. **112**(4): p. 352-8.
137. van Doorn, R.C., et al., *Resectable retroperitoneal soft tissue sarcomas. The effect of extent of resection and postoperative radiation therapy on local tumor control*. *Cancer*, 1994. **73**(3): p. 637-42.
138. Casali, P.G., et al., *Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2018. **29**(Suppl 4): p. iv51-iv67.
139. Gronchi, A., *Surgery with or without neoadjuvant chemotherapy in high risk retroperitoneal sarcoma (STRASS2)*.
140. Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working, G., *Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group*. *Ann Surg Oncol*, 2015. **22**(1): p. 256-63.
141. Blay, J.Y., et al., *Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study*. *Ann Oncol*, 2019. **30**(8): p. 1407.
142. Beglinger, C., et al., *Pankreas*, in *Praxis der Viszeralchirurgie. Gastroenterologische Chirurgie*, J.R. Siewert, M. Rothmund, and V. Schumpelick, Editors. 2011, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 839-842.
143. Salzer-Kuntschik, M., G. Brand, and G. Delling, *[Determination of the degree of morphological regression following chemotherapy in malignant bone tumors]*. *Pathologe*, 1983. **4**(3): p. 135-41.
144. Mehta, R.L., et al., *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury*. *Crit Care*, 2007. **11**(2): p. R31.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	Adenomatous polyposis coli
CA	Carboanhydrase
CDK4	cyclin-dependent kinase 4
CT	Computertomographie
FDG	Fluordesoxyglucose
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Le Cancer
HCG	humanes Choriongonadotropin
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
HPF	High Power Field
HR	Hazard Ratio
IGF	Insulin like Growth Factor
LDH	Laktatdehydrogenase
LPFI	lokales progressionsfreies Intervall
MDM2	mouse double minute 2 homolog
MFH	maligne fibröse Histiozytome
MPNST	maligner peripherer Nervenscheidentumor
MRT	Magnetresonanztomographie
NOS	not otherwise specified (nicht näher bezeichnet)
PET	Positronenemissionstomographie
RHT	regionale Hyperthermie
RPS	Retroperitoneal Sarcoma / Retroperitoneales Sarkom
TP53	Tumorprotein p53
UICC	Union internationale contre le cancer



## 9. Tabellenverzeichnis

<i>Tab. 1: Beispiele für verschiedene Entitäten innerhalb der Subgruppen der Weichteilsarkome und ihre zugehörige Dignität – [15].....</i>	<i>9</i>
<i>Tab. 2: TNM-Klassifikation der Weichteilsarkome im Retroperitoneum – [22].....</i>	<i>11</i>
<i>Tab. 3: UICC-Stadien basierend auf den TNM-Kriterien und dem Tumorgrading – [22].....</i>	<i>11</i>
<i>Tab. 4: Gesamtüberlebensraten von Patienten mit retroperitonealen Weichteilsarkomen (auf ganze Zahlen gerundet) – [10, 38-42].....</i>	<i>12</i>
<i>Tab. 5: Resektionsstatus in Abhängigkeit der Durchführung einer neoadjuvanten Radiotherapie.....</i>	<i>33</i>
<i>Tab. 6: Resektionsstatus in Abhängigkeit von der Durchführung einer RHT.....</i>	<i>34</i>
<i>Tab. 7: Multivariate Analysen zur Wahrscheinlichkeit einer Lokalprogression (Grading, R-Status, RHT-Durchführung).....</i>	<i>44</i>
<i>Tab. 8: Multivariate Analysen zur Wahrscheinlichkeit einer Lokalprogression (Grading, R-Status, RHT- und Strahlentherapiedurchführung).....</i>	<i>45</i>
<i>Tab. 9: Multivariate Analysen zum Gesamtüberleben (Grading, R-Status, RHT- und Strahlentherapiedurchführung).....</i>	<i>45</i>
<i>Tab. 10: Häufigkeiten der Komplikationen aufgeteilt nach Clavien-Dindo [125].....</i>	<i>46</i>
<i>Tab. 11: Einfluss der neoadjuvanten Strahlentherapie auf Mortalität und Morbidität.....</i>	<i>47</i>
<i>Tab. 12: Einfluss der RHT auf Mortalität und Morbidität.....</i>	<i>47</i>

## 10. Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1: Relatives Überleben (in Prozent, 1988-2016) bei Patienten mit Weichteilsarkomen in Abhängigkeit der Histologie (n=3275) – [49].....</i>	<i>13</i>
<i>Abb. 2: Fortgeschrittenes Leiomyosarkom der Vena cava inferior vor Resektion (links) und OP-Situs nach rechtsseitiger retroperitonealer Kompartimentresektion (rechts; Prof. Martin Angele, LMU) .....</i>	<i>17</i>
<i>Abb. 3: Altersverteilung des Patientenkollektivs.....</i>	<i>28</i>
<i>Abb. 4: Prozentuale Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs (n<sub>w</sub>=68, n<sub>m</sub>=64).....</i>	<i>28</i>
<i>Abb. 5: Anzahl der durchgeführten Operationen pro Jahr .....</i>	<i>29</i>
<i>Abb. 6: Prozentuale Verteilung der TumorgroÙe (in cm).....</i>	<i>30</i>
<i>Abb. 7: Prozentuale Verteilung der histologischen Typen vorliegender Weichteilsarkome .....</i>	<i>30</i>
<i>Abb. 8: Prozentuale Verteilung des Grading (n<sub>ges</sub>=132; n<sub>G1</sub>=30, n<sub>G2</sub>=40, n<sub>G3</sub>=49, n<sub>Gx</sub>=13).....</i>	<i>31</i>
<i>Abb. 9: Prozentuale Verteilung des erfassten Resektionsstatus .....</i>	<i>31</i>
<i>Abb. 10: Übersicht über den Einsatz unterschiedlicher Therapiemethoden der 132 resezierten Patienten.....</i>	<i>32</i>
<i>Abb. 11: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp.....</i>	<i>35</i>
<i>Abb. 12: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der TumorgroÙe .....</i>	<i>36</i>
<i>Abb. 13: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom Grading (G1 vs. G2+G3) .....</i>	<i>37</i>
<i>Abb. 14: Lokalrezidivrate von an der LMU im Vergleich zu extern operierten Patienten .....</i>	<i>38</i>
<i>Abb. 15: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom Operationsverfahren.....</i>	<i>39</i>
<i>Abb. 16: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom Resektionsstatus.....</i>	<i>40</i>
<i>Abb. 17: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom Auftreten einer Tumorperforation .....</i>	<i>41</i>
<i>Abb. 18: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Durchführung einer Strahlentherapie.....</i>	<i>42</i>
<i>Abb. 19: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Durchführung regionaler Tiefenhyperthermie.....</i>	<i>43</i>
<i>Abb. 20: Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie.....</i>	<i>43</i>

# Anhang

## Aufbau der Datenbank

- **Untergruppe I: „Patientendaten“ („PDAT“)**
  - *PDAT\_Fallnummer*: Klinikinterne Fallnummer zur zweifelsfreien Identifikation des stationären Falls
  - *PDAT\_Nummer*: Klinikinterne Patientennummer zur zweifelsfreien Feststellung der Patientenidentität
  - *PDAT\_Geburtsdatum*: Geburtsdatum des Patienten in der Form DD.MM.YYYY
  - *PDAT\_Alter*: Alter des Patienten in Jahren zum Zeitpunkt der Operation
  - *PDAT\_Geschlecht*: Geschlecht des Patienten (m/w)
  - *PDAT\_Hausarzt*: Kontaktdaten des oder der betreuenden Hausärzte zum Zwecke der nachträglichen Kontaktaufnahme
  
- **Untergruppe II: „Fallbezogener zeitlicher Verlauf“ („ZEIT“)**
  - *ZEIT\_Aufnahme*: Stationäre Aufnahme des Patienten zur Bearbeitung des aktuellen Erkrankungsfalls in der Form DD.MM.YYYY. Falls der Patient von einer auswärtigen Klinik an das Klinikum der Universität München verlegt wurde, zählt der Fall ab der Aufnahme in die auswärtige Klinik.
  - *ZEIT\_Monat*: Monat, in dem die Tumorresektion stattgefunden hat, in der Form MM/YYYY.
  - *ZEIT\_OP*: Zeitpunkt der Tumorresektion in der Form DD.MM.YYYY. Falls im Anschluss an die erste Operation eine Nachresektion des Tumors erfolgte, wird nur das erste Operationsdatum herangezogen.
  - *ZEIT\_Verlegung\_Intensiv*: Zeitpunkt der endgültigen Rückverlegung des Patienten von der Intensiv- oder Überwachungsstation auf Normalstation in der Form DD.MM.YYYY
  - *ZEIT\_Entlassung*: Zeitpunkt der Entlassung des Patienten aus der stationären Behandlung in der Form DD.MM.YYYY. Bei Patienten, die während des stationären Aufenthalts verstorben sind, ist dieser Parameter gleichbedeutend mit dem Todesdatum. Sofern der Patient im Anschluss einen erneuten stationären Aufenthalt, zum Beispiel in einer onkologischen Fachklinik oder im Rahmen einer

Anschlussheilbehandlung, angetreten hat, zählt der Zeitpunkt der Entlassung aus dem Klinikum der Universität München.

- *ZEIT\_Intensivtage*: Anzahl der Tage, die der Patient auf der Intensiv- oder Überwachungsstation verbracht hat. Sofern der Patient während des stationären Aufenthalts mehrfach auf die genannten Stationen verlegt wurde, zum Beispiel nach komplikationsbedingten Revisionseingriffen, wurden diese Tage hinzugerechnet.
  - *ZEIT\_Aufenthaltsdauer*: Anzahl der Tage, die der Patient im Rahmen der Tumorresektion stationär im Krankenhaus verbracht hat. Die Definitionen für den Aufnahme- und Entlasstag sind in *ZEIT\_Aufnahme* und *ZEIT\_Entlassung* erläutert.
  - *ZEIT\_Diagnosedatum*: Zeitpunkt, an dem zum ersten Male ein Erkrankungsfall dokumentiert wurde, in der Form DD.MM.YYYY. Hierzu zählen auch Verdachtsdiagnosen, die beispielsweise durch eine auswärtig durchgeführte Schnittbildgebung gestellt wurde.
  - *ZEIT\_Todesdatum*: Zeitpunkt, an dem Patient verstorben ist, in der Form DD.MM.YYYY
  - *ZEIT\_Todesursache\_tumorassoziiert*: Ergänzende Angabe, ob der Tod des Patienten auf die Erkrankung zurückzuführen ist (ja/nein/unbekannt).
- **Untergruppe III: „Onkologischer Verlauf“ („ONKO“)**
    - *ONKO\_Lokalrezidiv*: Angabe, ob es sich beim aktuellen Erkrankungsfall um ein Lokalrezidiv handelt (ja= 1/nein= 0).
    - *ONKO\_Fernmetastase*: Angabe, ob es sich beim aktuellen Erkrankungsfall um eine Fernmetastase handelt (1/0).
    - Anmerkung: Bei Ersterkrankung eines Patienten an einem retroperitonealen Weichteilsarkom werden somit beide Parameter mit „0“ bewertet. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Fernmetastase zusätzlich zu einem lokalen Tumor können beide mit „1“ bewertet werden.
    - *ONKO\_letzter\_Kontakt*: Angabe, wann der Patient zum letzten Mal gesehen wurde, in der Form DD.MM.YYYY. Diese Angabe kann beispielsweise aus Daten des Tumorregisters sowie des Krankenhausinformationssystems oder durch Kontakt mit den Hausärzten erhoben werden. Bei verstorbenen Patienten ist dieser Parameter gleichbedeutend mit *ZEIT\_Todesdatum*.
    - *ONKO\_totlebendig*: Angabe, ob der Patient zum Zeitpunkt des letzten Kontakts tot oder lebendig war (tot/lebendig).

- **Untergruppe IV: „Chirurgischer Verlauf“ („VERL“)**
  - *VERL\_Erstdiagnose*: Zeitpunkt, an dem die Erkrankung zum ersten Mal diagnostiziert wurde, in der Form DD.MM.YYYY. Dieser Zeitpunkt ist gleichbedeutend mit dem Wert von *ZEIT\_Diagnosedatum* des ersten Erkrankungsfalls.
  - *VERL\_Operation*: Zeitpunkt der Tumorresektion in der Form DD.MM.YYYY. Falls im Anschluss an die erste Operation eine Nachresektion des Tumors erfolgte, wird nur das erste Operationsdatum angegeben.
  - *VERL\_Lokalrezidiv*: Angabe, ob es sich beim aktuellen Erkrankungsfall um ein Lokalrezidiv handelt (1/0).
  - *VERL\_Datum\_LR*: Datum, an dem das Lokalrezidiv festgestellt wurde, in der Form DD.MM.YYYY.
  - *VERL\_LPFI*: Angabe des lokalen progressionsfreien Überlebens in Monaten. Dieses berechnet sich aus der Differenz von *VERL\_Datum\_LR* und *VERL\_Operation*.
  - *VERL\_Fernmetastase*: Angabe, ob es sich beim aktuellen Erkrankungsfall um eine Fernmetastase handelt (1/0).
  - *VERL\_Datum\_FM*: Datum, an dem die Fernmetastase festgestellt wurde, in der Form DD.MM.YYYY.
  - *VERL\_MFS*: Angabe des metastasenfrien Überlebens in Monaten. Dieses berechnet sich aus der Differenz von *VERL\_Datum\_FM* und *VERL\_Operation*.
  - *VERL\_Progress*: Angabe, ob es zu einer Tumorprogression gekommen ist (1/0).
  - *VERL\_Datum\_P*: Datum, an dem die Tumorprogression festgestellt wurde, in der Form DD.MM.YYYY.
  - *VERL\_PFS*: Angabe des progressionsfreien Überlebens in Monaten. Dieses berechnet sich aus der Differenz von *VERL\_Datum\_P* und *VERL\_Operation*.
  - *VERL\_Tod\_eingetreten*: Angabe, ob der Tod des Patienten während des Beobachtungszeitraums eingetreten ist (1/0).
  - *VERL\_Todesdatum*: Zeitpunkt, an dem Patient verstorben ist, in der Form DD.MM.YYYY. Dieser Wert entspricht dem Wert in *ZEIT\_Todesdatum*.
  - *VERL\_OS*: Angabe des Gesamtüberlebens in Monaten. Dieses berechnet sich aus der Differenz von *VERL\_Todesdatum* und *VERL\_Erstdiagnose*.

- *VERL\_Todesursache\_tumorabhängig*: Angabe, ob der Tod ursächlich mit der Tumorerkrankung zusammenhängt. Hierbei sind folgende Werte möglich:
  - „0“: Tumorerkrankung nicht ursächlich
  - „1“: Tumorerkrankung möglicherweise ursächlich
  - „2“: Tumorerkrankung ursächlich
  
- **Untergruppe V: „Diagnose“ („DIAG“)**
  - *DIAG\_Befund*: Klinikinterne Bezeichnung des Pathologieberichts zur zweifelsfreien Identifizierung. Mehrfache Angaben sind hierbei möglich, zum Beispiel wenn zusätzlich ein auswärtiger Bericht oder ein Schnellschnittergebnis erfasst wurden.
  - *DIAG\_Histo\_lang*: Angabe der Tumorentität entsprechend des Pathologieberichts. Die Angaben unterscheiden sich hierbei je nach dessen Ausführlichkeit (z.B. „Dedifferenziertes Liposarkom“ oder auch nur „Liposarkom“)
  - *DIAG\_Histo\_Code*: Kodierung des Wertes in *DIAG\_Histo\_lang* in Zahlenwerte (z.B.: „4“ entspricht „Leiomyosarkom“)
  - *DIAG\_Histo\_Grading*: Angabe des Gradings entsprechend des Pathologieberichts (z.B. „G3“)
  - *DIAG\_UICC*: Angabe des UICC-Krankheitsstadiums entsprechend des Pathologieberichts oder Arztbriefes (z.B. „IV“)
  - *DIAG\_Lokalisation*: Angabe der Tumorlokalisation des aktuellen Falls. Sofern Tumorgewebe multipel lokalisiert ist, werden alle betroffenen Regionen aufgeführt (z.B. „Retroperitoneum, Lunge“)
  - *DIAG\_Lokalisation\_Code*: Kodierung des Wertes in *DIAG\_Lokalisation* in Zahlenwerte (z.B.: „1“ entspricht „Retroperitoneum“)
  - *DIAG\_Multifokal*: Angabe, ob der Tumor mehrere Herde beinhaltet. Diese Information ergibt sich zum Beispiel aus dem Pathologie- oder Operationsbericht (1/0).
  - *DIAG\_Bilateral*: Angabe, ob sich der Tumor über beide Körperhälften erstreckt (1/0).
  - *DIAG\_Seite*: Angabe, auf welcher Seite der Tumor besteht (rechts/links/bilateral).
  - *DIAG\_Ansprechen\_PETCT*: Angabe, ob der Tumor im Rahmen einer eventuell durchgeführten nuklearmedizinischen Diagnostik mittels PET/CT detektiert wurde. Dies bezieht sich nicht auf eine rein morphologische Bildgebung (1/0).

- *DIAG\_Ansprechen\_CTMRT*: Angabe, ob der Tumor mithilfe einer morphologischen Bildgebung mittels CT oder MRT detektiert werden konnte (1/0).
  - *DIAG\_Größe\_Histo*: Angabe der Tumorgöße im Pathologiebericht in Zentimeter. Sofern es sich um mehrere Tumoranteile handelt, entspricht dieser Wert der Summe der jeweils längsten Seiten (z.B. 4+3+12= „19“).
  - *DIAG\_Größe\_CT\_vor\_neoadj.\_Therapie*: Angabe der radiologisch ermittelten Tumorgöße in Zentimeter vor einer eventuellen neoadjuvanten Chemo- oder Strahlentherapie. Sofern es sich um mehrere Tumoranteile handelt, entspricht dieser Wert der Summe der jeweils längsten Seiten (z.B. 4+3+12= „19“). Wenn keinerlei neoadjuvante Therapie stattgefunden hat, entspricht dieser Wert allein der radiologisch ermittelten präoperativen Tumorgöße.
  - *DIAG\_Größe\_CT\_nach\_neoadj.\_Therapie*: Angabe der radiologisch ermittelten Tumorgöße in Zentimeter nach einer eventuellen neoadjuvanten Chemo- oder Strahlentherapie. Sofern es sich um mehrere Tumoranteile handelt, entspricht dieser Wert der Summe der jeweils längsten Seiten (z.B. 4+3+12= „19“). Wenn keinerlei neoadjuvante Therapie stattgefunden hat, enthält dieses Feld einen Strich („-“).
  - *DIAG\_Rezidiv*: Angabe, um welches Rezidiv es sich beim aktuellen Fall handelt. Bei Erstkrankung wird hier der Wert „0“ eingetragen, bei einem Rezidiv der entsprechende ganzzahlige Wert (z.B. „3“).
  - *DIAG\_Bemerkung*: Feld zur freien Beschreibung zusätzlicher Daten, beispielsweise von besonderen Komorbiditäten (z.B. „Morbus Recklinghausen“).
- **Untergruppe VI: „Operative Therapie“ („THER“)**
    - *THER\_OPVerfahren*: Angabe, welches Operationsverfahren beim Patienten im aktuellen Fall angewendet wurde. Die notwendigen Angaben wurden durch Prüfung der Operationsberichte gewonnen. In Anlehnung an Bonvalot et al. wurden somit folgende Kategorien definiert [40]:
      - Kompartimentresektion mit Einbeziehung des Musculus psoas major: Resektion des Tumors mit einer umgebenden Grenzschrift, welche auch den Musculus psoas major enthält. Bedingungen für diese Kategorie sind:
        - En-bloc-Resektion, also keine Resektion des Tumors in mehreren Anteilen
        - Kein Ablösen des Tumors von einem Organ, da sonst die bedeckende Grenzschrift fehlen würde.

- Im Normalfall werden bei einer solchen Kompartimentresektion die Niere oder ein Hemikolon mitentfernt. Sollten diese Organe aufgrund einer Voroperation, welche oftmals auswärtig durchgeführt wurde, fehlen, schließt das nicht die Möglichkeit einer Kompartimentresektion aus, sofern die beiden oben genannten Bedingungen erfüllt wurden.
- Kompartimentresektion ohne Einbeziehung des Musculus psoas major: Resektion des Tumors mit einer umgebenden Grenzsicht, welche den Musculus psoas major nicht enthält. Ansonsten gelten die gleichen Bedingungen.
- Resektion des Tumors und betroffener Organe: Hierbei werden neben dem Tumor auch infiltrierte Organe reseziert. Die Bedingungen für eine Kompartimentresektion sind jedoch nicht erfüllt.
- Einfache Tumorresektion: Hierbei wird nur der Tumor entfernt, jedoch keine angrenzenden Organe.
- Tumordebulking: Bei einer solchen Operation besteht das Ziel in der möglichst umfangreichen Entfernung von Tumorgewebe, eine vollständige Resektion wird aber nicht angestrebt.
- Biopsie: Hierbei wurde nur Tumorgewebe zum Zwecke einer diagnostischen Beurteilung entnommen.
- keine OP: Sofern Rezidivpatienten nicht operiert, sondern nur konservativ therapiert wurden, wurde der Wert „keine OP“ eingetragen.
- *THER\_OPKlassifikation\_Intern*: Kodierung des Wertes in *THER\_OPVerfahren* in Zahlenwerte (z.B.: „2“ entspricht einer Resektion des Tumors und betroffener Organe)
- *THER\_Perforation*: Angabe, ob die Tumorkapsel während der Operation akzidentell perforiert und damit aufgebrochen wurde (1/0). Die Information hierzu ergibt sich entweder aus dem Pathologie- oder Operationsbericht
- Entfernte Organe entsprechend der Angaben im Operations- und Pathologiebericht (In der Datenbank ist es unerheblich, ob ein Organ in toto oder nur partiell entfernt wurde, es wird nur angegeben, ob es von einer Resektion betroffen war oder nicht - 1/0):
  - *THER\_Niere*
  - *THER\_Nebenniere*
  - *THER\_Gallenblase*



- *THER\_Dickdarm*
- *THER\_Dünndarm*: Resektion von Anteilen des Jejunums oder des Ileums
- *THER\_Duodenum*
- *THER\_Pankreas*
- *THER\_Milz*
- *THER\_Vene*: Vene, die nicht einem speziellen Organ zugeordnet werden kann (z.B. Vena cava inferior)
- *THER\_Arterie*: Arterie, die nicht einem speziellen Organ zugeordnet werden kann (z.B. Aorta abdominalis)
- *THER\_Whipple*: Durchführung einer klassischen Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple [142]
- *THER\_Leber*
- *THER\_Peritoneum*
- *THER\_Psoas*
- *THER\_Zwerchfell*
- *THER\_Nerv*
- *THER\_Inneres\_Genitale*
- *THER\_n\_Lymphknoten*: Anzahl der entfernten Lymphknoten. Gleichzeitig wurde angegeben, wieviele der entfernten Lymphknoten in der histologischen Untersuchung von Tumorzellen befallen waren (z.B. „2/13“).
- *THER\_Knochen*
- *THER\_Bauchwand*
- *THER\_Blase*
- *THER\_Σ\_entfernte\_Organe*: Summe der entfernten Organe (z.B. „4“)
- *THER\_Operateur*: Namentliche Angabe des ersten Operateurs laut Operationsbericht. Bei auswärtigen Operationen nur Nennung des Krankenhauses.

- **Untergruppe VII: „Histologische Auswertung“ („HIST“)**

- *HIST\_min\_Abstand\_zu\_Resektionsrand*: Minimaler Abstand des Resektionsrandes zu Tumorzellen in Millimeter (z.B. „1“). Bei Kontakt wird der Wert „teils randbildend“ eingefügt.
- *HIST\_Messung\_an\_folgender\_Struktur*: Angabe, an welcher Struktur innerhalb des Resektats obige Messung vorgenommen wurde (z.B. „Niere“).
- *HIST\_Infiltration\_von\_Begleitorganen*: Angabe, welche der mitresezierten Organe von Tumorgewebe infiltriert waren.
- *HIST\_Anteil\_G1, HIST\_Anteil\_G2 und HIST\_Anteil\_G3*: Angabe, welche prozentualen Anteile innerhalb des Tumorgewebes dem Grad 1,2 oder 3 zugeordnet werden können.
- *HIST\_Regressionsgrad\_nach\_SalzerKuntschik*: Angabe des Regressionsgrades nach Durchführung einer neoadjuvanten Therapie nach Salzer-Kuntschik. Dieses wurde ursprünglich für die histologische Bewertung regredienter maligner Knochentumoren verwendet, findet sich aber vielfach auch in Pathologieberichten der Datenbank. Hierbei bestehen sechs Kategorien, die ein gutes beziehungsweise schlechtes Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Chemotherapie anhand des Nekroseanteils festmachen [143].
- *HIST\_Anteil\_Nekrose*: Prozentualer Anteil von Nekrosen im Tumorgewebe
- *HIST\_Verwendete\_Nomenklatur*: Angabe, welche Nomenklatur bei der pathologischen Berichterstattung verwendet wurde (z.B. „UICC 7. Auflage 2010, 3. korr. Nachdruck“).
- *HIST\_MitosenHPF*: Anzahl der Mitosen pro Hauptgesichtsfeldern (z.B. „39/10“)
- *HIST\_Sehfeldzahl*: Hierbei verwendete Sehfeldzahl
- *HIST\_Ki67*: Prozentualer Anteil des Ki67-markierten Tumorgewebes
- *HIST\_Immunhistochemie\_pos*: Angabe, welche immunhistochemischen Marker im Präparat positiv markiert wurden (z.B. „MDM2, CDK 4, S100“)
  
- **Untergruppe VIII: „Resektionsstatus“ („RES“)**
  - *RES\_Status*: Angabe des Resektionsstatus (R0/R1/R2)
  - *RES\_Tumorrand*: Angabe der histologischen Beschaffenheit der Tumorbegrenzung (z.B. „pseudokapselartig begrenzt“)
  
- **Untergruppe IX: „Chemotherapie“ („CTX“)**

- *CTX\_neo*: Angabe, ob eine neoadjuvante Chemotherapie stattgefunden hat (1/0).
  - *CTX\_neoadj\_Schema*: Angabe, welches chemotherapeutische Schema neoadjuvant angewendet wurde (z.B. „AI 60/6“). Bei mehreren Schemata wurden diese durch einen Strichpunkt getrennt.
  - *CTX\_n\_neoadj\_Zyklen*: Anzahl der Zyklen, in denen das angegebene Chemotherapieschema durchgeführt wurde (z.B. „3“)
  - *CTX\_Dosierung\_neoadj*: Dosierung der neoadjuvant verabreichten Chemotherapeutika. Hierbei wurde meist entweder ein genauer Wert (z.B. „125 mg/qm KOF“) oder ein Prozentsatz, der Hinweise auf die Abweichung von einem Standardschema, beispielsweise bei einer durch Komorbiditäten bedingten Dosisreduktion, gibt (z.B. „75%“).
  - *CTX\_adj*: Angabe, ob eine adjuvante Chemotherapie stattgefunden hat (1/0).
  - *CTX\_adj\_Schema*: Angabe, welches chemotherapeutische Schema adjuvant angewendet wurde (z.B. „EIA“). Bei mehreren Schemata wurden diese durch einen Strichpunkt getrennt.
  - *CTX\_n\_adj\_Zyklen*: Anzahl der Zyklen, in denen das angegebene Chemotherapieschema durchgeführt wurde (z.B. „2“)
  - *CTX\_Dosierung\_adj*: Dosierung der neoadjuvant verabreichten Chemotherapeutika. Hierbei wurde meist entweder ein genauer Wert (z.B. „1500 mg/qm KOF“) oder ein Prozentsatz, der Hinweise auf die Abweichung von einem Standardschema, beispielsweise bei einer durch Komorbiditäten bedingten Dosisreduktion, gibt (z.B. „50%“).
  - *CTX\_peri*: Angabe, ob eine perioperative Chemotherapie stattgefunden hat (1/0).
  - *CTX\_periop\_Schema*: Angabe, welches chemotherapeutische Schema perioperativ angewendet wurde.
  - *CTX\_Dosierung\_periop*: Dosierung der perioperativ verabreichten Chemotherapeutika
- **Untergruppe X: „Radiotherapie“ („RAD“)**
    - *RAD\_neo*: Angabe, ob eine neoadjuvante Radiotherapie stattgefunden hat (1/0).
    - *RAD\_neoadj\_Energie*: Gesamtenergie in Gray [Gy], die während der neoadjuvanten Strahlentherapie verabreicht wurde (z.B. „50“).
    - *RAD\_adj*: Angabe, ob eine adjuvante Radiotherapie stattgefunden hat (1/0).

- *RAD\_adj\_Energie*: Gesamtenergie in Gray [Gy], die während der adjuvanten Strahlentherapie verabreicht wurde (z.B. „59,4“).
  - *RAD\_IORT*: Angabe, ob eine intraoperative Radiotherapie stattgefunden hat (1/0).
- **Untergruppe XI: „Regionale Hyperthermie“ („RHT“)**
    - *RHT*: Angabe, ob eine Regionale Hyperthermie durchgeführt wurde (1/0).
    - *RHT\_Temperatur*: Maximale Temperatur [°C], die während der Durchführung einer RHT im Körper des Patienten gemessen wurde (z.B. „41,3“).
    - *RHT\_Gesamtdauer*: Gesamtdauer der Durchführung einer RHT in Minuten (z.B. „885“)
- **Untergruppe XII: „Präoperativer Verlauf“ („POV“)**
    - *POV\_Downstaging*: Angabe, ob eine neoadjuvante Therapie zu einer Größenreduktion des Tumors geführt hat (1/0). Diese Angabe ergibt sich durch Vergleich einer frühen präoperativen mit entweder einer späteren präoperativen Bildgebung oder den Angaben aus Operations- oder Pathologiebericht. Sofern keine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde, wird dieses Feld mit „-“ bewertet.
    - *POV\_EarlyProgression*: Angabe, ob es trotz einer neoadjuvanten Therapie zu einer Größenzunahme des Tumors gekommen ist (1/0). Diese Angabe ergibt sich durch Vergleich einer frühen präoperativen mit entweder einer späteren präoperativen Bildgebung oder den Angaben aus Operations- oder Pathologiebericht. Sofern keine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde, wird dieses Feld mit „-“ bewertet.
- **Untergruppe XIII: „Postoperative Morbidität“ („MORB“)**
    - *MORB\_Komplikation\_gesamt*: Gesamtzahl der erhobenen postoperativen Komplikationen (z.B. „7“). Diese ergibt sich aus der Summe der chirurgischen, internistischen, neurologischen und sonstigen Komplikationen.
    - *MORB\_Komp\_chir\_gesamt*: Gesamtzahl der chirurgischen postoperativen Komplikationen (z.B. „3“)
    - *MORB\_Anastomose\_Darm*: Angabe, ob eine Komplikation vorlag, welche die Anastomosen des Dün- und Dickdarms betreffen (1/0).
    - *MORB\_Anastomose\_Pankreas*: Angabe, ob eine Komplikation vorlag, welche die Pankreasanastomosen betreffen (1/0).

- *MORB\_Blutung*: Angabe, ob es postoperativ zu einer Nachblutung im Operationsgebiet gekommen ist (1/0).
- *MORB\_Hämatom*: Angabe, ob sich postoperativ ein zu entlastendes Hämatom gebildet hat (1/0).
- *MORB\_Peritonitis*: Angabe, ob sich postoperativ eine Peritonitis entwickelt hat (1/0).
- *MORB\_Wundheilungsstörung*: Angabe, ob eine Wundheilungsstörung vorlag (1/0).
- *MORB\_Wundinfektion\_oberflächlich*: Angabe, ob es zu einer oberflächlichen Wundinfektion gekommen ist (1/0). Dies umfasst Infektionen, welche die Subcutis noch nicht erreicht haben.
- *MORB\_Wundinfektion\_tief*: Angabe, ob es zu einer tiefen Wundinfektion gekommen ist (1/0). Dies umfasst Infektionen, welche mindestens die Subcutis erreicht haben.
- *MORB\_Hautnekrose*: Angabe, ob es zu einer Nekrose im Bereich der Haut gekommen ist (1/0).
- *MORB\_Niereninsuffizienz*: Angabe, ob postoperativ eine akute Nierenfunktionseinschränkung vorgelegen hat (1/0). Diese bestand, wenn mindestens das Stadium AKIN I (Serumkreatininanstieg auf das mindestens 1,5-fache des Ausgangswertes oder um mindestens 0,3 mg/dl, jeweils innerhalb von 48 Stunden) erreicht wurde [144].
- *MORB\_Kardiopulmonal*: Angabe, ob postoperativ Komplikationen vorlagen, die das Herz und die Lungen betreffen (1/0).
- *MORB\_Neuro*: Angabe, ob postoperativ Komplikationen vorlagen, die das zentrale oder periphere Nervensystem betreffen (1/0).
- *MORB\_Bemerkung*: Feld zur freien Beschreibung der Komplikationen (z.B. „Pneumonie, Harnwegsinfektion“)
- *MORB\_Sonstige*: Gesamtzahl der Komplikationen, welche nicht den bisher genannten Kategorien zuzuordnen sind. Hier können unter anderem zusätzliche chirurgische und internistische Komplikationen genannt sein.
- *MORB\_ClavienDindo*: Die Morbidität wurde abschließend entsprechend der Klassifikation der postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo aus dem Jahr 2004 bewertet. In Anlehnung daran bestehen somit folgende Kategorien [125]:
  - „0“: keine postoperativen Komplikationen
  - „1“: Jegliche Abweichung vom normalen Heilungsverlauf, die nur mittels bestimmter Medikamente (Antipyretika, Antiemetika, Analgetika, Diuretika und

Elektrolyte) sowie mit Physiotherapie behandelt wurde. Auch das Eröffnen infizierter Wunden im Bett auf Station fällt in diese Kategorie.

- „2“: Jegliche Abweichung vom normalen Heilungsverlauf, die den Einsatz von Medikamenten notwendig macht, welche nicht in „1“ enthalten sind. Dazu zählen unter anderem Antibiotika oder therapeutische Antikoagulantien. Auch die Transfusion von Blutprodukten und die Durchführung einer parenteralen Ernährung führen zur Einordnung in „2“.
  - „3“: Jegliche Abweichung vom normalen Heilungsverlauf, die eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig macht. Diese Kategorie wird nochmals genauer unterteilt:
    - „3a“: Die Intervention erfolgt nicht in Allgemeinanästhesie.
    - „3b“: Die Intervention erfolgt in Allgemeinanästhesie.
  - „4“: Lebensbedrohliche Komplikationen – auch solche, die das zentrale Nervensystem betreffen, wie hämorrhagische und ischämische Schlaganfälle sowie Subarachnoidalblutungen – sind in diese Kategorie einzuordnen, sofern sie eine Behandlung auf einer Überwachungs- oder Intensivstation erforderlich machen. Auch hier wird nochmals genauer unterteilt in:
    - „4a“: Funktionsstörung nur eines Organs. Hierzu zählt auch die Dialyse.
    - „4b“: Funktionsstörung, die mindestens zwei Organe betrifft.
  - „5“: Tod des Patienten während des stationären Aufenthalts
  - „*MORB\_verstorben*“: Angabe, ob der Patient während des stationären Aufenthalts verstorben ist (1/0). Sofern dies zutrifft, erhält dieser Patient in der Kategorie *MORB\_ClavienDindo* den Wert „5“.
- 
- **Kategorie XIV: „Revisionseingriffe“ („RE“)**
    - *RE\_n\_ReOP*: Gesamtzahl der Revisionseingriffe in Allgemeinanästhesie, die im Verlauf durchgeführt wurden (z.B. „4“). Patienten, die sich mindestens einmal einer solchen Revisionsoperation unterzogen haben, erhalten bei *MORB\_ClavienDindo* also mindestens den Wert „3b“.
    - *RE\_CTD*rain: Gesamtzahl der CT-gesteuerten Drainagen, die im Verlauf durchgeführt wurden, um beispielsweise Verhalte oder Abszesse zu entleeren (z.B. „1“).

## **Danksagung**

Ich danke hiermit Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Jens Werner, Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Klinikums der Universität München, für die Möglichkeit, diese spannende Promotionsarbeit an seiner Klinik durchführen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt auch Prof. Dr. med. Martin Angele und Herrn PD Dr. med. Markus Albertsmeier für die Themastellung, die hervorragende Betreuung und ständige Hilfsbereitschaft und Unterstützung – selbstverständlich auch für die sicherlich mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Zu guter Letzt möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern und meiner Ehefrau für ihre unermüdliche und liebevolle Unterstützung während der letzten Jahre bedanken, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

### **Determinanten lokaler Tumorkontrolle im Rahmen des multimodalen Behandlungskonzepts bei primären retroperitonealen Weichteilsarkomen**

selbstständig verfasst, mich ausser der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung des akademischen Grades eingereicht wurde.

Sulzbach-Rosenberg, den 08.12.2022

Andreas Hofmann



## Lebenslauf