

Aus der  
Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie Tübingen

**Langzeituntersuchung von 41 behandelten Patienten mit  
retroperitonealen Liposarkomen. Analyse des Tübinger  
Kollektivs 2013 - 2019**

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

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

**vorgelegt von**

**Gelfert, Daniel Sven**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. R. Ladurner

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hahn

Tag der Disputation: 21.11.2023

Meinem Vater

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>8</b>
1.1 Definition .....	8
1.2 Epidemiologie.....	9
1.3 Pathogenese .....	10
1.4 Morphologie.....	11
1.4.1 Makroskopie .....	11
1.4.2 CT Morphologie.....	11
1.5 Klinische Symptomatik.....	12
1.6 Diagnostik .....	13
1.7 Tumorstadien-Klassifizierung.....	17
1.8 Therapie .....	20
1.8.1 Generelles.....	21
1.8.2 Neoadjuvante Chemotherapie.....	21
1.8.3 Neoadjuvante Radiotherapie .....	22
1.8.4 Chirurgische Therapie.....	24
1.8.5 Adjuvante Chemotherapie .....	25
1.8.6 Adjuvante Radiotherapie .....	26
1.9 Follow up.....	26
1.10 Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung.....	27
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>28</b>
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv.....	28
2.2 Datenerhebung .....	30
2.2.1 Stamm- bzw. präoperative Daten.....	31
2.2.2 Diagnostik und Pathologie.....	31
2.2.3 Operation .....	31
2.2.4 Chemotherapie.....	32
2.2.5 Radiotherapie .....	32
2.2.6 Nachsorge.....	33

2.3	Statistische Analyse .....	33
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>34</b>
3.1	Deskriptive Statistik .....	34
3.1.1	Geschlechterverteilung .....	34
3.1.2	Erkrankungsalter .....	34
3.1.3	BMI .....	35
3.1.4	Tumorlokalisierung .....	35
3.1.5	Tumorgröße .....	36
3.1.6	Präoperative Symptomatik .....	37
3.1.7	Histologie und Grading .....	37
3.1.8	Immunhistochemie .....	38
3.1.9	Radiologie .....	38
3.1.10	Biopsie .....	39
3.1.11	Therapie .....	39
3.1.12	R Status .....	40
3.1.13	Resezierte Organe / operatives Ausmaß .....	42
3.1.14	Blutprodukte .....	47
3.1.15	OP Zeiten .....	48
3.1.16	Postoperative Komplikationen .....	49
3.1.17	Aufenthaltsdauer .....	53
3.1.18	Progress .....	55
3.1.19	Nachbeobachtung .....	56
3.2	Überlebensbeobachtungen .....	56
3.2.1	Gesamtüberleben .....	57
3.2.2	Rezidivfreies Überleben .....	65
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>75</b>
4.1	Allgemeiner Teil .....	75
4.1.1	Geschlechterverteilung .....	76
4.1.2	Erkrankungsalter .....	76
4.1.3	BMI .....	77
4.1.4	Tumorlokalisierung .....	77
4.1.5	Tumorgröße .....	78
4.1.6	Präoperative Symptomatik .....	78
4.1.7	Histologie und Grading .....	79

4.1.8	Immunhistochemie.....	80
4.1.9	Radiologie .....	81
4.1.10	Biopsie .....	81
4.1.11	Therapie .....	81
4.1.12	R Status.....	82
4.1.13	Resezierte Organe / operatives Ausmaß.....	83
4.1.14	Blutprodukte.....	84
4.1.15	OP Zeiten .....	84
4.1.16	Postoperative Komplikationen .....	85
4.1.17	Aufenthaltszeiten .....	85
4.1.18	Progress .....	86
4.2	Überlebensbeobachtungen .....	86
4.2.1	Gesamtüberleben .....	86
4.2.2	Rezidivfreies Überleben.....	93
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>99</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>101</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil</b> .....	<b>104</b>
<b>8</b>	<b>Danksagungen</b> .....	<b>105</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM Klassifikation LPS des Retroperitoneum .....	18
Tabelle 2: Bestimmung Differenzierungsscore .....	19
Tabelle 3: Bestimmung Mitoseratescore .....	19
Tabelle 4: Bestimmung Nekrosescore .....	19
Tabelle 5: Berechnung Gesamtscore .....	20
Tabelle 6: Klassifikation postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo .....	32
Tabelle 7: Geschlechterverteilung .....	34
Tabelle 8: Erkrankungsalter .....	35
Tabelle 9: BMI .....	35
Tabelle 10: Tumorlokalisierung .....	36
Tabelle 11: Tumorgröße .....	36
Tabelle 12: Präoperative Symptomatik .....	37
Tabelle 13: Immunhistochemie Gesamtkohorte .....	38
Tabelle 14: Bildgebende Diagnostik Gesamtkohorte .....	39
Tabelle 15: Gewonnene Biopsien Gesamtkohorte .....	39
Tabelle 16: Primär-OP am UKT Gesamtkohorte .....	39
Tabelle 17: Neoadjuvante Therapie + Modalität pro Kohorte .....	40
Tabelle 18: Anzahl R Status pro Kohorte .....	41
Tabelle 19: (teil-)resezierte Organe gesamte Kohorte .....	43
Tabelle 20: (teil-)resezierte Organe Kohorte < 30 cm .....	44
Tabelle 21: (teil-)resezierte Organe Kohorte > 30 cm .....	45
Tabelle 22: (teil-)resezierte Organe Kohorte mit neoadjuvanter Therapie .....	46
Tabelle 23: (teil-)resezierte Organe Kohorte ohne neoadjuvanter Therapie .....	47
Tabelle 24: Transfusion nach Kohorte .....	48
Tabelle 25: Häufigkeit und Art der Komplikation je Kohorte .....	50
Tabelle 26: Komplikationen im Detail .....	52
Tabelle 27: Progress nach Kohorte .....	56

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: OP Situs mit Tumor nach Eröffnung der Bauchhöhle (links), Tumorresektat (rechts) .....	11
Abbildung 2: CT-morphologische Darstellung eines retroperitonealen LPS axial (links), coronar (rechts) .....	12
Abbildung 3: HE Färbung eines WDLPS in 400x Vergrößerung .....	14
Abbildung 4: HE Färbung eines DDLPS in 20x Vergrößerung .....	15
Abbildung 5: FISH Darstellung eines LPS .....	16
Abbildung 6: FISH Darstellung eines LPS .....	16
Abbildung 7: MDM2 Färbung eines DDLPS in 10x Vergrößerung .....	17
Abbildung 8: Studienkollektiv .....	30
Abbildung 9: Histologie mit Grading Gesamtkohorte .....	38
Abbildung 10: R Status nach Kohorte .....	42
Abbildung 11: OP Zeit im Median pro Kohorte .....	49
Abbildung 12: mediane Aufenthaltszeiten in Tagen pro Kohorte .....	55
Abbildung 13: Gesamtüberleben .....	57
Abbildung 14: Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben .....	58
Abbildung 15: Einfluss der Tumorlokalisation auf das Gesamtüberleben .....	59
Abbildung 16: Einfluss der Tumorgöße auf das Gesamtüberleben .....	60
Abbildung 17: Einfluss der Histologie auf das Gesamtüberleben .....	61
Abbildung 18: Einfluss des Grading auf das Gesamtüberleben .....	62
Abbildung 19: Einfluss der neoadjuvanten Therapie auf das Gesamtüberleben .....	63
Abbildung 20: Einfluss des Resektionsstatus auf das Gesamtüberleben .....	64
Abbildung 21: Einfluss der postoperativen Komplikationen auf das Gesamtüberleben .....	65
Abbildung 22: rezidivfreies Überleben Gesamtkohorte .....	66
Abbildung 23: Einfluss des Geschlechts auf das rezidivfreie Überleben .....	67
Abbildung 24: Einfluss der Lokalisation auf das rezidivfreie Überleben .....	68
Abbildung 25: Einfluss der Tumorgöße auf das rezidivfreie Überleben .....	69
Abbildung 26: Einfluss der Histologie auf das rezidivfreie Überleben .....	70
Abbildung 27: Einfluss des Grading auf das rezidivfreie Überleben .....	71
Abbildung 28: Einfluss der neoadjuvanten Therapie auf das rezidivfreie Überleben .....	72
Abbildung 29: Einfluss des Resektionsstatus auf das rezidivfreie Überleben .....	73
Abbildung 30: Einfluss der postoperativen Komplikationen auf das rezidivfreie Überleben .....	74

## Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	atypisch lipomatöser Tumor
BMI	Body Mass Index
CDK4	Cyclin Dependent Kinase 4
CTx	Chemotherapie
CT	Computertomographie
DDLPS	dedifferentiated liposarcoma, dedifferenziertes Liposarkom
DTIC	5-(3,3-Dimethyl-1-triazenyl)imidazol-4-carboxamid, Dacarbazin
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURACAN	European Reference Network for rare adult solid cancers
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FNCLCC	French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group
Gy	Gray
HE	Hämatoxylin-Eosin
HMGA2	High-mobility group AT-hook 2
HPF	high-power field, Hauptgesichtsfeld
IHC	Immunhistochemie
KM	Kontrastmittel
LAE	Leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat

LPS	Liposarkom
MDM2	Mouse double minute 2 homolog
MLPS	myxoid liposarcoma, myxoides Liposarkom
MRT	Magnetresonanztomographie
NOS	not otherwise specified, unspezifiziert
PLPS	pleomorphic liposarcoma, pleomorphes Liposarkom
RPS	retroperitoneales Sarkom
RT	Radiotherapie
STS	soft tissue sarcoma, Weichgewebssarkome
TAB	Thorax, Abdomen, Becken
TARPSWG	Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group
TP53	tumor protein 53
WDLPS	well differentiated liposarcoma, gut differenziertes Liposarkom
WHO	World Health Organization
ZVD	Zielvolumendosis

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition

Der Retroperitonealraum (auch kurz Retroperitoneum genannt) ist ein fettreicher Bindegewebsraum dorsal des Peritoneums. Die in ihm gelegenen Strukturen werden als retroperitoneal gelegene Strukturen bezeichnet. Hierbei unterscheidet man zwischen primärer und sekundärer retroperitonealer Lage. Primär retroperitoneal bedeutet, dass die Organe in der embryologischen Entwicklung durch ein Meso befestigt waren, dieses Meso sich im Laufe der Entwicklung jedoch zurückgebildet hat. Sekundär retroperitoneal bedeutet, dass die Organe direkt mit der Rückwand der Bauchhöhle verbunden sind. Primär retroperitoneal gelegen sind: die Nieren, die Nebennieren, die Ureteren, die A. abdominalis, die V. cava inferior, der Truncus sympathicus. Sekundär retroperitoneal gelegen sind das Duodenum ohne die Pars superior, das Pankreas, das Colon ascendens, das Colon descendens und das Rectum bis zur Flexura perinealis.

Ein Sarkom ist eine maligne Neoplasie mesenchymaler Abstammung. Das Mesenchym ist ein in der Embryonalzeit ausgebildetes, nicht-epitheliales, pluripotentes Füll- und Stützgewebe, welches aus dem embryonalen Mesoderm hervorgeht. Aus dem Mesenchym entstehen alle Hauptzellen des Binde-, Knorpel-, Knochen und Muskelgewebes. Des Weiteren entstehen aus dem Mesenchym auch die Epithelzellen der Nierennephrone sowie sämtliche Endothel- und Mesothelzellen des Körpers. Der Begriff Sarkom grenzt diese Tumoren von anderen malignen, soliden Neoplasien ab. Beispielhaft für andere maligne solide Tumoren stehen die Karzinome, welche ihren Ursprung in epitheliales Gewebe (Plattenepithel, Urothel, Drüsen-/ Schleimhautepithel) finden. Das Wort Sarkom stammt aus dem altgriechischen und setzt sich zusammen aus den Worten „sárx“ (Fleisch oder Weichteile) und „-om“ (Geschwulst).

Liposarkome (= LPSs) werden der Klasse der Weichteiltumoren zugeordnet. Unter dem Begriff Weichteiltumoren werden Entitäten mit mesenchymalem Ursprung zusammengefasst. Die Mehrheit der Weichteiltumoren ist benigne. Die bösartigen Weichteiltumoren werden als Weichteilsarkome (soft tissue sarcoma = STSs) bezeichnet.

Zu den benignen Weichteiltumoren, die aus dem Fettgewebe hervorgehen, gehören laut der World Health Organization (= WHO) das Lipom, die (Nerven-)Lipomatose, das Lipoblastom, das Angiolipom, das Weichgewebsmyolipom, das Chondroidlipom, das spindelzellige sowie das pleomorphe Lipom sowie das Hibernom (1).

Liposarkome gehören zu den bösartigen Neubildungen der Weichteiltumoren. Histologisch lassen sich Liposarkome in weitere Subtypen unterteilen: das gut differenzierte (= WDLPS) (an den Extremitäten auch atypisch lipomatöser Tumor genannte, = ALT), das dedifferenzierte (=DDLPS), das myxoide (= MLPS) (hierzu gehört auch dessen aggressiverer Subtyp, das rundzellige LPS), das pleomorphe (= PLPS) sowie das unspezifizierte Liposarkom (= LPS NOS) (1). Laut WHO Klassifikation wird das WDLPS als einziges LPS als intermediär maligne eingeordnet, alle anderen LPS Subtypen werden als maligne gelistet (1). Des Weiteren wird das rundzellige LPS in der WHO Klassifikation nicht als eigene Entität gelistet (1), im American Joint Committee on Cancer (= AJCC) Staging Manual jedoch wird es ausdrücklich vom MLPS bzgl. seines Gratings hinsichtlich der Differenzierung unterschieden (2).

Erstmalig als eigene Krankheitsentität wurde das LPS 1857 von Rudolf Ludwig Carl Virchow beschrieben, einem deutschen Arzt (3).

## **1.2 Epidemiologie**

Mit 18 % stellt der gastrointestinale Stromatumor (= GIST) die häufigste Entität unter den Sarkomen dar, gefolgt vom LPS mit 15 % (4). 15 % aller Sarkome werden im Retroperitoneum manifest (5). Von allen retroperitonealen Sarkomen ist das LPS mit 41 % (5) die dort am häufigsten auftretende Entität. Mit 0,07 % - 0,2 % Anteil an allen Neoplasien gelten retroperitoneale LPSs generell als seltene Erkrankung (5), ihre Inzidenz wird mit 2,5/1.000.000 angegeben (6). Betrachtet man nur die LPSs für sich alleine, manifestieren sich hiervon 52 % an den Extremitäten, gefolgt von 19 % mit retroperitonealer Lage (6). Das WDLPS stellt mit 40 % - 50 % aller LPSs den häufigsten histologischen Subtyp dar (7). Es tritt häufig zusammen mit dem DDLPS auf, dessen Häufigkeit mit 15 % - 20 % (7) angegeben wird. Als Erkrankungsgipfel retroperitonealer LPSs wird in der Literatur die sechste und siebte Lebensdekade angegeben, männliche

und weibliche Individuen sind gleich häufig betroffen (8). Unterschiedliche Inzidenzen bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen werden nicht beobachtet (5).

### 1.3 Pathogenese

WDLPSs sowie DDLPSs entstehen aus Adipozyten oder deren Progenitorzellen. Sie zeigen eine Überexpression verschiedener Proteine, welche für die unkontrollierte Proliferation und Dedifferenzierung der Zellen verantwortlich sind. Diese gesteigerte Expression entsteht durch eine Amplifikation des Chromosom 12q13-15 (9). Der zu Grunde liegende Pathomechanismus hierfür ist ein Vorgang namens Chromothripsis (ein durch ein einmaliges Ereignis ausgelöster Mutationsprozess, bei dem es in der Zelle zu einer Vielzahl an Umlagerungen von Chromosomenabschnitten kommt) (10). Die Amplifizierung dieser Genregion führt zu einer verminderten Apoptose und gesteigerten Zellproliferation (11). In nahezu 100 % aller WDLPSs und DDLPSs (sowie in 1/3 aller Sarkome und in insgesamt 7 % aller Karzinome (11)) ist MDM2 überexprimiert (7), ein Protoonkogen aus der Gruppe der Ubiquitin-Protein-Ligasen und einer der Hauptnegativregulatoren des Tumorsuppressorgens p53. Durch Ubiquitinierung von p53 durch MDM2 wird dieses von Proteasomen abgebaut und kann somit seiner protektiven Wirkung, dem Arrest des Zellzyklus, nicht mehr nachkommen (11). Das MDM2 Gen ist auf Chromosom 12q15 lokalisiert (7). Des Weiteren wird in 90% der Fälle das Protein Cyclin Dependent Kinase 4 (= CDK4) exprimiert (7). CDK4 gehört zur Gruppe der Serin/Threonin-Proteinkinasen. Es spielt eine wichtige Rolle im Zellzyklus und steuert den Übergang der G<sub>1</sub> in die S-Phase durch Inhibierung des Retinoblastom-Proteins. Das zugehörige CDK4 Gen befindet sich auf dem Chromosom 12q14.1 (7). Neben MDM2 und CDK4 zeigt auch das High-mobility group AT-hook 2 Protein (= HMGA2) eine starke Überexpression in LPS Zellen, welches einen Transkriptionsfaktor codiert, der nachweislich zelluläre Transformationen bewirkt (7). Es wird vom HMGA2 Gen kodiert, welches sich auf 12q14.3 befindet (7). Es ist davon auszugehen, dass DDLPSs durch maligne Transformation aus WDLPSs entstehen, da in 90 % aller DDLPSs primäre WDLPSs Läsionen vorzufinden sind, und sich in 10 % aller DDLPSs WDLPS Lokalrezidive finden (7). Die Dauer beträgt im Durchschnitt sieben bis acht Jahre und kann in 20 % aller WDLPSs beobachtet werden (11).

## 1.4 Morphologie

In diesem Abschnitt sollen (retroperitoneale) LPSs makroskopisch sowie CT-morphologisch beschrieben werden.

### 1.4.1 Makroskopie

Liposarkome stellen sich makroskopisch als fettige, mehr oder weniger homogene Tumoren von gelblicher Farbe und gelatinöser Konsistenz dar. Sie können bekapselt und zum umgebenden Fettgewebe abgegrenzt werden, eine Kapsel und somit eine Abgrenzbarkeit zum umliegenden Fettgewebe kann jedoch auch fehlen.

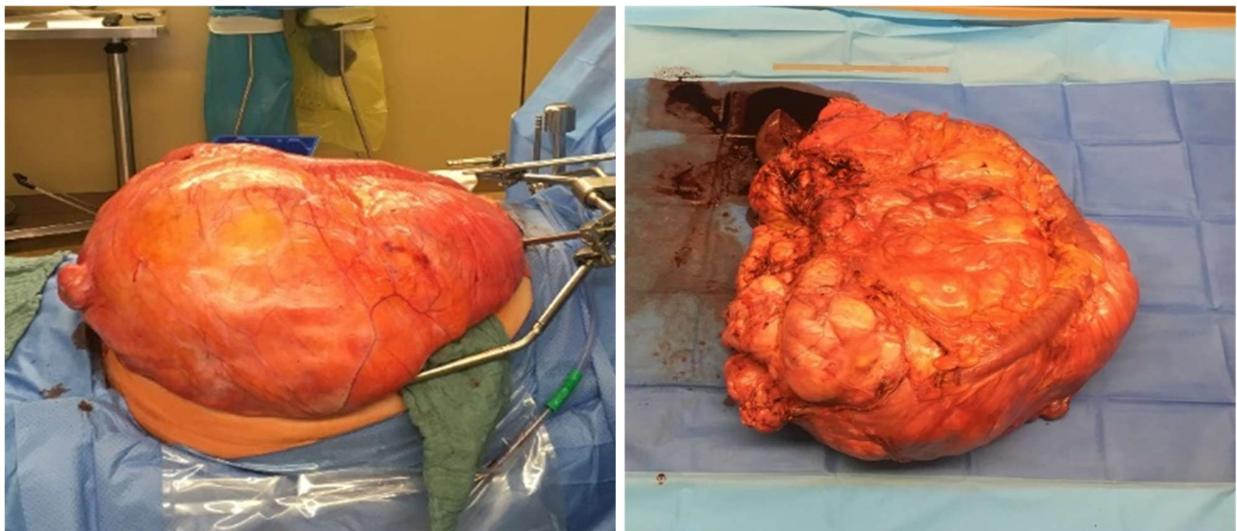


Abbildung 1: OP Situs mit Tumor nach Eröffnung der Bauchhöhle (links), Tumorresektat mit max. Durchmesser von 80 cm. Adhärent am Tumor: Teile des Colons sowie die Milz (rechts). (Die Bilder wurden von mir selbst nach expliziter mündlicher und schriftlicher Einwilligung des Patienten während einer OP am Universitätsklinikum Tübingen aufgenommen.)

### 1.4.2 CT Morphologie

Abbildung 2 zeigt eine mit KM angehobene CT-morphologische Darstellung eines retroperitonealen LPS in axialer sowie coronarer Darstellung. Die Aufnahmen wurden mit einem Siemens Somatom Definition Edge aufgenommen. Mit einem roten Kreis sind mittige Anteile des LPS markiert.

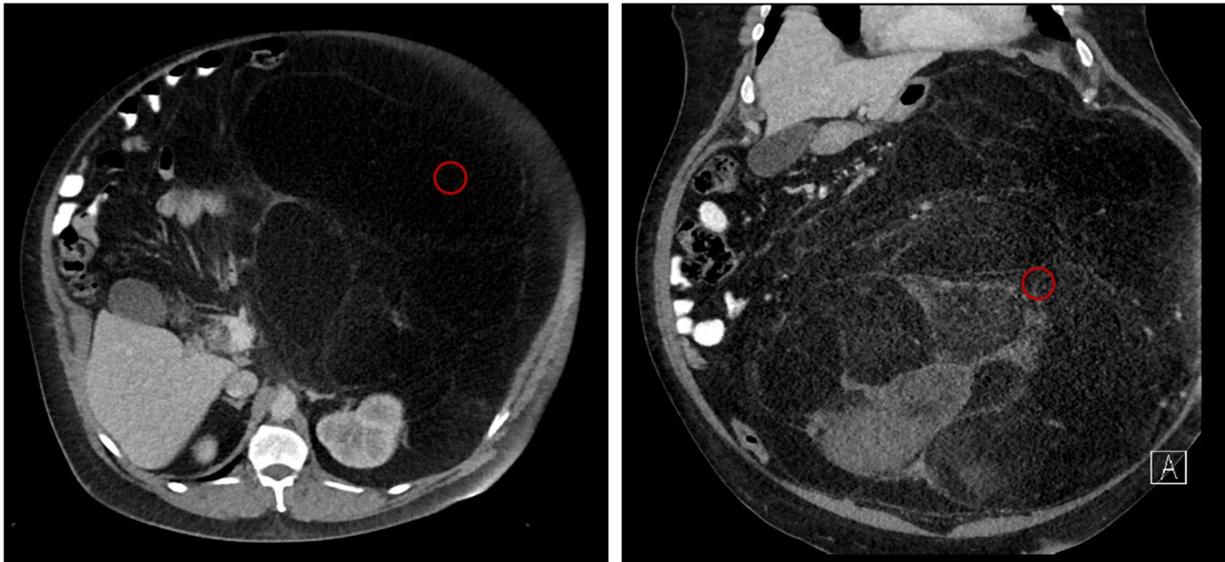


Abbildung 2: CT-morphologische Darstellung eines retroperitonealen LPS axial (links), coronar (rechts). (freundliche Überlassung der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikum Tübingen)

### 1.5 Klinische Symptomatik

Patienten mit retroperitonealen LPSs werden abhängig von deren Größe und genauer Lokalisation mit den verschiedensten Symptomen vorstellig. Aufgrund der Ausdehnungsmöglichkeiten des Retroperitoneums tendieren dort entstandene LPSs dazu, große Ausmaße anzunehmen, bevor sie symptomatisch werden (5). Wenn retroperitoneale LPSs eine gewisse Größe übersteigen und symptomatisch werden, sind die Beschwerden eher unspezifisch und inkludieren z. B. Bauchschmerzen, ein abdominales Völlegefühl, Flankenschmerzen, ein frühes Sättigungsgefühl, Schwellungen der unteren Extremitäten oder allgemein Schmerzen (5). Lokale Invasion oder Kompression retroperitonealer Strukturen können sich auch als neurologische, muskuloskelettale oder obstruktive Darm- oder Urogenitalbeschwerden äußern (5). Berichtet wird auch von Gewichtsverlust, Nachtschweiß, einer tastbaren Masse im Abdomen oder von Meralgia paraesthetica (Beschwerden, welche durch Kompression des Nervus cutaneus femoris lateralis unter dem Leistenband hervorgerufen werden) (12). Die Mehrheit präsentiert sich jedoch als asymptomatische abdominale Masse, welche inzidentell diagnostiziert wird (5).

## 1.6 Diagnostik

Die meisten Sarkome können anhand der Bildgebung nicht weiter differenziert werden, eine Ausnahme stellt jedoch das LPS dar, da bei der Anwesenheit von makroskopischem Fett von einem LPS ausgegangen werden kann (5). Das Mittel der Wahl für Diagnostik, Staging und präoperative Evaluation eines retroperitonealen LPS ist laut mehrerer Leitlinien die KM angehobene Computertomographie (= CT) des Thorax, des Abdomens und des Beckens (= TAB) (13-15). Eine Schnittbildgebung des Beckens zusätzlich zum Abdomen bietet den Vorteil, dass der Primarius besser beurteilt werden kann, eine intraperitoneale Aussaat oder eine etwaige Lymphknotenbeteiligung erkannt werden und Aussagen zum Vorhandensein von Fernmetastasen z. B. in der Leber getroffen werden können (5). Ein CT des Thorax kann außerdem für den Ausschluss von Lungenmetastasen genutzt werden (5). Generell kann die erste Untersuchung auch die Sonographie sein, da hier die Läsion jedoch meist nicht genau beurteilt werden kann, sollte dem immer eine Schnittbildgebung folgen (15).

Einige Berichte bescheinigen der Magnetresonanztomographie (= MRT) eine gleichwertige Effektivität, jedoch sind groß angelegte Vergleiche zwischen CT und MRT Bildgebung bezüglich der Diagnostik von Liposarkomen rar (16). Einen Vorteil bietet das MRT jedoch in Fragen zu muskulärer oder neurovaskulärer Infiltration (5). Bei unklaren Leberläsionen kann zusätzlich zum CT ein MRT oder eine Sonographie sinnvoll sein (5). Auch für Manifestationen im Becken kann alternativ zur CT eine KM angehobene MRT durchgeführt werden, insbesondere um das Ausmaß der Läsion besser einschätzen zu können (13).

Die deutschsprachige Onkopedia Leitlinie sowie der ESMO-EURACAN Guide sehen nach der Bildgebung eine Biopsie der Läsion vor (14, 15). Das Risiko der Tumoraussaat durch die Prozedur ist minimal und sollte kein Grund sein, eine Biopsie nicht durchzuführen (15). Trotzdem ist der Zugangsweg der Biopsie genau zu planen, um Komplikationen und Kontaminationen gering zu halten (15). Biopsien sollten nicht transperitoneal zurückgeführt werden, außerdem sind laparoskopische oder offene Vorgehensweisen zu vermeiden (15).

Aufgrund der Möglichkeit, dass der Tumor zum Zeitpunkt der Biopsie schon gestreut hat und an einigen Stellen entdifferenziert ist, welche von der Biopsie nicht erreicht werden, bleibt der Goldstandard zur endgültigen Diagnose jedoch die histopathologische Aufarbeitung des Operationsexzidates (5).

Wenn retroperitoneale Raumforderungen via radiologischer Bildgebung nicht genau klassifiziert werden können, helfen weitere Untersuchungen dabei, festzustellen, ob und um welche Form eines LPS es sich handelt.

Eine vor der Therapie gewonnene Biopsie kann unter dem Lichtmikroskop begutachtet werden. Im Folgenden sollen LPS histologisch beschrieben und dargestellt werden (bezogen auf Hämatoxylin-Eosin gefärbte Präparate).

Das WDLPS präsentiert sich histologisch als eine Proliferation aus reifen, variabel pleomorphen Adipozyten, spärlich durchzogen von fibrösen Septen, welche spindelförmige Zellen mit einzelnen, vergrößerten und hyperchromatisierten Zellkernen enthalten (7). Lipoblasten sind weder ein diagnostisches Merkmal, noch stellen sie ein Malignitätskriterium dar (17).

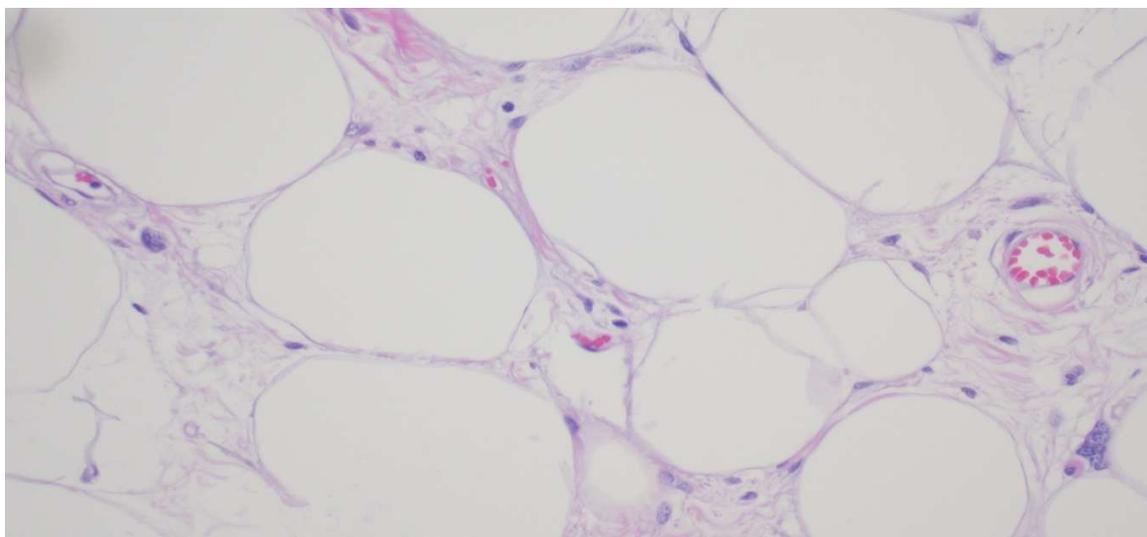


Abbildung 3: HE Färbung eines WDLPS in 400x Vergrößerung (freundliche Überlassung von Prof. dr. med. Bence Sipos, Fachärztliche Berufsausübungsgemeinschaft für Pathologie und Molekularpathologie, Stuttgart)

Das DDLPS ist durch zellreichere Areale mit hochgradig dedifferenzierten Sarkomzellen, typischerweise ausgehend von einem WDLPS, charakterisiert (7). Die dedifferenzierte

Komponente stellt sich typischerweise als high-grade spindelförmiges- oder pleomorphes Sarkom dar, teils mit atypischen Spindelzellen mit verstreut mitotischen Figuren und ohne erkennbare adipozytäre Differenzierung. (7).

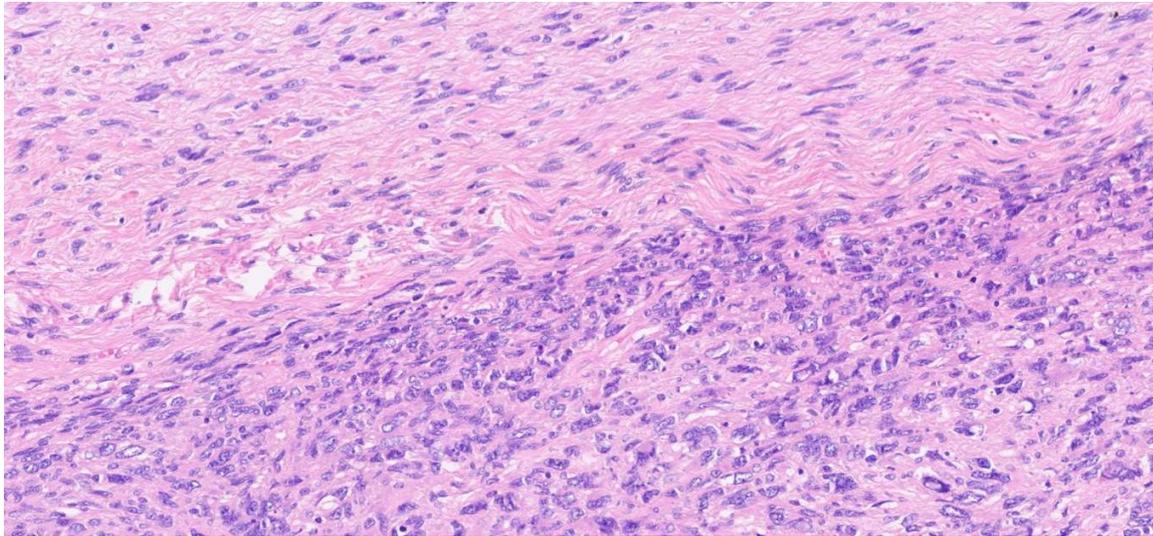


Abbildung 4: HE Färbung eines DDLPS in 20x Vergrößerung (freundliche Überlassung der Allgemeinen und Molekularen Pathologie und Pathologischen Anatomie des Universitätsklinikum Tübingen)

Falls hiermit keine eindeutige Klassifikation des LPS möglich ist, gibt es noch weitere Verfahren, um das LPS korrekt zu klassifizieren. Amplifizierte Genabschnitte (siehe Pathogenese) können mit einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (= FISH) nachgewiesen werden. Im Folgenden die Darstellung eines LPS via FISH. Grün gefärbt sind die MDM2 Signale mit deutlicher Clusterbildung, was einer hohen Amplifikation entspricht. Rot sind die Signale für die Zentromere des Chromosom 12.

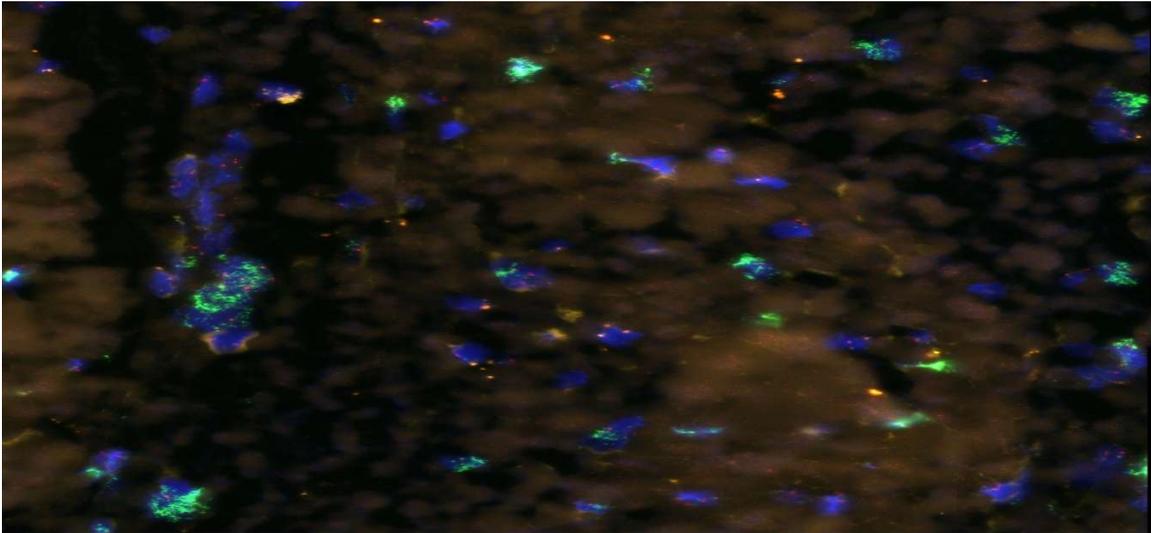


Abbildung 5: FISH Darstellung eines LPS (freundliche Überlassung von Prof. dr. med. Bence Sipos, Fachärztliche Berufsausübungsgemeinschaft für Pathologie und Molekularpathologie, Stuttgart)

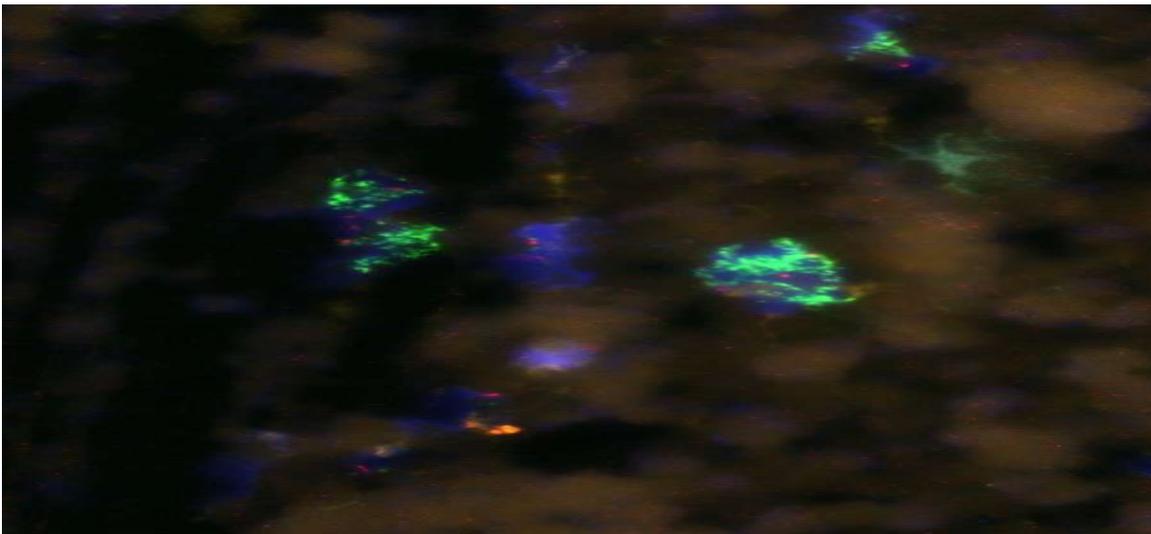


Abbildung 6: FISH Darstellung eines LPS (freundliche Überlassung von Prof. dr. med. Bence Sipos, Fachärztliche Berufsausübungsgemeinschaft für Pathologie und Molekularpathologie, Stuttgart)

Eine weitere Möglichkeit der genaueren Diagnostik besteht darin, Präparate immunhistochemisch anzufärben. Hier kann z. B. MDM2 (in folgender Abbildung braun gefärbt) nachgewiesen werden. Die Auswertung der Immunhistochemie (= IHC) setzt jedoch eine gewisse Erfahrung und gut eingestellte Antikörper voraus, da z. B. auch infiltrierende Makrophagen eine positive Reaktion zeigen können (17).

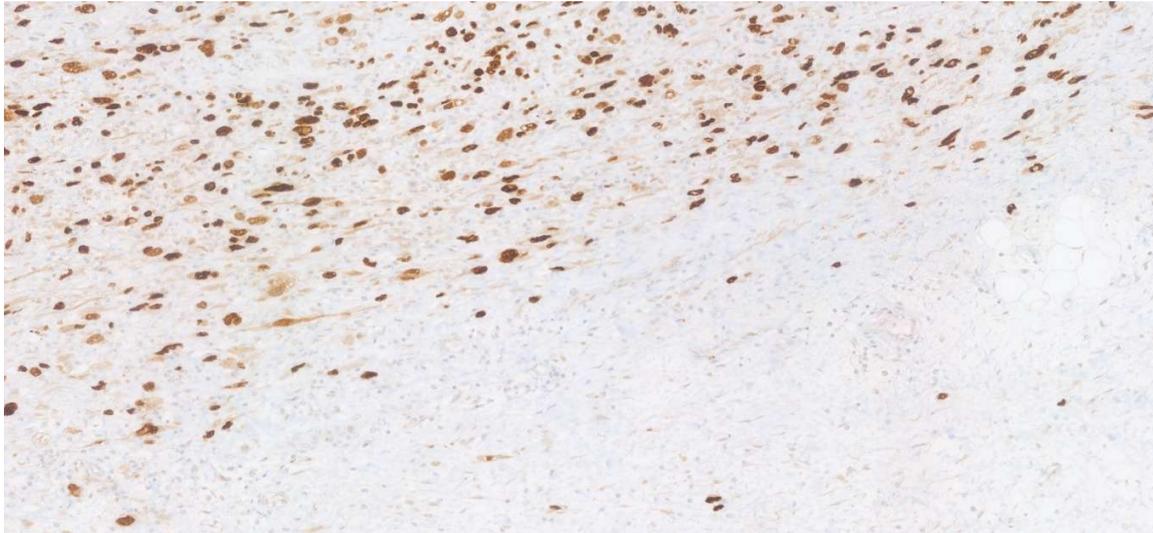


Abbildung 7: MDM2 Färbung eines DDLPS in 10x Vergrößerung (mit freundlicher Überlassung der Allgemeinen und Molekularen Pathologie und Pathologischen Anatomie des Universitätsklinikum Tübingen)

### **1.7 Tumorstadien-Klassifizierung**

Um prognostische und behandlungsrelevante Einschätzungen treffen zu können, werden LPSs anhand verschiedener Kriterien eingeteilt, welche Aussage geben können über den weiteren Krankheitsverlauf und Behandlung (2).

Klassifiziert werden STSs mit Hilfe der TNM Skala. Je nach Lokalisation des LPS gibt es eine andere TNM Skala, im Folgenden soll die TNM Skala für retroperitoneale LPS dargestellt werden (2).

Tabelle 1: TNM Klassifikation LPS des Retroperitoneum

<b>Primärtumor</b>	
Tx	Primarius nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primarius
T1	Tumor $\leq 5$ cm im größten Durchmesser
T2	Tumor $> 5$ cm und $\leq 10$ cm im größten Durchmesser
T3	Tumor $> 10$ cm und $\leq 15$ cm im größten Durchmesser
T4	Tumor $> 15$ cm im größten Durchmesser
<b>Lymphknotenstatus</b>	
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen oder unbekannter Lymphknotenstatus
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
<b>Fernmetastasierung</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Für manche Malignome sind zusätzlich zur TNM Skala weitere Faktoren notwendig, um sie einem leitliniengerechten Staging unterziehen zu können (2). Im Falle der STSs wurde vom American Joint Committee on Cancer und dem College of American Pathologists beschlossen, ab der siebten Auflage des AJCC Cancer Staging Manual das Grading der French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer = FNCLCC) aufgrund seiner Einfachheit hinsichtlich der Anwendung und Reproduzierbarkeit gegenüber dem bisher verwendeten National Institutes of Health system zu verwenden, um STSs mit einem Grading zu versehen (2). Der FNCLCC Grad wird durch drei Parameter bestimmt: Differenzierung, mitotische Aktivität und Nekroseausmaß (2). Die Einzelscores der drei Parameter werden addiert und daraus der Gesamtscore errechnet (2). Im Folgenden soll erläutert werden, wie die Einzelscores entstehen. Dieses Grading wird bei allen STSs durchgeführt, wird hier aber nur für LPSs dargestellt. Der Differenzierungsscore wird anhand der Histologie ermittelt (2).

Tabelle 2: Bestimmung Differenzierungsscore

Differenzierungsscore	Definition
1	WDLPS, ALT
2	MLPS
3	DDLPS, PLPS, rundzelliges LPS

Die Mitoserate wird im mitotisch aktivsten Areal des Sarkoms gesichtet, hier werden zehn aufeinanderfolgende high-power fields (= HPFs) (ein HPF mit 400x Vergrößerung = 0,1734 mm<sup>2</sup>) mit einem Objektiv mit 40x Vergrößerung ausgewertet (2).

Tabelle 3: Bestimmung Mitoseratescore

Mitoseratescore	Definition
1	0 - 9 Mitosen pro 10 HPFs
2	10 - 19 Mitosen pro 10 HPFs
3	≥ 20 Mitosen pro 10 HPFs

Das Ausmaß der Nekrose wird anhand einer groben Untersuchung ausgewertet und mit Hilfe von histologischen Schnitten validiert (2).

Tabelle 4: Bestimmung Nekrosescore

Nekrosescore	Definition
0	keine Nekrose
1	< 50 % Tumornekrose
2	≥ 50 % Tumornekrose

Aus den addierten Einzelscores lässt sich nun der FNCLCC Grading Score G1 bis G3 (2).

Tabelle 5: Berechnung Gesamtscore

Summenscore	FNCLCC Grad
2 - 3	GI
4 - 5	GII
6 - 8	GIII

Ein genaues Grading kann an entnommenen Biopsaten sowie an Tumoren, welche neoadjuvant mit RT oder Chemotherapie (= CTx) behandelt wurden, erschwert oder nicht durchführbar sein (2).

## 1.8 Therapie

Zur Therapie von STSs stehen verschiedene Leitlinien zur Verfügung. Einerseits existieren für den europäischen Raum die Guidelines der European Society for Medical Oncology-European Reference Network for Rare Adult Solid Cancers (= ESMO-EURACAN) aus dem Jahr 2018. Diese gelten für alle STSs, ausgenommen dem Kaposi-Sarkom (15). Abgesehen von Kaposi-Sarkomen haben auch GISTs (18) sowie extraskellettale Ewing- und Ewing-ähnliche Sarkome (19) eigene Guidelines. Neben dem ESMO-EURACAN Guide gibt es die deutschsprachige Onkopedia Leitlinie (14) für Weichgewebssarkome des Erwachsenen. Des Weiteren veröffentlichte die Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group (= TARPSWG) im Jahr 2015 eine Konsensempfehlung zur Behandlung retroperitonealer Sarkome (13).

In der Leitlinie der ESMO-EURACAN sowie der deutschsprachigen Onkopedia Leitlinie existieren verschiedene Ansätze für die Behandlung der LPSs, abhängig davon, ob sich der Tumor an den Extremitäten, am Körperstamm oder im Retroperitoneum befindet (14) (15). Im Folgenden sollen die Ansätze für retroperitoneale LPSs dargestellt werden.

### **1.8.1 Generelles**

Im ESMO-EURACAN sowie in der Onkopedia Guideline herrscht Einigkeit darüber, dass eine Heilung nur durch eine R0 Resektion erzielt werden kann (14, 15).

Die Operation sollte in einem Sarkomzentrum durchgeführt werden (13, 15). Vor Beginn der Therapie sollte die kontralaterale Niere hinsichtlich ihrer Funktion untersucht werden (15) sowie eine pathologische Probe des Tumors entnommen werden (sofern nicht von einem Sarkom-Tumorboard anders entschieden) (14, 15). Die Bildgebung sollte von einem mit Weichteiltumoren erfahrenen Radiologen beurteilt werden (15). Bestimmte anatomische Regionen (z. B. Inguinalkanal, retrohepatische V. cava, Diaphragma oder Neuralforamina) können schwierig zu beurteilen sein und bedürfen eventuell weiterer radiologischer Diagnostik (15). Um ein adäquates chirurgisches Vorgehen zu wählen, ist es wichtig, das WDLPS vom DDLPS zu unterscheiden (15). Es existieren histologiespezifische Nomogramme, welche bei der individuellen Risikobewertung und klinischen Entscheidungsfindung helfen können (15, 20). Da die besten Chancen auf Kuration bei Erstmanifestation bestehen, sollte ein individuelles Management und eine multidisziplinäre Entscheidung in einem Sarkomboard anhand von Bildgebung und Pathologie erfolgen (15).

### **1.8.2 Neoadjuvante Chemotherapie**

Zum Erscheinungszeitpunkt der beiden europäischen Guidelines gab es keine abgeschlossenen randomisierten Studien, welche die Rolle einer neoadjuvanten Therapie (weder CTx noch Radiotherapie (= RT)) vor Resektion gegenüber einer alleinigen Resektion darstellen konnten (14, 15). Diese gelten jedoch trotzdem als sicher und können ausgesuchten Patienten nach Diskussion in einem multidisziplinären Tumorboard angeboten werden (15).

Dies spielt insbesondere bei chemosensitiven Histologien und/oder primär nicht-resektablen/boarderline-resektablen Tumoren, welche durch neoadjuvante Therapie in chirurgisch resektable Stadien überführt werden können, eine tragende Rolle (14, 15). Die wirksamsten Zytostatika bei LPSs stellen Anthracycline (i. d. R. Doxorubicin (u. a. Adriblastin®)) als Monotherapie oder in Kombination mit Ifosfamid (Holoxan®, eine Stickstoff-Lost-Verbindung mit alkylierender Wirkung, zugehörig zur Gruppe der

Oxazaphosphorine) dar, abhängig von der zu erwartenden Response des Tumors und des Patientenzustandes (14, 15). Eine Analyse der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (= EORTC) zeigte, dass LPSs eine signifikant höhere Remissionsrate auf anthrazyklinhaltige CTxs zeigten als andere Entitäten (14).

Wie auch die neoadjuvante RT ist die neoadjuvante CTx keine etablierte Methode in der Therapie von retroperitonealen Sarkomen (= RPSs). Laut Onkopedia Leitlinie soll eine neoadjuvante CTx bei RPSs bei primär nicht resektablen STSs in Erwägung gezogen werden, verzichtet werden sollte auf eine neoadjuvante CTx bei niedrigmalignen Sarkomen, einer Tumorgröße < 5 cm sowie CTx-(Doxorubicin/Ifosfamid-) insensitiven Entitäten wie WDLPSs, wobei sich die Angaben zur Empfehlung von nicht durchzuführender CTx auf STSs generell und nicht auf das Retroperitoneum im Speziellen beziehen (14). Auch der ESMO-EURACAN Guideline betont, dass bei dessen Veröffentlichung noch keine randomisierte Studie von neoadjuvanter Therapie (in Form von CTx, RT oder Kombinationen) plus Resektion vs. Resektion alleine abgeschlossen war, diese jedoch in spezialisierten Zentren nach interdisziplinärer Entscheidung angeboten werden können (15).

Ausstehend war zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Dissertation die EORTC 1809 STRASS II Studie mit dem Titel „A randomized phase III study of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone for patients with High Risk RetroPeritoneal Sarcoma (STRASS 2)“, welche im Oktober 2020 begonnen wurde und deren Rekrutierung einen Zeitraum von 5,5 Jahren anstrebt (NCT04031677). Untersucht wird hierbei die Wirkung von neoadjuvant verabreichtem Doxorubicin + Ifosfamid an G2 und G3 retroperitonealen DDLPSs + Resektion im Vergleich zur alleinigen Resektion.

### **1.8.3 Neoadjuvante Radiotherapie**

Für die neoadjuvante RT von retroperitonealen LPSs gibt es in beiden europäischen Guidelines keine genauen Vorgaben hinsichtlich der Durchführung sowie Einzel- bzw. Gesamtdosisangaben (14, 15). Erwähnt wird jedoch, dass neoadjuvante Therapien prinzipiell nicht durchgeführt werden, um das Ausmaß der Resektion zu verkleinern, sondern um die Qualität hinsichtlich der Tumorfreiheit von Resektionsrändern zu verbessern (15). Eine im Jahr 2015 erschienener Guideline zur neoadjuvanter RT bei RPSs (21) legte zumindest Rahmenbedingungen für eine neoadjuvante RT fest. Hier

herrschte Einigkeit, dass aufgrund fehlender Studien und der Rarität der Erkrankung Patienten mit einem RPS einem Sarkomzentrum mit hohem Umsatz zugeführt werden sollen, und diese Fälle dort interdisziplinär behandelt werden sollen (21). Des Weiteren legte das Expertengremium Kriterien fest, welche erfüllt werden sollten, um die Indikation einer neoadjuvanten RT zu stellen. Generell sollte der Patient als operabel gelten: in Frage kommt hier eine als R0 oder R1 intendierte Resektion, außerdem sollten keine Symptome vorliegen, welche eine umgehende chirurgische Behandlung benötigen (21). Auch sollte der Patient sowie Größe und die Lokalisation der Läsion einer RT mit kumulativer Dosis von 50,4 Gray (= Gy) bzw. 50 Gy (fraktioniert in 28 Sitzungen á 1,8 Gy bzw. 25 Sitzungen á 2 Gy) mit akzeptabler Toxizität zugänglich sein (21). Außerdem sollte sich der Tumor lokal und unifokal oder höchstens bifokal mit zwei Herden in unmittelbarer Nähe präsentieren (21). Bezüglich der Histologie war sich das Expertengremium uneins, so dass beim eher indolenten primären WDLPS kein Konsensus gefunden wurde (21). Einigkeit herrschte jedoch bei aggressiveren LPSs mit dedifferenzierter Komponente oder frühen Rezidiven eines WDLPS (21). Vor der RT sollte die Nierenfunktion getestet werden (via Nierenzintigraphie), und im Falle einer geplanten zur Läsion ipsilateralen Nephrektomie bei der RT unbedingt die kontralaterale Niere geschont werden (21). Falls die Notwendigkeit einer partiellen Hepatektomie besteht, sollte vor der RT auch die Leberfunktion (laborchemisch via Albumin, Bilirubin, INR (International Normalized Ratio)) geprüft werden und bei der RT geschont werden (21). Auch müssen manchmal Teile des Colon, Jejunum, Ileum, des M. psoas und andere Beckenorgane reseziert werden. Diese beeinflussen die Durchführung der RT nicht im gleichen Maße wie Niere und Leber, sollten aber trotzdem mit in die Planung der RT einfließen (21). Des Weiteren sollte die RT via CT simuliert und geplant werden und die Atemverschieblichkeit des Tumors beurteilt werden (21). Ist die Atemverschieblichkeit der Läsion > 1 cm, sollen während der RT atemkontrollierende Techniken zum Einsatz kommen (21). Als Bestrahlungstechnik der Wahl wird die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (intensity-modulated radiotherapy, = IMRT) angegeben (21). Während der Therapie wird eine regelmäßige volumetrische bildgebende Kontrolle des Tumors empfohlen, um etwaige Größenveränderungen des Tumors festzustellen und so eine ausreichend dosimetrische Abdeckung zu gewährleisten sowie etwaige Planungsänderungen der RT vornehmen zu können (21). Uneinigkeit herrschte beim Thema „boost dose“, einer Erhöhung der

Strahlendosis für ausgewählte anatomische Areale. Eine Dosiserhöhung soll demnach nicht regelhaft durchgeführt werden, kann jedoch in als dafür in Frage kommenden Fällen (z. B. Areale, welche ein hohes Risiko für positive Resektionsränder haben, im Falle der RPSs häufig die posteriore Abdominalwand oder die prävertebrale Faszie) in Erwägung gezogen werden (21). Nach Abschluss der RT sollte der Tumor mittels CT TAB reevaluiert werden, die Resektion soll dann zwischen der sechsten und achten Woche nach RT durchgeführt werden (21). Die Arbeitsgruppe, welche diese Guidelines erstellt hat, verweist am Ende ihrer Arbeit auf die zum Erscheinungsdatum der Guidelines (Februar 2015) noch nicht veröffentlichte EORTC 62092-22092 STRASS-Studie zur endgültigen Klärung der neoadjuvanten RT bei RPSs (21). Auch die Onkopedia Leitlinie (erschieden im April 2019) (14) sowie der ESMO-EURACAN Guide (erschieden im Mai 2018) (15) verweisen in ihren Teilen zur RT von Sarkomen des Retroperitoneums auf diese Studie, welche bei der Herausgabe dieser beiden Leitlinien noch nicht veröffentlicht war.

Auch die Tübinger SOP (Standard Operating Procedure) empfiehlt die Bestrahlung mit 50,4 bzw. 50 Gy (fraktioniert in 28 Sitzungen á 1,8 Gy bzw. 25 Sitzungen á 2 Gy), mit einer möglichen Reduktion der Dosis auf 45 Gy in 25 Fraktionen á 1,8 Gy bei Risikoorganen. Zusätzlich kann konkomitant (mit i. v. Ifosfamid) oder sequentiell (i. v. Ifosfamid + Doxorubicin) eine CTx durchgeführt werden. Auch kann eine konkomitante Hyperthermie zur RT erfolgen. Die Resektion soll dann vier bis sechs Wochen nach der RT erfolgen. Die Details sind der Tübinger SOP Radiotherapie für lokalisierte resektable Weichteilsarkome zu entnehmen.

#### **1.8.4 Chirurgische Therapie**

Bei Erstmanifestation und klinisch resektablem retroperitonealem LPS besteht die Standardbehandlung in der operativen Entfernung des Tumors. Angestrebt werden sollte eine einzeitige en bloc Resektion mit makroskopischer Tumorfreiheit sowie einer Minimalisierung mikroskopisch positiver Tumorränder (14, 15). Die Operation sollte von einem Chirurgen mit Sarkomexpertise durchgeführt werden (15). Die Resektion gelingt am besten, wenn der Tumor mit den ihm adhärenen Strukturen en bloc reseziert wird, auch wenn diese nicht offensichtlich infiltriert sind (15, 22, 23). Eine organerhaltende Resektion (z. B. Niere, Pankreaskopf, Leber) sollte auf individueller Basis erwogen werden und erfordert spezifisches Fachwissen über die Krankheit, um die richtigen

Entscheidungen treffen zu können (14, 15). Bei der Entscheidung, welche neurovaskulären Strukturen geopfert werden können, sollte man die Möglichkeit der Lokalkontrolle gegenüber zu erwartenden langfristigen Funktionsstörungen abwägen (15). Eine grob inkomplette Resektion ist potenziell schädigend und von fraglichem Benefit, sollte durch sorgfältige Planung und Review der Bildgebung sowie die Überweisung an angemessene Zentren vermieden werden, und nur in palliativer Intention sorgsam ausgewählten Patienten angeboten werden (15). Bei klinisch nicht resektablen retroperitonealen LPS wird vor der OP eine neoadjuvante Therapie empfohlen (14, 15), entweder in Form einer alleinigen RT oder in Form von einer RT gepaart mit einer CTx (15). Die chirurgische Therapie eines Lokalrezidivs entspricht laut deutscher Leitlinie der des Primarius (14). Sie sollte ausschließlich interdisziplinär und unter Berücksichtigung des Stagings, der Tumorentität, der Lokalisation, des Alters und des rezidivfreien Intervalls erfolgen (14). Auch der ESMO-EURACAN Guide empfiehlt die Resektion des Lokalrezidivs auf individueller Basis, speziell bei Patienten mit WDLPSs und Patienten, welche zwischen erster OP und Auftreten des Rezidivs ein langes krankheitsfreies Intervall hatten, sowie Patienten, welche möglicherweise auf medikamentöse Therapien ansprechen könnten (15, 24-26). Laut Onkopedia Leitlinie ist die häufigste Lokalisation von Metastasen die Lunge. Die Metastasektomie dieser ist in Abhängigkeit von vorherigem rezidivfreiem Intervall, Histologie, Anzahl und genauer Lokalisation der Metastasen etablierter Bestandteil der Therapie (14). Auch im ESMO-EURACAN Guideline wird bei isolierten pulmonalen Metastasen eine Resektion empfohlen, wenn eine R0 Resektion klinisch durchführbar scheint (15). Die generelle Indikation zur Lymphknoten-Dissektion ist bei retroperitonealen LPSs aufgrund der geringen Inzidenz von lymphogener Metastasierung obsolet (14).

### **1.8.5 Adjuvante Chemotherapie**

Laut Onkopedia Leitlinie wird der Stellenwert der adjuvanten CTx international uneinheitlich bewertet und eine adjuvante CTx nicht generell empfohlen (14). Auch im ESMO-EURACAN wird darauf hingewiesen, dass der Stellenwert einer adjuvanten CTx nicht etabliert ist (15).

Als Erstlinientherapie werden bei nicht resektablen Rezidiven bzw. Metastasen Doxorubicin/Ifosfamid eingesetzt. Als Zweit-/Drittlinientherapie zugelassen sind

Trabectedin (Yondelis®), ein aus der Seescheide und synthetisch hergestellter Wirkstoff, welcher zytostatische und antiproliferative Eigenschaften besitzt) bzw. Eribulin (Halaven®, zugehörig zur Gruppe der Halichondrine) (14). Auch Gemcitabin plus Docetaxel oder DTIC (= Dacarbazin) können bei LPSs wirksam sein (14).

### **1.8.6 Adjuvante Radiotherapie**

Die Durchführbarkeit einer adjuvanten Radiotherapie beim RPS ist im Vergleich zur Behandlung von Extremitätensarkomen deutlich eingeschränkt, da sich postoperativ häufig intestinale Organe im Bereich des ehemaligen Tumorbettes befinden (14). Generell verspricht eine adjuvante RT nach Resektion nur limitierten Benefit, da mit erheblichen Toxizitäten zu rechnen ist und nur bei einer Minderheit der Patienten eine therapeutische Strahlendosis erreicht werden kann (15). Dies sollte also nur in ausgewählten Fällen mit risikobehafteten anatomischen Arealen eine Option darstellen (15).

## **1.9 Follow up**

Im ESMO-EURACAN Guide wird das Follow up lokalisationsunspezifisch bzw. angelehnt an Sarkome der Extremitäten beschrieben (15), in der Onkopedia Leitlinie werden auch spezielle Follow up Strategien für RPSs dargestellt (14). In beiden Leitlinien wird ein Mangel an evidenzbasierten Daten zur Nachsorge beschrieben, es herrscht jedoch Einigkeit darüber, dass eine strukturierte Nachsorge wichtig ist, da Lokalrezidive sowie resektable Mono- und Oligometastasierung kurativ oder mit langfristiger Prognoseperspektive behandelbar sind (14, 15).

Im ESMO-EURACAN Guide wird darauf hingewiesen, dass das mögliche Auftreten eines Rezidivs und dessen Zeitpunkt abhängig vom Malignitätsgrad ist (15). Die Follow up Routine soll demnach anhand von Tumorgrading, Tumorgröße und anatomischer Lage festgelegt werden (15). Rezidive treten meistens als pulmonale Metastasen oder lokal auf, demnach soll sich ein Routine Follow up auf diese anatomischen Orte fokussieren (15). In vielen Institutionen wird das Follow up wie folgt durchgeführt: chirurgisch behandelte intermediate- und Hochrisikopatienten erhalten ein Follow up alle drei bis vier Monate innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre, dann zweimal pro Jahr bis zum fünften Jahr nach Behandlung und ab dann jeweils einmal jährlich (15). Patienten mit low grade Tumoren sollen alle vier bis sechs Monate auf Lokalrezidive untersucht werden, ein Röntgen Thorax bzw. ein Thorax CT in längeren Abständen in den ersten drei bis fünf

Jahren, gefolgt von jährlichen Kontrollen (15). In den deutschsprachigen Leitlinien werden zusätzlich noch die Art und Qualität der OP, die Histopathologie sowie die medianen Latenzzeiten für Lokal- und Fernrezidive herangezogen (14). Es wird erwähnt, dass die Follow up Routine an die des NCCN (National Comprehensive Cancer Network der Vereinigten Staaten von Amerika) (27) angelehnt ist.

### **1.10 Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung**

Das Ziel dieser Studie ist, die gewonnenen Daten der vorliegenden Kohorte mit denen der 2020 erschienenen STRASS Studie (Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma) hinsichtlich allgemeiner Parameter der deskriptiven Statistik sowie dem Resektionsausmaß, den postoperativen Komplikationen, dem Gesamtüberleben, dem rezidivfreien Überleben sowie weiteren perioperativen Parameter zu vergleichen. Ein besonderes Augenmerk soll hier, wie auch in der Studie, auf den Unterschied zwischen neoadjuvant vorbehandelten Patienten sowie neoadjuvant therapienaiven Patienten gelegt werden.

Auch wurden weitere Marker untersucht, welche das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben beeinflussen könnten.

Ein weiterer Schwerpunkt soll auf besonders große Tumoren (> 30 cm) gelegt werden, um etwaige Unterschiede im Vergleich zur Kohorte mit kleineren Tumoren darzustellen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie des Universitätsklinikums Tübingen. Ein positives Ethikvotum wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät unter der Projektnummer 555/2019BO2 erteilt. Insgesamt ergab sich für den Zeitraum vom 01.01.2013 bis zum 22.07.2019 ein Kollektiv aus 92 Patienten, davon 21 mit einer Läsion > 30 cm und 71 mit einer Läsion < 30 cm, welche im Sarkomboard des Universitätsklinikum Tübingen mit der Verdachtsdiagnose oder der definitiven Diagnose eines Liposarkom vorstellig wurden (Patienten welche sich primär in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen behandeln ließen, jedoch auch bereits auswärts vorbehandelte Patienten sowie Patienten mit dem Wunsch zur erneuten Beurteilung ihres Falles im Sinne einer Zweitmeinung). Eine entsprechende Tabelle mit allen Patientenvorstellung im Sarkomboard stand zu Beginn der Datenerhebung zur Verfügung. Die Daten wurden hierbei retrospektiv ausgewertet.

Diese Patientinnen und Patienten wurden in einer Datenbank gesammelt.

Einschlusskriterien:

- definitive Diagnose eines Liposarkoms (entscheidend für die Diagnosestellung galt die Histopathologie des pathologischen Instituts des Universitätsklinikum Tübingen oder die histopathologische Aufarbeitung eines auswärtigen pathologischen Institutes).
- primäre Lage des LPS im Retroperitoneum.
- Vorstellung im Zeitraum 01.01.2013 - 22.07.2019 am Sarkomboard des Universitätsklinikum Tübingen (zur primären oder sekundären chirurgischen Intervention, zur Frage nach neoajduvanter oder adjuvanter Behandlung, Nachsorge oder Einholung einer Zweitmeinung).
- zum Diagnosezeitpunkt mindestens 18 Jahre alt.

#### Ausschlusskriterien:

- der Befund LPS konnte nicht bestätigt werden.
- die Lokalisation war nicht primär retroperitoneal.
- nicht operierte LPS.

Bei 21 Patienten konnte der Verdacht eines LPSs nicht bestätigt werden, sie wurden somit aus der Studie ausgeschlossen. Hierbei handelte es sich in 14 Fällen um ein Lipom, andere anfänglich fehlinterpretierte Befunde wurden in der Nachschau als ein Lipom mit Desmoidfibromatose, eine lipomatöse Raumforderung ohne Anhalt für Malignität, ein Myelolipom, ein Angiomyolipom, ein benigner Gefäßtumor mit reaktiven Veränderungen, eine pseudozystische Organisation mit Blutungsresiduen und entzündlichem Infiltrat und als ein Leyomyosarkom klassifiziert. 29 Patienten wurden aufgrund der Tatsache, dass das LPS nicht retroperitoneal gelegen ist, exkludiert. Diese waren z. B. inguinal, intraabdominal, an den Extremitäten oder am Körperstamm lokalisiert. Ein Patient wurde mit einer lipomatösen Raumforderung zwischen V. cava inferior und Pankreaskopf vorgestellt, man entschied sich im Sarkomboard diese aufgrund der schwer zugänglichen Lage nicht zu punktieren und verfolgte zum Zeitpunkt der Datenanalyse eine watch and wait Strategie. Dieser Patient wurde ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Nach Ausschluss von nicht geeigneten Fällen betrug die Anzahl des Studienkollektiv 41 Patienten.

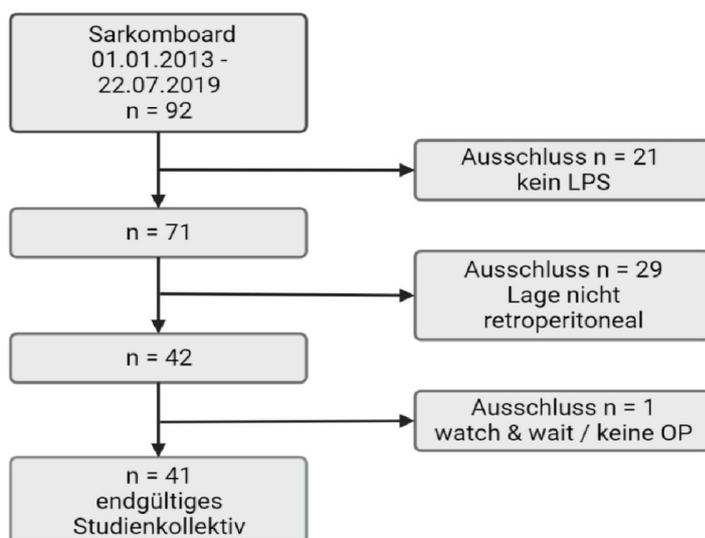


Abbildung 8: Studienkollektiv

## 2.2 Datenerhebung

Alle im Folgenden näher beschriebenen Daten aus den krankenhausinternen, digitalen Patientenakten wurden in einer Microsoft® Excel Datenbank gesammelt und weiterverarbeitet. Die Einsicht wurde durch den Leiter des Zentralarchivs bewilligt. Zur Datenerfassung wurden Entlassbriefe, Operationsberichte, Anästhesieprotokolle, Befunde des pathologischen Instituts Tübingen sowie auswärtiger pathologischer Gutachten, Berichte des Sarkomboards der Universitätsklinik Tübingen, Briefe der Radiologie und der Radioonkologie Tübingen aber auch, wenn vorliegend, Arzt- oder Überweisungsbriefe aus anderen Krankenhäusern oder ärztlichen Niederlassungen mit Informationen bezüglich Befundung und Behandlung, welche sich im Zentralarchiv des Universitätsklinikums Tübingen befanden, herangezogen. Wurden Patienten im Follow up verloren und oder es fehlten wichtige Daten zur Erhebung, wurden Hausärzte telefonisch und oder per Fax kontaktiert. In einigen wenigen Fällen wurden Patienten oder deren Angehörige direkt kontaktiert. Nachuntersuchungen der Patientinnen und Patienten wurden bis zu deren Tod oder bis zum Stichtag 01.03.2021 in die Studie mit einbezogen.

Die Datenbank wurde in sechs Subkategorien gegliedert: Stamm- und präoperative Daten, Diagnostik und Pathologie, Operation, Chemotherapie, Radiotherapie und Nachsorge.

### **2.2.1 Stamm- bzw. präoperative Daten**

In der ersten Kategorie finden sich Stamm- bzw. präoperative Daten, hierzu gehören Name, eine fortlaufende Nummer, Geburtsdatum, das aktuelle Alter, Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Symptomatik vor Erstdiagnose und vorbestehende Komorbidität.

### **2.2.2 Diagnostik und Pathologie**

Unter der Kategorie Diagnostik und Pathologie wurden folgende Daten gesammelt: Datum und Art der Erstdiagnostik, Datum und Art einer wenn stattgefundenen präoperativen Biopsie, Datum der ersten Sarkomboardvorstellung, TNM Stadium und FNCLCC Grading des Tumors, Tumorgröße, Primärlokalisierung, Histologie des Tumors, molekulare Marker des Tumors.

### **2.2.3 Operation**

Unter der Kategorie OP wurden folgende Parameter erfasst: Datum der OP, Art und Ausmaß der OP, intraoperative Gabe von Blutprodukten, Resektionsstatus, Dauer des intensivstationären Aufenthalts, Dauer des Aufenthalts auf peripherer Station, postoperative Komplikationen. Die postoperativen Komplikationen wurden anhand der Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications (28) erfasst, welche erstmals 1992 vorgestellt wurde und 2004 noch einmal erneuert wurde. Die folgende Tabelle stellt die Klassifikation nach Clavien-Dindo dar.

Tabelle 6: Klassifikation postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo (28)

Grad	Definition
I	Jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf, jedoch ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention, inklusive bettseitig durchgeführter Wundöffnungen bei Wundinfektion  Erlaubtes therapeutisches Regime: medikamentöse Behandlung mit Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie
II	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit Medikamenten, welche nicht unter Grad I aufgeführt sind, parenterale Ernährung, Bluttransfusion
III	Komplikationen, welcher einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention bedürfen
IIIa	Ohne Vollnarkose
IIIb	Mit Vollnarkose
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (inkl. ZNS (zentrales Nervensystem) Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult und SAB (Subarachnoidalblutung), jedoch exklusive TIA (transitorisch ischämische Attacke)), welche eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
IVa	Dysfunktion eines Organs (inkl. Dialyse)
IVb	Multiorganversagen
V	Tod des Patienten

#### 2.2.4 Chemotherapie

Die Kategorie Chemotherapie umfasste den Namen/Wirkstoff mit der Dosis des verabreichten Chemotherapeutikums, die Verabreichungsform (neoadjuvant / adjuvant / palliativ), den Zeitraum der Verabreichung und etwaige Nebenwirkungen der CTx.

#### 2.2.5 Radiotherapie

Folgende Parameter wurden in der Kategorie Radiotherapie erhoben: Art der Bestrahlung mit Zielvolumendosis (= ZVD) in Gray und der Fraktionierung, Verabreichungsform (neoadjuvant / adjuvant / palliativ), Nebenwirkungen und den Zeitraum.

### **2.2.6 Nachsorge**

In der Kategorie Nachsorge wurden die Anzahl der Rezidive, die Zeitpunkte der Rezidive, die Lokalisation der Rezidive, die Therapie der Rezidive, das Datum des letzten Follow up (bzw. das letzte bekannte Datum, an dem der Patient noch lebend in einer Einrichtung vorstellig war), Tod und das Datum des Exitus erfasst.

### **2.3 Statistische Analyse**

Zu Beginn wurden alle für die Studien relevanten Daten in einer Microsoft® Excel® (Version 2302, Microsoft, Redmond, Washington, USA) Tabelle erfasst. Danach erfolgte die Übertragung der Daten in das Programm IBM® Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Version 28, IBM, Armonk, New York, USA). Für die anschließende Auswertung wurden Patientennamen im Sinne des Datenschutzes durch Fallnummern pseudonymisiert. Nachträglich wurden noch weitere Parameter in SPSS hinzugefügt: Körpergröße, Gewicht, BMI sowie die Dauer des operativen Eingriffs. Mithilfe des Programms SPSS ließen sich alle gewünschten Berechnungen und deren Graphen und Diagramme erstellen. Zunächst sollen die Ergebnisse deskriptive Statistik (normalverteilte Daten wurden mittels Durchschnitt und Standardabweichung angegeben, bei nicht-normalverteilten Daten wurde der Median sowie die Spannweite angegeben) dargestellt werden, im zweiten Schritt das Überleben der Patienten in Abhängigkeit bestimmter Parameter sowie die Zeitintervalle bis zum Wiederauftreten der Krankheit in Abhängigkeit bestimmter Parameter. Hierbei wurden Kaplan-Meyer-Kurven zur Schätzung von Überlebenswahrscheinlichkeiten und Rezidivraten benutzt. Kaplan-Meyer-Kurven bieten den Vorteil, dass auch diejenigen Patienten, die am Ende des Untersuchungszeitraumes noch am Leben waren oder vorzeitig ausgeschieden sind, berücksichtigt werden können. Zur Unterscheidung und Berechnung verschiedener Kohortengruppen sowie zur Evaluierung von Unterschieden der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde der Log-Rank Test verwendet. Mann-Whitney-U Test, Pearson-Chi-Quadrat Test und t Test dienen zur Prüfung der statistischen Signifikanz, wobei in den Testverfahren p Werte  $< 0,05$  als statistisch signifikant gewertet wurden. Primäre Endpunkte wurden festgelegt als Gesamtüberleben und Zeit bis Tumorprogress.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik

#### 3.1.1 Geschlechterverteilung

Insgesamt wurden in der Studie 41 Patienten eingeschlossen, wovon 21 (51,2 %) weiblichen und 20 (48,8 %) männlichen Geschlechts waren. In der Kohorte der Patienten mit Tumoren < 30 cm waren 11 (55,0 %) weiblichen und 9 (45,0 %) männlichen Geschlechts, in der Kohorte der Patienten mit Tumoren > 30 cm waren 10 (47,6 %) Patienten weiblich und 11 (52,4 %) männlich. In der Kohorte der Patienten, welche eine neoadjuvante Therapie erhielten, waren 4 (28,6 %) weiblichen Geschlechts und 10 (71,4 %) männlichen Geschlechts, in der Kohorte ohne neoadjuvante Therapie 17 (63,0 %) weibliche und 10 (37,0 %) männliche Patienten.

Tabelle 7: Geschlechterverteilung

Geschlecht	n weiblich (%)
Gesamtkohorte	21 (51,2)
< 30 cm	9 (45,0)
> 30 cm	11 (52,4)
Neoadjuvante Therapie	4 (28,6)
Keine neoadjuvante Therapie	17 (63,0)

#### 3.1.2 Erkrankungsalter

Zur Bestimmung des Erkrankungsalter wurde das Datum der Erstdiagnose genutzt. Der Median der Altersverteilung aller Patienten betrug 60 Jahre (39 - 84). In der Kohorte der Patienten mit einer Tumorgöße < 30 cm lag der Median bei 66 Jahren (39 - 84). In der Kohorte der Patienten mit Tumoren > 30 cm lag der Median bei 59 Jahren (40 - 80). In der Kohorte der Patienten, welche eine neoadjuvante Therapie erhielten, lag das mediane Erkrankungsalter bei Erstdiagnose bei 59 Jahren (40 - 74). In der Kohorte ohne neoadjuvante Therapie lag das mediane Alter bei Erstdiagnose bei 70 Jahren (39 - 84).

Tabelle 8: Erkrankungsalter

<b>Erkrankungsalter</b>	<b>Median (Spannweite)</b>
Gesamtkohorte	60 (39 - 84)
< 30 cm	66 (39 - 84)
> 30 cm	59 (40 - 80)
Neoadjuvante Therapie	59 (40 - 74)
Keine neoadjuvante Therapie	70 (39 - 84)

### 3.1.3 BMI

Bei 33 Patienten konnte anhand der Daten der Body Mass Index (= BMI) berechnet werden (Körpergewicht in kg geteilt durch Körpergröße in m<sup>2</sup>). In der gesamten Kohorte betrug der BMI im Median 26,3 (17,6 - 41,7). In der Kohorte < 30 cm lag der BMI im Median bei 24,4 (17,6 - 33,6). In der Kohorte der Tumoren > 30 cm lag der Median bei 27(19,4 - 41,7). In der Kohorte der Patienten mit neoadjuvanter Therapie lag der Median bei 26,1 (17,6 - 33,6). In der Kohorte ohne neoadjuvante Therapie betrug der BMI im Median 26,3 (21,6 - 41,7). Bei jeweils 4 Patienten der Kohorten > bzw. < 30 cm konnte aufgrund fehlender Daten keine BMI Berechnung durchgeführt werden (alle in der Kohorte ohne Neoadjuvanz).

Tabelle 9: BMI

<b>BMI</b>	<b>Median (Spannweite)</b>
Gesamtkohorte	26,3 (17,6 - 41,7)
< 30 cm	24,4 (17,6 - 33,6)
> 30 cm	27,0 (19,4 - 41,7)
Neoadjuvante Therapie	26,1 (17,6 - 33,6)
Keine neoadjuvante Therapie	26,3 (21,6 - 41,7)

### 3.1.4 Tumorlokalisation

Insgesamt 17 (41,5%) der Tumoren in der Gesamtkohorte befanden sich im rechten Retroperitoneum, während 24 (58,5 %) der Tumoren linksseitig im Retroperitoneum lagen. Bei den Tumoren < 30 cm befanden sich 9 (45,0 %) Tumoren rechtsseitig und 11

(55,0 %) linksseitig. Bei den Tumoren > 30 cm befanden sich 8 (38,1 %) im rechten Retroperitoneum und 13 (61,9 %) im linken Retroperitoneum. In der Kohorte der neoadjuvant therapierten Patienten waren 5 (35,7 %) Tumoren primär rechts gelegen, 9 (64,3 %) fanden ihren Ursprung primär im linken Retroperitoneum. In der Kohorte ohne neoadjuvante Therapie waren 12 (44,4 %) Tumoren primär im rechten Retroperitoneum lokalisiert, 15 (55,6 %) im Linken.

Tabelle 10: Tumorlokalisation

<b>Tumorlokalisation</b>	<b>n rechts (%)</b>
Gesamtkohorte	17 (41,5)
< 30 cm	9 (45,0)
> 30 cm	8 (38,1)
Neoadjuvante Therapie	5 (35,7)
Keine neoadjuvante Therapie	12 (44,4)

### 3.1.5 Tumorgröße

Die Daten zur Tumorgröße wurden den pathologischen Gutachten der Operationsresektate entnommen. Die mediane Tumorgröße aller 41 Patienten betrug 30,0 cm (9,0 – 57,0). In der Kohorte < 30 cm war die mediane Tumorgröße 16,0 cm (9,0 - 27,5), in der Kohorte > 30 cm lag der Median bei 35,0 cm (30,0 – 57,0). In der Kohorte der Patienten mit neoadjuvanter Therapie lag die mediane Tumorgröße bei 30,0 cm (11,6 - 44,5), in der Kohorte ohne neoadjuvante Therapie betrug die mediane Tumorgröße 27,0 cm (9,0 – 57,0).

Tabelle 11: Tumorgröße

<b>Tumorgröße</b>	<b>Median in cm (Spannweite)</b>
Gesamtkohorte	30,0 (9,0 – 57,0)
< 30 cm	16,0 (9,0 - 27,5)
> 30 cm	35,0 (30,0 – 57,0)
Neoadjuvante Therapie	30,0 (11,6 - 44,5)
Keine neoadjuvante Therapie	27,0 (9,0 – 57,0)

### 3.1.6 Präoperative Symptomatik

29 Patienten (85,3 %) der Gesamtkohorte gaben an, zum Zeitpunkt der Diagnose Symptome gehabt zu haben, 5 Patienten (14,7 %), 2 davon in der Kohorte < und 3 in der Kohorte > 30 cm (jeweils alle in der Kohorte ohne neoadjuvante Therapie), gaben an, zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine Symptome gehabt zu haben. Insgesamt waren die Symptome vielfältig und unspezifisch, und aufgrund unzureichender Nachvollziehbarkeit wird an dieser Stelle auf die Auflistung und Auswertung der Symptome verzichtet. Bei insgesamt sieben (davon fünf in der Kohorte < 30 cm, zwei in der Kohorte > 30 cm bzw. einer in der Kohorte mit neoadjuvanter Therapie und sechs in der Kohorte ohne neoadjuvante Therapie) Patienten konnte in den vorliegenden Daten keine Angabe bezüglich der Symptomatik bei ED gefunden werden.

Tabelle 12: Präoperative Symptomatik

Präoperative Symptomatik	n ja (%)
Gesamtkohorte	29 (85,3)

### 3.1.7 Histologie und Grading

Die histologischen Befunde wurden den pathologischen Berichten der Resektate entnommen und zum Zwecke der Qualitätssicherung durch einen pathologischen Zweitgutachter erneut begutachtet (Prof. dr. med. Bence Sipos, Fachärztliche Berufsausübungsgemeinschaft für Pathologie und Molekularpathologie, Stuttgart). Insgesamt wurden in der Gesamtkohorte 10 (24,4 %) Tumore als WDLPS und 31 (75,6 %) der Tumoren als DDLPS klassifiziert. 9 (24,3 %) der Tumoren wurden als GI, 18 (48,7 %) als GII und 10 (27,0 %) als GIII klassifiziert. Bei 4 der Tumoren war das Grading nicht angegeben oder nicht bestimmbar.

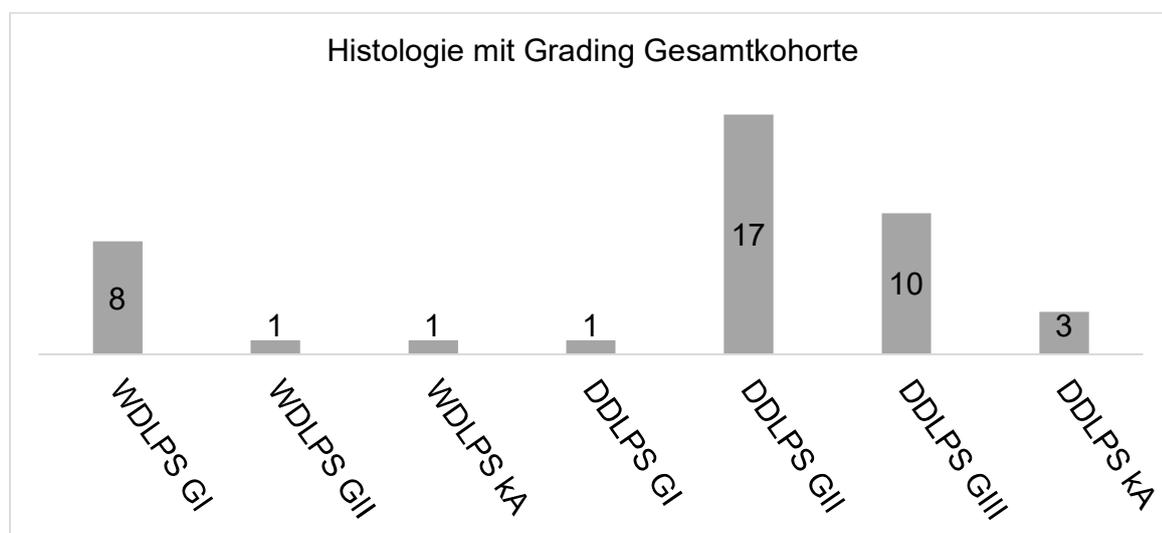


Abbildung 9: Histologie mit Grading Gesamtkohorte

### 3.1.8 Immunhistochemie

Insgesamt wurden 22 (53,7 %) der 41 Tumoren immunhistochemisch auf MDM2 untersucht, davon waren 20 (90,9 %) positiv und 2 (9,1 %) negativ. CDK4 wurde in 6 von 41 (14,6 %) Fällen bestimmt, alle untersuchten Tumoren (6 von 6, 100%), waren positiv für CDK4.

Tabelle 13: Immunhistochemie Gesamtkohorte

Marker	n MDM2 positiv (%)	n CDK4 positiv (%)
Gesamtkohorte	20 (90,9)	6 (100)

### 3.1.9 Radiologie

Von 37 Patienten wurden 29 (78,4 %) präoperativ via CT untersucht, 2 via MRT (5,4 %) sowie 6 (16,2 %) via CT und MRT. Da in manchen Fällen mehrere Verfahren zum Einsatz kamen, übersteigt die absolute Untersuchungsanzahl die Anzahl der Patienten. Bei insgesamt 4 Patienten (2 je in der Kohorte < bzw. > 30 cm und alle 4 in der Kohorte der Patienten ohne neoadjuvante Therapie) konnten keine Daten zu bildgebenden Verfahren gefunden werden.

Tabelle 14: Bildgebende Diagnostik Gesamtkohorte

Diagnoseverfahren	n Anzahl CT (%)	n Anzahl MRT (%)	n Anzahl CT+MRT (%)
Gesamtkohorte	29 (78,4)	2 (5,4)	6 (16,2)

### 3.1.10 Biopsie

Bei 26 (81,3 %) Patienten wurde der Tumor präoperativ biopsiert, in 6 (18,8 %) Fällen wurde keine Biopsie durchgeführt. Von diesen 26 Fällen wurden 12 (46,2%) Raumforderungen CT-gesteuert biopsiert, 4 (15,4%) Sonographie-gesteuert. 2 (7,7 %) bilgesteuerte (je 1 via CT und 1 via Sonographie) verliefen frustan. Bei 2 (7,7%) Patienten wurde die Biopsie offen chirurgisch durchgeführt. Bei 6 (23,1%) Biopsien wurden keine näheren Angaben zur Art der Biopsie gemacht. In der Gesamtkohorte wurden also von allen durchgeführten Biopsien 18 (69,2 %) initial bildgesteuert durchgeführt. In 9 Fällen wurden keine Angaben dazu gemacht, ob eine Biopsie stattgefunden hat.

Tabelle 15: Gewonnene Biopsien Gesamtkohorte

Biopsie	n Ja (%)
Gesamtkohorte	26 (81,3)

### 3.1.11 Therapie

Alle Patienten des Kollektivs wurden operiert, 35 (87,5 %) davon wurden primär am UKT operiert, bei fünf (12,5 %) erfolgte die Vorstellung nach primärer Resektion in externen Kliniken. Bei einem Patienten konnte nicht herausgefunden werden, in welchem Krankenhaus er primär operiert wurde.

Tabelle 16: Primär-OP am UKT Gesamtkohorte

Primär-OP UKT	n Ja (%)
Gesamtkohorte	35 (87,5)

14 (34,2 %) Patienten der Gesamtkohorte erhielten eine neoadjuvante Therapie, 4 davon eine alleinige RT (9,8 %), 10 (24,4 %) eine kombinierte RCT. In der Kohorte < 30 cm erhielten 6 (30 %) eine neoadjuvante Therapie, 2 (10,0 %) davon als alleinige RT und 4

(20,0 %) als kombinierte RCT. In der Kohorte > 30 cm erhielten 8 (38,1 %) Patienten eine neoadjuvante Therapie, 2 (9,5 %) davon als alleinige RT und 6 (28,6 %) als kombinierte RCT.

Tabelle 17: Neoadjuvante Therapie + Modalität pro Kohorte.

<b>Neoadjuvante Therapie Gesamtkohorte</b>	<b>n Häufigkeit (%)</b>
Ja	14 (34,2)
- davon RT	- 4 (9,8)
- davon RCT	- 10 (24,4)
<b>Neoadjuvante Therapie &lt; 30 cm</b>	<b>n Häufigkeit (%)</b>
Ja	6 (30)
- davon RT	- 2 (10,0)
- davon RCT	- 4 (20,0)
<b>Neoadjuvante Therapie &gt; 30 cm</b>	<b>n Häufigkeit (%)</b>
Ja	8 (38,1)
- davon RT	- 2 (9,5)
- davon RCT	- 6 (28,6)

Die neoadjuvante Radiotherapie, kombiniert mit CTx oder alleinig, erfolgte bei allen Patienten in Dosen zwischen 1,8 Gy und 2,0 Gy, jeweils fünf Mal pro Woche mit einer ZVD zwischen 43 und 55 Gy. Die neoadjuvante CTx bestand entweder aus einer alleinigen Gabe von Ifosfamid 3.000 mg / m<sup>2</sup> an Tag 1 und 3 über maximal 4 Zyklen, oder einer Kombinationstherapie aus Ifosfamid 3.000 mg / m<sup>2</sup> an Tag 1 und 1 plus Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 über maximal vier Zyklen, jeweils in Kombination mit oben erwähnter RT. Ein Patient erhielt neoadjuvant zwei Zyklen Trabectedin, die genaue Dosis war hier aus den Unterlagen nicht ersichtlich. Auch dies erfolgte in Kombination mit einer RT.

### 3.1.12 R Status

Bei 9 (28,1 %) Operationen der Gesamtkohorte konnte ein R0 Status erreicht werden. In 22 (68,8 %) Fällen lag nach der OP ein R1 Status vor, 1 (3,1 %) Operation wurde mit einem R2 Status beendet. Insgesamt gelang in der Gesamtkohorte also in 96,9 % der Fälle eine Resektion ohne makroskopischen Tumorrest. In 9 Fällen konnte der R Status

in der Gesamtkohorte entweder nicht ermittelt werden oder er war nicht angegeben. In der Kohorte < 30 cm konnte bei 6 Operationen (40,0 %) eine R0 Situation erzielt werden, in 9 (60,0 %) Fällen wurde die Operation mit einem R1 Status abgeschlossen. Alle Fälle (100 %) konnten somit ohne makroskopischen Tumorrest operiert werden. In 5 Fällen wurde der R Status in der Kohorte < 30 cm nicht angegeben bzw. konnte nicht ermittelt werden. In der Kohorte > 30 cm wurde in 3 (17,7 %) Operationen ein R0 Status erreicht, 13 Operationen (76,5 %) wurden mit einem R1 klassifiziert und 1 OP (5,9 %) wurde mit einem R2 Status beendet. Somit war in 94,2 % der Fälle mindestens eine R1 Resektion möglich. In 4 Fällen der Kohorte > 30 cm war der R Status nicht angegeben oder nicht ermittelbar. In der Kohorte der Patienten mit neoadjuvanter Therapie konnte in 6 Fällen (46,2 %) eine R0 Resektion erreicht werden. In 7 Fällen (53,9 %) wurde makroskopische Tumorfreiheit erreicht. Somit war in 100 % der Fälle eine Resektion ohne makroskopischen Tumorrest möglich. Bei 1 Fall in der Kohorte der Patienten mit neoadjuvanter Therapie konnte der R Status nicht ermittelt werden. In der Kohorte der Patienten ohne neoadjuvante Therapie konnte in 3 (15,8 %) Fällen eine R0 Resektion erreicht werden, in 15 (79,0 %) Fällen wurde eine R1 Resektion erreicht. Bei 1 Patient der Kohorte ohne neoadjuvante Therapie musste ein makroskopisch sichtbarer Tumorrest beschrieben werden (5,3 %). Somit waren insgesamt 94,8 % aller OPs R0 oder R1 Resektionen. In dieser Kohorte waren bei 8 Fällen keine Angaben zum R Status auffindbar.

Tabelle 18: Anzahl R Status pro Kohorte

<b>R Status</b>	<b>n R0 (%)</b>	<b>n R1 (%)</b>	<b>n R2 (%)</b>
Gesamtkohorte	9 (28,1)	22 (68,8)	1 (3,1)
< 30 cm	6 (40,0)	9 (60,0)	0 (0,0)
> 30 cm	3 (17,7)	13 (76,5)	1 (5,9)
Neoadjuvante Therapie	6 (46,2)	7 (53,9)	0 (0,0)
Ohne neoadjuvante Therapie	3 (15,8)	15 (79,0)	1 (5,3)

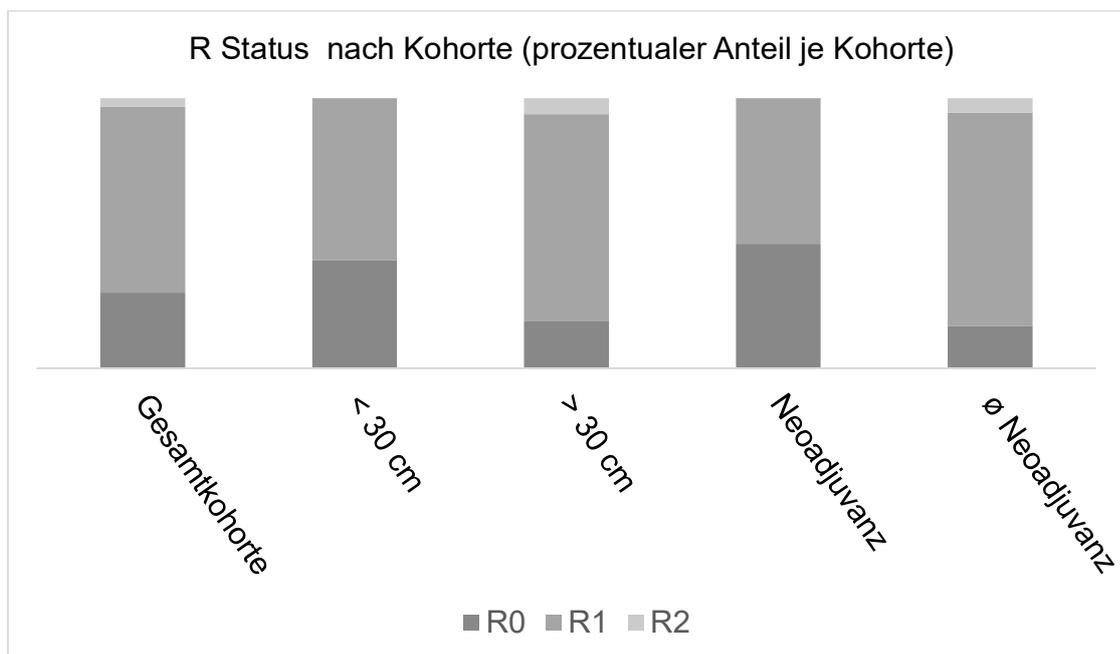


Abbildung 10: R Status nach Kohorte

### 3.1.13 Resezierte Organe / operatives Ausmaß

Zu allen durchgeführten Operationen konnten Informationen über die Art der Operation sowie derer Ausmaß gefunden werden. Insgesamt wurden 39 Operationen als Laparotomie durchgeführt, zwei Operationen wurden laparoskopisch angegangen. Einer der laparoskopischen Operationen musste aufgrund einer Verletzung von Iliakalgefäßen abgebrochen werden, ohne dass der Tumor oder Organe entfernt wurden. Hier wurde der Tumor in einer zweiten OP dann offen chirurgisch entfernt. Im Folgenden soll das operative Ausmaß der Operationen dargestellt werden. Da im Normalfall bei der onkologischen Nephrektomie immer auch die Nebenniere mitreseziert wird, wurde zur Berechnung der Häufigkeiten hier Niere und Nebenniere als ein Organ gezählt. Die nachfolgenden Tabellen zeigen, wie oft welche Organe in der jeweiligen Kohorte entfernt worden sind.

Durchschnittlich wurden in der Gesamtkohorte pro Operation 2,4 Organ(teil-)resektionen durchgeführt.

Tabelle 19: (teil-)resezierte Organe gesamte Kohorte

<b>Multiviszzerale Resektion</b>	<b>n Häufigkeit (%)</b>
Nieren + Nebenniere	21 (51,2)
Dickdarm/Rectum	20 (48,8)
Musculus iliopsoas	7 (17,1)
Harnleiter	6 (14,6)
Milz	4 (9,8)
Gallenblase	3 (7,3)
Dünndarm	2 (4,9)
Bauchspeicheldrüse	2 (4,9)
Samenstrang	2 (4,9)
Zwerchfell	1 (2,4)
Zwölffingerdarm	1 (2,4)
Leber	1 (2,4)
Nebenniere ohne Niere	1 (2,4)
Lendenwirbelkörper + Rippe	1 (2,4)
Eierstock	1 (2,4)
Hoden (unilateral)	1 (2,4)

In der Kohorte der Tumoren < 30 cm wurden durchschnittlich 2,5 Organ(teil-)resektionen durchgeführt.

Tabelle 20: (teil-)resezierte Organe Kohorte < 30 cm

<b>Multiviszzerale Resektion</b>	<b>n Häufigkeit (%)</b>
Nieren + Nebenniere	8 (40,0)
Dickdarm/Rectum	8 (40,0)
Musculus iliopsoas	4 (20,0)
Milz	4 (20,0)
Harnleiter	3 (15,0)
Gallenblase	2 (10,0)
Bauchspeicheldrüse	2 (10,0)
Samenstrang	2 (10,0)
Zwerchfell	1 (5,0)
Dünndarm	1 (5,0)
Leber	1 (5,0)
Nebenniere ohne Niere	1 (5,0)
Lendenwirbelkörper + Rippe	1 (5,0)
Eierstock	1 (5,0)
Zwölffingerdarm	0 (0,0)
Hoden (unilateral)	0 (0,0)

In der Kohorte > 30 cm wurden durchschnittlich 2,3 Organ(teil-)resektionen durchgeführt.

Tabelle 21: (teil-)resezierte Organe Kohorte > 30 cm

<b>Multiviszzerale Resektion</b>	<b>n Häufigkeit</b>
Nieren + Nebenniere	13 (61,9)
Dickdarm/Rectum	12 (57,1)
Musculus iliopsoas	3 (14,3)
Harnleiter	3 (14,3)
Zwölffingerdarm	1 (4,8)
Dünndarm	1 (4,8)
Gallenblase	1 (4,8)
Hoden (unilateral)	1 (4,8)
Zwerchfell	0 (0,0)
Milz	0 (0,0)
Bauchspeicheldrüse	0 (0,0)
Leber	0 (0,0)
Nebenniere ohne Niere	0 (0,0)
Samenstrang	0 (0,0)
Eierstock	0 (0,0)
Lendenwirbelkörper + Rippe	0 (0,0)

In der Kohorte der Patienten mit neoadjuvanter Therapie wurden durchschnittlich 3,2 Organ(teil-)resektionen durchgeführt.

Tabelle 22: (teil-)resezierte Organe Kohorte mit neoadjuvanter Therapie

<b>Multiviszzerale Resektion</b>	<b>n Häufigkeit (%)</b>
Nieren + Nebenniere	11 (78,6)
Dickdarm/Rectum	9 (64,3)
Musculus iliopsoas	3 (21,4)
Harnleiter	3 (21,4)
Dünndarm	2 (14,3)
Gallenblase	2 (14,3)
Milz	1 (7,1)
Bauchspeicheldrüse	1 (7,1)
Leber	1 (7,1)
Samenstrang	1 (7,1)
Hoden (unilateral)	1 (7,1)
Lendenwirbelkörper + Rippe	1 (7,1)
Zwerchfell	0 (0,0)
Zwölffingerdarm	0 (0,0)
Nebenniere ohne Niere	0 (0,0)
Eierstock	0 (0,0)

In der Kohorte der Patienten ohne neoadjuvanter Therapie wurden durchschnittlich 1,9 Organ(teil-)resektionen durchgeführt.

Tabelle 23: (teil-)resezierte Organe Kohorte ohne neoadjuvanter Therapie

<b>Multiviszzerale Resektion</b>	<b>n Häufigkeit (%)</b>
Dickdarm/Rectum	11 (40,7)
Niere + Nebenniere	10 (37,0)
Musculus iliopsoas	4 (14,8)
Harnleiter	3 (11,1)
Milz	3 (11,1)
Zwerchfell	1 (3,7)
Zwölffingerdarm	1 (3,7)
Gallenblase	1 (3,7)
Bauchspeicheldrüse	1 (3,7)
Nebenniere ohne Niere	1 (3,7)
Samenstrang	1 (3,7)
Eierstock	1 (3,7)
Dünndarm	0 (0,0)
Leber	0 (0,0)
Hoden (unilateral)	0 (0,0)
Lendenwirbelkörper + Rippe	0 (0,0)

### 3.1.14 Blutprodukte

In der Gesamtkohorte haben 17 Patienten (51,5 %) während der OP mindestens ein leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat (= LAE) erhalten. Bei 16 Patienten (48,5 %) wurde keine intraoperative Transfusion von LAEs durchgeführt. In der Kohorte mit den Tumoren < 30cm erhielten 8 Patienten (47,1 %) intraoperativ mindestens ein LAE, bei 9 Patienten (52,9 %) wurde keine Transfusion eines LAE durchgeführt. In der Kohorte > 30cm haben 9 Patienten (56,3 %) mindestens ein LAE erhalten, 7 Patienten (43,8 %) erhielten keine Transfusion von LAEs. In der Kohorte der Patienten mit neoadjuvanter Therapie erhielten 8 Patienten (61,55 %) mindestens ein LAE, 5 Patienten (38,5 %)

erhielten kein LAE. In der Kohorte der Patienten ohne neoadjuvante Therapie erhielten 9 Patienten (45,0 %) mindestens ein LAE, 11 Patienten (55,0 %) erhielten kein LAE. Ein durchgeführter Pearson-Chi-Quadrat Test zum Vergleich, ob Tumoren > 30 cm im Vergleich zu Tumoren < 30 cm ( $p = 0,598$ ) bzw. neoadjuvant therapierte Tumoren im Vergleich zu neoadjuvant therapienaiven ( $p = 0,353$ ) häufiger intraoperativ transfundiert wurden, ergab, dass statistisch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich intraoperativer Transfusionen zwischen den genannten Kohorten besteht (bei 8 Patienten fanden sich hierzu keine Angaben in den Akten, 3 davon in der Kohorte < 30 cm und 5 in der Kohorte > 30 cm bzw. 1 in der Kohorte mit neoadjuvanter Therapie und 7 in der Kohorte ohne neoadjuvante Therapie).

Tabelle 24: Transfusion nach Kohorte

<b>Transfusion LAE</b>	<b>n Ja (%)</b>
Gesamtkohorte	17 (51,5)
< 30 cm	8 (47,1)
> 30 cm	9 (56,3)
Neoadjuvante Therapie	8 (61,5)
Keine neoadjuvante Therapie	9 (45,0)

### 3.1.15 OP Zeiten

Die mediane Dauer des operativen Eingriffs der gesamten Kohorte betrug 262 Minuten (146 - 520). In der Kohorte der Tumoren < 30 cm betrug die mediane OP Zeit 265 Minuten (146 - 520), in der Kohorte der Tumoren > 30 cm 262 Minuten (157 - 458). In der Kohorte der Patienten mit neoadjuvanter Therapie betrug die mediane OP Zeit 272 Minuten (170 - 502). In der Kohorte der Patienten ohne neoadjuvante Therapie betrug die mediane OP Dauer 250 Minuten (146 - 520). Ein durchgeführter Mann-Whitney-U Test zum Vergleich der medianen OP Zeiten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Kohorte < 30 cm und > 30 cm ( $p = 0,905$ ) bzw. der Kohorte mit neoadjuvanter Therapie und ohne neoadjuvanter Therapie ( $p = 0,112$ ) hinsichtlich der medianen OP Zeit. Bei 7 Patienten konnten keine Angaben zur Dauer der OP gefunden werden (davon 3 in der Kohorte > 30 cm, 4 in der Kohorte < 30 cm bzw. alle 7 Patienten in der Kohorte ohne Neoadjuvanz).

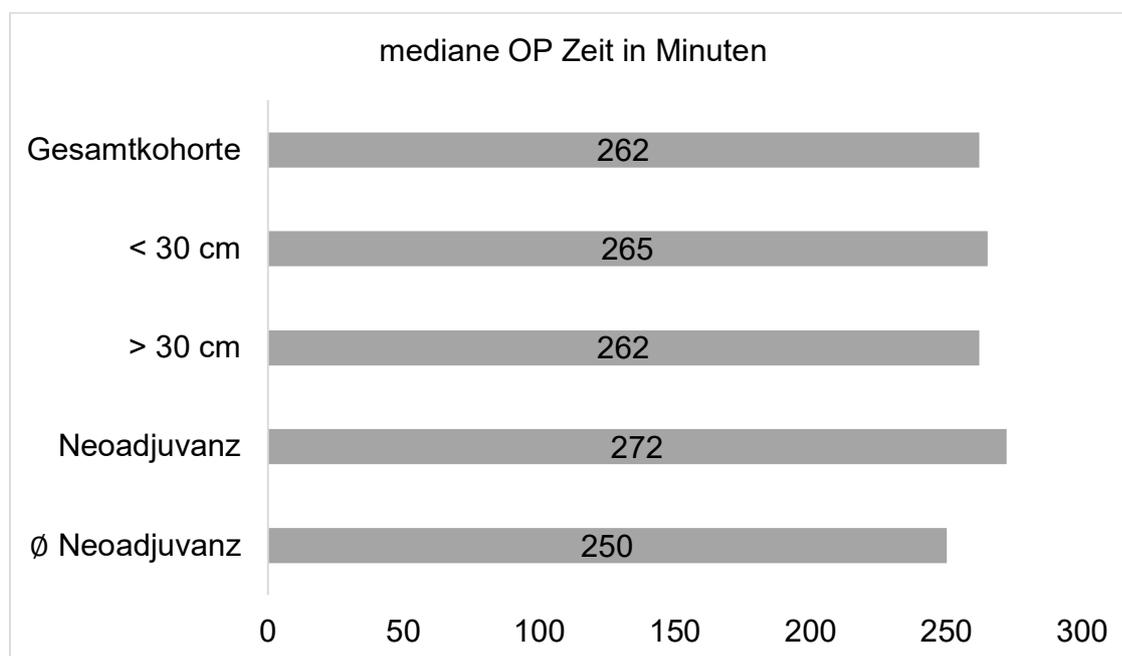


Abbildung 11: OP Zeit im Median pro Kohorte

### 3.1.16 Postoperative Komplikationen

Die postoperativen Komplikationen wurden gemäß der Klassifikation nach Clavien-Dindo eingeteilt (siehe Methodenteil). In der Gesamtkohorte kam es in 21 Fällen (55,3 %) aller Fälle zu Komplikationen, in der Kohorte der Tumoren < 30 cm kam es in 9 Fällen (47,4 %) aller Fälle zu Komplikationen, in der Kohorte > 30 cm kam es in 12 (63,2 %) aller Fälle zu Komplikationen. Erhielten die Patienten eine neoadjuvante Therapie, so kam es in 7 (50,0 %) der Fälle zu Komplikationen, erhielten die Patienten keine neoadjuvante Therapie, gab es in 14 (58,3 %) der Fälle Komplikationen. Ein durchgeführter Pearson-Chi-Quadrat Test der verglich, ob Tumoren > 30 cm im Vergleich zu Tumoren < 30 cm ( $p = 0,328$ ) bzw. neoadjuvant therapierte Tumoren im Vergleich zu neoadjuvant therapienaiven ( $p = 0,618$ ) häufiger postoperative Komplikationen erlitten, ergab, dass statistisch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich postoperativen Komplikationen zwischen den genannten Kohorten besteht. Bei 1 Patienten der Kohorte mit den Tumoren < 30 cm bzw. 2 Patienten der Kohorte mit den Tumoren > 30 cm konnten keine Informationen bzgl. postoperativer Komplikationen gewonnen werden (die 3 Patienten befanden sich alle in der Kohorte ohne neoadjuvante Therapie).

Folgende Tabelle stellt dar, wie häufig und zu welcher Art von Komplikation es je nach Kohorte kam.

Tabelle 25: Häufigkeit und Art der Komplikation je Kohorte

<b>Komplikationen Gesamtkohorte</b>	<b>n Häufigkeit (%)</b>
Ja	21 (55,3)
- I	- 0 (0,0)
- II	- 10 (26,3)
- IIIa	- 2 (5,3)
- IIIb	- 6 (15,8)
- IVa	- 2 (5,3)
- IVb	- 1 (2,6)
- V	- 0 (0,0)
<b>Komplikationen &lt; 30 cm</b>	<b>n Häufigkeit (%)</b>
Ja	9 (47,4)
- I	- 0 (0,0)
- II	- 5 (26,3)
- IIIa	- 1 (5,3)
- IIIb	- 1 (5,3)
- IVa	- 2 (10,5)
- IVb	- 0 (0,0)
- V	- 0 (0,0)
<b>Komplikationen &gt; 30 cm</b>	<b>n Häufigkeit (%)</b>
Ja	12 (63,2)
- I	- 0 (0,0)
- II	- 5 (26,3)
- IIIa	- 1 (5,3)
- IIIb	- 5 (26,3)
- IVa	- 0 (0,0)
- IVb	- 1 (5,3)
- V	- 0 (0,0)
<b>Komplikationen neoadjuvante Therapie</b>	<b>n Häufigkeit (%)</b>

Ja	7 (50,0)
- I	- 0 (0,0)
- II	- 4 (57,1)
- IIIa	- 0 (0,0)
- IIIb	- 3 (42,9)
- IVa	- 0 (0,0)
- IVb	- 0 (0,0)
- V	- 0 (0,0)
<b>Komplikationen ohne neoadjuvante Therapie</b>	<b>n Häufigkeit (%)</b>
Ja	14 (58,3)
- I	- 0 (0,0)
- II	- 6 (25,0)
- IIIa	- 2 (8,3)
- IIIb	- 3 (12,5)
- IVa	- 2 (8,3)
- IVb	- 1 (4,2)
- V	- 0 (0,0)

Nachfolgend werden alle aufgetretenen Komplikationen genauer beschrieben, außerdem wird dargestellt, welchem Grad in der Skala nach Clavien-Dindo die Komplikation entspricht.

Tabelle 26: Komplikationen im Detail

<b>Komplikation</b>	<b>Dindo-Clavien Grad</b>
Harnwegsinfekt (Candida glabrata) + Wundheilungsstörung mit Ausbildung eines Seroms	IIIb
Sepsis (Staphylococcus epidermidis)	IIIb
Hb Abfall + Diarrhoe (Clostridium difficile)	II
Ischämie Restcolon + Akute Nierenschädigung AKIN (Acute Kidney Injury Network) Grad I + Nachweis VRE (Vancomycin-resistenter Enterokokken) + Pneumonie	IIIb
Exanthem gluteal	II
Substitutionspflichtige Hypalbuminämie + Chronische Niereninsuffizienz Grad III	II
Substitutionspflichtige Hypalbuminämie + Tachyarrhythmia absoluta	II
Substitutionspflichtige Hypalbuminämie + Beinheberschwäche links bei partieller Psoasresektion + Harnwegsinfekt	II
Anastomoseninsuffizienz + Passagere Leberinsuffizienz + Rezidivierendes Erbrechen + Akute Belastungsreaktion	IIIb
Anastomoseninsuffizienz + Kurzdarmsyndrom + Nekrotisierende Pankreatitis + Respiratorische Insuffizienz +	IVb

HSV (Herpes simplex Virus) Pneumonie	
Wundheilungsstörung mit Ausbildung eines Seroms	IIIa
Wundheilungsstörung mit Fasziendehiszenz	IIIb
Hypästhesie und Schmerzen im rechten Bein	II
Nachweis von Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Candida glabrata und Candida albicans im OP-Abstrich + Harnwegsinfekt (Candida glabrata) + Pleuraerguss + Postoperatives Delir + Fisteln im Bereich der Bauchdecke mit fraglicher interenterischer Kommunikation	IIIa
Harnwegsinfekt	II
Diffuse Blutungsneigung mit perianalem Blutabgang	II
Bipulmonale Lungenarterienembolie + Thrombose linke V. femoralis + Respiratorische Insuffizienz + Retrogastrischer Abszess + Substitutionspflichtige Hypalbuminämie	IVa
Intraoperative Gefäßverletzung	IIIb
Dekompensierte Herzinsuffizienz mit Pleuraergüssen bds.+ NSTEMI (non-ST-segment elevation myocardial infarction) + Postoperatives Delir	IVa
Thrombose V. jugularis interna rechts mit geschwollenem Arm	II
Parese Hüftbeuger rechts bei isolierter axonaler Läsion N. femoralis	II

### 3.1.17 Aufenthaltsdauer

Die Anzahl an postoperativen Tagen betrug in der Gesamtkohorte im Median 14 Tage. (3 - 67). In der Kohorte < 30 cm betrug der stationäre Aufenthalt im Median 14 Tage (3 - 24). In der Kohorte > 30 cm lag die stationäre Verweildauer im Median bei 14 Tagen (10 - 67). In der Kohorte der Patienten, welche eine neoadjuvante Therapie erhielten, betrug der stationäre Aufenthalt im Median 15 Tage (10 - 26). In der Kohorte der Patienten

ohne neoadjuvante Therapie betrug die stationäre Aufenthaltszeit im Median 14 Tage (3 - 67). Ein durchgeführter Mann-Whitney-U Test zum Vergleich der medianen Aufenthaltsdauern ergab, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tumoren < 30 cm und > 30 cm ( $p = 0,563$ ) bzw. zwischen neoadjuvant therapierten und therapienaiven Tumoren ( $p = 0,893$ ) besteht.

Insgesamt 31 von 37 (83,8 %) Patienten in der Gesamtkohorte wurden postoperativ mindestens 1 Tag intensivmedizinisch überwacht, die mediane Aufenthaltsdauer in dieser Kohorte betrug 2 Tage (< 1 - 14). In der Kohorte < 30 cm wurden 15 Patienten (83,3 %) mindestens 1 Tag intensivstationär überwacht, im Median 2 (1 - 14) Tage. In der Kohorte > 30 cm wurden 16 (84,2 %) Patienten intensivstationär überwacht, im Median 1,5 Tage (< 1 - 4). In der Kohorte der Patienten mit neoadjuvanter Therapie wurden 14 (100,0 %) Patienten intensivstationär überwacht, im Median 1 Tag (1 - 3). In der Kohorte ohne neoadjuvante Therapie wurden 17 (73,9 %) Patienten postoperativ intensivstationär überwacht, im Median 2 Tage (< 1 - 14). Ein durchgeführter Mann-Whitney-U Test zum Vergleich der medianen intensivstationären Aufenthaltszeit ergab, dass statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen der Kohorte < 30 cm und > 30 cm ( $p = 0,401$ ) bzw. der Kohorte mit neoadjuvanter Therapie und ohne neoadjuvanter Therapie ( $p = 0,059$ ) hinsichtlich der medianen OP Zeit vorhanden ist. Bei 1 Patienten in der Kohorte < 30 cm und bei 2 Patienten der Kohorte > 30 cm konnten keine Informationen bzgl. der stationären Aufenthaltsdauer in den vorhandenen Daten gefunden werden (alle 3 Patienten befanden sich in der Kohorte ohne neoadjuvante Therapie). Zusätzlich war bei 1 Patienten der Kohorte < 30 cm bzw. der Kohorte der Patienten ohne neoadjuvante Therapie nicht ersichtlich, ob postoperativ auch ein intensivmedizinischer Aufenthalt stattgefunden hat (Daten zur Dauer des stationären Aufenthalts waren jedoch vorhanden). Wurden die Patienten noch am selben Tag der OP auf Normalstation verlegt, wurde dies in der Spannweite mit < 1 angegeben.

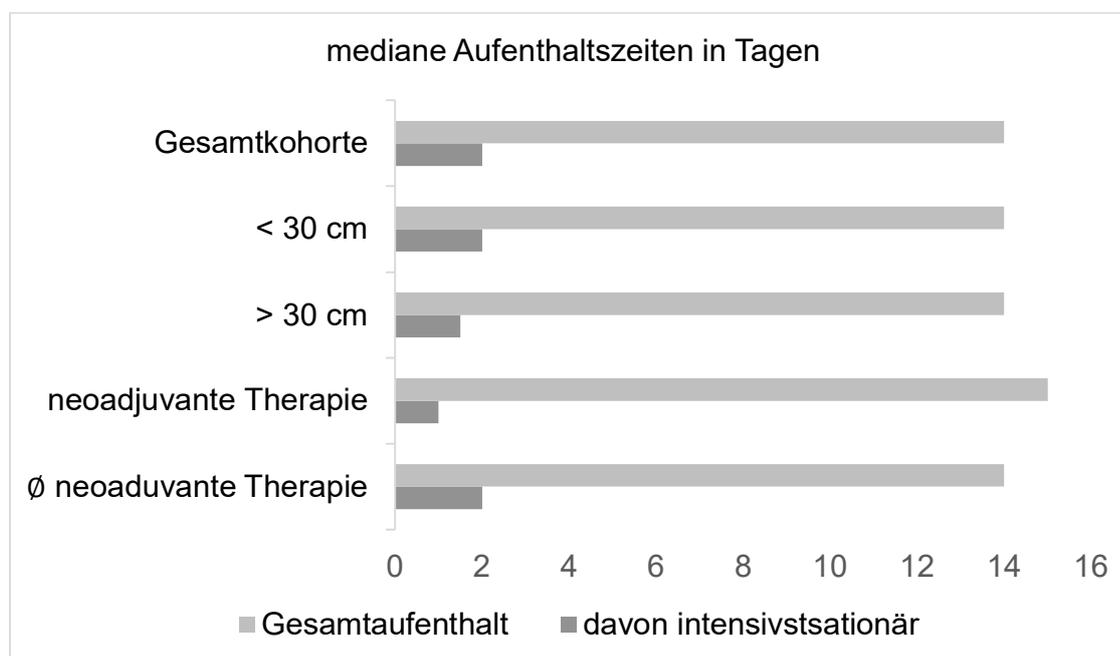


Abbildung 12: mediane Aufenthaltszeiten in Tagen pro Kohorte

### 3.1.18 Progress

In der Gesamtkohorte wurde bei insgesamt 30 (81,1 %) Patienten nach OP ein Progress der Krankheit beobachtet, im Sinne eines Fortschreitens der Krankheit, eines lokalen Rezidivs, einer Fernmetastasierung oder des Todes des Patienten. In der Kohorte < 30 cm erlitten 13 (72,2 %) einen Progress, in der Kohorte > 30 cm erlitten 17 (89,5 %) einen Progress. In der Kohorte der neoadjuvant therapierten Patienten erlitten 9 (69,2 %) Patienten einen Progress. In der Kohorte ohne neoadjuvante Therapie erlitten 21 (87,5 %) Patienten einen Progress. 3 Patienten (1 in der Kohorte > 30 cm, 2 in der Kohorte < 30 cm bzw. 1 in der Kohorte mit neoadjuvanter Therapie und 2 in der Kohorte ohne neoadjuvante Therapie) wurden für die Berechnung des Progress exkludiert, da vor dem Tod der Patienten kein Progress festgestellt wurde bzw. die benötigten Daten hierzu nicht erhoben werden konnten. Des Weiteren wurde 1 Patient (in der Kohorte > 30 cm bzw. in der Kohorte ohne neoadjuvante Therapie) aus den Berechnungen ausgeschlossen, bei welchem nach der OP lediglich ein Resektionsausmaß R2 festgestellt werden konnte.

Die folgende Tabelle stellt dar, wie häufig es in den Kohorten zu einem Progress der Krankheit gekommen ist.

Tabelle 27: Progress nach Kohorte

<b>Progress</b>	<b>n Ja (%)</b>
Gesamtkohorte	30 (81,1)
< 30 cm	13 (72,2)
> 30 cm	17 (89,5)
Neoadjuvante Therapie	9 (69,2)
Ohne neoadjuvante Therapie	21 (87,5)

### **3.1.19 Nachbeobachtung**

Als Stichtag wurde der 31. Januar 2022 festgelegt. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden die verfügbaren Daten im System auf Aktualität hinsichtlich des Auftretens eines Krankheitsprogresses oder des Todes der Patienten im Kollektiv überprüft.

### **3.2 Überlebensbeobachtungen**

Die im folgenden angegebenen Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden aus den dargestellten Kaplan-Meier-Kurven entnommen. Es bleibt daher eine geringe Restunschärfe.

### 3.2.1 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben konnte für alle 41 Patienten der Kohorte berechnet werden. Das beobachtete Überleben für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 93 %, 85 %, 77 %, 67 % und 62 %.

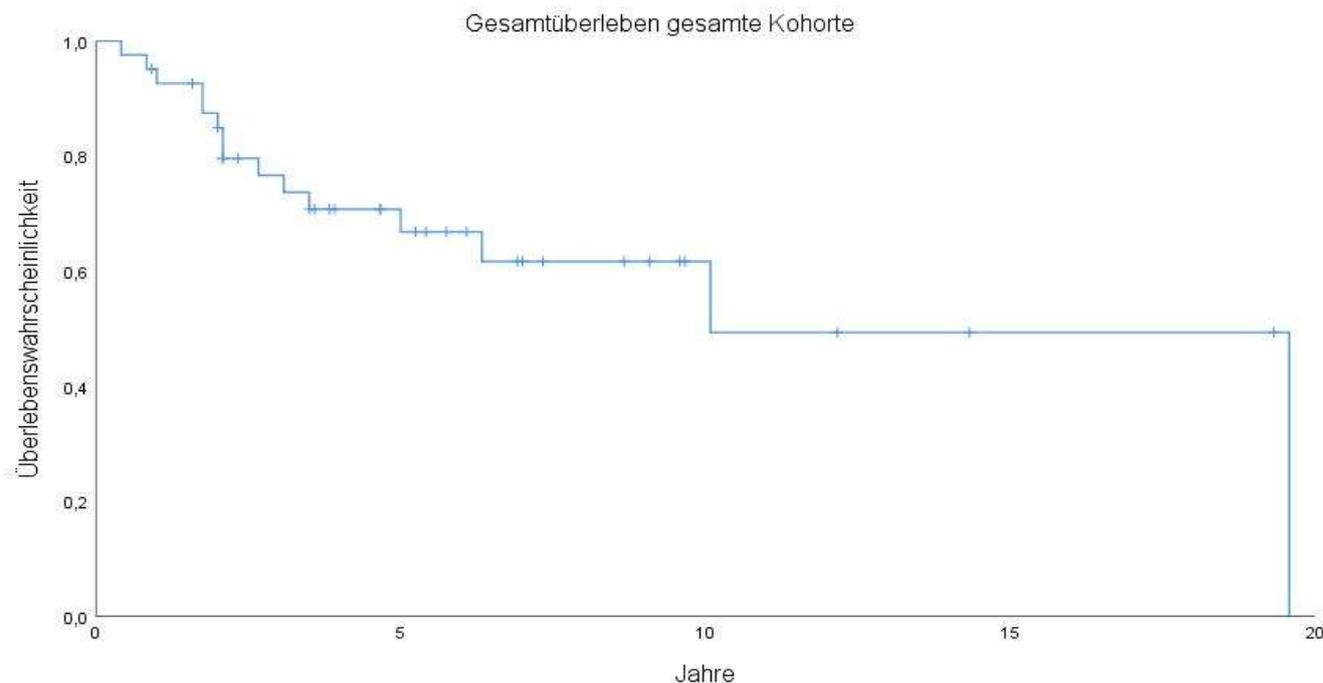


Abbildung 13: Gesamtüberleben

#### 3.2.1.1 Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben

Für die Überlebenszeit abhängig vom Geschlecht lagen die Daten von 20 (48,8 %) männlichen und 21 (51,2 %) weiblichen Patienten vor. Das beobachtete Überleben für das weibliche Geschlecht für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 100 %, 85 %, 75 %, 68 % und 59 %. Für das männliche Geschlecht 85 %, 85 %, 79 %, 66 % und 66 %.

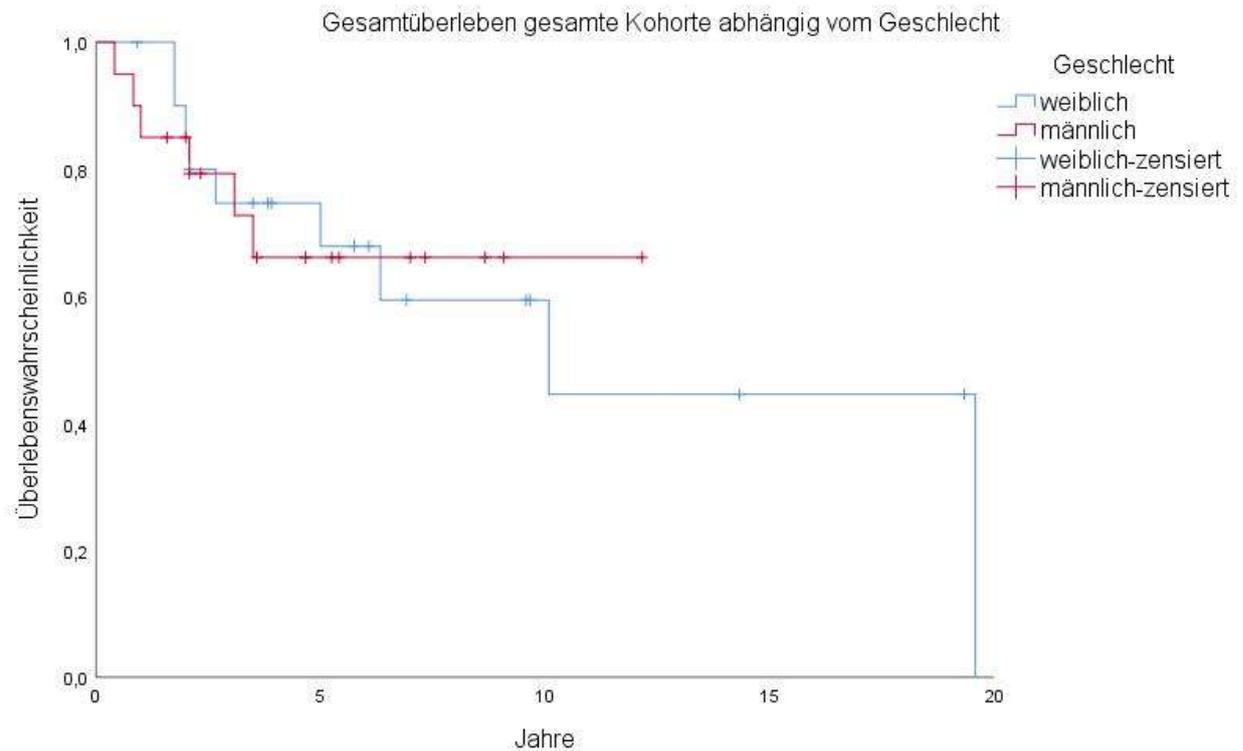


Abbildung 14: Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben

### 3.2.1.2 Einfluss der Tumorlokalisation auf das Gesamtüberleben

Für die Überlebenszeit abhängig von der Lage des Tumors lagen die Daten von 17 (41,5 %) Patienten mit rechtsseitig gelegenen sowie 24 (58,5 %) Patienten mit linksseitig gelegenen Tumoren vor. Das beobachtete Überleben für Patienten mit Tumoren im rechten Retroperitoneum für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 94 %, 82 %, 82 %, 82 % und 68 %. Für Patienten mit Tumoren im linken Retroperitoneum 92 %, 87 %, 74 %, 64 % und 57 %.

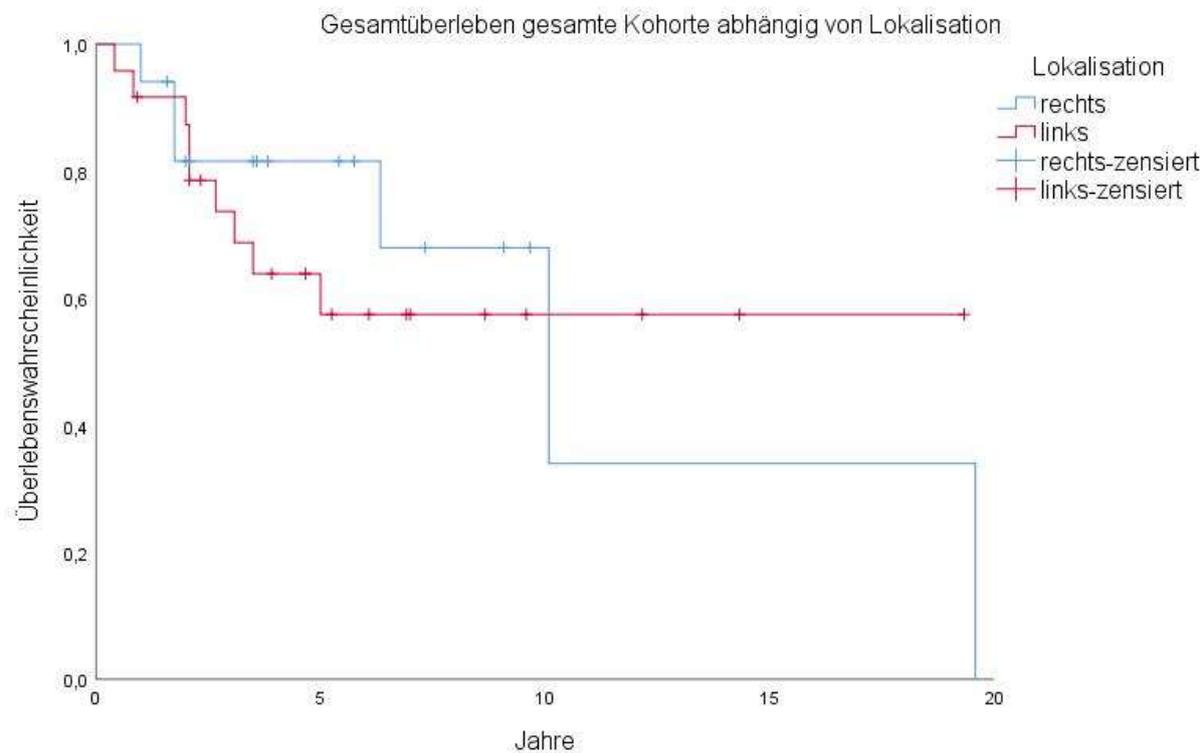


Abbildung 15: Einfluss der Tumorlokalisierung auf das Gesamtüberleben

### 3.2.1.3 Einfluss der Tumorgöße auf das Gesamtüberleben

Für die Überlebenszeit abhängig von der Tumorgöße lagen die Daten von 20 (48,8 %) Patienten mit Tumoren < 30 cm sowie die Daten von 21 (52,2 %) Patienten mit Tumoren > 30 cm vor. Das beobachtete Überleben für Patienten mit Tumoren < 30 cm für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 95 %, 85 %, 74 %, 61 % und 51 %. Für Patienten mit Tumoren > 30 cm 91 %, 85 %, 80 %, 73 % und 73 %.

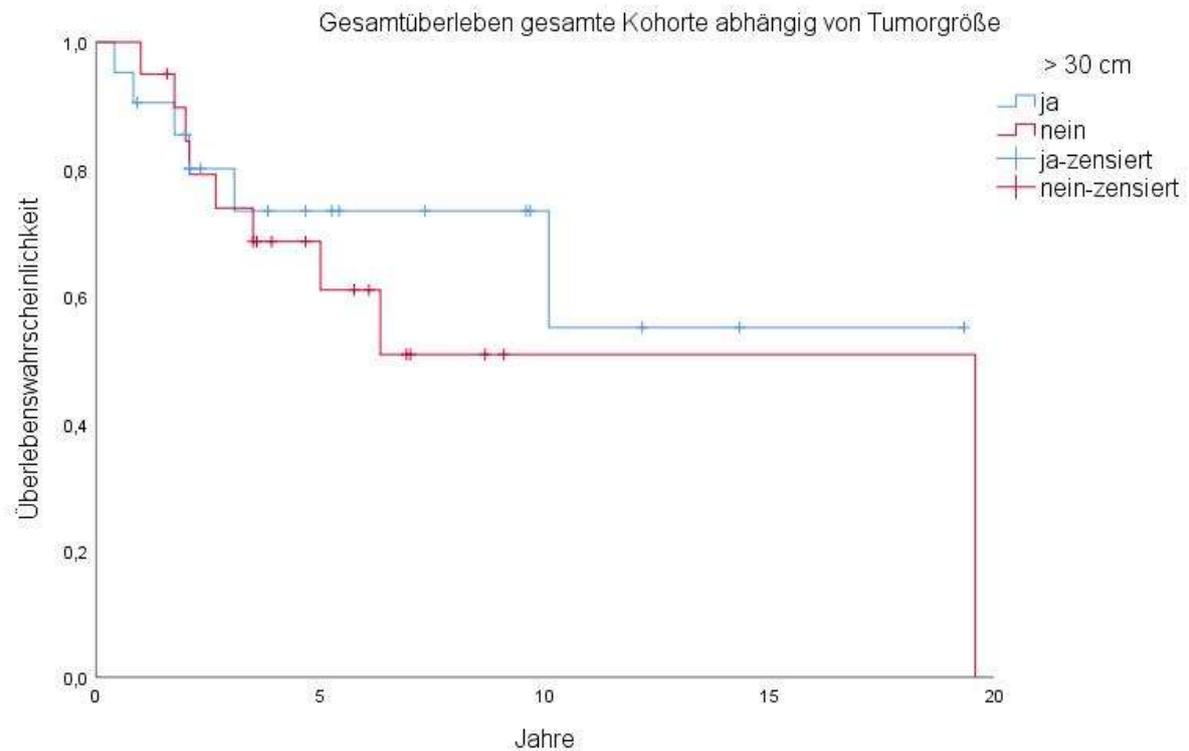


Abbildung 16: Einfluss der Tumorgröße auf das Gesamtüberleben

### 3.2.1.4 Einfluss der Histologie auf das Gesamtüberleben

Für die Überlebenszeit abhängig von der Histologie lagen die Daten von 10 (24,4 %) Patienten mit WDLPSs sowie die Daten von 31 (75,6 %) Patienten mit DDLPSs vor. Das beobachtete Überleben für Patienten mit WDLPSs für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 100 %, 100 %, 100 %, 88 % und 88 %. Für Patienten mit DDLPSs 90 %, 80 %, 69 %, 60 % und 53 %.

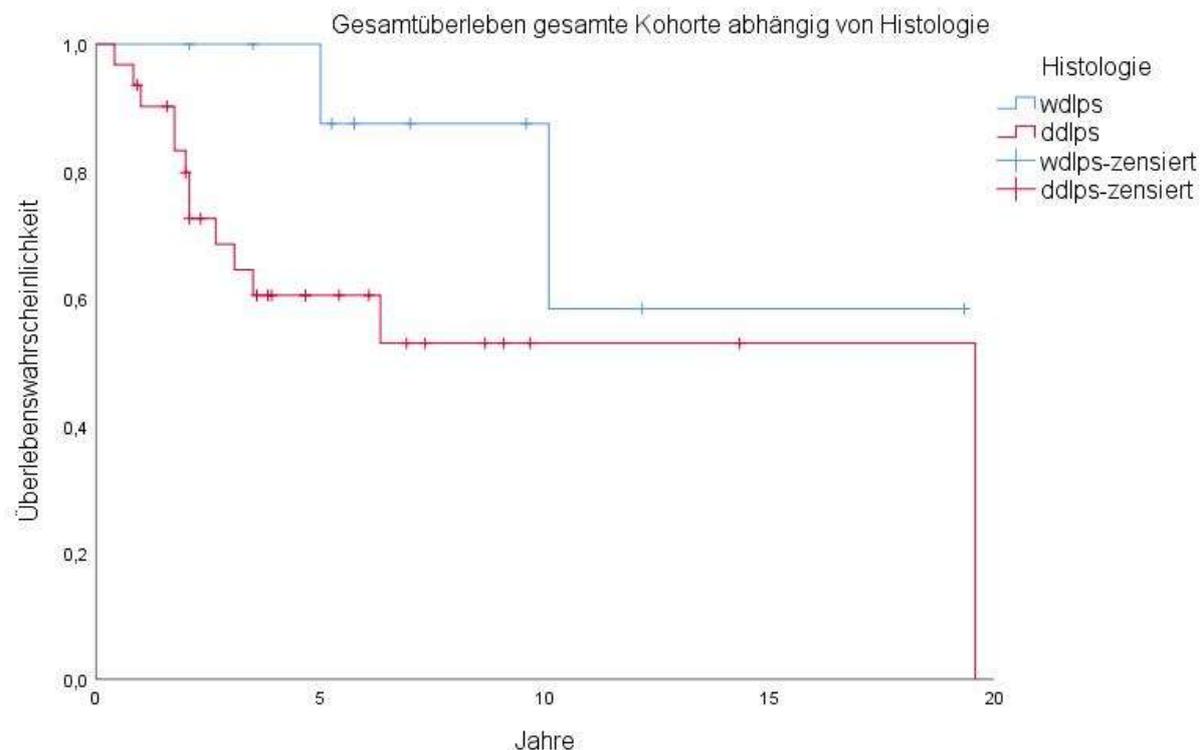


Abbildung 17: Einfluss der Histologie auf das Gesamtüberleben

### 3.2.1.5 Einfluss des Grading auf das Gesamtüberleben

Für die Überlebenszeit abhängig vom Grading lagen die Daten für 9 (24,3 %) Patienten mit GI, 18 (48,7 %) Patienten mit GII und 10 (27,0 %) Patienten mit GIII Tumoren vor. Das beobachtete Überleben für Patienten mit GI Tumoren für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 100 %, 100 %, 89 %, 76 % und 76 %. Für Patienten mit GII Tumoren 89 %, 82 %, 76 %, 63 % und 63 %. Für Patienten mit GIII Tumoren beträgt das beobachtete Überleben nach 1, 2, 3 und 5 Jahren 100 %, 80 %, 69 % und 69 %. Die 4 Fälle, in denen das Grading nicht angegeben bzw. nicht bestimmbar war, wurden für die Berechnung des Gesamtüberlebens abhängig vom Grading exkludiert.

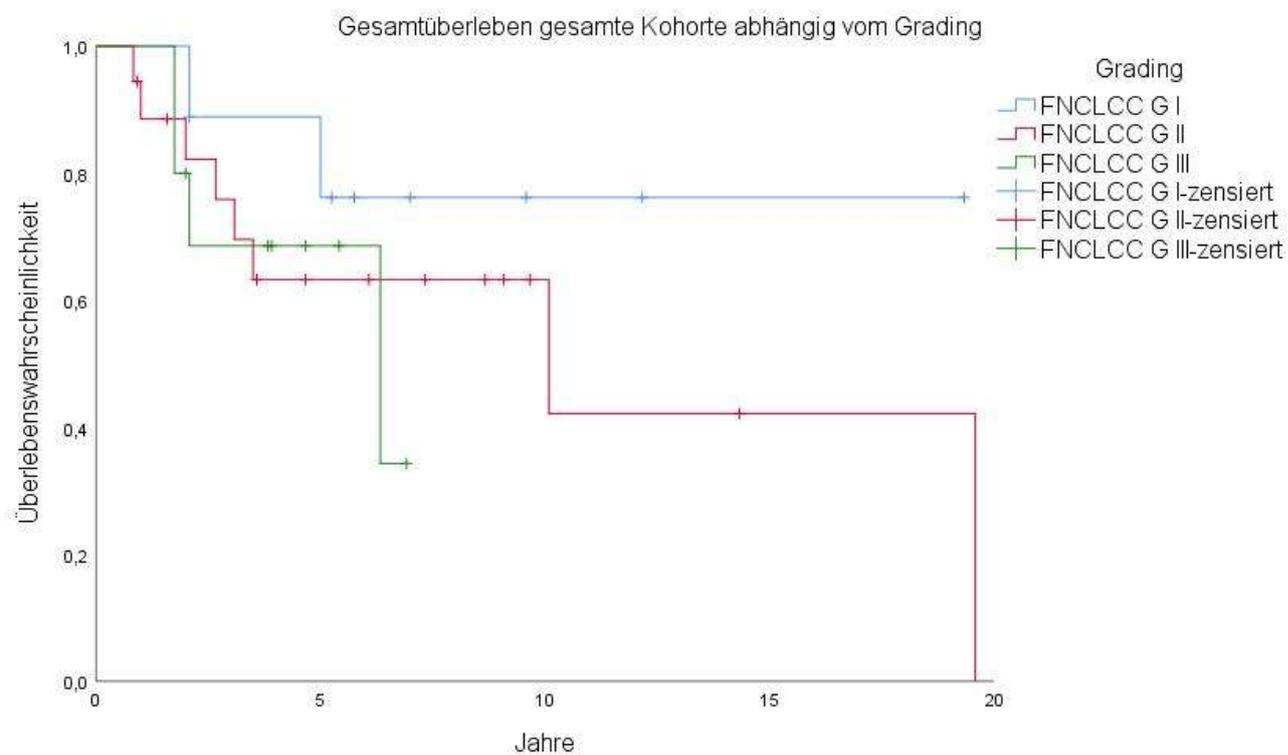


Abbildung 18: Einfluss des Grading auf das Gesamtüberleben

### 3.2.1.6 Einfluss von neoadjuvanter Therapie auf das Gesamtüberleben

Für die Überlebenszeit abhängig von neoadjuvanter Therapie lagen die Daten für 14 (34,2 %) Patienten mit bzw. 27 (65,9 %) Patienten ohne neoadjuvante Therapie vor. Das beobachtete Überleben für Patienten mit neoadjuvanter Therapie für 1, 2, 3 und 5 Jahre beträgt 86 %, 86 %, 79 % und 79 %. Für Patienten ohne neoadjuvante Therapie beträgt das Überleben für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre 96 %, 84 %, 76 %, 62 % und 55 %.

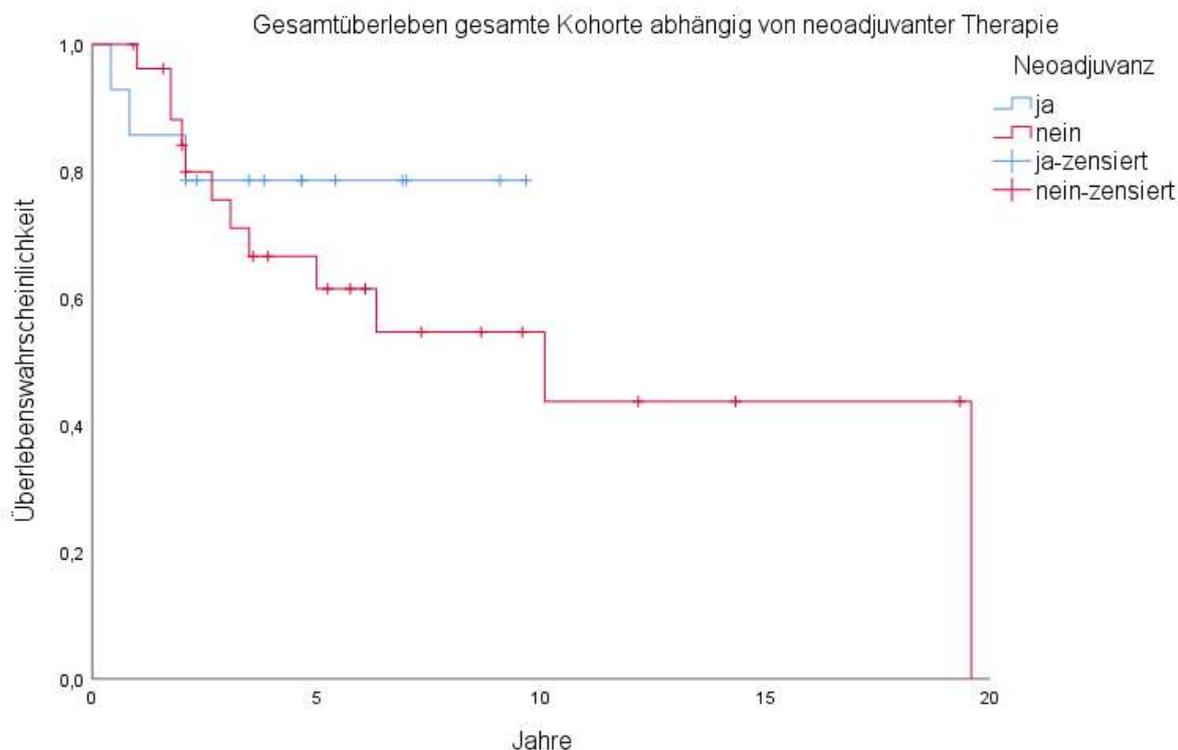


Abbildung 19: Einfluss der neoadjuvanter Therapie auf das Gesamtüberleben

### 3.2.1.7 Einfluss des Resektionsstatus auf das Gesamtüberleben

Für die Überlebenszeit abhängig vom Resektionsstatus lagen die Daten für 9 (28,1 %) Patienten mit R0, 22 (68,8 %) Patienten mit R1 und 1 (3,1 %) Patient mit R2 reseziertem Tumor vor. Das beobachtete Überleben für Patienten mit R0 Status für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 89 %, 89 %, 65 %, 65 % und 49 %. Für Patienten mit R1 Status 95 %, 85 %, 80 %, 74 % und 74 %. Für Patienten mit R2 Status 100 %, 100 %, 100 %, 0 % und 0 %. Die 9 Patienten, bei denen der Resektionsstatus nicht angegeben war, wurden für die Berechnung abhängig vom Resektionsstatus exkludiert.

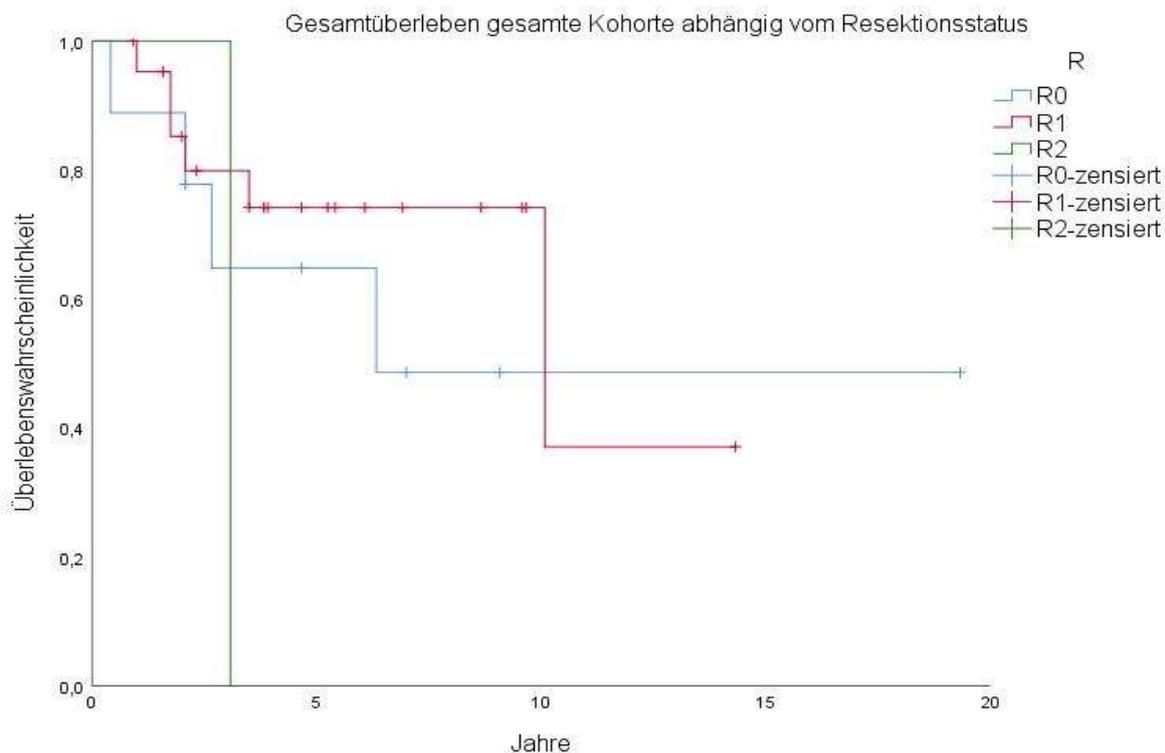


Abbildung 20: Einfluss des Resektionsstatus auf das Gesamtüberleben

### 3.2.1.8 Einfluss der postoperativen Komplikationen auf das Gesamtüberleben

Für die Überlebenszeit abhängig von postoperativen Komplikationen lagen die Daten für 17 (44,7 %) Patienten ohne bzw. 21 (55,3 %) Patienten mit postoperativen Komplikationen vor. Das beobachtete Überleben für Patienten ohne postoperative Komplikationen für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 94 %, 94 %, 88 %, 88 % und 77 %. Für Patienten mit postoperativen Komplikationen beträgt das beobachtete Überleben für 1, 2, 3 und 5 Jahre 90 %, 74 %, 63 % und 39 %. Mit einem p Wert von 0,014 zeigt sich hier ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patienten ohne postoperative Komplikationen. Die 3 Patienten, bei denen keine Angaben zu postoperativen Komplikationen gefunden wurde, wurden für die Berechnung des Gesamtüberlebens abhängig von postoperativen Komplikationen exkludiert.

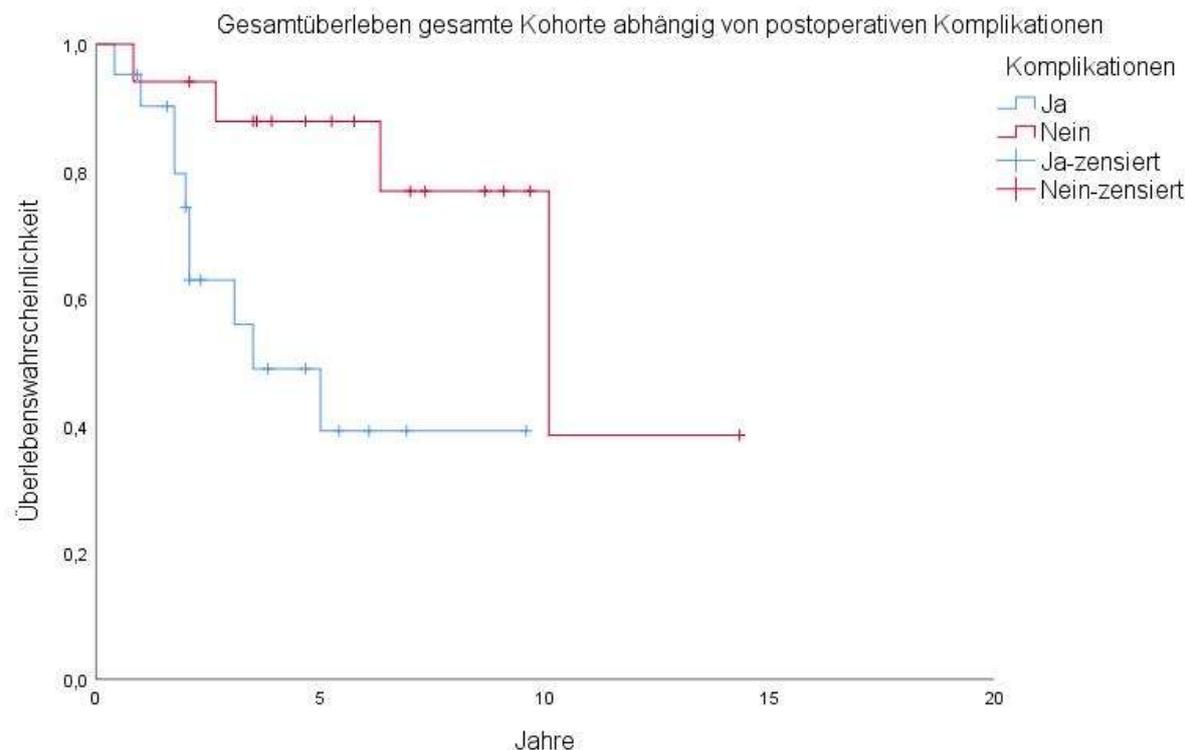


Abbildung 21: Einfluss der postoperativen Komplikationen auf das Gesamtüberleben

### 3.2.2 Rezidivfreies Überleben

Rezidivfreies Überleben wurde bis zum Auftritt eines Tumorprogresses (wie unter Punkt 3.1.18, im Sinne eines Fortschreitens der Krankheit, eines lokalen Rezidivs, einer Fernmetastasierung oder des tumorbedingten Todes des Patienten) berechnet. Von den 37 ausgewerteten Patienten erlitten während der Follow-up Zeit 30 (81,1 %) ein Rezidiv. Das beobachtete rezidivfreie Überleben für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 68 %, 48 %, 35 %, 27 % und 5 %. 3 Patienten (1 in der Kohorte > 30 cm, 2 in der Kohorte < 30 cm bzw. 1 in der Kohorte mit neoadjuvanter Therapie und 2 in der Kohorte ohne neoadjuvante Therapie) wurden für die Berechnungen des tumorfreien Intervalls exkludiert, da vor dem Tod der Patienten kein Progress festgestellt wurde bzw. die Daten zur Ursache des Todes hierzu nicht erhoben werden konnten. Des Weiteren wurden alle Patienten mit nach Operation makroskopisch verbliebenem Tumorrest, also R2 resezierten (1 Patient in der Kohorte > 30 cm bzw. in der Kohorte der Patienten ohne neoadjuvante Therapie) Patienten, aus der Berechnung des tumorfreien Intervalls exkludiert.

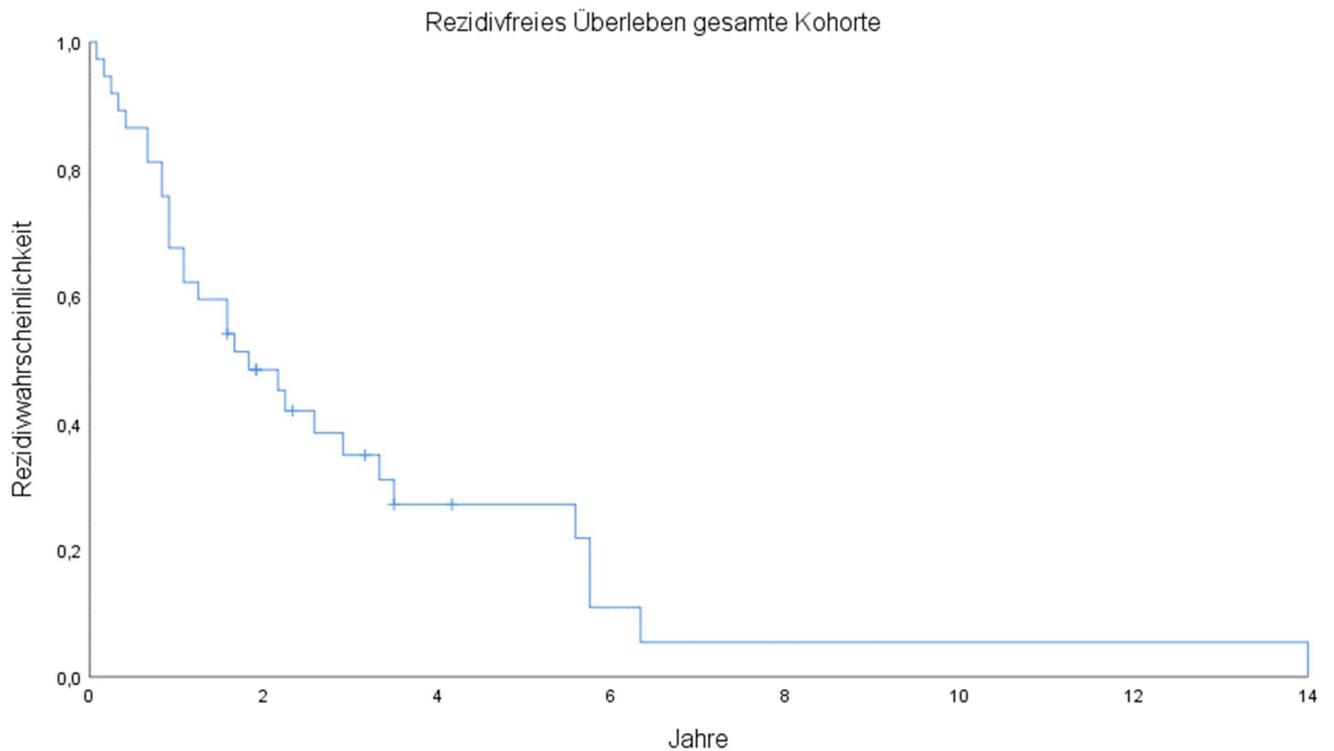


Abbildung 22: rezidivfreies Überleben Gesamtkohorte

### 3.2.2.1 Einfluss des Geschlechtes auf das rezidivfreie Überleben

Für das rezidivfreie Überleben abhängig vom Geschlecht lagen die Daten von 17 (46,0 %) männlichen und 20 (54,0%) weiblichen Patienten vor. Das beobachtete rezidivfreie Überleben für das weibliche Geschlecht für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 65 %, 50 %, 33 %, 33 % und 8 %. Für das männliche Geschlecht 71 %, 46 %, 37 %, 19 % und 0 %.

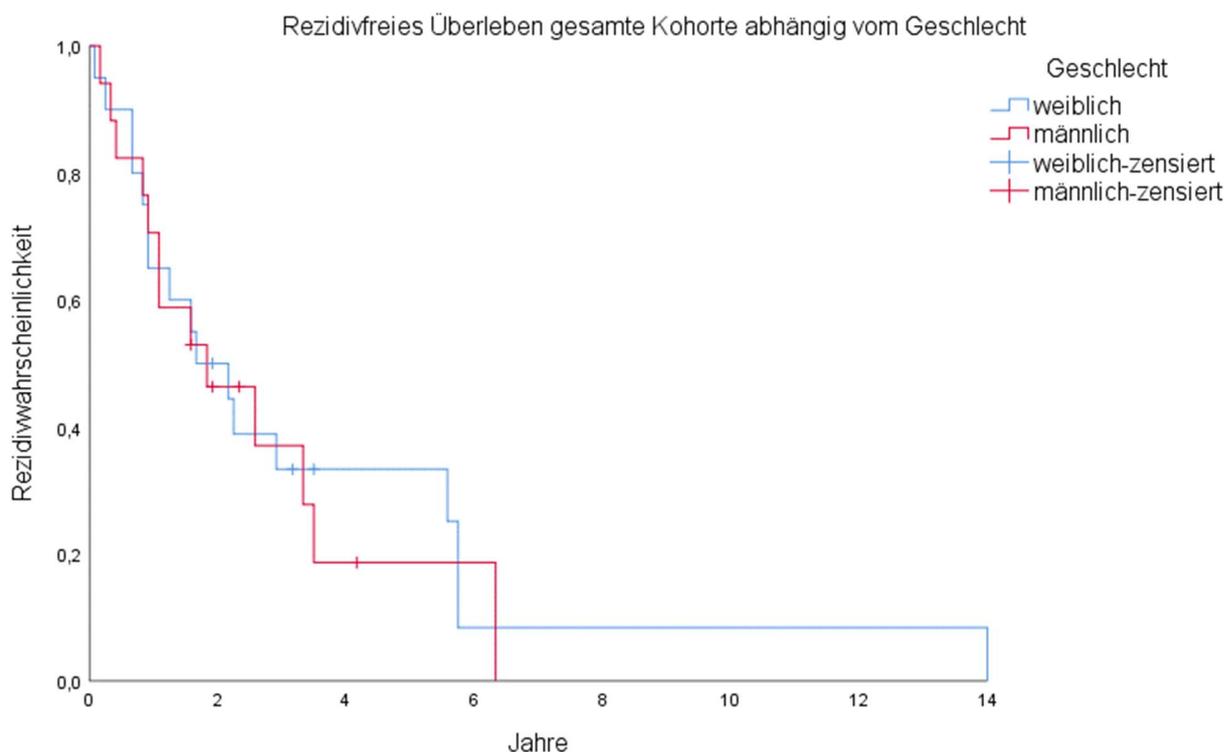


Abbildung 23: Einfluss des Geschlechts auf das rezidivfreie Überleben

### 3.2.2.2 Einfluss der Tumorlokalisation auf das rezidivfreie Überleben

Für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation waren die Daten von 15 (40,5 %) Patienten mit Tumoren im rechten Retroperitoneum bzw. 22 (59,5 %) Patienten mit Tumoren im linken Retroperitoneum vorhanden. Das beobachtete rezidivfreie Überleben für Patienten mit Tumoren im linken Retroperitoneum für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 64 %, 50 %, 39 %, 32 % und 8 %. Für Patienten mit Tumoren im rechten Retroperitoneum 73 %, 47 %, 29 %, 19 % und 0 %.

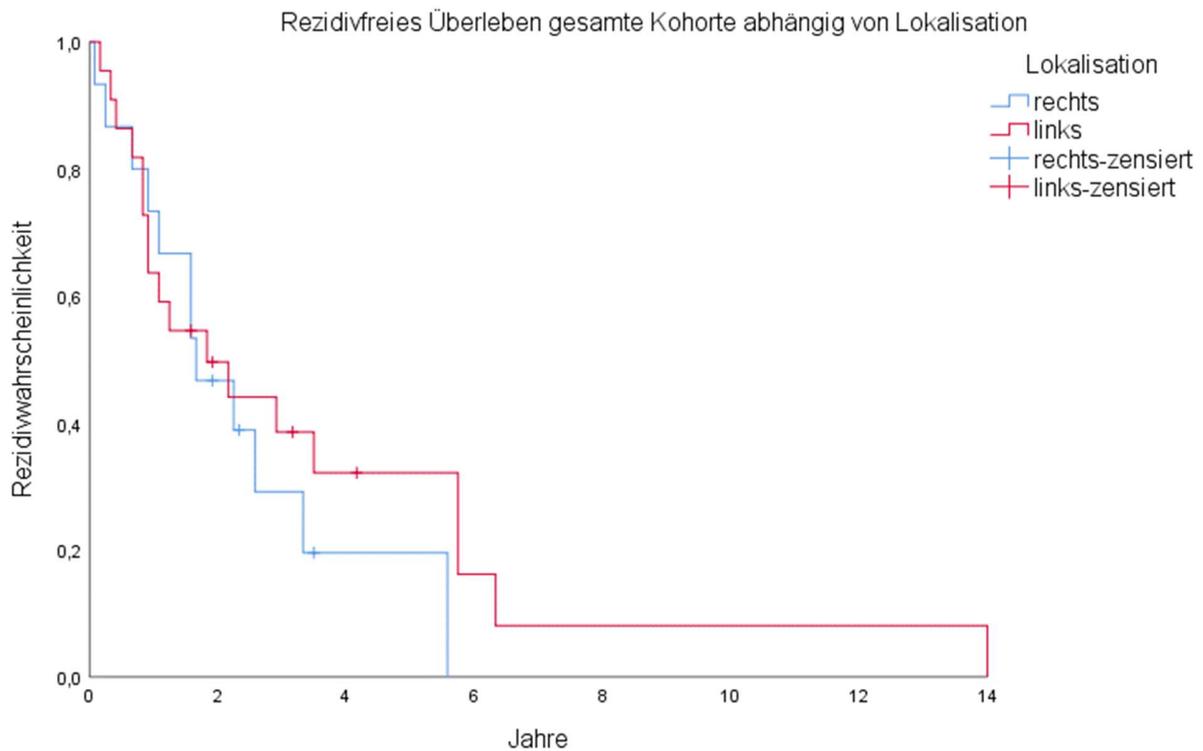


Abbildung 24: Einfluss der Lokalisation auf das rezidivfreie Überleben

### 3.2.2.3 Einfluss der Größe auf das rezidivfreie Überleben

Für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von der Tumorgöße waren die Daten von 18 (48,7 %) Patienten mit Tumoren < 30 cm bzw. 19 (51,4 %) Patienten mit Tumoren > 30 cm vorhanden. Das beobachtete rezidivfreie Überleben für Patienten mit Tumoren < 30 cm für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 72 %, 44 %, 22 %, 15 % und 0 %. Für Patienten mit Tumoren > 30 cm 63 %, 53 %, 53 %, 44 % und 15 %.

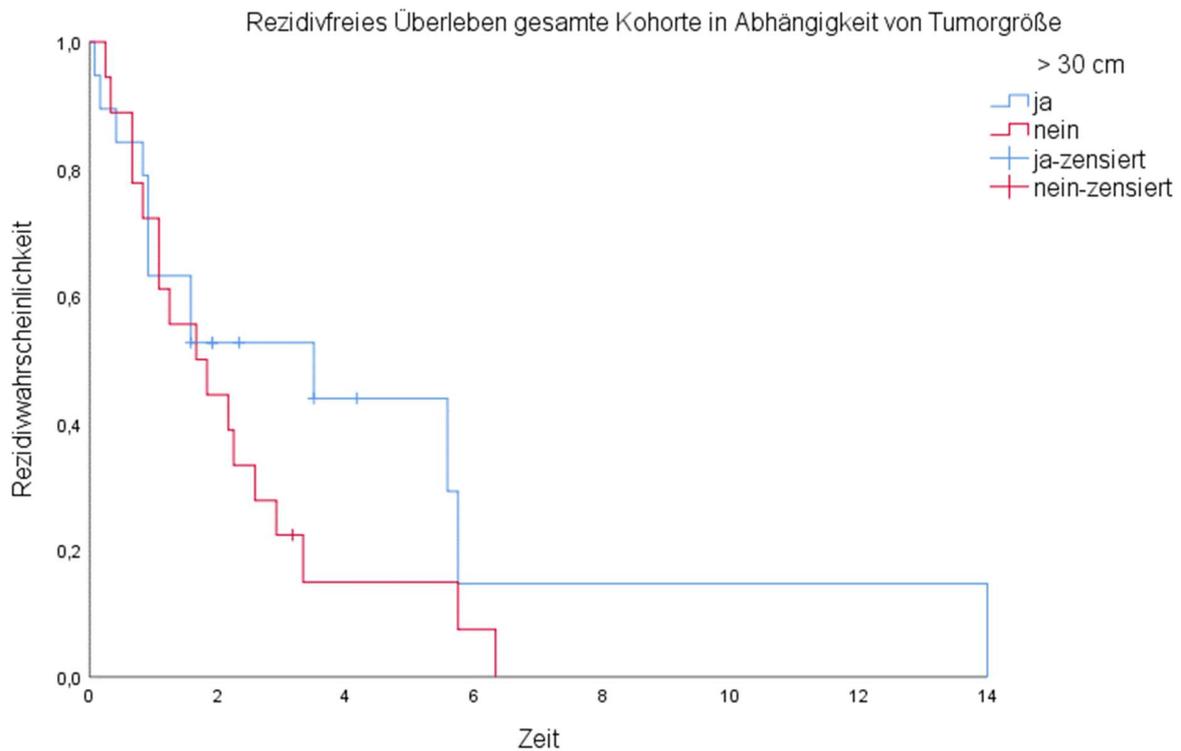


Abbildung 25: Einfluss der Tumorgröße auf das rezidivfreie Überleben

### 3.2.2.4 Einfluss der Histologie auf das rezidivfreie Überleben

Für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von der Histologie waren die Daten von 10 (27,0 %) Patienten mit WDLPSs bzw. 27 (73,0 %) Patienten mit DDLPSs vorhanden. Das beobachtete rezidivfreie Überleben für Patienten mit WDLPSs für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 80 %, 70 %, 47 %, 35 % und 12 %. Für Patienten mit DDLPSs 63 %, 40 %, 30 %, 24 % und 0 %.

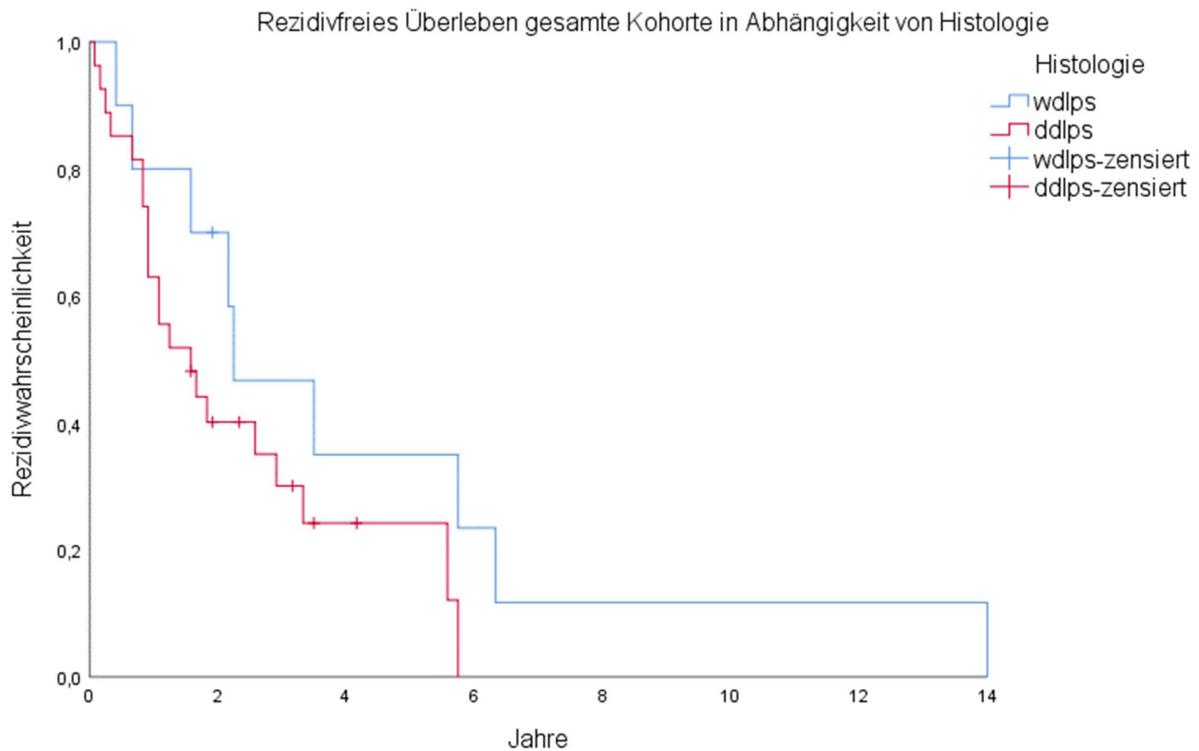


Abbildung 26: Einfluss der Histologie auf das rezidivfreie Überleben

### 3.2.2.5 Einfluss des Grading auf das rezidivfreie Überleben

Für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit vom Grading waren die Daten von 9 (26,5 %) Patienten mit GI Tumoren, 16 (47,1 %) Patienten mit GII Tumoren bzw. 9 (26,5 %) Patienten mit GIII Tumoren vorhanden. Das beobachtete rezidivfreie Überleben für Patienten mit GI Tumoren für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 78 %, 78 %, 52 %, 39 % und 13 %. Für Patienten mit GII Tumoren 63 %, 38 %, 30 %, 23 % und 0 %. Das beobachtete Überleben für Patienten mit GIII Tumoren für 1, 2 und 3 Jahre beträgt 67 %, 33 % und 22 %. Die drei Patienten ohne Angabe eines Grading wurden für die Auswertung exkludiert.

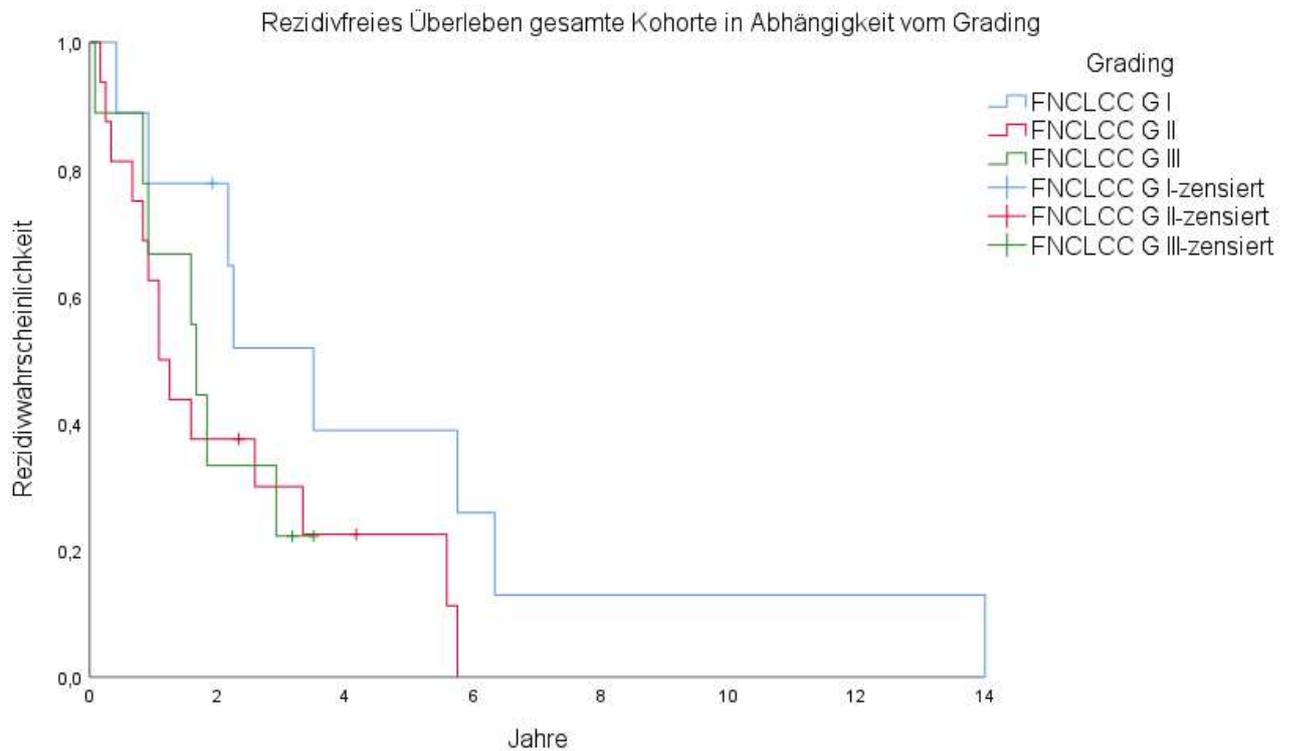


Abbildung 27: Einfluss des Grading auf das rezidivfreie Überleben

### 3.2.2.6 Einfluss der neoadjuvanten Therapie auf das rezidivfreie Überleben

Für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von neoadjuvanter Therapie waren die Daten von 13 (35,1 %) Patienten mit bzw. 24 (64,9 %) Patienten ohne neoadjuvante Therapie vorhanden. Das beobachtete rezidivfreie Überleben für Patienten mit neoadjuvanter Therapie für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 77 %, 61 %, 40 %, 40 % und 0 %. Für Patienten ohne neoadjuvante Therapie 63 %, 42 %, 32 %, 19 % und 7 %.

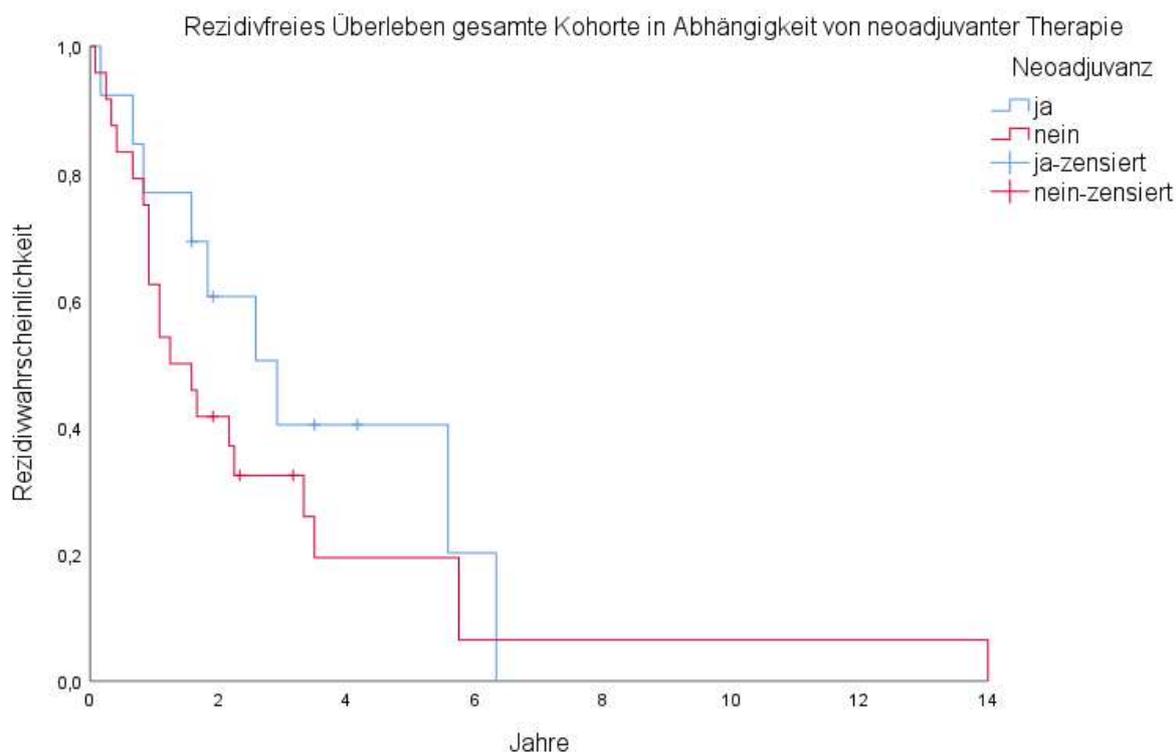


Abbildung 28: Einfluss der neoadjuvanten Therapie auf das rezidivfreie Überleben

### 3.2.2.7 Einfluss des Resektionsstatus auf das rezidivfreie Überleben

Für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus waren die Daten von 8 (28,6 %) R0 resezierten sowie 20 (71,4 %) R1 resezierten Patienten vorhanden. Das beobachtete rezidivfreie Überleben für Patienten mit R0 Resektion für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 75 %, 45 %, 30 %, 30 % und 15 %. Für Patienten mit R1 Resektion 60 %, 40 %, 34 %, 34 % und 0 %. Durch fehlende Angaben des Resektionsstatus bei 9 Patienten wurden diese für die Berechnungen ausgeschlossen.

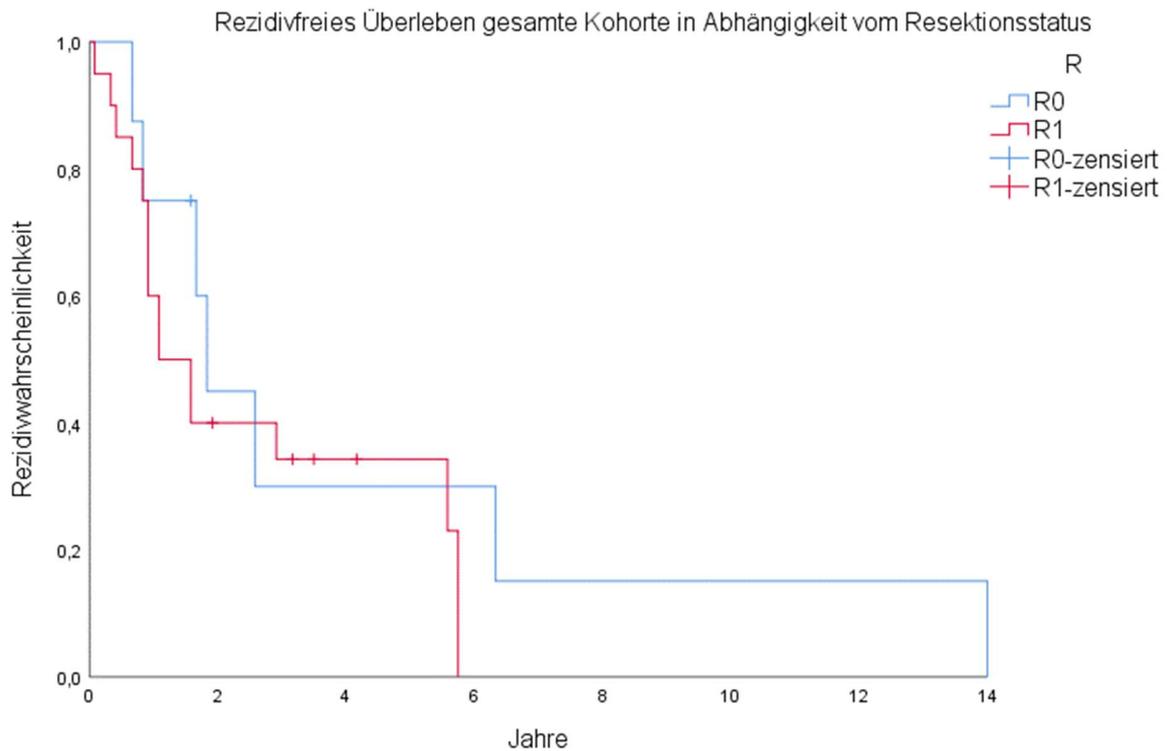


Abbildung 29: Einfluss des Resektionsstatus auf das rezidivfreie Überleben

### 3.2.2.8 Einfluss der postoperativen Komplikationen auf das rezidivfreie Überleben

Für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von postoperativen Komplikationen waren die Daten von 17 (50,0 %) Patienten ohne bzw. 17 (50,0 %) mit postoperativen Komplikationen vorhanden. Das beobachtete rezidivfreie Überleben für Patienten ohne Komplikationen für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 65 %, 46 %, 31 %, 21 % und 0 %. Für Patienten mit Komplikationen 71 %, 47 %, 31 %, 31 % und 0 %. Bei drei Patienten konnten keine Angaben zu postoperativen Komplikationen gefunden werden, diese wurden für die Berechnung exkludiert.

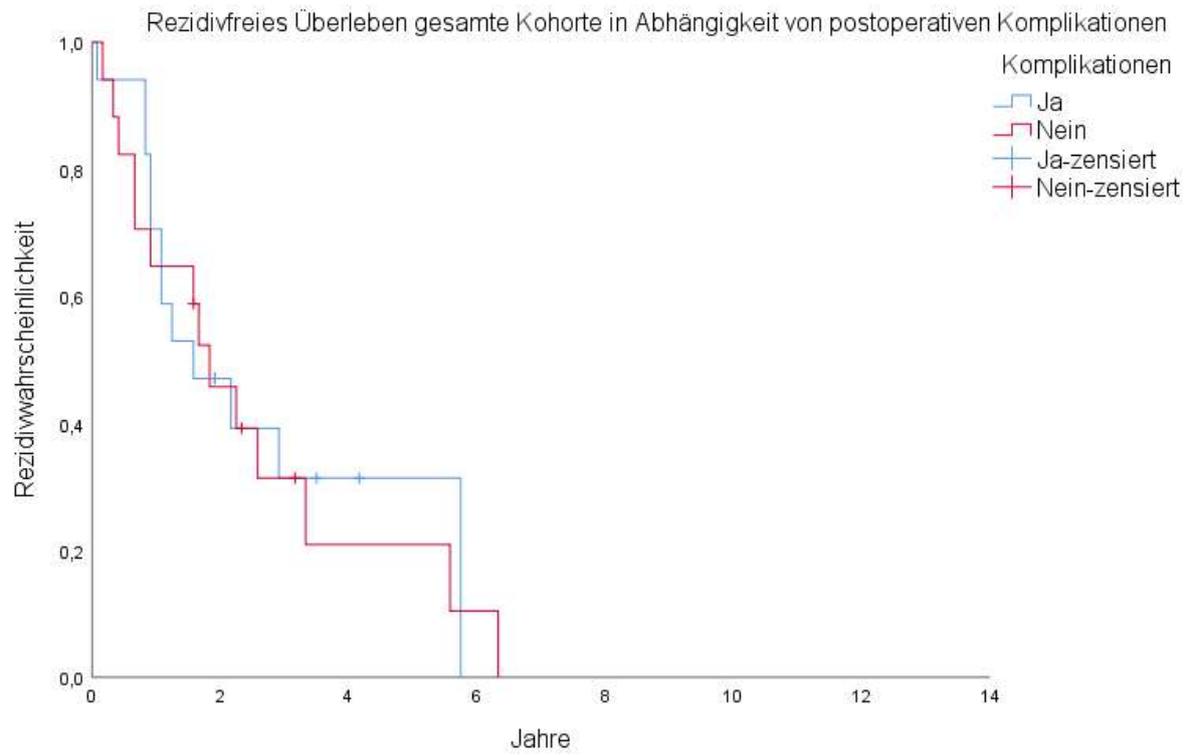


Abbildung 30: Einfluss der postoperativen Komplikationen auf das rezidivfreie Überleben

## 4 Diskussion

### 4.1 Allgemeiner Teil

Im nachfolgenden Teil der Diskussion werden entsprechend der Gliederung in Kapitel 3 Kontiguitäten sowie Diskrepanzen des Tübinger Patientenkollektivs im Vergleich zur allgemein beschriebenen Literatur aufgezeigt. Des Weiteren sollen die Daten mit denen der STRASS Studie verglichen werden, welche im Folgenden kurz vorgestellt wird.

Im September 2020 wurden die Ergebnisse der EORTC 62092-22092 STRASS-Studie in der Fachzeitschrift „The Lancet Oncology“ veröffentlicht.

Hierin wurde erstmalig in einer multizentrischen, open-label, randomisierten Phase 3 Studie bei primär retroperitonealen Sarkomen untersucht, inwieweit eine neoadjuvante RT plus Resektion der alleinigen Resektion hinsichtlich des abdominellen rezidivfreien Überlebens (als primärer Endpunkt der Studie) überlegen ist (rezidivfreies Überleben wurde in dieser Studie von den Autoren entweder als abdominales Rezidiv oder Tod definiert, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat) (29). Sekundäre Endpunkte waren u. a. metastasenfreies Überleben und overall survival (29).

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem histologisch gesichertem unifokalem RPS ohne Fernmetastasen, welche  $\geq 18$  Jahre alt waren und einen WHO Performance Score (oder auch Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group = ECOG genannt) von 2 (ein Score von 2 bedeutet gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen (30)) oder weniger hatten (29). Ausgeschlossene Entitäten waren GISTs, Rhabdomyosarkome, primitive neuroektodermale Tumoren, und andere klein-, rund- und blauzellige Tumoren (29).

Zwischen Januar 2012 und April 2017 wurden insgesamt 266 Patienten (133 je Arm) rekrutiert (29). Teilnehmer wurden 1:1 randomisiert entweder der Gruppe „nur Resektion“ oder der Gruppe „neoadjuvante RT plus Resektion“ zugeordnet (29). Die Gesamtstrahlendosis betrug im Arm mit neoadjuvanter RT kumulativ 50,4 Gray, verteilt auf 28 tägliche Dosen in Höhe von 1,8 Gy (29). 75 % aller untersuchten RPSs (davon 32 % WDLPSs und 41 % DDLPSs) in der „nur Resektion“ Gruppe und 74 % aller RPSs (davon 35 % WDLPSs

und 38 % DDLPSs) in der „neoadjuvante RT plus Resektion“ waren LPSs (29). Insgesamt wurden im „nur Resektion“ Arm 100 Patienten mit LPSs evaluiert, im „neoadjuvante RT plus Resektion“ 98 Patienten mit LPSs (29). Zweithäufigste Entität war das Leiomyosarkom mit 17 % im „nur Resektion“ Arm und 12 % im „neoadjuvante RT plus Resektion“ Arm (29). Der Rest waren verschiedene andere Entitäten mit 8 % (nur Resektion) bzw. 14 % (neoadjuvante RT plus Resektion) (29).

Die Autoren schlussfolgerten, dass die neoadjuvante RT bei RPSs ab dato nicht mehr zum Standardregime der Therapie gehören sollte, da nach dem follow up nach drei Jahren das Gesamtüberleben sowie das „abdominal recurrence-free survival“ in beiden Armen ähnlich waren (29). In der LPS Subgruppe konnte jedoch ein Vorteil der RT hinsichtlich des Auftreten von Lokalrezidiven gezeigt werden (29). Außerdem sei es nötig, weitere Daten zu diesem Thema zu gewinnen, ein geplantes Follow up nach 5 Jahren war zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Dissertation noch ausstehend (29).

#### **4.1.1 Geschlechterverteilung**

Im vorliegenden Kollektiv finden sich nahezu gleich viele männliche (48,8 %) wie weibliche (51,1% Patienten). Auch in der Literatur wird ein gleichhäufiges Vorkommen von retroperitonealen LPSs bei männlichen sowie weiblichen Individuen beschrieben (8). In verschiedenen Kohortenstudien lassen sich diese Angaben weiter bestätigen, z. B. 45,6 % männlich vs. 54,4 % (31) oder 59 % männlich vs. 41 % weiblich (32). In der STRASS Studie (29) war das Geschlechterverhältnis in der Gruppe der neoadjuvant therapierten Patienten 53 % männlich und 47 % weiblich, in der Gruppe ohne neoadjuvante Therapie 50 % zu 50 %.

#### **4.1.2 Erkrankungsalter**

Im vorliegenden Kollektiv betrug das mediane Erkrankungsalter 60 Jahre. Zum Erkrankungsalter finden sich in der Literatur verschiedene Angaben. Der Höhepunkt der Inzidenz wird zwischen der sechsten und siebten Lebensdekade (8) beschrieben, andere Studien geben einen Höhepunkt zwischen der fünften und sechsten Lebensdekade an (in letzterer Arbeit jedoch wurden alle DDLPSs und WDLPSs beschrieben, unabhängig ihrer Lokalisation) (3). Kohortenanalysen zeigen mediane Erkrankungsalter von z. B. 63,2 Jahren (12) oder 57 Jahren (31, 32). In der EORTC STRASS Studie betrug das mediane Alter beider

Arme 61 Jahre (29). Somit lassen sich die Ergebnisse des vorliegenden Kollektivs mit den Ergebnissen der veröffentlichten Literatur in Einklang bringen.

#### **4.1.3 BMI**

Im vorliegenden Kollektiv betrug der mediane BMI der Gesamtkohorte 26,3 kg/m<sup>2</sup>. Eine Literaturrecherche zum Thema retroperitonealer Liposarkome und BMI ergab in einer Kohorte einen medianen BMI von 23,4 kg/m<sup>2</sup> (33), in einer anderen Kohorte einen medianen BMI von 24,8 kg/m<sup>2</sup> (34). Die Ergebnisse des vorliegenden Kollektivs sind also annähernd mit denen der Literatur vergleichbar. In der STRASS Studie finden sich keine Angaben zum BMI der Kohorte (29). Prinzipiell zeigte sich in der vorliegenden Kohorte ein höherer BMI bei den Patienten mit Tumoren > 30cm (27 kg/m<sup>2</sup> vs. 24,4 kg/m<sup>2</sup> in der Kohorte < 30 cm). Inwiefern das Tumorgewicht zu diesem präoperativen BMI beitrug, ist aufgrund fehlender postoperativer Daten nicht zu erheben. Letztlich scheint der BMI kein entscheidender Einflussfaktor zu sein (eine Recherche, in welcher untersucht wurde, ob der BMI einen prognostischen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung hat, lieferte keine Ergebnisse), sondern vielmehr der Ernährungszustand der Patienten. Kirov et al. zeigten 2018, dass Patienten mit schlechtem Ernährungszustand im Vergleich zu Patienten mit normalem Ernährungszustand häufiger postoperative Komplikationen erlitten sowie eine längere postoperative Aufenthaltsdauer hatten (34).

#### **4.1.4 Tumorlokalisation**

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine leichte Tendenz zur Entstehung im linken Retroperitoneum (58,5 % links vs. 41,5 % rechts in der Gesamtkohorte). Auch in einer asiatischen single center Studie zeigte sich eine leichte Tendenz zur Entstehung der LPSs im linken Retroperitoneum (51 % links vs. 42 % rechts, 7 % der Tumoren waren in dieser Studie als „both retroperitoneums“ klassifiziert) (31). In einer anderen Veröffentlichung zeigte sich jedoch kein Unterschied in der links/rechts Verteilung (50 % rechts vs. 50 % links) (16). Insgesamt sind vorliegende Ergebnisse also mit denen der Literatur vergleichbar. In der STRASS Studie werden keine Angaben zur Lokalisation der Tumoren im Retroperitoneum gemacht (29).

#### **4.1.5 Tumorgröße**

In der vorliegenden Studie beträgt die mediane Tumorgröße 30 cm. 28 (68,3 %) der Sarkome waren bei Erstdiagnose > 20 cm. Übereinstimmung besteht darin, dass retroperitoneale LPSs häufig erst ab einer gewissen Größe symptomatisch und somit diagnostiziert werden. In verschiedenen Kohorten werden Größen im Median von 14,7 cm (16), 19 cm (33), 20 cm (32) oder 22 cm (35) beschrieben. Chouairy et al. geben an, dass 50 % aller RLPS bei Diagnose > 20 cm sind (8). In der STRASS Studie betrug die mediane Tumorgröße aller retroperitonealen Läsionen im Arm der Patienten ohne neoadjuvante Therapie 16,7 cm und im Arm mit neoadjuvanter Therapie 16,0 cm (29). In der vorliegenden Gesamtkohorte ist die mediane Tumorgröße höher als die gefundenen Werte in der Literatur. Aufgrund der dezentralen Struktur chirurgischer Abteilungen besteht in der vorliegenden Kohorte ein gewisses Risiko für einen Bias, möglicherweise werden kleinere Tumoren in peripheren Kliniken selbst operiert und nicht an größere Zentren überwiesen.

#### **4.1.6 Präoperative Symptomatik**

Im vorliegenden Kollektiv betrug der prozentuale Anteil an symptomlosen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose 14,7%, 85,3 % der Patienten gaben an, zum Zeitpunkt der Diagnose Symptome gehabt zu haben. Der Anteil an als asymptomatisch beschriebenen Patienten in der Literatur ist sehr divergent und rangiert in verschiedenen Kohorten und Publikationen zwischen 20 % und über 50 % (5, 12, 31, 33). Dies ist möglicherweise auf sehr individuelle „Symptomlast“ der Patienten sowie den unterschiedlichen Einsatz von Schnittbildgebungen in verschiedenen Patientenkohorten zurückzuführen. In der vorliegenden Kohorte ist die Anzahl der asymptomatischen Patienten noch niedriger als in der Literatur angegeben, was an den bereits zuvor genannten Gründen liegen kann, oder auch daran, dass nicht für alle Patienten die Daten bzgl. Symptomen vorlagen. In der Literatur werden die Symptome retroperitonealer LPSs sehr heterogen beschrieben: Bauchschmerzen, abdominales Völlegefühl, Flankenschmerzen, frühes Sättigungsgefühl, Schwellung der unteren Extremitäten, allgemein Schmerzen, neurologische, muskuloskeletale oder obstruktive Darm- oder Urogenitalbeschwerden (5), Gewichtsverlust, Hyporexie, Nachtschweiß, einer tastbaren Masse im Abdomen oder Meralgia paraesthetica (12), ein mögliches Tasten des Tumors, abdominelle Schmerzen und Völlegefühl, Schmerzen der unteren Extremität, Schmerzen in den Hoden, Beschwerden bei Miktion (33). Auch im vorliegenden Kollektiv waren Art und Anzahl der genannten Symptome insgesamt sehr

heterogen. Aufgrund der Schwierigkeit einer retrospektiven Erfassung der Symptomlast bzw. der einzelnen Symptome und einer schlechten Reproduzierbarkeit wurde auf die Auswertung der einzelnen Symptome im vorliegenden Kollektiv verzichtet. In der STRASS Studie wurden keine Angaben zu Symptomen gemacht (29). Betrachtet man eine gegebenenfalls vorhandene Symptomatik der Patienten als prognostischen Faktor, so konnten Taguchi et al. (2016) zeigen, dass symptomatische Patienten eher einen Progress erfahren und eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, an ihrer Erkrankung zu sterben (33).

#### **4.1.7 Histologie und Grading**

In vorliegender Kohorte wurden 24,4% als WDLPS und 75,6% als DDLPS klassifiziert. WDLPSs und DDLPSs werden als die häufigsten histologischen Subtypen von LPSs, welche sich im Retroperitoneum finden, beschrieben (5). In der Kohorte von Taguchi et al. (2016) waren insgesamt 87,5 % der retroperitonealen LPSs als WDLPS (79,2 %) oder DDLPS (8,3 %) klassifiziert (12,5 % als MLPS) (33). Die Kohorte von Xiao et al. (2021) zeigte einen Anteil von insgesamt 71,9 % an WDLPSs (31,6 %) bzw. DDLPSs (40,4 %) (7,0 % PLPSs, 12,3 % MLPSs und 10,5 % Mischtypen ohne genaue Klassifikation) (31). Tyler et al. (2020) beschrieb einen Anteil von insgesamt 80 % an WDLPSs (60 %) und DDLPSs (20 %), jeweils 10 % wurden als PLPS bzw. MLPS klassifiziert (12). Von den 75 % LPSs in der STRASS Studie betrug der Anteil an WDLPSs bzw. DDLPSs in der alleinigen OP Gruppe 32 % bzw. 41 %. Andere LPS Subtypen wurden mit 3 % angegeben. Im OP plus neoadjuvante Therapie Arm waren von den 74 % LPS insgesamt 35 % als WDLPSs und 38 % als DDLPSs klassifiziert (< 1 % andere Subtypen) (29). Die vorliegende Kohorte weist einen deutlich geringeren Anteil an WDLPSs auf als vergleichbare Studien. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass präoperativ biopsierte Tumoren nur in gut differenzierten Arealen biopsiert werden, häufig gehen DDLPSs aus WDLPSs hervor und haben somit häufig auch gut differenzierte Anteile. Auch hier besteht die Möglichkeit einer Verzerrung des Ergebnisses. Möglicherweise werden gut differenzierte Tumoren eher in peripheren Kliniken behandelt, ohne an spezialisierte Zentren überwiesen zu werden. Angaben von anderen Subtypen als WDLPSs und DDLPSs im Retroperitoneum sind spärlich und nur in manchen Kohorten beobachtet worden. Ob generell andere Subtypen als das WDLPS und das DDLPS

retroperitoneal auftreten, bleibt zu untersuchen. Eventuell könnten beschriebene Fälle anhand von histologischen Fehldiagnosen zustande kommen, oder der retroperitoneale Anteil ist eine Absiedelung eines LPS mit primär anderem Ursprung.

In der vorliegenden Kohorte sind die Tumoren mit einem Grading von GII (48,6 %) die häufigste Art. Eine ungefähr gleiche Verteilung findet sich an GI (24,3 %) bzw. GIII (27,0 %) klassifizierter Tumoren. Angaben zum Grading bei retroperitonealen LPSs finden sich in der Literatur im Gegensatz zur Histologie nur in wenigen Veröffentlichungen. Eine Kohorte zeigt einen Anteil von 50 % GI und 50 % GII Tumoren (0 % GIII) (12), in einer anderen werden GI Tumoren mit 36 %, GII Tumoren mit 36 % sowie GIII Tumoren mit 24 % (4 % mit unbekanntem Grading) angegeben (32). In der STRASS Studie wurde das Grading nur für alle Tumoren angegeben, eine spezielle Angabe für die LPS Subgruppe wurde nicht gemacht. Im Arm mit der alleinigen OP wurden 32 % GI, 29 % GII und 14 % GIII klassifiziert (insgesamt 25 % ohne Angabe des Grading). Im Arm mit neoadjuvanter Therapie wurden 33 % GI, 35 % GII und 9 % als GIII klassifiziert (insgesamt 23 % ohne Angabe) (29). Insgesamt dominieren in der Literatur die GI und GII klassifizierten Tumoren, mit jeweils ähnlichem Vorkommen. In der vorliegenden Kohorte sind im Vergleich zur Literatur die GII Sarkome überrepräsentiert bzw. die GI Tumoren unterrepräsentiert, bei gleichzeitig häufiger vorkommenden GIII Tumoren. Wie bei der Tumorgöße und der Differenzierung ist auch beim Grading eine etwaige Verzerrung des Ergebnisses durch die Vorselektion der Stichprobe einer spezialisierten Universitätsklinik in Betracht zu ziehen.

#### **4.1.8 Immunhistochemie**

MDM2 dient als Diagnosekriterium für das Vorliegen eines WDLPS oderDDLPS, da es nur in ca. 5 % der Fälle nicht überexprimiert wird (36). Andere adipozytäre Neoplasien und LPS Subtypen zeigen keine vermehrte Expression von MDM2 (jedoch kann eine vermehrte Expression in bis zu 40 % anderer Sarkomentitäten auftreten) (36). So eignet sich ein Nachweis einer MDM2 Überexpression insbesondere zur Unterscheidung eines Lipoms von einem WDLPS und zur Unterscheidung einesDDLPS von anderen pleomorphen Sarkomen (36). Wird zusätzlich auf eine Überexpression von CDK4 getestet, kann die diagnostische Sicherheit zum Nachweis vonDDLPSs undWDLPSs weiter erhöht werden, da CDK in ca. 90 % allerWDLPSs undDDLPSs überexprimiert wird (7). Binh et al. (2005) beschreibt Positivraten von IHC Färbungen bzgl. MDM2 fürWDLPSs von 100 % und für

DDLPSs von 95,1 % (37). Die gleiche Studie zeigt Positivraten für CDK4 von 90,9 % (WDLPS) bzw. 90,2 % (DDLPS). In der vorliegenden Studie wurden 53,7 % der Tumoren immunhistochemisch auf MDM2 untersucht, davon waren 90,9 % positiv. CDK4 wurde in 14,6 % der Fälle bestimmt, alle untersuchten Tumoren waren positiv für CDK4. Trotz der geringen Anzahl durchgeführter IHC Färbungen in der vorliegenden Kohorte kann davon ausgegangen werden, dass die gewonnenen Ergebnisse den gegenwärtigen Stand der Forschung bestätigen. In der STRASS Studie werden keine Angaben zu immunhistochemischen Positivraten der Tumoren gemacht (29).

#### **4.1.9 Radiologie**

In der vorliegenden Studie wurden 78,4 % der Patienten präoperativ via CT untersucht, 5,4 % via MRT sowie 6,2 % via CT und MRT. Insgesamt wurden also 94,6 % der Patienten via CT untersucht. Dies deckt sich mit den Angaben den Guidelines, in welcher die CT als Wahl der präoperativen Untersuchung genannt wird (13, 14). In der STRASS Studie erhielten die Patienten vor der Randomisierung entweder ein KM angehobenes CT TAB oder mit ein MRT TAB. Häufigkeitsangaben zur Modalität finden sich jedoch in der Studie nicht (29).

#### **4.1.10 Biopsie**

Leitlinien befürworten zur Diagnosesicherung eine Biopsie der Läsion (13, 14). In der vorliegenden Studie wurden 81,3 % Fälle präoperativ biopsiert. Hiervon wurden insgesamt 69,2 % initial bildgesteuert durchgeführt. In der STRASS Studie wurden 100 % (davon 92 % bildgestützt sowie 8 % offen chirurgisch) des Armes der Patienten mit alleiniger OP und 98 % (davon 89 % bildgestützt und 9 % offen chirurgisch) der Patienten im Arm mit neoadjuvanter Therapie biopsiert (29). Da das Risiko einer Tumoraussaat durch die Prozedur gering ist, sollte dies kein Argument sein, um eine Biopsie nicht durchzuführen (15). Hier kann also zukünftig durch konsequente Biopsien vor der Operation eine Verbesserung der Quote erzielt werden.

#### **4.1.11 Therapie**

Insgesamt 34,2 % Patienten der vorliegenden Kohorte erhielten eine neoadjuvante Therapie. Aufgrund der geringen Fallzahlen wurde auf eine Differenzierung zwischen alleiniger RT bzw. RCT verzichtet, und das Patientenkollektiv lediglich in neoadjuvante Therapie ja oder nein eingeteilt. In der STRASS Studie war das Verhältnis der Patienten mit neo-

adjuvanter Therapie (alle in Form einer alleinigen RT) (n = 119) verglichen mit der Kohorte der Patienten ohne neoadjuvante Therapie (n = 128) annähernd gleich (29). Dies liegt daran, dass die Patienten vor der Behandlung randomisiert zu 50 % in den Arm mit neoadjuvanter Therapie bzw. 50 % in den Arm ohne neoadjuvante Therapie verteilt wurden. In der vorliegenden Studie wurden die Daten retrospektiv ausgewertet.

#### **4.1.12 R Status**

In der Gesamtkohorte konnte bei 28,1 % der Operationen ein R0 Status erreicht werden. In 68,8 % der Fälle lag nach der OP ein R1 Status vor, 3,1 % der Operationen wurde mit einem R2 Status beendet. In der Kohorte < 30 cm konnte bei 40,0 % der Operationen eine R0 Situation erzielt werden, in 60,0 % der Fälle wurde die Operation mit einem R1 Status abgeschlossen. In der Kohorte > 30 cm wurde in 17,7 % der Operationen ein R0 Status erreicht, 76,5 % der Operationen wurden mit R1 klassifiziert und 5,9 % der OPs wurden mit einem R2 Status beendet. In der Kohorte der Patienten mit neoadjuvanter Therapie konnte in 46,2 % der Fälle eine R0 Resektion erreicht werden, in 53,9 % der Fälle wurde makroskopische Tumorfreiheit erreicht. In der Kohorte der Patienten ohne neoadjuvante Therapie konnte in 15,7 % der Fälle eine R0 Resektion erreicht werden, 79,0 % der Fälle wurden postoperativ als R1 klassifiziert. In 5,3 % der Patienten der Kohorte ohne neoadjuvante Therapie musste ein makroskopisch sichtbarer Tumorrest beschrieben werden. Insgesamt konnte also in der Gesamtkohorte in 96,9 %, in der Kohorte < 30 cm in 100 %, in der Kohorte > 30 cm in 94,2 %, in der Kohorte mit neoadjuvanter Therapie in 100 % sowie in der Kohorte ohne neoadjuvante Therapie in 94,8 % der Fälle eine OP ohne makroskopisch sichtbaren Tumorrest durchgeführt werden. In der STRASS Studie wurde nicht zwischen R0 und R1 Resektionsgrenzen unterschieden, die Resektionsgrenzen wurden hier definiert als makroskopisch entfernter Tumor (R0 und R1) oder makroskopisch verbliebener Tumorrest (R2). Ein Unterschied zwischen den beiden Armen konnte nicht festgestellt werden. In den Kohorten gelang in 95 % (ohne Neoadjuvanz) bzw. 96 % (mit Neoadjuvanz) mindestens eine R1 Resektion (29). Dies deckt sich mit den Ergebnissen des vorliegenden Studienkollektivs. Hier ist kein Unterschied hinsichtlich der makroskopischen Tumorfreiheit in den Kohorten mit neoadjuvanter Therapie (100 %) vs. ohne neoadjuvante Therapie (94,8 %) nachweisbar. Auch scheint die Tumorgöße hinsichtlich des R Status keine Rolle zu spielen, da im vorliegenden Kollektiv die Tumoren > 30 cm im Vergleich zu den Tumoren < 30 cm nicht mehr R2 Resektionen

hatten (94,2 % vs. 100 %). Zusammengefasst lässt sich sagen, dass in einem Zentrum mit chirurgischer Sarkomexpertise in nahezu allen Fällen, unabhängig von der Tumorgöße oder einer neoadjuvanten Therapie, mindestens eine R1 Resektion gelingen kann.

Bonvalot et al. konnten 2019 zeigen, dass Patienten, deren RPSs in Zentren mit Sarkomexpertise operiert werden, einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich Gesamtüberleben sowie progressionsfreiem Überleben haben. Des Weiteren wurden in Sarkomzentren signifikant mehr R0 Resektionen erreicht als in Zentren ohne Sarkomexpertise (38).

#### **4.1.13 Resezierte Organe / operatives Ausmaß**

In der vorliegenden Studie sowie in der STRASS Studie wurden die Niere (+ Nebenniere), der Dickdarm sowie der M. iliopsoas am häufigsten (teil-)reseziert (29). In vorliegender Kohorte wurde am häufigsten die Niere samt Nebenniere (in 51,2 % der Fälle) entfernt, gefolgt von Teilen des Dickdarms (in 48,8 % der Fälle) und Teilen des M. iliopsoas (17,1 % der Fälle). In der Kohorte der Patienten mit den Tumoren < 30 cm waren die am häufigsten (teil-)resezierten Organe die Niere samt Nebenniere bzw. Teile des Dickdarms (je 40,0 %) sowie der M. iliopsoas (20,0 %). In der Kohorte der Patienten mit Tumoren > 30 cm wurde die Niere samt Nebenniere in 61,9 % der Fälle, der Dickdarm in 57,1 % der Fälle sowie der M. iliopsoas in 14,3 % der Fälle entfernt. In der Kohorte mit neoadjuvanter Therapie wurde die Niere samt Nebenniere in 78,6 % der Fälle entfernt, Teile des Dickdarms in 64,3 % der Fälle sowie der M. iliopsoas in 21,4 % der Fälle. Ohne neoadjuvante Therapie wurde die Niere samt Nebenniere in 37,0 % der Fälle entfernt, Teile des Dickdarms in 40,7 % der Fälle sowie der M. iliopsoas in 14,8 % der Fälle. In der Kohorte > 30 cm war im Vergleich zu der Kohorte < 30 cm in ca. der 1,5fachen Menge an Fällen die Entfernung der Niere samt Nebenniere sowie Teile des Dickdarms erforderlich. Dies könnte damit erklärt werden, dass bei größerem Tumor eher Teile hiervon infiltriert werden und die Organe mit dem Ziel einer R0 oder R1 Resektion nicht mehr geschont werden können. Vergleicht man die Kohorten mit und ohne neoadjuvanter Therapie, so kann festgestellt werden, dass in der Kohorte mit neoadjuvanter Therapie häufiger die Niere samt Nebenniere sowie Teile des Dickdarms entfernt werden mussten. Dies könnte man mit einem Wechsel der Behandlungsstrategie in den letzten Jahren erklären. In den Guidelines wurde explizit die Wichtigkeit einer chirurgischen Radikalität verankert (14, 15), und in den letzten Jahren wurden die Patienten eher einer neoadjuvanten Therapie

zugeführt. Somit lässt sich erklären, dass ältere Fälle ohne neoadjuvante Therapie noch eher organschonend operiert wurden. In der STRASS Studie wurde am häufigsten die Niere (allein oder samt Nebenniere, hier wurde diesbezüglich keine Differenzierung vorgenommen) reseziert (78,0 % der Patienten mit alleiniger OP bzw. 83,0 % der neoadjuvant vortherapierten Patienten). Am zweithäufigsten wurden Teile des M. iliopsoas (73,0 % in der OP bzw. 79,0 % in der OP + neoadjuvanter Therapie Kohorte) reseziert. Am dritthäufigsten wurden in der STRASS Studie Teile des Dickdarms (73,0 % der Patienten mit alleiniger OP bzw. 77,0 % der neoadjuvant vortherapierten Patienten) entfernt (29). Ein Unterschied zwischen den beiden Armen kann hier nicht festgestellt werden. Da alle Patienten gleichzeitig rekrutiert wurden, wurde hier bei beiden Kohorten die gleiche Operationsstrategie hinsichtlich Radikalität verfolgt.

#### **4.1.14 Blutprodukte**

In der vorliegenden Studie konnte nicht nachgewiesen werden, dass Patienten mit Tumoren > 30 cm im Vergleich zu Patienten mit Tumoren < 30 cm bzw. neoadjuvant vortherapierte Patienten im Vergleich zu Patienten ohne neoadjuvante Therapie statistisch signifikant häufiger einer intraoperativen Transfusion bedürfen. Trotzdem scheint es eine gewisse Tendenz zu geben, dass Patienten mit Tumoren > 30 cm (56,3 % vs. 47,1 %) sowie neoadjuvant therapierte Patienten (61,5 % vs. 45,0 %) eher eine Transfusion erhielten. Auch in der STRASS Studie mussten Patienten mit neoadjuvanter Therapie eher transfundiert werden (40,5 % vs. 27,0 %) (29). Insgesamt erhielten in vorliegender Kohorte im Vergleich zur STRASS Studie die Patienten häufiger eine Transfusion. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass in der STRASS Studie multimorbide und schwer vorerkrankte Patienten ausgeschlossen wurden (siehe ECOG Score in der Darstellung der STRASS Studie unter 4.1).

#### **4.1.15 OP Zeiten**

Im vorliegenden Kollektiv betrug die mediane OP Zeit 262 Minuten, in der Kohorte mit den Tumoren < 30 cm 265 Minuten, in der Kohorte > 30 cm 262 Minuten. In der Kohorte der Patienten mit Neoadjuvanz betrug die mediane OP Zeit 272 Minuten, in der Kohorte ohne Neoadjuvanz 250 Minuten. Eine statistische Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen. In der STRASS Studie betrug die mediane OP Zeit in

der Kohorte der Patienten mit neoadjuvanter Therapie 300 Minuten, in der Kohorte der Patienten ohne neoadjuvante Therapie 288 Minuten (29).

#### **4.1.16 Postoperative Komplikationen**

In der vorliegenden Kohorte kam es in 55,3 % aller Fälle zu Komplikationen, in der Kohorte der Patienten mit Tumoren < 30 cm kam es in 47,4 % der Fälle zu Komplikationen. In der Kohorte der Patienten mit Tumoren > 30 cm erlitten 63,2 % aller Patienten Komplikationen. In der Kohorte der Patienten mit neoadjuvanter Therapie erlitten 50 % der Patienten Komplikationen, ohne neoadjuvante Therapie waren es 58,3 %. Eine statistische Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen. In der STRASS Studie kam es im Arm der Patienten mit Neoadjuvanz in 37,0 % der Fälle zu Komplikationen, bei Patienten ohne Neoadjuvanz kam es in 27,0 % der Fälle zu Komplikationen (29). Die einzelnen Grade nach Clavien-Dindo wurden in der STRASS Studie nicht gelistet. Generell scheinen in der STRASS Studie insgesamt weniger Komplikationen aufzutreten. Dies könnte damit erklärt werden, dass, wie schon unter 4.1.14 erwähnt, in vorliegender Studie auch schwer vorerkrankte sowie multimorbide Patienten eingeschlossen wurde, welche mit erhöhtem Risiko postoperative Komplikationen erleiden.

#### **4.1.17 Aufenthaltszeiten**

In der Gesamtkohorte betrug die Aufenthaltsdauer im Median 14 Tage, auch in der Kohorte der Patienten mit Tumoren < 30 cm sowie in der Kohorte der Patienten mit Tumoren > 30 cm waren es im Median 14 Tage. In der Kohorte der Patienten mit neoadjuvanter Therapie betrug der stationäre Aufenthalt im Median 15 Tage, in der Kohorte der Patienten ohne neoadjuvante Therapie betrug die stationäre Aufenthaltszeit im Median 14 Tage. Eine statistische Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen. In der STRASS Studie betrug die Aufenthaltsdauer der Patienten mit Neoadjuvanz im Median 14 Tage, die der Patienten ohne Neoadjuvanz 12 Tage (29). Die Aufenthaltsdauer in der Tübinger Kohorte lässt sich also mit denen der in der STRASS Studie angegebenen Aufenthaltszeiten vergleichen.

Auch hinsichtlich der intensivstationären Aufenthaltszeiten zeigte sich keine statistische Signifikanz zwischen den Subgruppen. In der STRASS Studie werden keine Angaben gemacht, ob Patienten eine postoperative intensivstationäre Überwachung erhielten.

#### **4.1.18 Progress**

In vorliegender Kohorte kam es insgesamt in 81,1 % aller Fälle zu einem Progress der Krankheit. In der Kohorte der Patienten mit Tumoren < 30 cm kam es in 72,2 % aller Fälle zum Progress, in der Kohorte der Patienten Tumoren > 30 cm kam es in 89,5 % aller Fälle zum Progress. Dies könnte daran liegen, dass die nicht angegebenen R Status oder als RX klassifizierte Resektionen in der Kohorte der Patienten mit Tumoren > 30 cm häufiger einen verbliebenen Tumorrest hatten als die fehlenden R Status bzw. die als RX klassifizierte Resektionen in der Kohorte < 30 cm. In der Kohorte der Patienten mit neoadjuvanter Therapie kam es in 69,2 % der Fälle zum Progress, in der Kohorte der Patienten ohne neoadjuvante Therapie kam es in 87,5 % der Fälle zu einem Progress. Die absoluten Zahlen dieser beiden Kohorten lassen sich nur schwer vergleichen, da der Beginn der Beobachtung der Patienten ohne neoadjuvante Therapie tendenziell früher war als der Patienten mit neoadjuvanter Therapie. Diese und andere Einflussfaktoren auf den Progress der Krankheit werden im folgendem Kapitel zu Überlebensbeobachtungen hinsichtlich rezidivfreiem Überleben weiter diskutiert.

### **4.2 Überlebensbeobachtungen**

#### **4.2.1 Gesamtüberleben**

Das Gesamtüberleben betrug in vorliegender Gesamtkohorte nach 1 Jahr 93 %, nach 2 Jahren 85 %, nach 3 Jahren 77 %, nach 5 Jahren 67 % und nach 10 Jahren 62 %.

Miao et al. (2022) untersuchten retrospektiv von 2014 bis 2018 den Vorteil einer totalen ipsilateralen Lipektomie im Vergleich zur konventionellen chirurgischen Behandlung von retroperitonealen LPSs (nur WDLPSs sowie DDLPSs). Sie bestimmten ein Gesamtüberleben nach 1 und 3 Jahren für Patienten mit Tumoren mit multifokaler Präsentation von 96 % und 90 % (bei totaler ipsilateraler Lipektomie) bzw. 83 % und 62 % (bei konventioneller Entfernung des Tumors). Ein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei sich unifokal präsentierenden Tumoren konnte nicht festgestellt werden. Genaue Daten nennt die Studie nicht, laut Kaplan-Meyer-Kurve lagen die Daten bei beiden Kohorten (ipsilateral komplette Lipektomie sowie konventioneller Entfernung des Tumors) nach 1 und nach 3 Jahren jedoch noch über 90 % Prozent. In der Gesamtkohorte dieser Studie erhielten 7 % eine neoadjuvante Therapie (10 % in der

Kohorte mit konventioneller Resektion sowie 2 % in der Kohorte mit totaler ipsilateraler Lipektomie) (39). Diese Daten ähneln der vorliegenden Studie, jedoch scheint im vorliegenden Kollektiv das Gesamtüberleben nach 3 Jahren geringer zu sein. Dies könnte daran liegen, dass die Patienten ohne neoadjuvante Therapie, welche tendenziell zu einem früheren Zeitpunkt beobachtet wurden, noch einer weniger aggressiven chirurgischen Therapie zugeführt wurden.

Osuna-Soto et al. (2022) beobachteten retrospektiv Patienten mit retroperitonealen WDLPSs sowie DDLPSs im Zeitraum von 2002 bis 2019. Das ermittelte Gesamtüberleben nach 5 Jahren lag bei etwa 59 %. Angaben zu einer ggf. durchgeführten neoadjuvanten Therapie wurden hier nicht gemacht (40). Mit 67 % Gesamtüberleben weist die vorliegende Studie nach 5 Jahren ein geringfügig besseres Outcome auf.

#### **4.2.1.1 Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben**

Das in vorliegender Studie beobachtete Überleben für das weibliche Geschlecht für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 100 %, 85 %, 75 %, 68 % und 59 %. Für das männliche Geschlecht 85 %, 85 %, 79 %, 66 % und 66 %. Das Geschlecht wirkte sich in vorliegender Studie somit wie erwartet nicht auf das Gesamtüberleben aus.

Singer et al. (2003) untersuchten retrospektiv Patienten mit retroperitonealen LPSs (56 % WDLPSs, 37 DDLPSs und 7 % MLPSs + rundzellige LPSs) im Zeitraum von 1982 bis 2002 hinsichtlich krankheitsspezifischem Überleben. Keiner der untersuchten Fälle bekam eine neoadjuvante Therapie. Hier ergab sich für Frauen sowie Männer ein krankheitsspezifisches Überleben nach 3 Jahren von 73 % (41). Zwar lässt sich das krankheitsspezifische Überleben nicht exakt mit dem Gesamtüberleben vergleichen, tendenziell scheinen diese Ergebnisse jedoch denen der vorliegenden Kohorte sehr zu ähneln.

#### **4.2.1.2 Einfluss der Tumorlokalisation auf das Gesamtüberleben**

Das beobachtete Überleben für Patienten mit Tumoren im rechten Retroperitoneum für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 94 %, 82 %, 82 %, 82 % und 68 %. Bei Patienten mit Tumoren im linken Retroperitoneum 92 %, 87 %, 74 %, 64 % und 57 %. Tendenzuell scheinen Tumoren im rechten Retroperitoneum ein besseres Outcome hinsichtlich dem Gesamtüber-

leben zu haben, dies könnte daran liegen, dass Tumoren im rechten Retroperitoneum aufgrund der Größe der Leber eher symptomatisch und diagnostiziert und somit in einem früheren Stadium behandelt werden. Ein signifikanter Unterschied lässt sich aber wie erwartet nicht erkennen.

#### **4.2.1.3 Einfluss der Tumorgröße auf das Gesamtüberleben**

Das beobachtete Überleben für Patienten mit Tumoren < 30 cm für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 95 %, 85 %, 74 %, 61 % und 51 %. Für Patienten mit Tumoren > 30 cm 91 %, 85 %, 80 %, 73 % und 73 %. Ein Vorteil kleiner Tumore (< 30 cm) gegenüber großer (> 30 cm) hinsichtlich Gesamtüberleben konnte demnach in vorliegender Studie nicht gezeigt werden. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass die Patienten mit größeren Tumoren häufiger eine neoadjuvante Therapie erhielten. Die Daten lassen aber in jedem Fall darauf schließen, dass auch große Tumoren mit der richtigen chirurgischen Expertise gut behandelt werden können.

#### **4.2.1.4 Einfluss der Histologie auf das Gesamtüberleben**

Das beobachtete Überleben für Patienten mit WDLPSs für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 100 %, 100 %, 100 %, 88 % und 88 %. Für Patienten mit DDLPSs 90 %, 80 %, 69 %, 60 % und 53 %. Wie zu erwarten, scheinen Patienten mit gut differenzierten Tumoren hier einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit entdifferenzierten Tumoren zu haben.

Singer et al. (2003) bestimmten das krankheitsspezifische Überleben für die histologischen Subtypen WDLPS sowie DDLPS. Für WDLPSs betrug das krankheitsspezifische Überleben nach 3 und 5 Jahren 92 % und 83 %, für DDLPSs 39 % und 20 % (41). Auch hier zeigte sich innerhalb der Studie ein Überlebensvorteil der Patienten mit gut differenzierten Tumoren gegenüber denen mit entdifferenzierten Tumoren. Vor allem Patienten mit DDLPSs dieser Studie weisen gegenüber den vorliegenden Daten ein schlechteres Outcome hinsichtlich des Gesamtüberlebens auf, was darauf zurückzuführen sein kann, dass in vorliegender Studie Patienten mit DDLPSs teilweise eine neoadjuvante Therapie erhielten.

Haas et al. (2019) reanalysierten eine bereits von Gronchi et al. (2016) veröffentlichte Studie speziell hinsichtlich LPSs Subtypen sowie den Effekt einer RT. Gronchi et al. (2016) untersuchten retrospektiv unter anderem Gesamtüberleben sowie lokalrezidiv-

freies Überleben von Patienten mit RPSs aus acht Sarkomzentren im Zeitraum von 2002 bis 2011 (25). In der von Haas et al. veröffentlichten Studie wurden die LPSs unterteilt in die Subgruppen WDLPS, DDLPS GI/GII sowie DDLPS GIII, jeweils nochmals unterteilt in die Subgruppen „nur Resektion“ oder „Resektion plus RT“. In der Subgruppe der Patienten mit WLPDSs erhielten 19,7 % eine RT, in der Subgruppe DDLPS GI/GII erhielten 34,7 % eine RT und in der Subgruppe DDLPS GIII erhielten 35,1 % der Patienten eine RT. Der Großteil der RT wurde in den Kohorten neoadjuvant durchgeführt. Die Überlebensdaten in den Subgruppen mit oder ohne RT werden im Kapitel 4.2.1.6 diskutiert. Das Gesamtüberleben in der kompletten WDLPS Subgruppe betrug nach 5 und 8 Jahren 90,1 % und 83,6 %. Das Gesamtüberleben in der kompletten DDLPS GI/GII Subgruppe betrug nach 5 und 8 Jahren 66,5 % und 51,1 %. Das Gesamtüberleben in der kompletten DDLPS GIII Subgruppe betrug nach 5 und 8 Jahren 36,7 % und 30,2 % (42). Vergleicht man die Daten mit vorliegender Kohorte, so lassen sich die Ergebnisse dieser Studie für die Subgruppe der Patienten mit WDLPSs gut mit denen der vorliegenden Kohorte vergleichen. Auch für die Subgruppe der Patienten mit DDLPSs GI/GII ähneln sich die Daten sehr. Die Daten für die Subgruppe DDLPSs GIII werden im Kapitel 4.2.1.5 nochmals diskutiert.

#### **4.2.1.5 Einfluss des Grading auf Gesamtüberleben**

Das beobachtete Überleben für Patienten mit GI Tumoren für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 100 %, 100 %, 89 %, 76 % und 76 %, für Patienten mit GII Tumoren 89 %, 82 %, 76 %, 63 % und 63 %, für Patienten mit GIII Tumoren beträgt das beobachtete Überleben nach 1, 2, 3 und 5 Jahren 100 %, 80 %, 69 % und 69 %. Demnach scheinen vor allem Patienten mit GI Tumoren einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zu haben.

Karakousis et al. (1995) bestimmten in einer Studie retrospektiv das Gesamtüberleben von Patienten mit RPSs (der größte Anteil davon mit 33 % waren LPSs, kein Patient in der Studie erhielt eine neoadjuvante Therapie) im Zeitraum von 1977 bis 1995. Patienten mit GI Tumoren hatten hier ein Überleben nach 5 Jahren von 88 % und nach 10 Jahren von 72 %. Patienten mit GII bzw. GIII Tumoren hatten ein Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 52 % bzw. 45 % und nach 10 Jahren von 28 % bzw. 34 % (43). Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich mit denen der vorliegenden Kohorte in Einklang bringen.

Singer et al. (2003) untersuchten das krankheitsspezifische Überleben auch in Hinsicht auf das Tumorgrading. Die Studie unterschied jedoch nicht drei Grade, sondern lediglich „low grade“ und „high grade“. Krankheitsspezifisches Überleben für Patienten mit „low grade“ LPSs betrug nach 3 Jahren 92 %. Für Patienten mit „high grade“ Tumoren betrug das krankheitsspezifische Überleben nach 3 Jahren 39 % (41). Auch hier kann also ein Vorteil von „low grade“ Tumoren gegenüber „high grade“ Tumoren festgestellt werden.

Haas et al. (2019) ermittelten ein Gesamtüberleben in der DDLPS GIII Subgruppe nach 5 und 8 Jahren von 36,7 % und 30,2 %. In vorliegendem Kollektiv betrug das Gesamtüberleben der Patienten mit GIII Tumoren nach 5 Jahren 69 % (42). Das Gesamtüberleben in vorliegender Kohorte liegt demnach deutlich über dem von Haas und Kollegen ermittelten Wert.

Miao et al. (2022) untersuchten, ob eine totale ipsilaterale Lipektomie einen Vorteil gegenüber der konventionellen OP hat. Sie konnten beweisen, dass eine totale ipsilaterale Lipektomie einen signifikanten Überlebensvorteil schafft, wenn sich das LPS multifokal präsentiert (39).

#### **4.2.1.6 Einfluss von neoadjuvanter Therapie auf das Gesamtüberleben**

Das beobachtete Gesamtüberleben für Patienten mit neoadjuvanter Therapie für 1, 2, 3 und 5 Jahre beträgt 86 %, 86 %, 79 % und 79 %. Für Patienten ohne neoadjuvante Therapie beträgt das Überleben für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre 96 %, 84 %, 76 %, 62 % und 55 %. Betrachtet man die Überlebenszeiten hier für die längeren Zeiträume, scheinen die Patienten mit Neoadjuvanz einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zu haben. Der Umstand, dass in den letzten Jahren auf eine radikalere Strategie bei den Operationen gesetzt wurde, könnte diesen Vergleich jedoch verzerren.

In der STRASS Studie beträgt das Gesamtüberleben (für alle RPSs, für LPSs speziell wurde es nicht berechnet) in der Kohorte der Patienten mit neoadjuvanter Therapie nach 3 Jahren 84 % und nach 5 Jahren 76,7 % (29), was sich nicht wesentlich von den Daten vorliegender Studie unterscheidet. Das etwas geringere Gesamtüberleben in vorliegender Studie nach 3 Jahren von 79 % kann mit einer insgesamt morbideren Stichprobe erklärt werden, welche in der STRASS Studie exkludiert wurde. Das Gesamtüberleben der Patienten ohne neoadjuvante Therapie in der STRASS Studie beträgt nach 3 Jahren 84,6 %

und nach 5 Jahren 79.4 % (29) (in vorliegender Kohorte 76 % bzw. 62 %). Das geringere Gesamtüberleben der vorliegenden Studie könnte wie schon oben erwähnt durch einen Strategiewechsel in der OP Technik oder die morbidere Stichprobe in vorliegender Kohorte erklärt werden.

Karakousis et al. (1995) zeigten ein Gesamtüberleben bei Patienten mit primären Sarkome nach 5 Jahren von 66 % und nach 10 Jahren von 57 % (keiner der Patienten in der Studie erhielt eine neoadjuvante Therapie) (43). Diese Ergebnisse ähneln der vorliegenden Studie. Ein aussagekräftiger Vergleich fällt jedoch schwer, da in jener Studie LPSs nur 33 % aller Tumoren ausmachten.

Singer et al. (2003) ermittelte ein krankheitsspezifisches Überleben für eine Kohorte ohne neoadjuvante Therapie nach 3 Jahren von 73 % und 60 % nach 5 Jahren (41). Zwar lässt sich das krankheitsspezifische Überleben nicht exakt mit dem Gesamtüberleben vergleichen, tendenziell scheinen diese Ergebnisse jedoch denen der vorliegenden Studie (in der Kohorte ohne Neoadjuvanz Gesamtüberleben nach 3 Jahren 76 % und nach 5 Jahren 62 %) sehr zu ähneln.

Bonvalot et al. (2019) verglichen in einer Studie das Gesamtüberleben von Patienten mit RPSs, welche in Sarkomzentren operiert wurden, mit dem Gesamtüberleben von Patienten, welche in peripheren Häusern operiert wurden. Insgesamt waren in der Studie 43,9 % WDLPSs, 18,5 % DDLPSs, 15,9 % Leiomyosarkome und der Rest andere Entitäten. Keiner der Patienten erhielt eine neoadjuvante Therapie. In der Kohorte der Patienten, welche in einem Referenzzentrum operiert wurden, betrug das Gesamtüberleben nach 2 Jahren 87 %, in der Kohorte, welche in peripheren Häusern operiert wurde, betrug das Gesamtüberleben nach 2 Jahren 70 %. Bonvalot et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass Patienten, welche in einem Referenzzentrum operiert wurden, einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich dem Gesamtüberleben haben (38). Diese Daten unterscheiden sich nicht wesentlich von Ergebnissen der vorliegenden Studie (Gesamtüberleben in vorliegender Kohorte ohne neoadjuvante Therapie nach 2 Jahren 84 % vs. Gesamtüberleben in der Kohorte der Patienten welche in einem Referenzzentrum operiert wurden 87 %).

Haas et al. (2019) ermittelten in der Subgruppe WDLPS ohne RT ein Gesamtüberleben nach 5 und 8 Jahren von 87,6 % und 80,3 %. In der Subgruppe DDLPS GI/GII ohne RT betrug das Gesamtüberleben nach 5 und 8 Jahren 67,0 % und 48,8 %. In der Subgruppe DDLPS GIII ohne RT betrug das Gesamtüberleben nach 5 und 8 Jahren 28,7 % und 22,9 %. In der Subgruppe WDLPS mit RT betrug das Gesamtüberleben nach 5 und 8 Jahren jeweils 96,8 %. In der Subgruppe DDLPS GI/GII + RT betrug das Gesamtüberleben nach 5 und 8 Jahren 71,4 % und 61,0 %. In der Subgruppe DDLPS GIII plus RT betrug das Gesamtüberleben nach 5 und 8 Jahren 56,1 % und 48,1 % (42). Auf einen Vergleich der Ergebnisse von Haas und Kollegen mit der vorliegenden Studie wird an dieser Stelle verzichtet, da in der vorliegenden Studie keine Überlebensberechnungen hinsichtlich der Kombination Histologie und Radiotherapie vorgenommen wurde.

#### **4.2.1.7 Einfluss des Resektionsstatus auf das Gesamtüberleben**

Das beobachtete Überleben für Patienten mit R0 Resektion für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 89 %, 89 %, 65 %, 65 % und 49 %. Für Patienten mit R1 Resektion 95 %, 85 %, 80 %, 74 % und 74 %. Für Patienten mit R2 Resektion 100 %, 100 %, 100 %, 0 % und 0 %. Ein signifikanten Einfluss des Resektionsstatus auf das Gesamtüberleben zeigte sich in der vorliegenden Studie nicht. Ein Vorteil einer R0 Resektion gegenüber der R1 Resektion lässt sich statistisch nicht nachweisen. Da in der vorliegenden Kohorte nur ein Patient eine R2 Resektion hatte, lassen sich hierzu keine allgemeingültigen Aussagen treffen.

Singer et al. (2003) untersuchten das krankheitsspezifisches Überleben auch in Hinsicht auf den Resektionsstatus. Für R0 resezierte Patienten betrug es nach 3 Jahren 87 %, für R1 resezierte Patienten 70 % und für R2 resezierte Patienten 43 % (41). Hier scheint es einen klaren Zusammenhang zu geben zwischen Qualität der Resektion und dem krankheitsspezifischen Überleben.

Karakousis et al. (1995) untersuchten das Gesamtüberleben in Hinsicht auf „local excision“ vs. „wide resection“. Hier war das Gesamtüberleben nach 5 und 10 Jahren für die Patienten mit „local excision“ 55 % und 23 %. Für die Patienten mit „wide resection“ betrug das Gesamtüberleben nach 5 und 10 Jahren 72 % sowie 61 % (43). Auch diese Daten sprechen für einen Überlebensvorteil bei radikalerer OP.

Miao et al. (2022) konnten zeigen, dass bei multifokaler Präsentation eines retroperitonealen LPS eine ipsilaterale totale Lippektomie einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich Gesamtüberleben im Vergleich zur konventionellen Entfernung des Tumors hat (39).

#### **4.2.1.8 Einfluss der postoperativen Komplikationen auf das Gesamtüberleben**

Das beobachtete Überleben für Patienten ohne postoperative Komplikationen für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 94 %, 94 %, 88 %, 88 % und 77 %. Für Patienten mit postoperativen Komplikationen beträgt das beobachtete Überleben für 1, 2, 3 und 5 Jahre 90 %, 74 %, 63 % und 39 %. Mit einem p Wert von 0,014 zeigt sich erwartungsgemäß hier ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten ohne postoperative Komplikationen. Diese Ergebnisse heben noch einmal hervor, wie wichtig es ist, Patienten in adäquate Zentren zu überweisen, so dass sie dort von Chirurgen mit Sarkomexpertise operiert werden.

#### **4.2.2 Rezidivfreies Überleben**

Das beobachtete rezidivfreie Überleben für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt in vorliegender Studie für die Gesamtkohorte 68 %, 48 %, 35 %, 27 % und 5 %.

Auf eine Einordnung dieser Ergebnisse in den gegenwärtigen Stand der Wissenschaft wird aufgrund divergierender Einschlusskriterien in die Kategorie rezidivfreies Überleben verzichtet.

Miao et al. (2022) bestimmten auch das lokale rezidivfreie Überleben für ihre Kohorten. In der Kohorte der Patienten mit unifokalen Tumoren + konventioneller Resektion, welcher vorliegender Kohorte am ehesten ähnelt, beträgt das lokale rezidivfreie Überleben laut Kaplan-Meyer-Kurve nach 1 und 3 Jahren etwa 70 % und 50 % (39). Ein Vorteil von einer OP Technik hinsichtlich des lokalen rezidivfreien Überlebens konnte die Studie nicht zeigen (39).

##### **4.2.2.1 Einfluss des Geschlechtes auf das rezidivfreie Überleben**

Das beobachtete rezidivfreie Überleben für das weibliche Geschlecht für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 65 %, 50 %, 33 %, 33 % und 8 %. Für das männliche Geschlecht 71 %, 46 %, 37 %, 19 % und 0 %. Das Geschlecht spielt somit erwartungsgemäß keine tragende Rolle im Hinblick auf eine Rezidivierung der Erkrankung.

#### **4.2.2.2 Einfluss der Tumorlokalisation auf das rezidivfreie Überleben**

Das beobachtete rezidivfreie Überleben für Patienten mit Tumoren im linken Retroperitoneum für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 64 %, 50 %, 39 %, 32 % und 8 %. Für Patienten mit Tumoren im rechten Retroperitoneum 73 %, 47 %, 29 %, 19 % und 0 %. Die Tumorlokalisation spielt somit, wie erwartet, keine tragende Rolle im Hinblick auf eine Rezidivierung der Erkrankung

#### **4.2.2.3 Einfluss der Größe auf das rezidivfreie Überleben**

Das beobachtete rezidivfreie Überleben für Patienten mit Tumoren < 30 cm für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 72 %, 44 %, 22 %, 15 % und 0 %. Für Patienten mit Tumoren > 30 cm 63 %, 53 %, 53 %, 44 % und 15 %. Ein Vorteil kleiner Tumore (< 30 cm) gegenüber größer (> 30 cm) hinsichtlich rezidivfreiem Überleben konnte in vorliegender Studie nicht gezeigt werden.

#### **4.2.2.4 Einfluss der Histologie auf das rezidivfreie Überleben**

Das beobachtete rezidivfreie Überleben für Patienten mit WDLPSs für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 80 %, 70 %, 47 %, 35 % und 12 %. Für Patienten mit DDLPSs 63 %, 40 %, 30 %, 24 % und 0 %. Dedifferenzierte Tumoren scheinen erwartungsgemäß ein schlechteres Outcome hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens zu haben.

Singer et al. (2003) konnten in ihrer Studie zeigen, dass Patienten mit WDLPSs einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich lokalrezidivfreiem Überleben gegenüber Patienten mit DDLPSs haben. Das lokalrezidivfreie Überleben für Patienten mit WDLPSs betrug nach 3 Jahren 69 %, das lokalrezidivfreie Überleben für Patienten mit DDLPSs betrug nach 3 Jahren 17 % (41).

In der Studie von Haas et al. (2019) betrug das lokalrezidivfreie Überleben in der kompletten WDLPS Subgruppe nach 5 und 8 Jahren 78,2 % und 66,4 %. Das lokalrezidivfreie Überleben in der kompletten DDLPS GI/GII Subgruppe betrug nach 5 und 8 Jahren 57,8 % und 51,2 %. Das lokalrezidivfreie Überleben in der kompletten DDLPS GIII Subgruppe betrug nach 5 und 8 Jahren 63,9 % und 61,8 % (42). Die Werte für die Subgruppe der DDLPS GIII werden der Vollständigkeit wegen nochmals im Kapitel 4.2.2.5 erwähnt. Erwartungsgemäß hatten Patienten mit einem niedrigeren Grading des Tumors einen Vorteil hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens.

Auch in der Studie von Osuna-Soto et al. (2022) konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem WDLPS gegenüber Patienten mit DDLPSs einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens haben. Bei Patienten mit WDLPSs betrug das krankheitsfreie Überleben nach 2 Jahren 59 %, bei Patienten mit DDLPSs betrug das krankheitsfreie Intervall nach 2 Jahren 26 % (40).

#### **4.2.2.5 Einfluss des Grading auf das rezidivfreie Überleben**

Das beobachtete rezidivfreie Überleben für Patienten mit GI Tumoren für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 78 %, 78 %, 52 %, 39 % und 13 %. Für Patienten mit GII Tumoren 63 %, 38 %, 30 %, 23 % und 0 %. Das beobachtete Überleben für Patienten mit GIII Tumoren für 1, 2 und 3 Jahre beträgt 67 %, 33 % und 22 %. Wie zu erwarten wirkt sich ein weniger hohes Grading des Tumors günstig auf das rezidivfreie Überleben aus.

In der Analyse von Singet et al. (2003) betrug das lokalrezidivfreie Überleben für Patienten mit „low grade“ Tumoren nach 3 Jahren von 68 %, für Patienten mit „high grade“ Tumoren nach 3 Jahren von 20 %. Ein niedrigerer Malignitätsgrad war hier mit einem statistisch signifikant besseren Outcome hinsichtlich des lokalrezidivfreien Überlebens assoziiert (41).

Haas et al. (2019) ermittelten für die Subgruppe DDLPS GIII ein rezidivfreies Überleben nach 5 und 8 Jahren von 63,9 % und 61,8 % (42).

#### **4.2.2.6 Einfluss der neoadjuvanten Therapie auf das rezidivfreie Überleben**

Das beobachtete rezidivfreie Überleben für die Patienten mit Neoadjuvanz für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 77 %, 61 %, 40 %, 40 % und 0 %. Für Patienten ohne Neoadjuvanz 63 %, 42 %, 32 %, 19 % und 7 %. Betrachtet man einen kürzeren Zeitraum, so scheinen die Patienten in vorliegendem Kollektiv von einer neoadjuvanten Therapie zu profitieren. Auf lange Sicht gesehen kann jedoch kein Vorteil der neoadjuvanten Therapie nachgewiesen werden.

Ein Teil des Patientenkollektivs, welches in dieser Studie ausgewertet wurde, wurde bereits in einer Fallstudie untersucht. Hier konnte nach 2 Jahren in einer ausgewählten Kohorte (dedifferenzierte, > 30 cm, R0 resezierte Liposarkome) ein Vorteil hinsichtlich rezidivfreiem Überleben nach Gabe einer neoadjuvanten RCT nachgewiesen werden (44).

In der STRASS Studie war einer der primären Endpunkte das „abdominal recurrence-free survival“. Dies war definiert als abdominelles Rezidiv oder Tod, je nach dem, was zuerst auftrat. Abdominelles Rezidiv wurde von den Autoren der Studie wie folgt definiert: ein lokaler oder nicht lokaler Progress der Erkrankung während der RT, ein inoperabel werden des Patienten bzw. des Tumors, ein Auffinden von peritonealer Aussaat während der OP, eine R2 Resektion oder ein Lokalrezidiv nach R1/R2 Resektion. Dies wurde für beide Arme (Neoadjuvanz und keine Neoadjuvanz) speziell für die LPS Subgruppe berechnet. In einer „first sensitivity analysis“, in welcher ein lokaler Progress während der RT nicht als Endpunkt gewertet wurde, betrug das „abdominal recurrence-free survival“ in der Kohorte der Patienten mit neoadjuvanter Therapie nach 3 Jahren 71,6 % und in der Kohorte der Patienten ohne neoadjuvante Therapie 60,4 %. In einer „second sensitivity analysis“, in welcher weder ein lokaler Progress unter der RT noch das inoperabel werden des Patienten während der RT als primärer Endpunkt gewertet wurden, betrug das „abdominal recurrence-free survival“ in der Kohorte der Patienten mit neoadjuvanter Therapie nach 3 Jahren 75,7 % und in der Kohorte der Patienten ohne neoadjuvante Therapie 65,2 % (29). In der STRASS Studie konnte somit für die LPS Subgruppe ein Vorteil der neoadjuvanten Therapie hinsichtlich des „abdominal recurrence-free survival“ beobachtet werden. Vergleicht man die Daten der STRASS Studie mit denen des vorliegenden Kollektivs, so kann auch in vorliegender Studie nach 2 Jahren ein Vorteil der Gruppe mit Neoadjuvanz (40 % rezidivfreies Überleben) gegenüber der Gruppe ohne neoadjuvante Therapie (32 % rezidivfreies Überleben) beobachtet werden. Insgesamt scheint in vorliegender Kohorte das rezidivfreie Überleben geringer zu sein als in der STRASS Studie (je nach Analyse in der STRASS Studie mit Neoadjuvanz > 70 % und ohne Neoadjuvanz > 60 %). Dies könnte durch verschiedene Faktoren erklärt werden (andere Parameter zur Ermittlung des rezidivfreien Überlebens in vorliegender Studie, ein morbideres Patientengut in vorliegender Studie, eine nicht so radikaler chirurgischer Ansatz bei einem Teil der Patienten in vorliegender Studie). Insgesamt bleibt es aber abzuwarten, ob die Ergebnisse der STRASS Therapie auch noch nach längerem Follow up Bestand haben.

Karakousis et al. (1995) berechneten ein lokales rezidivfreies Überleben für Patienten mit Primärtumoren nach 5 Jahren von 58 % und nach 10 Jahren von 46 %. Des Weiteren konnten sie zeigen, dass bereits rezidierte Tumoren schneller erneut rezidivieren als Primärtumoren (43).

Singer et al. (2003) ermittelten für ihre Kohorte (alle ohne neoadjuvante Therapie) ein lokalrezidivfreies Überleben nach 3 Jahren von 52 % sowie nach 5 Jahren von 41 % (41).

Bonvalot et al. (2019) ermittelten das lokale progressionsfreie Überleben für die beiden Kohorten (Referenzzentrum sowie periphere Klinik, jeweils ohne Neoadjuvanz). Lokaler Progress wurde hier als Auftreten eines Lokalrezidivs oder als lokaler Progress definiert. In der Kohorte der Patienten, welche in Referenzzentren operiert wurde, betrug das lokale progressionsfreie Überleben nach 2 Jahren 75 %, in der Kohorte der Patienten, welche nicht in einem Referenzzentrum operiert wurde 55 %. In der Studie konnte bei Patienten, welche in Referenzzentren operiert worden sind, ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich progressionsfreiem Überleben nachgewiesen werden (38).

Haas et al. (2019) ermittelten in der Subgruppe WDLPS ohne RT ein lokalrezidivfreies Überleben nach 5 und 8 Jahren von 75,8 % und 60,8 %. In der Subgruppe DDLPS GI/GII ohne RT betrug das lokalrezidivfreie Überleben nach 5 und 8 Jahren 51,5 % und 43,3 %. In der Subgruppe DDLPS GIII ohne RT betrug das lokalrezidivfreie Überleben nach 5 und 8 Jahren 56,3 % und 56,3 % . In der Subgruppe WDLPS mit RT betrug das lokalrezidivfreie Überleben nach 5 und 8 Jahren jeweils 88,2 % und 88,2 %. In der Subgruppe DDLPS GI/GII + RT betrug das lokalrezidivfreie Überleben nach 5 und 8 Jahren 71,0 % und 71,0 %. In der Subgruppe DDLPS GIII plus RT betrug das lokalrezidivfreie Überleben nach 5 und 8 Jahren 77,2 % und 70,2 %. In einer abschließenden Analyse konnte der Radiotherapie in keiner der Subgruppen ein Vorteil hinsichtlich lokalrezidivfreiem Überleben nachgewiesen werden (42).

#### **4.2.2.7 Einfluss des Resektionsstatus auf das rezidivfreie Überleben**

Das beobachtete rezidivfreie Überleben für Patienten mit R0 Resektionen für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 75 %, 45 %, 30 %, 30 % und 15 %. Für Patienten mit R1 Resektion 60 %, 40 %, 34 %, 34 % und 0 %. In der vorliegenden Studie scheint die R0 Resektion mit einem besseren rezidivfreien Überleben assoziiert zu sein.

Bonvalot et al. (2019) konnten in ihrer Studie zeigen, dass Patienten, welche in Referenzzentren operiert wurden, einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich lokalem

progressionsfreiem Überleben haben (gegenüber Patienten, welche in einem peripheren Krankenhaus operiert wurden) (Überlebensraten siehe 4.2.2.6) (38).

#### **4.2.2.8 Einfluss der postoperativen Komplikationen auf das rezidivfreie Überleben**

Das beobachtete rezidivfreie Überleben für Patienten ohne Komplikationen für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt 65 %, 46 %, 31 %, 21 % und 0 %. Für Patienten mit Komplikationen 71 %, 47 %, 31 %, 31 % und 0 %. Erwartungsgemäß haben postoperative Komplikationen auf längere Sicht keine Einfluss auf das rezidivfreie Überleben.

## 5 Zusammenfassung

Aus der retrospektiven Analyse des vorliegenden Patientenkollektivs lassen sich nachfolgende Erkenntnisse gewinnen. Retroperitoneale LPSs sind generell seltene Tumoren (41 Patienten in vorliegendem Kollektiv, welche im Zeitraum 2013 - 2019 im Sarkomboard der Universitätsklinik Tübingen vorstellig wurden), welche weibliche und männliche Individuen gleich oft betreffen (51,2 % weibliche Patienten in vorliegender Kohorte) und ihren Altersgipfel um das 60 Lebensjahr (medianes Erkrankungsalter in vorliegender Studie 60 Jahre) haben. Aufgrund der Ausdehnungsmöglichkeiten des Retroperitoneum werden LPSs oft erst ab einer gewissen Größe diagnostiziert (mediane Größe in vorliegender Kohorte 30 cm). In der vorliegenden Studie bestand eine Tendenz zur Entstehung im linken Retroperitoneum (58,5 % linksgelegene Tumoren). Im lokal begrenzten, nicht metastasierten Stadium besteht die einzige Möglichkeit der kurativen Therapie in einer Resektion in sano (R0). Um die Chancen eines bestmöglichen Resektionsresultats zu erhöhen, sollte die OP in einem Zentrum mit Sarkomexpertise durchgeführt werden. In vorliegendem Kollektiv wurden alle Patienten operiert, 87,5 % davon am Universitätsklinikum Tübingen. Die Wichtigkeit einer chirurgischen Expertise spiegelt auch die Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von postoperativen Komplikationen wieder. Mit einem p Wert von 0,014 zeigt sich hier ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten ohne postoperative Komplikationen. Die Tumorgöße (< oder > 30 cm) sowie eine durchgeführte neoadjuvante Therapie hatten keinen Einfluss, ob postoperative Komplikationen auftraten oder nicht. Betrachtet man die übrigen Überlebensbeobachtungen hinsichtlich des Gesamtüberleben, konnte für keine anderen Parameter ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden. Das beobachtete Gesamtüberleben für vorliegendes Kollektiv betrug nach 1, 2, 3, 5 und 10 Jahren 93 %, 85 %, 77 %, 67 % und 62 %. Auch in den Kohorten nach Tumorgöße (< oder > 30 cm) und neoadjuvanter Therapie (ja oder nein) betrug das Überleben nach 10 Jahren immer noch mindestens 50 %. Eine neoadjuvante Therapie wirkte sich in vorliegender Kohorte im Vergleich zu Patienten ohne neoadjuvante Therapie tendenziell günstig auf das Gesamtüberleben aus. Auch andere Parameter, wie die Histologie (WDLPS) und das Grading (GI) wirkten sich erwartbar positiv auf das Gesamtüberleben aus. Das beobachtete rezidivfreie Überleben nach 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre beträgt in vorliegender Studie 68 %,

48 %, 35 %, 27 % und 5 %. Für keine der untersuchten Parameter konnte in vorliegender Studie ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens beobachtet werden. Generell kann aus den gewonnenen Daten geschlossen werden, dass retroperitoneale LPSs oft und frühzeitig rezidivieren. Erwartbar günstig wirkten sich die Histologie (WDLPS), das Grading (vor allem GI) sowie der Resektionsstatus (R0) auf das rezidivfreie Überleben aus. Betrachtet man die neoadjuvante Therapie, konnte auf lange Sicht kein Vorteil hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens gezeigt werden.

Die Relevanz der vorliegenden Arbeit soll im Folgenden begründet werden. Alle untersuchten Patienten gehören zu einer homogenen Kohorte in Hinsicht auf eine seltene maligne Tumorerkrankung und generell sind Studien über retroperitoneale LPSs selten. Der Stellenwert einer neoadjuvanten Therapie bzw. deren Benefit war auch nach Veröffentlichung der vielversprechenden STRASS Studie nicht eindeutig geklärt. Hier wurde der neoadjuvanten Radiotherapie in der LPSs Subgruppe zwar ein Vorteil hinsichtlich dem „abdominal recurrence-free survival“ nachgewiesen, jedoch war das Gesamtüberleben in der Studie im Arm mit neoadjuvanter Therapie nicht verbessert. In der vorliegenden Studie hatten die Patienten mit neoadjuvanter Therapie tendenziell einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens, ein Vorteil hinsichtlich eines rezidivfreien Überlebens konnte in vorliegender Studie auf lange Sicht nicht nachgewiesen werden. Auch wenn der Vorteil einer neoadjuvanten Therapie weiterhin nicht eindeutig geklärt ist, zeigt vorliegende Studie, dass retroperitoneale LPSs durch interdisziplinäre Behandlung in spezialisierten Zentren mit einer relativ günstigen Langzeitprognose einhergehen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Fletcher CDM, Bridge, J.A., Hogendoorn, P., Mertens, F., et al. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Fourth Edition 2013. 468 p.
2. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8 ed: Springer International Publishing; 2017. 1032 p.
3. Virchow R. Ein Fall von bösartigen, zum Theil in der Form des Neuroms auftretenden Fettgeschwülsten. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin. 1857;11(3):281-8.
4. Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, Decouvelaere AV, Peoc'h M, Istier L, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. PLoS One. 2011;6(8):e20294.
5. Vijay A, Ram L. Retroperitoneal liposarcoma: a comprehensive review. Am J Clin Oncol. 2015;38(2):213-9.
6. Zhang WD, Liu DR, Que RS, Zhou CB, Zhan CN, Zhao JG, et al. Management of retroperitoneal liposarcoma: A case report and review of the literature. Oncol Lett. 2015;10(1):405-9.
7. Lee ATJ, Thway K, Huang PH, Jones RL. Clinical and Molecular Spectrum of Liposarcoma. J Clin Oncol. 2018;36(2):151-9.
8. Chouairy CJ, Abdul-Karim FW, MacLennan GT. Retroperitoneal liposarcoma. J Urol. 2007;177(3):1145.
9. Forus A, Weghuis DO, Smeets D, Fodstad O, Myklebost O, van Kessel AG. Comparative genomic hybridization analysis of human sarcomas: I. Occurrence of genomic imbalances and identification of a novel major amplicon at 1q21-q22 in soft tissue sarcomas. Genes Chromosomes Cancer. 1995;14(1):8-14.
10. Marino-Enriquez A, Bovee JV. Molecular Pathogenesis and Diagnostic, Prognostic and Predictive Molecular Markers in Sarcoma. Surg Pathol Clin. 2016;9(3):457-73.
11. Tyler R, Wanigasooriya K, Taniere P, Almond M, Ford S, Desai A, et al. A review of retroperitoneal liposarcoma genomics. Cancer Treat Rev. 2020;86:102013.
12. Fernandez-Ruiz M, Rodriguez-Gil Y, Guerra-Vales JM, Manrique-Municio A, Moreno-Gonzalez E, Colina-Ruizdelgado F. Primary retroperitoneal liposarcoma: clinical and histological analysis of ten cases. Gastroenterol Hepatol. 2010;33(5):370-6.
13. Trans-Atlantic RPSWG. 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):256-63.
14. J. Schütte, S. Bauer, T. Brodowicz, V. Grünwald, S. Hofer, P. Hohenberger, et al. Onkopedia Leitlinie: Weichgewebssarkome (maligne Weichgewebstumoren) des Erwachsenen. Onkopedia Leitlinien, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie eV. 2019.
15. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv268-iv9.
16. Song T, Shen J, Liang BL, Mai WW, Li Y, Guo HC. Retroperitoneal liposarcoma: MR characteristics and pathological correlative analysis. Abdom Imaging. 2007;32(5):668-74.
17. Bakos G, Sipos B. Histopathologie des adulten Weichteilsarkoms - Stellenwert der neuen WHO-Klassifikation. Trillium Krebsmedizin 2014;Heft 4/2014:176-84.
18. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv267.

19. Casali PG, Bielack S, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv79-iv95.
20. Gronchi A, Miceli R, Shurell E, Eilber FC, Eilber FR, Anaya DA, 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):1649-55.
21. Baldini EH, Wang D, Haas RL, Catton CN, Indelicato DJ, Kirsch DG, et al. Treatment Guidelines for Preoperative Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcoma: Preliminary Consensus of an International Expert Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(3):602-12.
22. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay JY, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):31-7.
23. Gronchi A, Miceli R, Colombo C, Stacchiotti S, Collini P, Mariani L, et al. Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low- to intermediate-grade soft tissue sarcomas. *Ann Oncol*. 2012;23(4):1067-73.
24. MacNeill AJ, Miceli R, Strauss DC, Bonvalot S, Hohenberger P, Van Coevorden F, 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):1971-8.
25. Gronchi A, Strauss DC, Miceli R, Bonvalot S, Swallow CJ, Hohenberger P, 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):1002-9.
26. Trans-Atlantic RPSWG. 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):3531-40.
27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma Version 1.2021. 2020.
28. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. 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):205-13.
29. Bonvalot S, Gronchi A, Le Pechoux C, Swallow CJ, Strauss D, Meeus P, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1366-77.
30. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
31. Xiao J, Liu J, Chen M, Liu W, He X. Diagnosis and Prognosis of Retroperitoneal Liposarcoma: A Single Asian Center Cohort of 57 Cases. *J Oncol*. 2021;2021:7594027.
32. Zhuang A, Zhuang A, Wu Q, Lu W, Tong H, Zhang Y. Prognostic Factor Analysis and Nomogram Construction of Primary Retroperitoneal Liposarcoma: A Review of 10 Years of Treatment Experience in a Single Asian Cohort of 211 Cases. *Front Oncol*. 2021;11:777647.
33. Taguchi S, Kume H, Fukuhara H, Morikawa T, Kakutani S, Takeshima Y, et al. Symptoms at diagnosis as independent prognostic factors in retroperitoneal liposarcoma. *Mol Clin Oncol*. 2016;4(2):255-60.
34. Kirov KM, Xu HP, Crenn P, Goater P, Tzanis D, Bouhadiba MT, et al. Role of nutritional status in the early postoperative prognosis of patients operated for retroperitoneal liposarcoma (RLS): A single center experience. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(2):261-7.
35. Ecker BL, Peters MG, McMillan MT, Sinnamon AJ, Zhang PJ, Fraker DL, et al. Preoperative radiotherapy in the management of retroperitoneal liposarcoma. *Br J Surg*. 2016;103(13):1839-46.
36. Thway K. What's new in adipocytic neoplasia? *Histopathology*. 2022;80(1):76-97.
37. Binh MB, Sastre-Garau X, Guillou L, de Pinieux G, Terrier P, Lagace R, 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):1340-7.

38. Bonvalot S, Gaignard E, Stoeckle E, Meeus P, Decanter G, Carrere S, et al. Survival Benefit of the Surgical Management of Retroperitoneal Sarcoma in a Reference Center: A Nationwide Study of the French Sarcoma Group from the NetSarc Database. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(7):2286-93.

39. Miao CL, Zhang LL, Tseng WW, Qiu FB, Lu WQ, Dai YG, et al. A better overall survival (OS) for total (ipsilateral) retroperitoneal lipectomy than standard complete resection in patients with retroperitoneal liposarcoma: a comparative multi-institutional study. *Ann Transl Med*. 2022;10(14):785.

40. Osuna-Soto J, Caro Cuenca T, Sanz-Zorrilla A, Torrecilla-Martinez A, Ortega Salas R, Leiva-Cepas F. Prognosis and survival of patients diagnosed with well-differentiated and dedifferentiated retroperitoneal liposarcoma. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2022;100(10):622-8.

41. Singer S, Antonescu CR, Riedel E, Brennan MF. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg*. 2003;238(3):358-70; discussion 70-1.

42. Haas RLM, Bonvalot S, Miceli R, Strauss DC, Swallow CJ, Hohenberger P, et al. Radiotherapy for retroperitoneal liposarcoma: A report from the Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group. *Cancer*. 2019;125(8):1290-300.

43. Karakousis CP, Gerstenbluth R, Kontzoglou K, Driscoll DL. Retroperitoneal sarcomas and their management. *Arch Surg*. 1995;130(10):1104-9.

44. Bachmann R, Eckert F, Gelfert D, Strohaker J, Beltzer C, Ladurner R. Perioperative strategy and outcome in giant retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma-results of a retrospective cohort study. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):296.

## 7 Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde in der Klinik für Allgemein, Viszeral- und Transplantationschirurgie unter Betreuung von Frau Prof. Dr. Ruth Ladurner durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Ruth Ladurner, Herrn PD Dr. Robert Bachmann und Herrn Dr. Jens Strohäker. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig sowie nach Anleitung durch Herrn Dr. Jens Strohäker.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Frau Prof. Dr. Ruth Ladurner und Herrn Dr. Jens Strohäker verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Teile dieser Arbeit sind bereits in einer vorherigen Publikation veröffentlicht worden:

Bachmann R, Eckert F, Gelfert D, Strohäker J, Beltzer C, Ladurner R. Perioperative strategy and outcome in giant retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma-results of a retrospective cohort study. World J Surg Oncol. 2020 Nov 12;18(1):296.

Stuttgart, den 09.06.2023

## 8 Danksagungen

Mein besonderer Dank geht an meine Doktormutter Ruth Ladurner, die mich mit diesem Projekt von Anfang unterstützt hat, die mit ihren Anregungen und Verbesserungen wichtige Beiträge geleistet hat und die mir gezeigt hat, dass auch Chirurginnen in leitenden Positionen noch freundlich und empathisch sein können.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Betreuer Jens Strohäker bedanken. Ohne ihn wären diese Arbeit nicht möglich gewesen. Er war immer zur Stelle, sobald ich ihn mit Fragen (und davon hatte ich sehr viele) überhäuft habe.