

Diplomarbeit

**Retrospektive Survivalanalyse bei Weichgewebs-
sarkomen anhand einer aussagekräftigen Kohorte
im Universitätsklinikum Graz**

eingereicht von

Benjamin Kersch

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinik für Chirurgie

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantati-
onschirurgie**

unter der Anleitung von

Ass.-Prof. Dr.med. Hans-Michael Hau

Dr. med. univ. Mohamed El-Mahrouk

Graz, 05.02.2026

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 05.02.2026

Benjamin Kerschatsch

Danksagungen

Ich bedanke mich bei meiner Familie, ohne dessen Unterstützung ich dieses Studium und auch diese Arbeit niemals hätte bewältigen können.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Freundin bedanken, auf die ich jederzeit zählen und die ich immer um Rat fragen kann. Auch sie stand mir bei allen bisherigen Herausforderungen immer zur Seite.

Ein besonderer Dank gilt meinen Betreuern Prof. Dr. med. Hans-Michael Hau und Dr. med. univ. Mohamed El-Mahrouk, die mich beim Bearbeiten dieses Themas mit ihrer Expertise und ihrem tiefreichenden medizinischen sowie wissenschaftlichen Verständnis unterstützt haben. Besonders meinem Zweitbetreuer Mohamed möchte ich danken, da dessen unermüdlicher Ehrgeiz für die Medizin mich angesteckt hat und mir die Konsequenz und Resilienz gegeben hat, diese Arbeit zielstrebig und voller Wissensdrang in Angriff zu nehmen.

Zusammenfassung

Hintergrund

Weichgewebssarkome stellen eine seltene aber entitätenreiche Gruppe an bösartigen Tumoren dar. Aufgrund der Heterogenität dieser Gruppe unterliegen Inzidenzschätzungen und Überlebensraten erheblichen Limitationen. So werden bei Inzidenzzahlen einzelne Tumorarten aufgrund der vielen verschiedenen Klassifikationssysteme nicht berücksichtigt und existierende Studien weisen massive Schwankungen in der Überlebenszeit dieser Tumore auf. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, den Einfluss von perioperativen Parametern auf das Überleben von Weichgewebssarkom-Patient*innen näher zu beleuchten.

Methoden

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine retrospektive Datenanalyse durchgeführt. Es wurden alle Patient*innen inkludiert, welche zwischen 01.01.2004 und 31.12.2024 am Universitätsklinikum Graz mit einem intra- bzw. retroperitonealen Weichgewebssarkom durch die klinische Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie operativ versorgt wurden. Es wurden typische peri- und intraoperative sowie weitere im onkologischen Setting relevante Daten von 120 Patient*innen erfasst, eine deskriptive Statistik und eine Überlebensanalyse mit Overall-Survival (OS) sowie Progression-free-Survival (PFS) durchgeführt.

Ergebnisse

Das mediane Gesamtüberleben aller Patient*innen betrug $54 \pm 9,5$ Monate, das mediane progressionsfreie Überleben $25 \pm 7,1$ Monate. Es ergab sich ein medianes Überleben für Männer von $36 \pm 4,2$ Monaten und für Frauen von $71 \pm 10,3$ Monaten ($p = 0,05$). Dieser Unterschied ist allerdings statistisch auch aufgrund einer ungleichen Geschlechterverteilung nicht eindeutig als signifikant zu werten. Die Patient*innen mit G1- und G2-Grading lebten gesamt im Median mit $108 \pm 32,6$ Monaten respektive $109 \pm 30,7$ Monaten signifikant länger als Personen mit G3-Grading, welche nur $34 \pm 10,7$ Monate überlebten ($p = 0,02$). Gleichsam war das mediane pro-

gressionsfreie Überleben der Patient*innengruppe mit G3-Grading mit $12 \pm 2,8$ Monaten am kürzesten. Die G1- und die G2-Gruppe wiesen im Median ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben von $36 \pm 9,9$ Monaten bzw. $51 \pm 14,3$ Monaten auf ($p = 0,033$). Das Gesamtüberleben der Patient*innen nach stattgefundener intraoperativer Bestrahlung im Rahmen der initialen Operation unterschied sich signifikant. Dieses betrug für die 46 Patient*innen mit IORT im Median $49 \pm 11,8$ Monate. Die 74 Personen ohne intraoperative Bestrahlung lebten im Median $66 \pm 15,9$ Monate ($p = 0,047$). 73,9% der Patient*innen mit stattgehabter IORT wiesen eine R1-Resektion in dem dazugehörigen Operationspräparat auf. Im Median dauerten die Resektionsoperationen ca. 3,5 Stunden.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen die Relevanz eines adäquaten und vorhandenen histologischen Gradings des Operationspräparates als prognostischer Marker. Des Weiteren ergab sich ein zu klärender Überlebensvorteil für das Gesamtüberleben von Patient*innen ohne IORT im Vergleich zu einer Gruppe mit dieser Therapie. Die bisher positive Studienlage, welche der IORT eine bessere lokale Kontrolle und ein verbessertes Überleben zuspricht, konnte sich in dieser Studie nicht bestätigen.

Abstract

Background

Soft tissue sarcomas represent a rare but diverse group of malignant tumors. Due to the heterogeneity of this group, estimates of incidence and survival rates are subject to considerable limitations. For example, certain tumor types are not included in incidence statistics because of the many different classification systems, and existing studies show substantial variation in survival times for these tumors. The aim of this thesis is to investigate the influence of perioperative parameters on the survival of patients with soft tissue sarcomas in greater detail.

Methods

Within the scope of this study, a retrospective data analysis was conducted. All patients who underwent surgery for an intra- or retroperitoneal soft tissue sarcoma at the Department of General, Visceral and Transplant Surgery of the University Hospital Graz between January 1, 2004, and December 31, 2024, were included. Typical peri- and intraoperative data as well as other parameters relevant in the oncological setting were collected for 120 patients. Descriptive statistics and survival analyses were performed, including overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

Results

The median overall survival of all patients was 54 ± 9.5 months, and the median progression-free survival was 25 ± 7.1 months. Median survival for men was 36 ± 4.2 months, and for women 71 ± 10.3 months ($p = 0.05$). However, this difference cannot be considered clearly significant, partly due to an unequal gender distribution. Patients with G1 and G2 grading had a significantly longer median overall survival of 108 ± 32.6 months and 109 ± 30.7 months, respectively, compared to those with G3 grading, who survived only 34 ± 10.7 months ($p = 0.02$).

Similarly, the median progression-free survival was shortest in the G3 group at 12 ± 2.8 months. The G1 and G2 groups showed significantly longer progression-free survival of 36 ± 9.9 months and 51 ± 14.3 months, respectively ($p = 0.033$).

Overall survival also differed significantly depending on whether intraoperative radiation therapy (IORT) had been administered during the initial operation. For the 46

patients who received IORT, median survival was 49 ± 11.8 months, while the 74 patients without IORT had a median survival of 66 ± 15.9 months ($p = 0.047$).

Among those who underwent IORT, 73.9% showed R1 resection margins in the respective surgical specimen. The median duration of resection surgeries was approximately 3.5 hours.

Conclusion

The results of this study highlight the importance of adequate and present histological grading of surgical specimens as a prognostic marker. Furthermore, an unexpected survival benefit was observed in patients who did not receive IORT compared to those who did. Previous literature has suggested that IORT improves local control and survival; however, these findings could not be confirmed in the present study.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis.....	5
1 Einleitung.....	6
1.1 Epidemiologie	6
1.1.1 Inzidenzen der histologischen Subtypen	6
1.1.2 Survival und Mortalität.....	9
1.1.3 Pathogenese und Risikofaktoren	9
1.2 Diagnostik	11
1.2.1 Bildgebende Verfahren.....	11
1.2.2 Biopsie-Techniken/pathologische Methoden.....	13
1.2.3 Molekularpathologische Analysen.....	13
1.3 Therapie.....	16
1.3.1 Operatives Vorgehen	16
1.3.2 Strahlentherapie	17
1.3.3 Systemische Therapie	20
1.4 Nachsorge.....	21
2 Zielsetzung	23
3 Methoden	24
3.1 Studiendesign und verwendete Materialien	24
3.2 Studienpopulation	24
3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	25
3.3 Erhobene Daten.....	27
3.4 Statistik	28
4 Ergebnisse	29
4.1 Stichprobe.....	29
4.2 histologische Parameter	29
4.3 peri-, intraoperative und therapeutische Parameter	36
4.4 Überlebensdaten	46
4.4.1 Gesamtüberleben.....	46

4.4.2 progressionsfreies Überleben	54
4.5 Laborwerte	62
5 Diskussion	69
5.1 Limitationen	72
5.2 Schlussfolgerung und Ausblick	73

Abkürzungen und deren Erklärung

NOS.....not otherwise specified

GISTGastrointestinaler Stromatumor

WHO.....World Health Organization

IORT.....Intraoperative radiation therapy

HHV-8.....humaner Herpes-Virus 8

MRT.....Magnetresonanztomographie

DWI.....diffusion-weighted imaging

CSI.....chemical shift imaging

DTI.....diffusion tensor imaging

DCE.....dynamic contrast-enhanced

CT.....Computertomographie

PET.....Positronen-Emissions-Tomographie

KIT.....Tyrosinkinase KIT

PDGFRA.....Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha

FISH.....Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

PCR.....	Polymerase chain-reaction
NGS.....	next generation sequencing
IORT.....	intraoperative radiation therapy
EBRT.....	external beam radiotherapy
EORTC.....	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
LPFS.....	local progression-free survival
DFS.....	disease-free survival
PNU.....	präoperative Narkoseuntersuchung
ASA.....	American Society of Anesthesiologists
CRP.....	C-reaktives Protein
GFR.....	glomeruläre Filtrationsrate

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow-Chart der Studienpopulation	25
Abbildung 2: Alter bei Erstvorstellung nach Geschlecht	29
Abbildung 3: histologische Anzahl der Läsionen bei Primärresektion	30
Abbildung 4: Häufigkeit der Organbeteiligung im histologischen Präparat	31
Abbildung 5: Verteilung der größten Läsionsdurchmesser	32
Abbildung 6: Verteilung der histologischen Subtypen	33
Abbildung 7: Verteilung des Gradings des Primärresektats	34
Abbildung 8: Grading aufgeteilt nach Geschlecht.....	35
Abbildung 9: Verteilung der R-Klassifikation	36
Abbildung 10: IORT bei Initial-OP nach Geschlecht.....	37
Abbildung 11: IORT im Rahmen der Initial-OP. Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Abbildung 12: Verteilung der Dosiswerte der IORT.....	38
Abbildung 13: Dosiswerte-Verteilung der adjuvanten Strahlentherapie.....	39
Abbildung 14: Häufigkeiten des ASA-Scores	40
Abbildung 15: Verteilung der adjuvanten Chemotherapie nach Primärresektion .	41
Abbildung 16: Häufigkeiten der Primärtumorlokalisationen	42
Abbildung 17: Kreuztabelle der Entitäten und dessen Lokalisationen	43
Abbildung 18: Werteverteilung der Operationszeit der Initial-OP	44
Abbildung 19: Verteilung der Operationszeit im Histogramm	44
Abbildung 20: Darstellung der operativ entfernten Organe	45
Abbildung 21: Überlebenskurve Gesamtüberleben	46
Abbildung 22: Gesamtüberleben unter Einschluss der Patient*innen ohne dokumentierten Tod	47
Abbildung 23: Gesamtüberleben nach Geschlecht	48
Abbildung 24: Gesamtüberleben bei primärer Metastasierung	49
Abbildung 25: Gesamtüberleben nach Anzahl der Tumorläsionen.....	50
Abbildung 26: Gesamtüberleben nach Tumorgroße.....	51
Abbildung 27: Gesamtüberleben nach Grading.....	52
Abbildung 28: Gesamtüberleben nach Resektionsrand	53
Abbildung 29: Gesamtüberleben nach initialer IORT	54

<i>Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve progressionsfreies Überleben</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 31: progressionsfreies Überleben nach Geschlecht</i>	<i>56</i>
<i>Abbildung 32: progressionsfreies Überleben bei primärer Metastasierung</i>	<i>57</i>
<i>Abbildung 33: progressionsfreies Überleben nach Anzahl der Tumorläsionen</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung 34: progressionsfreies Überleben nach Tumorgroße</i>	<i>59</i>
<i>Abbildung 35: progressionsfreies Überleben nach Grading</i>	<i>60</i>
<i>Abbildung 36: progressionsfreies Überleben nach Resektionsrand</i>	<i>61</i>
<i>Abbildung 37: progressionsfreies Überleben nach initialer IORT</i>	<i>62</i>
<i>Abbildung 38: Werteverteilung der Hämoglobin-Daten</i>	<i>63</i>
<i>Abbildung 39: Hämoglobin-Werte nach Geschlecht</i>	<i>64</i>
<i>Abbildung 40: Werteverteilung der glomerulären Filtrationsrate.....</i>	<i>65</i>
<i>Abbildung 41: GFR-Werte nach Geschlecht.....</i>	<i>66</i>
<i>Abbildung 42: Werteverteilung des C-reaktiven Proteins</i>	<i>67</i>
<i>Abbildung 43: CRP-Werte nach Geschlecht.....</i>	<i>68</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Relative Häufigkeit unterschiedlicher Entitäten adulter Weichgewebs- und Knochentumoren (modifiziert nach [6])</i>	8
<i>Tabelle 2: Auswahl wiederkehrender Genveränderungen mit diagnostischer Relevanz</i>	15
<i>Tabelle 3: Einschlusskriterien</i>	26
<i>Tabelle 4: Ausschlusskriterien</i>	27

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Weichgewebssarkome stellen eine sehr seltene Gruppe an bösartigen Tumoren dar, welche sich nicht zuletzt durch ihre Heterogenität auszeichnet. Diese ist dem Reichtum an Entitäten, den Möglichkeiten der Lokalisation, dem variablen Erscheinungsbild, sowohl pathologisch als auch klinisch, und schließlich auch prognostischen und therapeutischen Aspekten geschuldet. Bei unter 1% aller Malignome des Erwachsenen handelt es sich um Weichgewebssarkome. Betrachtet man hingegen die Zahlen bei Kindern, wo Entitäten wie das Ewing- oder Osteosarkom epidemiologisch gehäuft auftreten, steigt dieser Anteil auf 7% [1,2].

1.1.1 Inzidenzen der histologischen Subtypen

Inzidenzzahlen zu Weichgewebssarkomen variieren je nach Quelle, regionaler Zusammensetzung von Ethnien und angewandten Klassifikationssystemen und reichen von 1,8 bis zu 5 pro 100.000 Personen pro Jahr [3,4]. Die zahlreichen Entitäten in dieser Tumorklasse führen allerdings zu einer Unterschätzung der realen Inzidenz wie sich an den Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts zeigt. Hierbei werden einerseits Tumorentitäten miterfasst, die zwar das Weichgewebe an ebendiesen Lokalisationen betreffen, allerdings keine Sarkome sind. Dies umfasst ca. 16% aller gesamt berücksichtigten Tumore. Andererseits werden Sarkome, welche spezifische Organe als Ausgangspunkt ihres Wachstums haben, aufgrund der ICD-Kodierung oft nicht miteinbezogen. Dies umfasst zum Beispiel die klinisch häufiger anzutreffenden Leiomyosarkome und Karzinosarkome (ehemals Müllerscher-Mischtumor) [5]. Eine weitere Studie des deutschlandweiten Krebsregisters unter Einschluss aller histologisch identifizierten Sarkompatient*innen ab 15 Jahren mit Diagnosestellung im Jahr 2013 kam hingegen auf eine Inzidenz von 6,3 pro 100.000 pro Jahr bei Männern bzw. 5,7 pro 100.000 pro Jahr bei Frauen. Das mediane Erkrankungsalter betrug bei beiden Geschlechtern ca. 67 Jahre [6].

Die fünf häufigsten Entitäten umfassen die Gastrointestinalen Stromatumore, Sarkome NOS, Komplexe Neoplasien, Leiomyosarkome und Liposarkome, welche allesamt je mindestens 10% der Weichgewebssarkome darstellen. Dabei umfassen die komplexen Neoplasien laut WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2002 Gewächse unsicherer Differenzierung wie komplexe gemischte und stromale Tumoren, synovialartige Neoplasien und den malignen Glomustumor [6].

Wie bei vielen anderen Tumorklassen sind auch bei den Weichgewebssarkomen in den letzten Jahren und Jahrzehnten zunehmende Neuerkrankungsraten festzustellen. Beispielhaft anzuführen ist hier besonders der GIST, welcher in den Jahren von 2004 bis 2013 in Deutschland in der Trendanalyse ansteigend signifikant häufiger diagnostiziert wurde. Dies lässt sich auf die verbesserte Zuverlässigkeit der Diagnostik zurückführen, welche durch das Entdecken der zugrundeliegenden Genmutation des KIT-Proteins und den nunmehr routinemäßigen Einsatz von den Markern CD-117 und DOG1 begründet ist [6].

Die limitierte Datenlage macht eine Inzidenzaufstellung nach Alter und Entität für Weichgewebssarkome schwierig. Dennoch wurde an der Universität von Texas ein Überblick von Sarkomen erstellt, welche vorwiegend bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen vorkommen. Hierbei machten Rhabdomyosarkome und Synovialsarkome beinahe ein Drittel aller diagnostizierten Weichgewebssarkome bei jungen Erwachsenen aus [7]. Bei älteren Erwachsenen über dem 60. Lebensjahr hingegen sind Liposarkome, Sarkome mit undifferenzierter Histologie, Fibrosarkome, Leiomyosarkome, komplexe Neoplasien, Angiosarkome und Chondrosarkome die häufigsten Entitäten [6].

Tabelle 1: Relative Häufigkeit unterschiedlicher Entitäten adulter Weichgewebs- und Knochentumoren (modifiziert nach [6])

Histologischer Subtyp	N	Prozentueller Anteil (gerundet)
Gastrointestinaler Stromatumor	1.353	19,8
Sarkome NOS	1.115	16,3
Komplexe Neoplasien	910	13,3
Fibrosarkome	780	11,5
Leiomyosarkome	716	10,5
Liposarkome	643	9,4
Angiosarkome	401	5,9
Chondrosarkome	224	3,3
Ewing-Tumorfamilie	177	2,6
Osteosarkome	152	2,2
Rhabdomyosarkome	125	1,8
Nervenscheidentumore	115	1,7
Chordome	64	0,9
Phylloides-Tumoren	56	0,8
Riesenzelltumoren	9	0,1
Maligne Ameloblastome	6	0,1
Gesamt	6.846	100

1.1.2 Survival und Mortalität

Analog zu den Inzidenzschätzungen treffen deren Limitationen bei Weichgewebssarkomen auch auf Mortalitäts- und Survivalraten zu. So exemplarisch auch in den Gruppen C46-C49 nach ICD-10-Klassifizierung, wobei mit C46 das Kaposi-Sarkom kodiert ist und die anderen Gruppen Malignome der peripheren Nerven, des autonomen Nervensystems, des Retroperitoneums, des Peritoneums und sonstigen Bindegewebes umfassen. Im Jahr 2015 ergaben sich für dieses Kollektiv an Lokalisationen und Entitäten in Deutschland laut Todesursachenstatistik insgesamt 1.770 Todesfälle, was einer altersstandardisierten Sterberate von 1,4 Personen pro 100.000 bei Männern bzw. 1,3 Personen pro 100.000 bei Frauen entspricht. Allerdings ergibt sich eine absolute 5-Jahres-Survivalrate von 55% für Männer respektive 44% für Frauen [5]. Europaweit betrug die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Weichgewebssarkome zwischen 2000 und 2002 im Mittel rund 58%, Knochensarkome erreichten hingegen annähernd 62%. Die Spannweite der einzelnen Entitäten ist allerdings beträchtlich und reicht von über 90% 5-Jahres-Survivalrate für Sarkome der Haut bis hin zu knapp 11% für Sarkome des Herzens. Diese Werte für Europa ergaben sich aus einer multinationalen Studie, bestehend aus 89 Krebsregistern und wurden im Rahmen des sogenannten „RARECARE“-Projektes zur Überwachung seltener Tumorarten in Europa erhoben [4]. Prognostisch relevante Marker des Überlebens sind neben dem histologischen Subtyp besonders das passende und vor allem vorhandene histologische Grading [8].

1.1.3 Pathogenese und Risikofaktoren

Das Verständnis, welche Risikofaktoren einen Einfluss auf die Entstehung von Weichgewebssarkomen haben, und für die Ätiologie dieser Tumorgruppe selbst, ist begrenzt. Dennoch lassen sich die Risikofaktoren aus der entsprechenden epidemiologischen und ätiologischen Literatur für Weichgewebssarkome wie folgt gruppieren: Umwelteinflüsse, genetische Vulnerabilität und eine gegenseitige Beeinflussung dieser. Das Kaposi-Sarkom beispielsweise zeigt, dass aufgrund der besseren ätiologischen Kenntnisse zu dieser Entität eine HIV-Infektion als Risikofaktor klar etabliert ist, trotz des HHV8-Virus als vermuteten Verursacher des Sarkoms. Des Weiteren ist das Alter ein Faktor, der das Auftreten von Weichgewebssarkomen

maßgeblich beeinflusst. Generell steigt die Neuerkrankungsrate für Weichgewebssarkome bis zum Alter von 5 Jahren kontinuierlich. Nachfolgend ist die Inzidenz als junge*r Erwachsene*r am geringsten, aber steigt bis zu einem Alter von 50 wieder stetig an. Ab dem 50. Lebensjahr ist ein deutlich stärkerer Anstieg der Inzidenz für Weichgewebssarkome zu beobachten. Für maligne Knochentumoren bleibt die Neuerkrankungsrate hingegen über alle Altersgruppen hinweg konstant. Lediglich bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen ist auch hier aufgrund des Ewing- und Osteosarkoms eine erhöhte Inzidenz feststellbar [1].

Eine genetische Ätiologie für Weichgewebssarkome durch mehrere familiäre Tumorsyndrome ist belegt. Hierzu zählen vor allem die Neurofibromatose 1 (NF1), das Li-Fraumeni Syndrom und die Retinoblastom-Gen-Mutation (Rb-Gen). Patient*innen mit NF1 haben ein Lebenszeitrisiko von ca. 10% an einem malignen peripheren Nervenscheidentumor zu erkranken. Die Grundlage des Li-Fraumeni Syndroms bei Weichgewebssarkomen ist eine Mutation des Tumorsuppressorgens TP53, welches im Normalfall an der Apoptose und Wachstumsbremsung von geschädigten Zellen beteiligt ist. Infolge einer Mutation entsteht eine genomische Instabilität, welche die frühzeitige Entstehung von zahlreichen Tumorentitäten darunter auch Weichgewebssarkomen begünstigt [1]. Infolge von Rb-Gen-Mutationen können hereditäre Retinoblastome entstehen, welche eine seltene Tumorentität mit retinalem Ursprung darstellen. Überlebende dieser Tumorerkrankung haben ebenso eine höhere Wahrscheinlichkeit an sekundären Malignomen, dazu zählen auch Weichgewebssarkome, zu erkranken. Zudem stellt auch eine Bestrahlung im Rahmen der Therapie des Retinoblastoms ein erhöhtes Risiko für spätere Zweittumore wie zum Beispiel Weichgewebssarkome dar [1,9].

Bestrahlungen sind ein wesentlicher iatrogener Risikofaktor für das Auftreten eines sekundären Sarkoms. Dabei beträgt die Latenz zwischen Bestrahlungsende und Sekundärtumor zumindest 3 Jahre. Die Inzidenz dieser Tumoren ist abhängig von der angewandten Dosis, am höchsten ist diese bei über 50 Gray. Zudem zeigte sich, dass diese sekundären Sarkome oft komplexe karyotypische Defekte aufweisen und seltener ein spezifischer Tumorpathway nachzuweisen ist [9].

Eine Kohortenstudie aus Finnland mit nahezu 300.000 Krebspatient*innen zeigte ebenfalls die Signifikanz dieses Risikofaktors. Nach einem 10-Jahres-Follow-Up war das Risiko an einem sekundären Sarkom infolge von Radiotherapie zu erkranken 3,2-fach erhöht, nach Chemotherapie 4,9-fach erhöht und nach Chemotherapie und Bestrahlung 3,4-fach erhöht. Außerdem war das Sarkomrisiko nach Bestrahlung für junge Patient*innen unter 55 Jahren signifikant höher [10].

1.2 Diagnostik

Die Diagnostik von Weichgewebssarkomen, im Speziellen auch retroperitoneal gelegener, gestaltet sich aufgrund der Seltenheit dieser Tumorgruppe und dem Reichtum an Entitäten als herausfordernd. Dies spiegelt sich unter anderem in einer Fehlklassifikationsrate von ca. 20% aller Sarkome wider, falls diese nicht in einem spezialisierten Sarkomzentrum diagnostiziert werden. Die Diagnostik stützt sich maßgeblich auf die histologische Befundung, welche falls korrekt durchgeführt massive prognostische Implikationen aufweist [11,12].

1.2.1 Bildgebende Verfahren

Zur Diagnose von oberflächlichen Tumoren an Stamm oder Extremitäten ist die Sonographie Mittel der Wahl. An diesen Lokalisationen sind lipomatöse Weichgewebstumore häufig, wenn auch selten maligne. Zu beurteilen gilt es vor allem Größe, Nähebeziehung zu Faszien, Echogenität, Homogenität und Doppler-Charakteristika [13]. Zudem kann die Sonographie zur gezielten Stanzbiopsie verwendet werden und eignet sich dazu zystische von soliden Weichgewebstumoren zu unterscheiden. Der Einsatz von Doppler-Ultraschall kann bei der Diagnose von vaskulären Tumoren und der Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen helfen [14].

Die Magnetresonanztomographie stellt den Goldstandard in der muskuloskelettalen Radiologie dar. Hierbei wird die konventionelle MRT-Bildgebung zunehmend durch

fortgeschrittenere Sequenzen wie beispielsweise DWI, CSI und DTI ergänzt, um Weichgewebssarkome mithilfe der neuesten verfügbaren Technik diagnostizieren zu können. Dies ermöglicht es einige Limitationen der bisherigen MRT-Diagnostik bei Weichgewebssarkomen zu beseitigen. Herkömmliche MRT-Bilder zeigen nämlich klare Einschränkungen in der Differenzierung von residualem Tumorgewebe und reaktiven Veränderungen wie Narbengewebe nach neoadjuvanter Therapie, selbst unter Einsatz von Kontrastmittel. DCE-Sequenzen können diese Unterscheidung über verschiedene Kontrastmittelmuster bewerkstelligen und zusätzlich Informationen zu den vaskulären Eigenschaften des vorliegenden Gewebes liefern. Des Weiteren können diese erweiterten MRT-Methoden aufgrund ihrer höheren Spezifität bei der Darstellung der Heterogenität des untersuchten Gewebes helfen und so den bioptischen Diagnoseschritt unterstützen. Ebenso lässt sich die Diskrepanz zwischen bioptisch ermitteltem und finalem Grading am Operationspräparat negieren, da diese fortschrittlichen MRT-Aufnahmen ähnliche prognostische Aussagen zulassen wie das histologische Grading selbst [15].

Reguläre Röntgendiagnostik dient bei Weichgewebsläsionen zur Erkennung lipomatöser Gewebe, vaskulärer Läsionen sowie Kalzifikationen und der Beurteilung von benachbarten Knochen inklusive Gelenksveränderungen. Die Computertomographie kann ebenfalls zur Begutachtung kalzifizierter, lipomatöser und myxoider Läsionen sowie zur Bestimmung des Ursprungs von Tumoren genutzt werden. Des Weiteren ist ein lokales CT-Staging mit Kontrastmittel besonders bei retroperitonealen Weichgewebssarkomen als gleichwertige Alternative zu dem Einsatz eines MRT zu sehen [15,16]. Ein Ganzkörper-Staging erfolgt sobald die histologische Diagnostik abgeschlossen ist. Hierzu sollte bei allen high-grade Sarkomen ein pulmonales Mehrschicht-CT, bei Verdacht auf Knochenmetastasen ein Ganzkörper-MRT eingesetzt werden. Einige Entitäten der Weichgewebssarkome benötigen spezielle Staging-Algorithmen, die zum Beispiel cerebrale Bildgebung oder den Einsatz von FDG-PET/CT umfassen. Routinemäßig spielt das FDG-PET/CT aufgrund der Heterogenität in Histologie und Grading allerdings keine Rolle in der Diagnostik von Weichgewebssarkomen [16,17].

1.2.2 Biopsie-Techniken/pathologische Methoden

Nach der Ersteinschätzung durch die Bildgebung ist standardmäßig die Biopsie der nächste Diagnoseschritt. Hierbei gibt es die Möglichkeit einer Nadelbiopsie mit multiplen Entnahmestellen, Exzisionsbiopsien bei superfiziellen Läsionen unter 3 cm Größe und offene Biopsien, welche vor allem Sarkomzentren im Bedarfsfall verwenden. Eine Feinnadelaspiration als weitere Technik wird nur in ausgewählten Zentren durchgeführt und ist anderswo nicht empfohlen. Eine Biopsie birgt das Risiko den Tumorgrad im Rahmen der nachfolgenden histologischen Aufarbeitung im Vergleich zum Operationspräparat zu unterschätzen. Dies ist besonders bei Patient*innen relevant, für welche eine präoperative also neoadjuvante Therapie in Frage kommt. In diesen Fällen sollte die Bildgebung ergänzend zur Histologie als zusätzliche Informationsquelle bezüglich des tatsächlichen Tumorgrads herangezogen werden. Generell empfiehlt sich die Durchführung der Erstbiopsie in einem Zentrum mit Expertise für diese Tumoren. Der Zugangsweg und die entstehende Narbe sollten jedenfalls bei definitiver chirurgischer Versorgung sicher mitreseziert werden können, ausgenommen in Fällen von retroperitoneal gelegenen Sarkomen aufgrund der allgemein schwierigen Erreichbarkeit dieser Läsionen [16,18].

Die nachfolgende histologischen Aufarbeitung soll das Grading anhand von Differenzierung, Nekrose und Mitoserate beinhalten, insofern keine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde. Diese macht eine Graduierung durch die reaktiven histologischen Veränderungen obsolet. Weiters soll die Lage des Tumorbetts, besonders auch in Bezug auf die Größe und Tiefe der Tumordinfiltration genau dokumentiert werden. Nicht zuletzt auch da diese Parameter neben dem Tumorgrading ebenfalls von prognostischer Bedeutung sind. Zusätzlich ist das Einholen einer diagnostischen Bestätigung durch Patholog*innen mit Expertise für Weichgewebstumore bei initialer Diagnose außerhalb eines Referenzzentrums empfehlenswert [18].

1.2.3 Molekularpathologische Analysen

Die Anzahl an spezifischen genetischen Veränderungen wie Genamplifikationen, chromosomale Translokationen oder Genmutationen, welche bei verschiedenen Sarkom-Subtypen gefunden werden können, steigt kontinuierlich an. Hierbei kann

es sich entweder um ein definiertes genetisches Muster handeln oder um wechselnde komplexe genetische Aberrationen. Die Implementation von diagnostischen Tests auf Basis des Wissens um diese einzelnen genetischen Veränderungen hält in manchen Kliniken bereits Einzug. Etabliert sind hier beispielsweise molekulare Assays zur Diagnose des Ewing-Sarkoms oder Mutationsanalysen des KIT- und PDGFRA-Gens bei Gastrointestinalen Stromatumoren [19]. Die pathologische Diagnose ist laut aktuellen Guidelines durch eine molekularpathologische Untersuchung zu ergänzen, wenn die vorliegende Diagnose zweifelhaft ist, das klinische Bild ungewöhnlich erscheint oder prognostische Relevanz in der molekularen Aufarbeitung besteht [18].

Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, kurz FISH, kann diagnostisch dem Nachweis von Amplifikationen oder Translokationen dienen. Hierzu werden auf das jeweilige Gen maßgeschneiderte Sonden eingesetzt. Die FISH zeichnet sich durch die einfache Anwendbarkeit, kurze Intervalle bis zum Ergebnis und einen geringen Kostenaufwand aus. Nachteile sind vor allem die Möglichkeit der Fehlinterpretation von Translokationsergebnissen und der Fakt, dass nur Nachweise erzielt werden können, wenn auch spezifisch nach einer bekannten genetischen Aberration gesucht wird. Ein breites Screening ist somit mit dieser Methode nicht möglich [20]. Sequenzierungsmethoden wie PCR oder Next-Gen-Sequencing hingegen ermöglichen das Untersuchen von großen RNA- oder DNA-Bereichen auf mögliche Translokationen. PCR-Verfahren bieten wie auch die FISH nur den Nachweis von bereits bekannten Genveränderungen, da hier die Primer dementsprechend gesetzt werden müssen. NGS-Verfahren hingegen benötigen nur eines der Partnergene im Bereich des Assays, um auch unbekannte oder unerwartete genetische Veränderungen nachweisen zu können. Allerdings sind die hohen Kosten und die lange Zeit bis zum Erhalt eines Ergebnisses ebenfalls in der Auswahl der Methode zu berücksichtigen [20].

Tabelle 2: Auswahl wiederkehrender Genveränderungen mit diagnostischer Relevanz (modifiziert nach [21])

Entität	Genveränderung	Diagnostischer Nachweis
Hochdifferenziertes Liposarkom	MDM2/CDK4 Amplifikation	Immunhistochemie, FISH
Dedifferenziertes Liposarkom	MDM2/CDK4 Amplifikation	Immunhistochemie, FISH
Myxoides Liposarkom	FUS-DDIT3, EWSR1-DDIT3	FISH, NGS
Dermatofibrosarcoma protuberans	COL1A1-PDGFB	FISH, NGS
Synovialsarkom	SS18-SSX1, SS18-SSX2, SS18-SSX4	FISH, NGS
Ewing-Sarkom	EWSR1-ERG, EWSR1-ETV1, EWSR1-ETV4, EWSR1-FEV, EWSR1-FLI1	FISH, NGS
Desmoplastischer klein-blau-rundzel- liger Tumor	EWSR1-WT1	Immunhistochemie, FISH, NGS
Inflammatorischer myofibroblastärer Tumor	CLTC-ALK, EML4-ALK, TPM3-ALK, weitere	Immunhistochemie, FISH, NGS
Solitärer fibröser Tumor	NAB2-STAT6	Immunhistochemie, NGS

1.3 Therapie

Die operative Entfernung mit tumorfreien Resektionsrändern, histopathologisch bezeichnet als R0-Resektion, stellt weiterhin den Grundpfeiler des therapeutischen Managements für erwachsene Patient*innen mit lokalem Weichgewebssarkom aller Lokalisationen dar. Die Durchführbarkeit einer solchen Resektion gilt es durch eine*n in Sachen Tumorresektion erfahrene*n Chirurg*in anhand von Staging, Erreichbarkeit der Läsion, vorhandenen Komorbiditäten und nachfolgenden möglichen funktionellen Einschränkungen zu prüfen. Allgemein soll die Therapieplanung vor Einleiten jeglicher therapeutischen Maßnahmen interdisziplinär im Tumorboard besprochen werden. Schlussendlich erweitern neoadjuvante Therapieverfahren wie Strahlentherapie und Chemotherapie, intraoperative und adjuvante Bestrahlungstechniken sowie auch adjuvante Chemotherapieschemata in speziellen Indikationen die Auswahl an Therapiemöglichkeiten ungemein [20].

Die operative Versorgung inklusive prä- und postoperativer weiterer Therapien ist je nach Lokalisation äußerst individuell und von vielen patientenspezifischen Faktoren abhängig. Aufgrund der Komplexität und des Umfangs dieses Themas wird nachfolgend entsprechend der zugrundeliegenden Studienpopulation im Rahmen dieser Diplomarbeit explizit die Therapie für retroperitoneale Weichgewebssarkome erläutert.

1.3.1 Operatives Vorgehen

Die anatomischen Gegebenheiten machen eine weite Resektion im retroperitonealen Raum anspruchsvoll. Dies führt zu häufiger auftretenden Lokalrezidiven, welche die Haupttodesursache für Patient*innen darstellen. Dennoch gilt die chirurgische Resektion als wichtigster kurativer Ansatz, besonders bei Erstvorstellung. Die Resektion von primären retroperitonealen Sarkomen soll makroskopisch komplett erfolgen und den Tumor mitsamt aller anhängenden Strukturen als einzelnes Resektat entfernen. Der Organerhalt ist hierbei stets individuell zu entscheiden und umfasst die Beurteilung der Notwendigkeit zur Resektion von Organen und neurovaskulären Strukturen im Kontext der potenziellen lokalen Tumorkontrolle gegen-

über langfristigen funktionellen Einschränkungen. Anatomisches Wissen ist unabdingbar für die Durchführung retroperitonealer Resektionen und beinhaltet Kenntnis über das gastrointestinale Organsystem, lokale Gefäß- und Lymphbahnen sowie somatische und vegetative Nerven im Operationsfeld. Diese Operationen sind meist aufgrund der beachtlichen Tumorgröße von 20cm Durchmesser im Median bei Diagnosestellung chirurgisch komplex und langwierig. Chirurg*innen sollen also beispielsweise in der Lage sein, vollständige Abdominalwandresektionen, Zwerchfellresektionen und Rekonstruktionen sowie Gefäßresektionen und Rekonstruktionen durchführen zu können, um eine makroskopisch vollständige Resektion bei der Mehrheit der Patient*innen zu erreichen [22].

Früher angewandte Ausschälungsmethoden bei retroperitonealen Sarkomen, führten zu Rezidivraten von über 60%, wohingegen moderne „Kompartiment“-Resektionen eine Lokalrezidivrate von ca. 28% aufweisen [23,24]. Zudem verbessert sich auch das allgemeine Überleben durch eine solche Herangehensweise signifikant [24]. Das Kompartiment ist hier keineswegs als Analogie desselben bei Muskelgruppen der Extremitäten zu verstehen, sondern umfasst vielmehr die räumlichen Grenzen des Retroperitonealraums unter Berücksichtigung der Nähebeziehung zu zahlreichen Strukturen des Abdomens [20].

Schlussendlich bleiben eine R0-Resektion und die Operation in einem spezialisierten Zentrum weiterhin die prognostisch wichtigsten therapeutischen Determinanten für das Überleben und potenzielle weitere Rezidivgeschehnisse bei retroperitonealen Sarkomen [25]. Ergänzende Maßnahmen wie intraoperative oder externe Bestrahlungen des Tumorfeldes scheinen zudem die lokale Tumorkontrolle zu verbessern ohne schwerwiegende Nebenwirkungen hervorzurufen [26].

1.3.2 Strahlentherapie

Neben der chirurgischen Versorgung eines retroperitonealen Sarkoms gibt es auch die Möglichkeit strahlentherapeutisch neoadjuvant, intraoperativ oder adjuvant zu

unterstützen [20,27]. Hierbei sind allerdings folgende Herausforderungen zu beachten: Aufgrund der Tumorausdehnung ist eine Biopsie oft nicht in der Lage eventuell vorhandene hochmaligne Tumorabschnitte zu diagnostizieren, adjuvante Bestrahlung mit adäquater Dosis scheitert meist an der niedrigen Strahlentoleranz der Dünndarmschlingen und die Größe sowie die komplexe Beschaffenheit des Resektats erschweren die pathologische Resektionsrandbeurteilung. So scheint eine neoadjuvante Behandlungsstrategie von Vorteil. Dennoch sind eindeutige Nachweise eines langfristigen Behandlungserfolges neoadjuvanter Verfahren sowohl für Strahlentherapie als auch Chemotherapie noch ausständig [20].

Zahlreiche retrospektive Studien untersuchten Zusammenhänge zwischen externer neoadjuvanter oder adjuvanter Bestrahlung sowie IORT und dessen Auswirkungen auf lokale Tumorkontrolle oder Gesamtüberleben [26–31]. Hierbei ist die IORT einer EBRT ebenbürtig, außerdem zeigten Liposarkom-Patient*innen mit einer Kombination aus intraoperativer Bestrahlung und adjuvanter Radiatio einen Überlebensvorteil. Angewandt wurde die IORT vermehrt bei größeren und peritumoral invasiven Tumoren [27]. Des Weiteren zeigte das Therapieschema einer präoperativen Bestrahlung, anschließender radikaler Operation inklusive intraoperativer Radiatio eine verbesserte lokale Kontrolle [28,29,31] und teils auch ein besseres Gesamtüberleben [26,30].

Eine kleinere prospektive Studie konnte zwar die Sicherheit und Durchführbarkeit einer multimodalen Therapie mit präoperativer Strahlentherapie und anschließender chirurgischer Sanierung bestätigen, allerdings waren durch die geringe Größe der Studienpopulation aufgrund der Seltenheit von retroperitonealen Sarkomen keine anderen Schlussfolgerungen auf Basis der Ergebnisse möglich [32]. Eine italienische Sarkom-Forschungsgruppe unter Gronchi et al. konnte 2013 ebenfalls die Sicherheit einer präoperativen Radio-Chemotherapie anhand von einer 83-köpfigen Kohorte bestätigen. Hierbei wurden 3 Zyklen Hochdosis-Ifosfamid mit 50,4 Gray Strahlung parallel zum zweiten und dritten Zyklus kombiniert und das rezidivfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben und Therapieansprechraten im Median 4,8

Jahre verfolgt. Dennoch konnte auch hier kein eindeutig signifikantes Ergebnis beobachtet werden und weitere Studien sind notwendig [33].

Ebenso untersuchte die bislang einzige prospektive multizentrische Phase-3-Studie, welchen möglichen Vorteil eine präoperative Strahlentherapie von 50,4 Gray mit anschließender Operation gegenüber alleiniger Operation im Hinblick auf ein rezidivfreies abdominelles Survival nach 3 Jahren erzielen kann. Dieses sogenannte abdominal recurrence-free survival (ARFS) wurde breit als Zeitraum definiert, in dem es zu keinerlei lokaler oder entfernter Progression unter Radiotherapie, Tumor- oder Patient*inneninoperabilität, peritonealer Metastasierung, makroskopisch inkompletter Resektion oder lokalem Rückfall kam. Die Gruppe mit präoperativer Radiotherapie und nachfolgender operativer Versorgung zeigte im Rahmen der Studie sogar ein besseres rezidivfreies abdominelles Überleben nach 3 Jahren von 60,4%, verglichen mit 58,7% in der Gruppe mit alleiniger Operation. Allerdings war dieses Ergebnis nicht als signifikant zu werten. Die involvierten nordamerikanischen und europäischen Zentren schlossen aus diesen Ergebnissen, dass die neoadjuvante Bestrahlung keinesfalls als Standard für die Therapie aller Patient*innen mit retroperitonealem Sarkom einzusetzen ist, sondern lediglich wie in den Ergebnissen angedeutet eine gewisse Wirksamkeit für Liposarkom-Patient*innen in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs haben kann. Dies erfordert allerdings weitere validierende prospektive Studien [34].

1.3.3 Systemische Therapie

Entsprechend der Bestrahlung als Therapiemodalität findet auch die Chemotherapie bei retroperitonealen Sarkomen nicht routinemäßig Anwendung. Dies liegt nicht zuletzt auch an der aktuellen Forschungslage ohne eine einzige randomisierte prospektive Studie [22,35]. Ein systemisches Review der Australia and New Zealand Sarcoma Association ergab, dass unter 22 retrospektiven Studien und einer Meta-Analyse keinerlei Effekt einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie in Kombination mit einer Resektion auf das allgemeine oder rezidivfreie Überleben bei Patient*innen mit lokal resezierbarem retroperitonealem Sarkom festzustellen war. Die Forscher*innen führten dies unter anderem auf den retrospektiven Studienaufbau, eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen Selektionsbias und den Einschluss von nur wenigen Patient*innen mit tatsächlich erhaltener Chemotherapie zurück [35]. Eine der inkludierten Studien wies beispielsweise nach, dass eine adjuvante Chemotherapie selbst in Hochrisiko-Subgruppen wie Patient*innen mit R1- oder R2-Resektionen sowie großen oder hochgradigen Tumoren nicht zu einem besseren Gesamtüberleben beiträgt [36].

Hervorzuheben ist eine Subgruppenanalyse einer EORTC Phase-3-Studie, welche ein signifikant besseres lokales progressionsfreies Überleben nach 5 Jahren (LPFS) von 56% sowie ein 5-jähriges krankheitsfreies Survival (DFS) von 34% bei der Kombination von adjuvanter Chemotherapie mit regionaler Tiefenhyperthermie demonstriert. Verglichen wurde hier mit der alleinigen Anwendung von Etoposid, Ifosfamid und Doxorubicin als adjuvante Therapie, welche lediglich 45% LPFS respektive 27% DFS erreichen konnte [37].

1.4 Nachsorge

Es existieren wenige Publikationen, welche ein optimales Nachsorgeschema für Patient*innen mit lokal reseziertem Weichgewebssarkom postulieren [18]. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt eine Nachsorge an einem zertifizierten Sarkomzentrum, weist jedoch aufgrund des erst seit 2018 laufenden Zertifizierungsprozesses dieser Einrichtungen auf die fehlende Evidenz dieses Vorgehens hin. Ein Follow-Up an oder in Absprache mit solchen Zentren soll in erster Linie der Früherkennung von Rezidiven oder Fernmetastasen dienen [20].

Die Heterogenität von Weichgewebssarkomen und das unterschiedliche biologische Verhalten der weit über 50 histologischen Subtypen erschwert die Formulierung einer allgemein gültigen Nachsorgeempfehlung [38]. Retrospektiv betrachtet treten Lokalrezidive im Median nach 19 Monaten auf, wobei 90% der Rezidive bei Patient*innen innerhalb der ersten 7 Jahre nach Resektion detektiert werden. Analog zeigte sich eine Fernmetastasierung im Median nach 12 Monaten bei 23% der Studienpatient*innen und 90% der Proband*innen mit Metastasen entwickelten diese bis zu 4,2 Jahre nach Resektion des Primärtumors. Hierbei war zudem zu erkennen, dass besonders high-grade Tumore vermehrt Lokalrezidive und Metastasen in den ersten zwei Jahren verursachten. Ein Nachsorgeschema für Patient*innen mit high-grade Tumoren empfahl die Forschungsgruppe auf Basis dieser Erkenntnisse wie folgt: Follow-Up alle 3 Monate für die ersten 2 Jahre, danach alle 6 Monate bis zum 5. Jahr nach Primärresektion und ab dann jährlich bis zum 10. Jahr. Eine weitere Nachsorge nach diesem Zeitpunkt wird nicht empfohlen. Low-grade-Tumor-Patient*innen sollten alle 6 Monate innerhalb der ersten 5 Jahre und danach jährlich bis zum 10. Jahr nach Resektion kontrolliert werden. Eine weitere Nachsorge nach diesen 10 Jahren wird ebenfalls nicht empfohlen [39]. Die einzig prospektive Studie zur Nachsorge von Weichgewebssarkomen konnte eine Nicht-Unterlegenheit von längeren 6-Monatsintervallen gegenüber einem regulären 3-monatigen Follow-Up in den ersten 2 Jahren postoperativ nicht eindeutig demonstrieren [40].

Retroperitoneale Sarkome im Speziellen sollten ebenso Grading-abhängig unterschiedlich nachgesorgt werden. Grundsätzlich ist das Follow-Up ident zu anderen high-grade Sarkomen mit Intervallen von 3 Monaten in den ersten 2 Jahren. Lediglich bei G1-Liposarkomen sind 6 Monate zwischen Untersuchungen ausreichend [20,22].

Alle Nachsorgeuntersuchungen sollten gemäß Leitlinie eine körperliche Untersuchung, ein Kontrastmittel-MRT der Tumorregion sowie ein low-dose CT der Lunge beinhalten. Bei retroperitonealen Sarkomen kann anstelle des MRT auch ein Kontrastmittel-CT durchgeführt werden, falls Artefakte oder andere Gründe gegen eine Magnetresonanztomographie sprechen [20].

2 Zielsetzung

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die limitierten Daten zum Überleben von Patient*innen mit retroperitonealen und intraabdominellen Weichgewebssarkomen zu erweitern. Hierzu wird eine Datenbank mit spezifischen Parametern aller Patient*innen im Zeitraum von Anfang 2004 bis Ende 2024 erstellt, um nachfolgend eine retrospektive Überlebensanalyse durchführen zu können. Das Stärken der noch dürftigen Datensituation führt so in der Zukunft zu einem besseren Verständnis von Einflussfaktoren auf das Überleben dieses Patient*innenguts.

Der Einfluss unterschiedlicher Parameter wie beispielsweise der Tumorgröße oder einer erfolgten intraoperativen Bestrahlung auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patient*innen soll überprüft werden. Somit werden Risikofaktoren ermittelt, die mit einem kürzeren Überleben assoziiert sein könnten.

Ein abschließender Vergleich der Ergebnisse mit Überlebensdaten aus anderen Publikationen dient einerseits der Validierung der Therapiemethoden und qualitativ hochwertigen Versorgung dieser Patient*innen an der Abteilung für Allgemeinchirurgie des Universitätsklinikum Graz, andererseits der Unterstützung bei der Weiterentwicklung der angewandten therapeutischen Möglichkeiten durch Datenzugewinn.

3 Methoden

3.1 Studiendesign und verwendete Materialien

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine retrospektive Datenanalyse durchgeführt. Dabei wurden Patient*innen berücksichtigt, welche zwischen 01.01.2004 und 31.12.2024 am Universitätsklinikum Graz mit einem intra- bzw. retroperitonealen Weichgewebssarkom operiert wurden und in diesem Zeitraum mindestens einmal durch die klinische Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie operativ versorgt wurden oder ein Teil der Nachsorge an dieser Abteilung stattgefunden hat. Die Erhebung erfolgte aus dem elektronischen Krankenhausinformationssystem openMEDOCS (SAP, Version 7.7). Zur Datenanalyse wurde die Software SPSS Statistics 29 (IBM Corporation) verwendet, die Tabellen und Diagramme wurden ebenfalls mit SPSS Statistics 29, Microsoft Excel und Microsoft Word erstellt.

Als primärer Endpunkt dieser Arbeit galt es festzustellen, wie lange Patient*innen mit intraabdominellen und retroperitonealen Weichgewebssarkomen am Universitätsklinikum Graz als österreichisches Versorgungszentrum leben und wie vergleichbar dies mit Zahlen aus Literatur und anderen Publikationen ist. Eine Analyse dieser Population kann so Aufschluss über die Wirksamkeit der angewandten Therapien geben und die Weiterentwicklung dieser Methoden unterstützen.

3.2 Studienpopulation

In dem Zeitraum von 01.01.2004 bis 24.01.2024 wurde bei 260 Patient*Innen mindestens eines der folgenden Schlagwörter in der Histologie, Haupt- oder Nebendiagnose kodiert: „Sarkom“, „Hämangioperizytom“, „Histiozytom“, „Maligne periphere Nervenscheidentumoren“, „Phylloides-Tumor“, „Chordom“, „Tenosynoviale Riesenzelltumor“. 140 dieser Patient*innen wurden nachfolgend ausgeschlossen, da mindestens eines der unter 2.2.1 angeführten Ausschlusskriterien zutraf. Die verbleibenden 120 Patient*innen wurden in die Studie eingeschlossen und bis zum 31.12.2024 im Follow-Up beobachtet. Ein Flow-Chart der exakten Zusammensetzung der Population findet sich in Abbildung 1 dargestellt.

Für die retrospektive Analyse der Patient*innendaten existiert ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz.

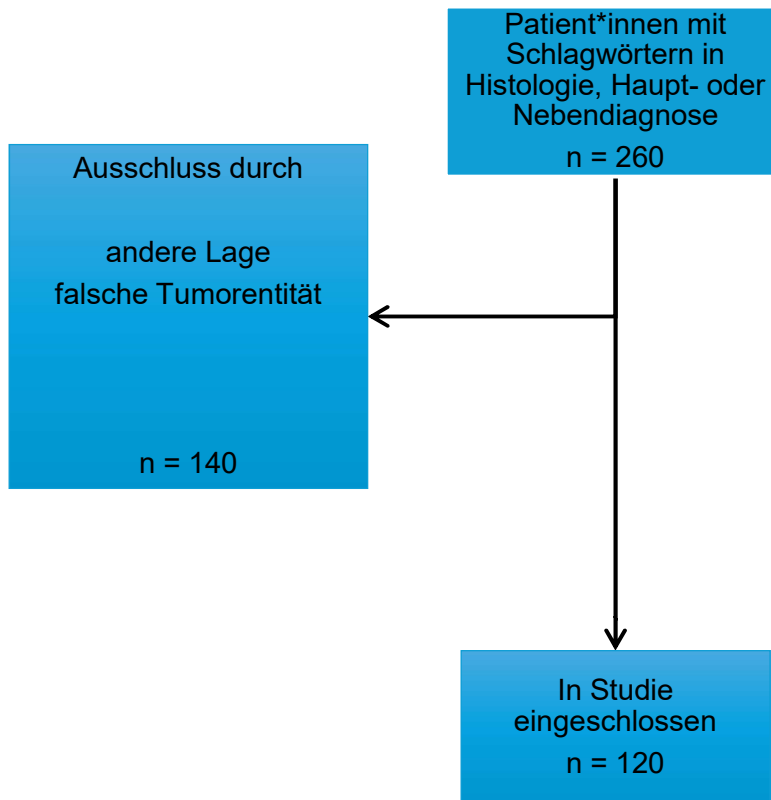


Abbildung 1: Flow-Chart der Studienpopulation

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Vor der Datenerhebung wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die anschließende retrospektive Analyse festgesetzt, welche in den folgenden Tabellen 1 und 2 aufgelistet und im Detail erläutert werden.

Tabelle 3: Einschlusskriterien

Kriterien	Beschreibung
Alter	Die Patient*innen müssen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung zumindest 18 Jahre alt sein.
Intra- bzw. retroperitoneales Weichgewebssarkom	Alle Patient*innen mit einem intra- bzw. retroperitonealen Weichgewebssarkom, welche im Zeitraum von 01.01.2004 bis 24.01.2024 am Universitätsklinikum Graz operativ versorgt wurden. Diese müssen im histologischen Befund prä- oder postoperativ als eine Entität der Weichgewebssarkome diagnostiziert worden sein beziehungsweise muss anhand der Lage und präoperativen Befunde ein begründeter Verdacht auf ein Weichgewebssarkom bestehen, auch wenn die Entität in der Histologie nicht eindeutig diesen zuzuordnen ist.

Tabelle 4: Ausschlusskriterien

Kriterien	Beschreibung
Lage	Weichgewebssarkome, welche extra-abdominell angesiedelt waren und auch keinerlei intraabdominelle Absiedelungen im Follow-Up zeigten, wurden ausgeschlossen.
Falsche Tumorentitäten	Trotz der Schlagwortsuche nach „Sarkom“ und weiteren Sarkom-Entitäten, wurden Patient*innen ausgeschlossen, dessen Tumore entweder gutartig waren und damit die Definition eines Sarkoms nicht erfüllten oder es sich um gänzlich andere bösartige Entitäten handelte.

3.3 Erhobene Daten

Die Datenerhebung wurde aus dem elektronischen Krankenhausinformationssystem openMEDOCS (Version 7.7) des Universitätsklinikum Graz durchgeführt. Dabei wurden Daten wie das Geburtsdatum, Geschlecht, Alter bei Erstvorstellung, histologische Parameter inkl. Details zum Operationspräparat des Erst-Tumors, Bestrahlungsdaten der IORT und adjuvanten Bestrahlung sowie Todes- und Follow-Up-Daten mit Progressions- und Rezidivzeitpunkten erhoben. Dazu zählen unter anderem das genaue Todesdatum bzw. stattdessen ein Last-Follow-Up-Datum, das Datum der Diagnosestellung einer Progression und Erhebungen zur ersten Rezidiv-OP. Diese Detailinformationen wurden aus Operations- und PNU-Berichten gesammelt und beinhalten Parameter wie Operationsdauer, ASA-Score, entfernte Organe oder die primäre Tumorlokalisation. Parallel dazu wurden auch präoperative Laborwerte und Daten zu adjuvanter Chemotherapie erhoben. Alle Operationsparameter wurden nicht nur für den Ersttumor bzw. die Initial-OP, sondern auch für das Erstrezidiv erfasst.

3.4 Statistik

Zur Auswertung der Daten wurden die in passwortgeschützten Excel-Tabellen gespeicherten Daten in SPSS importiert. Aus den Rohdaten wurden für die Survivalanalyse Werte wie das Overall-Survival (OS) von Erst-OP-Datum bis Tod oder Lost in Follow-Up-Datum und das Progression-free-Survival (PFS) von Erst-OP-Datum bis Diagnosedatum der Progression, falls vorhanden, oder Todesdatum bzw. Lost in Follow-Up-Datum berechnet. Mithilfe dieser Zeitwerte wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das OS und PFS erstellt. Die Ergebnisse dieser Überlebensfunktionen wurden mittels Log-Rank-Test auf statistisch signifikante Unterschiede innerhalb der untersuchten Gruppen überprüft. So wurden mögliche Einflüsse von Geschlecht, Anzahl der Tumorläsionen, Tumorgroße, Grading, Resektionsrand und IORT-Bestrahlung auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben der Patient*innen analysiert.

Zudem wurde eine ausführliche deskriptive Statistik mit allgemeinen Parametern wie Alter bei Erstvorstellung oder Geschlecht sowie histologischen Parametern wie Tumor-Subtyp, Organbeteiligung, Resektionsrand und Grading durchgeführt. Weitere perioperative und therapeutisch relevante Parameter umfassten die intraoperative Tumorlokalisation, die Tumorgroße, die Anzahl an Tumorläsionen, den ASA-Score, eine durchgeführte IORT oder adjuvante Chemotherapie sowie die OP-Zeit und die Häufigkeit operativ entfernter Organe. Außerdem wurden diverse Laborparameter wie der CRP-Wert, die glomeruläre Filtrationsrate oder der Hämoglobin-Wert deskriptiv aufgearbeitet.

4 Ergebnisse

4.1 Stichprobe

In die Studie wurden 120 Patient*innen, darunter 49 Männer (40,8%) und 71 Frauen (59,2%) eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter bei Erstvorstellung betrug $59,5 \pm 12,6$ Jahre, wobei die jüngste Person 18 Jahre und die älteste Person 83 Jahre alt war. Das Durchschnittsalter bei Männern betrug $62,4 \pm 13,1$ Jahre und bei Frauen $57,6 \pm 11,9$ Jahre. Das mediane Alter war bei Männern 64 Jahre und bei Frauen 59 Jahre. Abbildung 2 stellt die Altersverteilung nach Geschlecht grafisch als Boxplot dar.

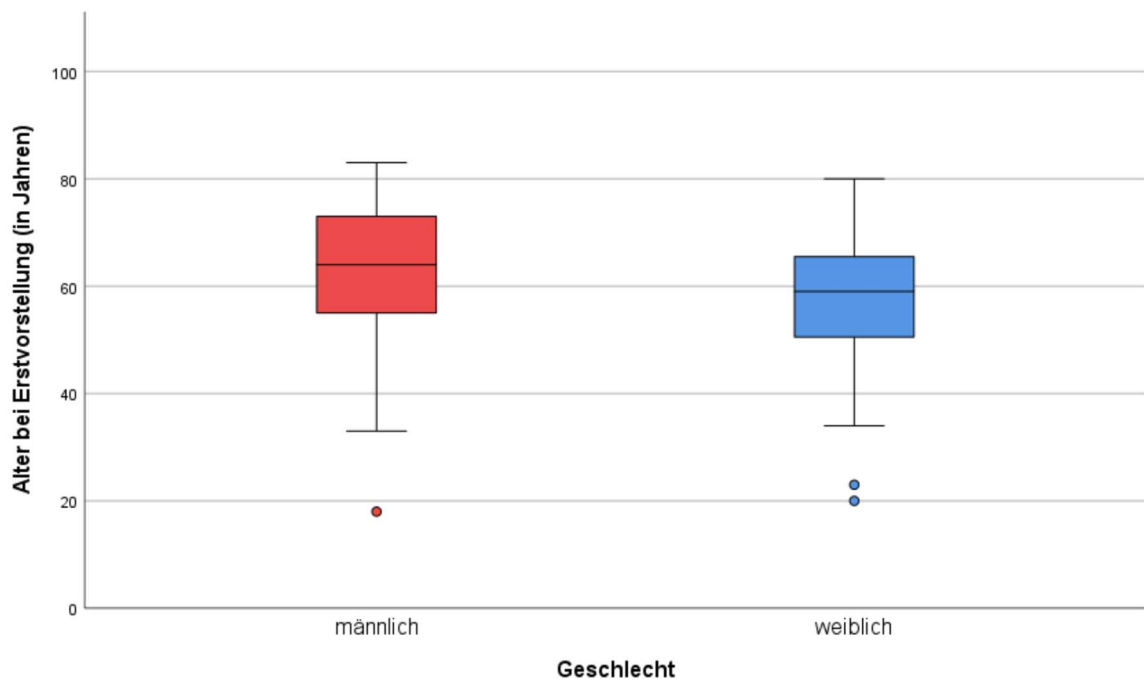


Abbildung 2: Alter bei Erstvorstellung nach Geschlecht

4.2 histologische Parameter

Im histologischen Befund des Operationspräparats nach der initialen Resektion wurde bei $\frac{2}{3}$ der Patient*innen eine Läsion, bei ca. 9% zwei und bei nahezu $\frac{1}{4}$ multiple also mehr als 2 Läsionen festgestellt. Abbildung 3 zeigt dies in einem Kreisdiagramm.

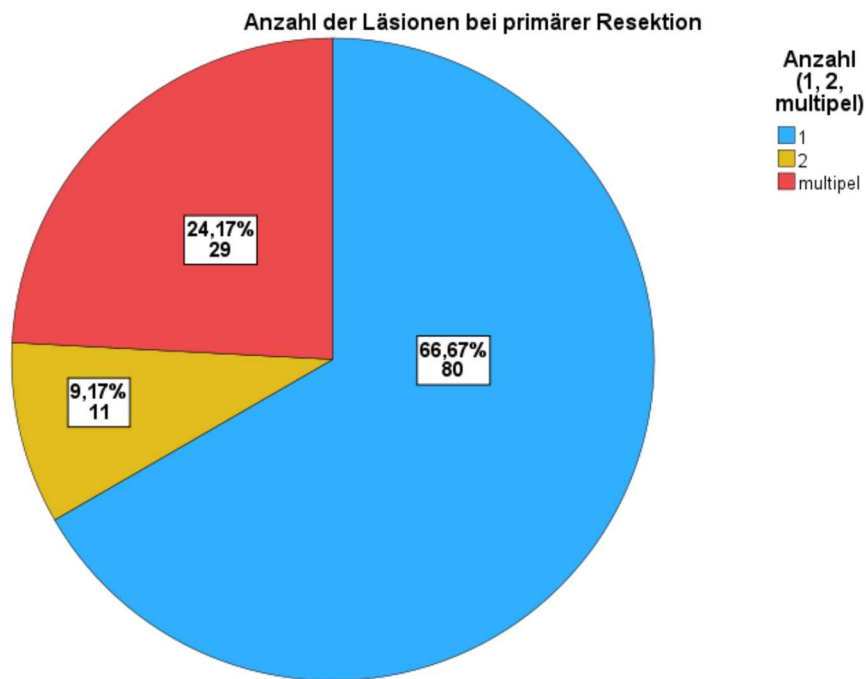


Abbildung 3: histologische Anzahl der Läsionen bei Primärresektion

In der makro- und mikroskopischen Beurteilung des Operationspräparates nach Primärresektion konnten die vom Weichgewebssarkom befallenen und somit mitresezierten Organe erfasst werden. Dabei zeigte sich bei 22,5% der Patient*innen eine Beteiligung der Niere, bei 20% des Colons, bei über 16% eine des Dünndarms sowie bei 2,5% eine Ausbreitung in den Magen. Bei über $\frac{1}{4}$ wurde kein Organ im Operationspräparat gefunden, da hier nur Tumorgewebe entfernt wurde. Über die Hälfte der behandelten Fälle wies ebenso eine Beteiligung anderer hier nicht explizit angeführter Organe auf. Darunter befanden sich vor allem das Pankreas, die Leber und die Milz sowie seltener auch das Zwerchfell oder die Harnblase. Da bei einigen Patient*innen mehrere Organe gleichzeitig bei Primäroperation betroffen waren, ergibt sich wie in Abbildung 4 ersichtlich eine Gesamthäufigkeit von über 100%.

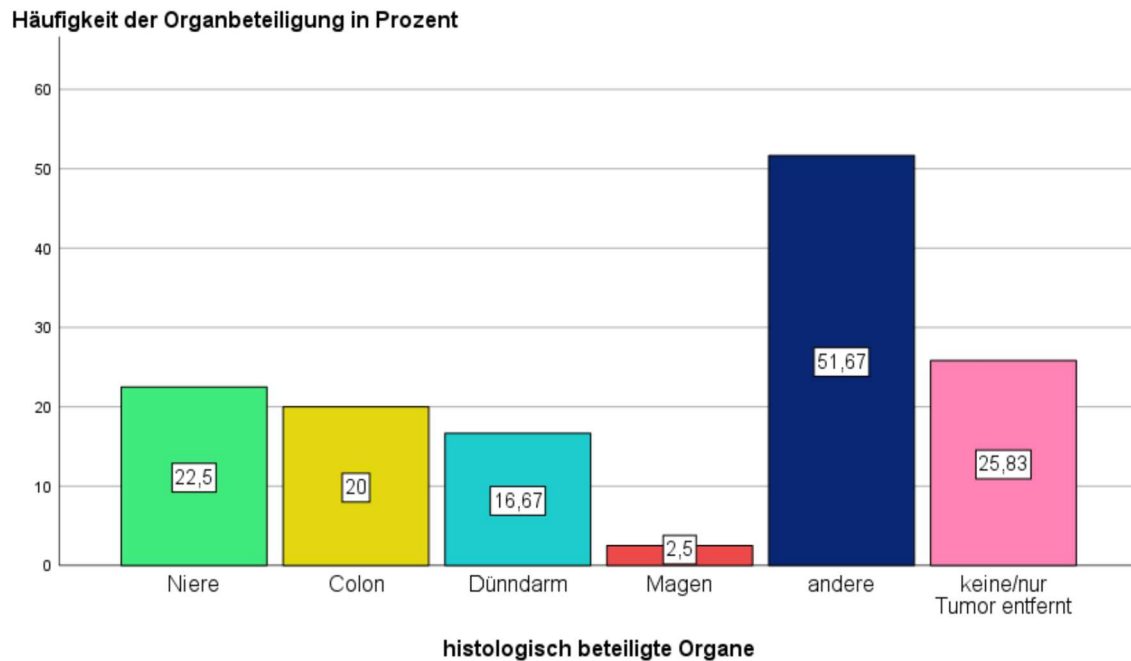


Abbildung 4: Häufigkeit der Organbeteiligung im histologischen Präparat

Unter Berücksichtigung der oben bereits dargelegten Tatsache, dass nicht alle Patient*innen nur eine Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der primären operativen Versorgung aufwiesen und zudem nicht alle Läsionen in der pathologischen Untersuchung auf gleiche Art und Weise beziehungsweise überhaupt vermessen wurden, beinhaltet die folgende Größendarstellung nur die Durchmesser der jeweils größten Tumorerkrankung der 120 Studienteilnehmenden. Die Sarkomerkrankungen waren im Mittel ca. $15,9 \pm 12,4$ cm groß, wobei der Median mit 13,4cm etwas kleiner ausfiel. Der kleinste Tumor besaß 1,6cm im Durchmesser, während der größte 80cm im Durchmesser aufwies. Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Durchmesserwerte.

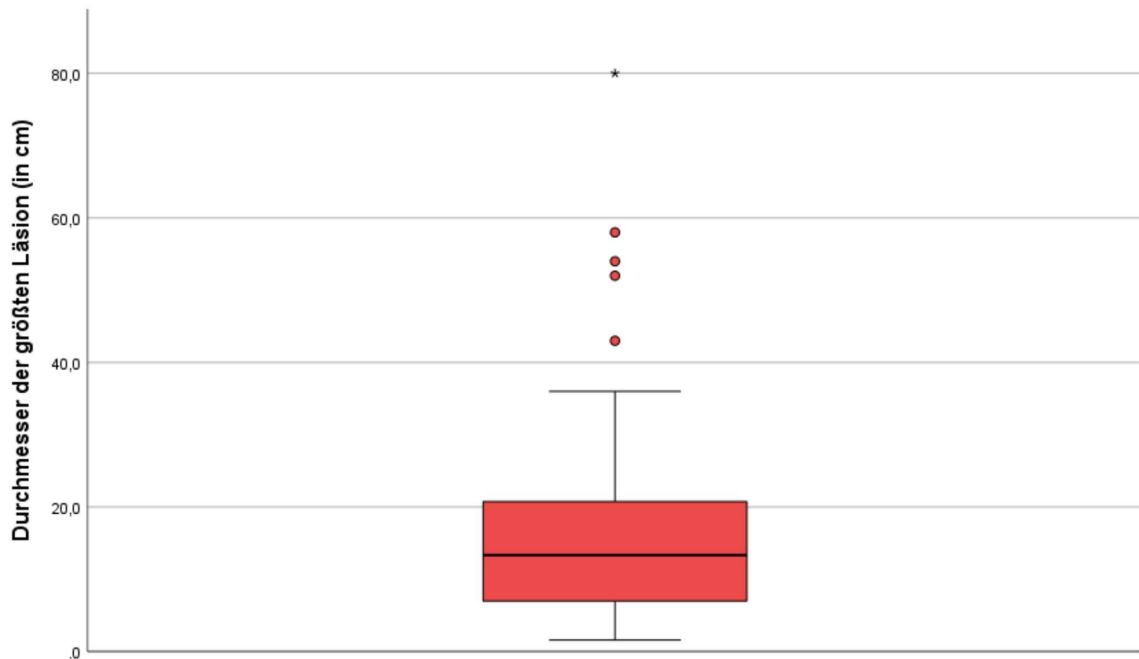


Abbildung 5: Verteilung der größten Läsionsdurchmesser

Die Erfassung des histologischen Subtyps eines Weichgewebssarkoms bei Untersuchung des Resektats hat aufgrund der prognostischen Relevanz einen bedeutenden Stellenwert. Bei den 120 eingeschlossenen Patient*innen waren die häufigsten Tumore folgende: 66 Liposarkome (55%), 19 Leiomyosarkome (15,8%), 4 endomet-rane Stromasarkome (3,3%), 3 undifferenzierte pleomorphe Sarkome (2,5%) und 3 solitär fibröse Tumore (2,5%). Andere Entitäten umfassten beispielweise ein Rhab-domyosarkom, Spindelzellsarkom, Synovialsarkom sowie einige weitere wie in Ab-bildung 6 ersichtlich.

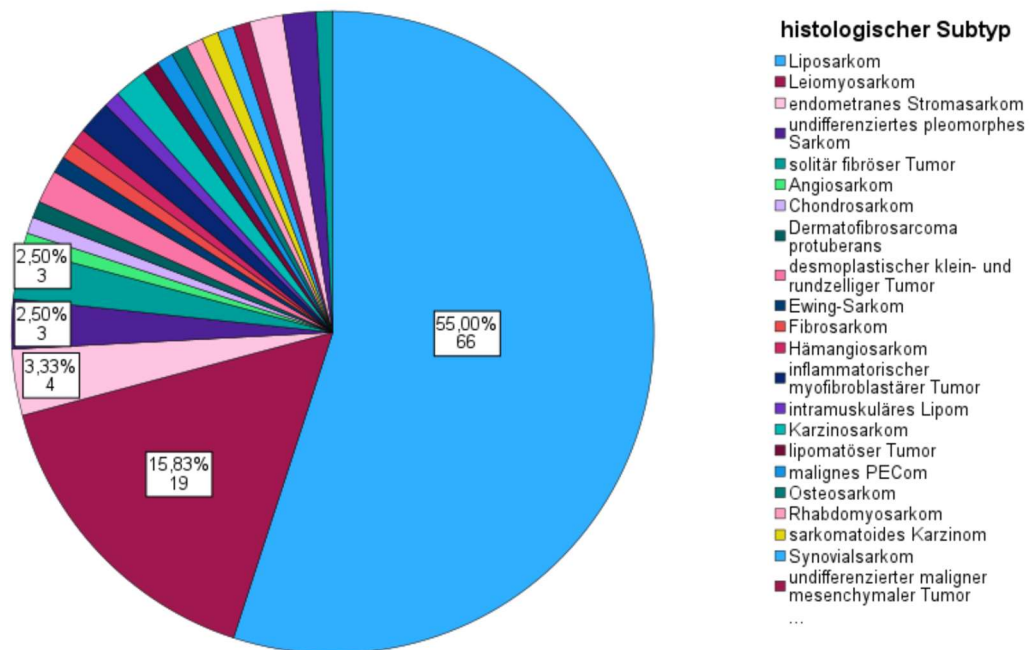


Abbildung 6: Verteilung der histologischen Subtypen

Ebenso von prognostischer Bedeutung ist das Grading von Weichgewebssarkomen. Es bestimmt das Therapie- und Nachsorgeschema wie bereits erläutert. 24 Patient*innen (20%) wiesen in der histologischen Begutachtung des Operationspräparates ein G1-Grading auf, 16 (13,3%) zeigten ein G2-Grading. Das G3-Grading war mit 48 Patient*innen (40%) am häufigsten. Bei 32 Präparaten (26,7%) konnte kein Grading durchgeführt werden beziehungsweise wurde dieses nicht in der Dokumentation festgehalten. Abbildung 7 stellt diese Verteilung graphisch dar.

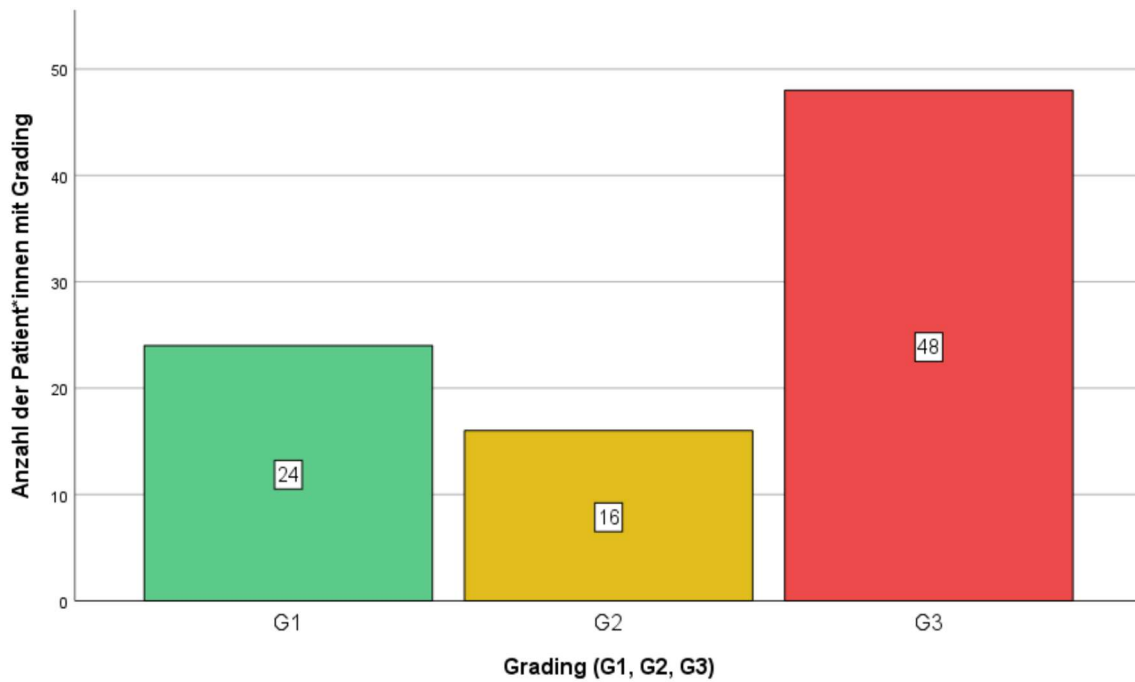


Abbildung 7: Verteilung des Gratings des Primärresektats

Wenn das Grading geschlechtergetrennt betrachtet wird, zeigen sich Unterschiede in der Häufigkeit bei G1- und G2-Grading. Gesamt war für 40 Männer (81,6% aller Männer) und 48 Frauen (67,6% aller Frauen) eine Graduierung des Operationspräparates dokumentiert worden. So zeigten 9 Männer (22,5% der Männer mit vorhandenem Grading) ein G1-Grading und 7 Männer (17,5%) ein G2-Grading, während analog dazu 15 Frauen (31,3% der Frauen mit vorhandenem Grading) G1- respektive 9 Frauen (18,8%) G2-Graduierungen aufwiesen. Sowohl die Männergruppe als auch die Frauengruppe hatten je 24 Patient*innen mit G3-Grading. Dies entspricht 60% der Männer beziehungsweise 50% der Frauen mit Grading. Graphisch aufgearbeitet sind die beschriebenen Zusammenhänge in Abbildung 8.

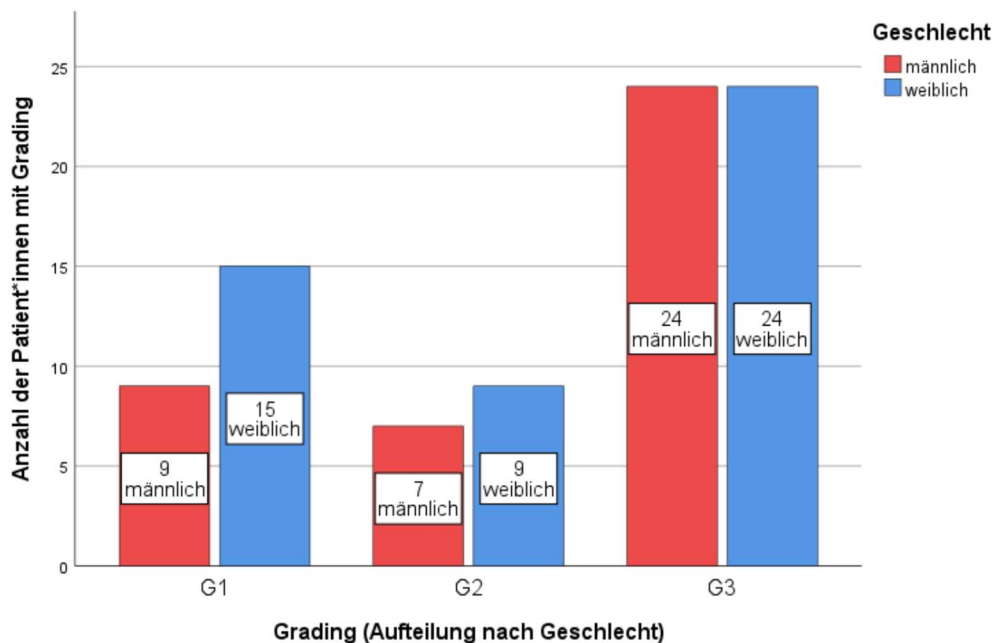


Abbildung 8: Grading aufgeteilt nach Geschlecht

Neben dem histologischen Subtyp und dem Grading eines Weichgewebssarkoms wurde in der Aufarbeitung des Operationspräparates ebenfalls der Resektionsrand bewertet. Hierbei wird beurteilt, ob der Tumor makroskopisch oder mikroskopisch an den Schnittrand des Resektats reicht. Diese Einschätzung dient der Erfassung von residualem Tumorgewebe und hilft nachfolgend bei der Festlegung einer adäquaten Therapie des eventuell vorhandenen residualen Tumoranteils im Abdomen der Patient*innen. Von den 120 Patient*innen wurde bei 102 (85%) eine R-Klassifikation im pathologischen Bericht auch dokumentiert. Bei den 18 (15%) weiteren fehlte diese Einteilung. 29 Patient*innen (24,2%) wurden als R0, also ohne mikroskopische Zeichen eines Residualtumors eingestuft. Der Großteil der Patient*innen allerdings wies mit einer Klassifikation von R1 mikroskopisch nachweisbare Tumorreste am Resektionsrand auf. Dies umfasste 70 Fälle (58,3% aller Teilnehmenden). Eine Person (0,8%) wurde als R2 gekennzeichnet, sprich hier lagen bereits makroskopisch erkennbare Tumoranteile vor. Zwei Patient*innen (1,7%) konnten im Hinblick auf das Vorliegen von verbliebenem Tumorgewebe nicht beurteilt werden und erhielten somit das Kürzel RX. Das Kreisdiagramm in Abbildung 9 stellt dies graphisch dar.

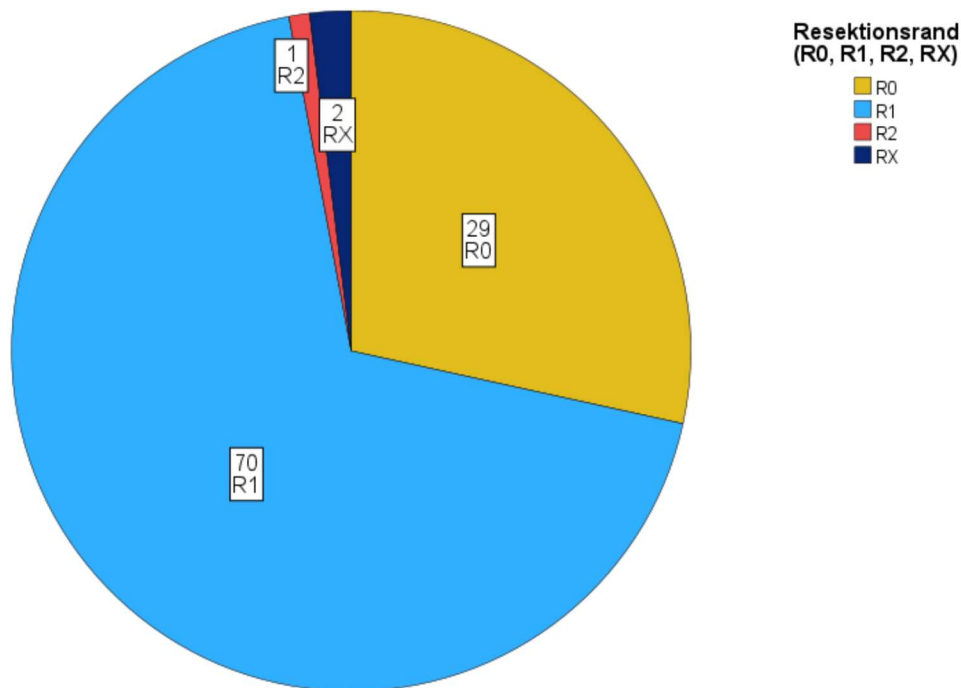


Abbildung 9: Verteilung der R-Klassifikation

4.3 peri-, intraoperative und therapeutische Parameter

Im Rahmen der initialen Operation wurde bei einem Teil der Patient*innen eine intraoperative Bestrahlung (IORT) durchgeführt. Im Folgenden sind die erhobenen Daten bezüglich einer Bestrahlung bei Erst-OP graphisch dargestellt. Abbildung 10 zeigt, dass 74 (61,7%) Patient*innen keine IORT erhalten haben, während 46 (38,3%) mit einer IORT therapiert wurden. 34 (73,9% aller mit IORT-Bestrahlung) Patient*innen zeigten im Operationspräparat der initialen Operation, in welcher auch die IORT durchgeführt wurde, eine R1-Resektionsituation. Nach Geschlecht aufgeteilt ergibt dies 28 Männer (57,1% der Männer) und 46 (64,8% der Frauen) ohne IORT und 21 Männer (42,9%) und 25 Frauen (35,2%) mit erfolgter IORT bei Erst-Operation. Abbildung 11 veranschaulicht dies in einem gruppierten Balkendiagramm.

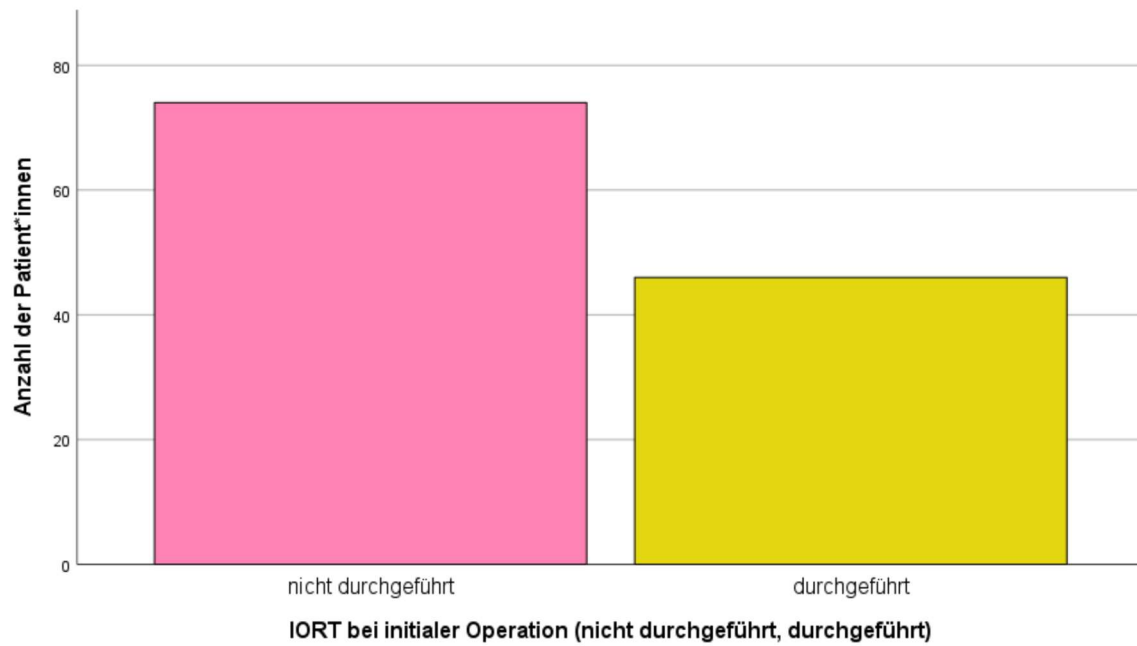


Abbildung 10: IORT im Rahmen der Initial-OP

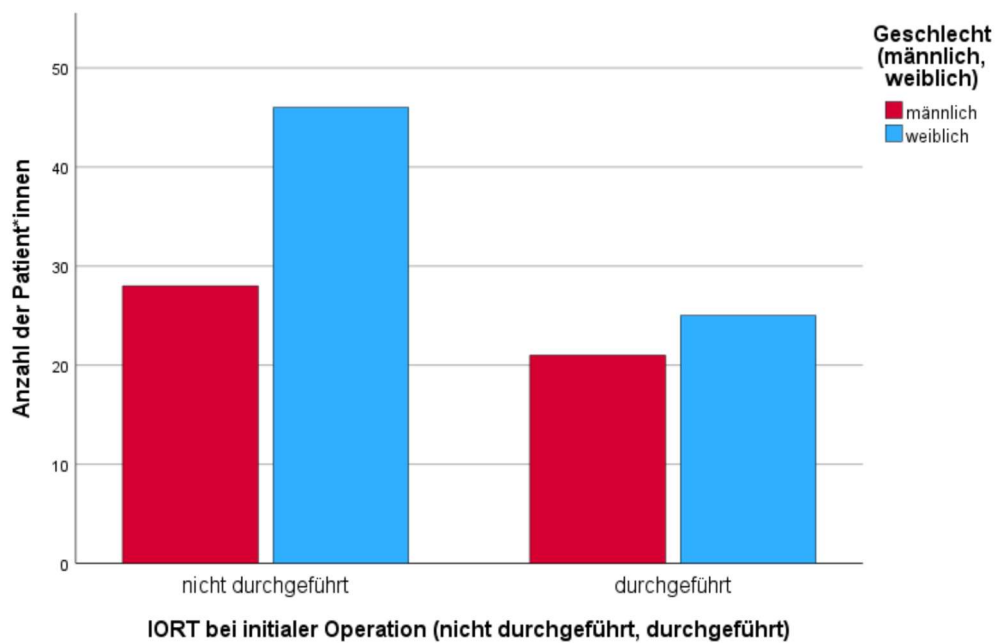


Abbildung 11: IORT bei Initial-OP nach Geschlecht

Von den 46 Patient*innen mit initialer intraoperativer Bestrahlung wurde bei 35 (76,1%) die angewandte Dosis auch im openMEDOCS dokumentiert. 11 Gray wurden in 16 Fällen (45,7% aller bekannten IORT-Dosen) und damit am häufigsten appliziert. 20 Gray wurden 7-mal (20%) und 15 Gray 4-mal (11,4%) angewandt. Alle anderen Strahlendosen waren seltener. Die Verteilung der Dosiswerte ist im Histogramm in Abbildung 12 sichtbar.

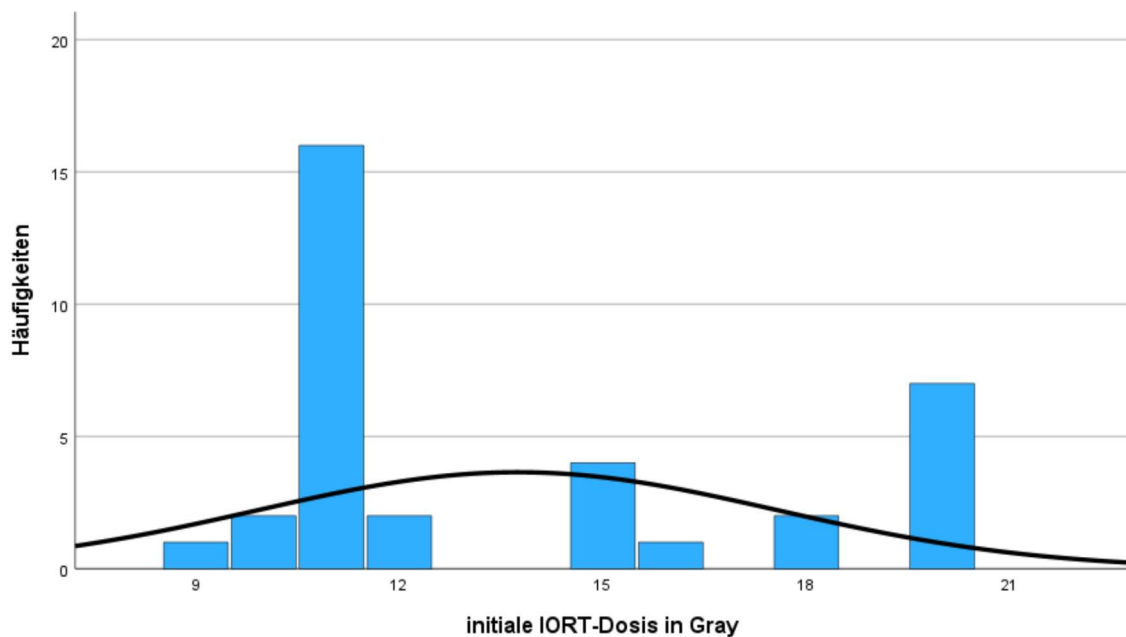


Abbildung 12: Verteilung der Dosiswerte der IORT

Einige der primär operierten Patient*innen erhielten nach der Operation eine adjuvante perkutane Bestrahlung. Diese ist meist in tägliche Bestrahlungseinheiten fraktioniert und erzielt somit eine vorab ausgewählte Gesamtdosis im Bestrahlungsfeld. 23 der 120 Teilnehmenden (19,2%) wurden mit einer solchen Therapie behandelt. Am häufigsten kamen hierbei 46 Gray (7-mal, 30,4% aller Bestrahlungen), 50 Gray (4-mal, 17,4%) und 50,4 Gray (3-mal, 13%) Gesamtdosis zum Einsatz. In Abbildung 13 ist die Verteilung dieser Dosiswerte in einem Histogramm veranschaulicht.

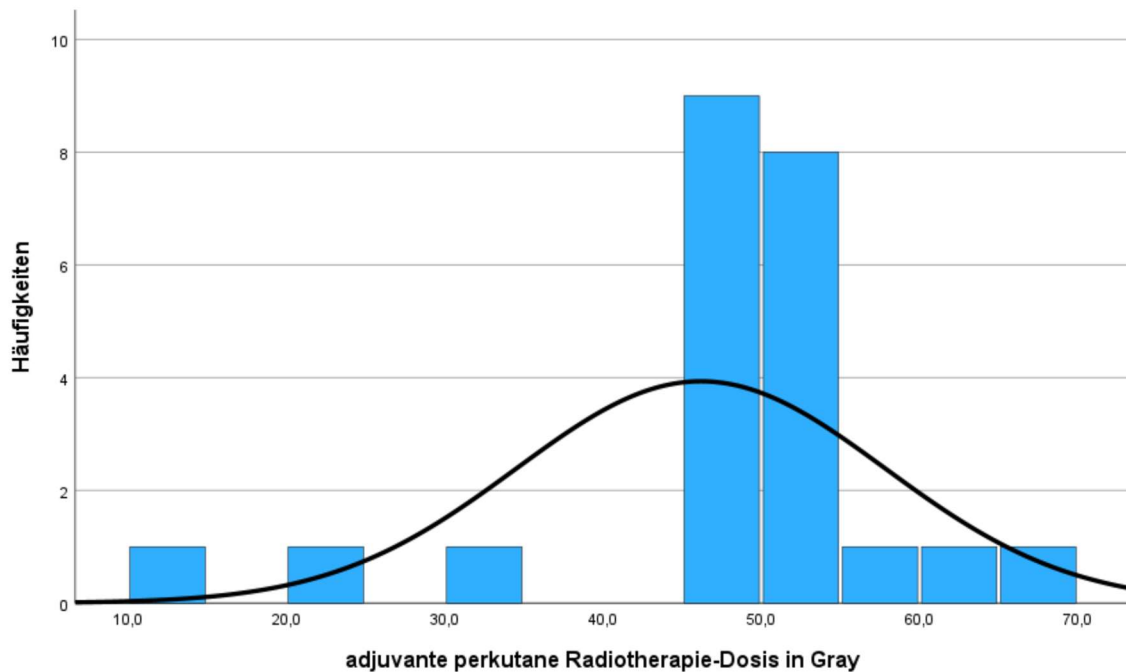


Abbildung 13: Dosiswerte-Verteilung der adjuvanten Strahlentherapie

In der perioperativen anästhesiologischen Betreuung der Patient*innen wurde der sogenannte ASA-Score ermittelt. Dabei handelt es sich um eine Klassifikation, welche eine Risikoeinschätzung für die bevorstehende Operation darstellt. 114 Patient*innen (95%) erhielten im Rahmen ihrer operativen Versorgung einen solchen Score. 12 davon (10,5% aller Patient*innen mit Score) erhielten einen Score von 1, 50 (43,9%) wurden als 2, 40 (35,1%) als 3 und 10 (8,8%) als 4 eingestuft. Je eine Person (je 0,9%) wurde als 2E respektive 4E klassifiziert, wobei das E für „emergency“ also einen Notfalleingriff steht. Das Kreisdiagramm der Abbildung 14 zeigt die prozentualen Häufigkeiten dieses Scores.

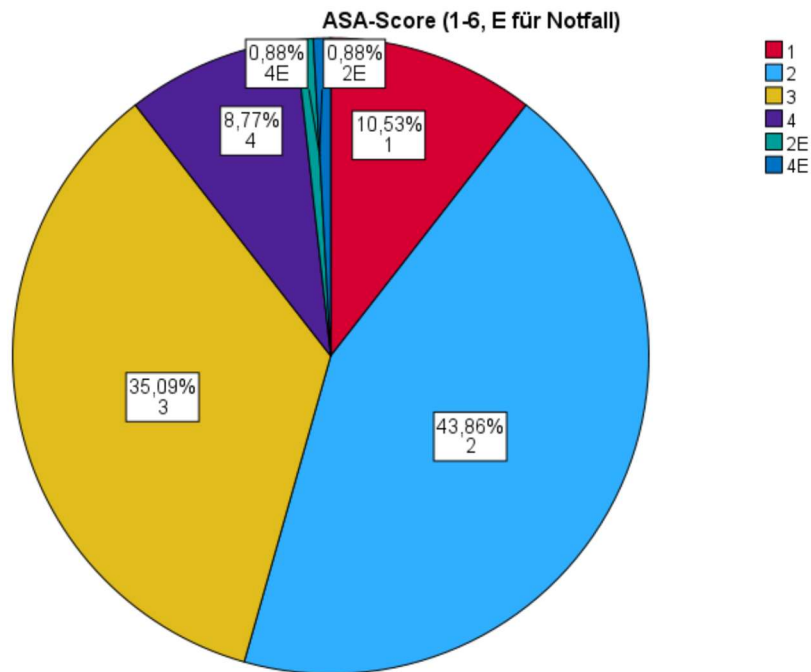


Abbildung 14: Häufigkeiten des ASA-Scores

Als weitere Therapiemethode wurde ein Teil der Patient*innen nach der Erst-OP einer Chemotherapie zugeführt. Von 120 Proband*innen erhielten 11 (9,2%) eine adjuvante systemische Chemotherapie. Ebenso wurden 5 Patient*innen (4,2%) mit einer neoadjuvanten also präoperativen Chemotherapie behandelt. 1 Person (0,8%) wurde sowohl mit neoadjuvanter als auch adjuvanter Chemotherapie therapiert. In Abbildung 15 ist die Verteilung von erhaltener zu nicht erhaltener adjuvanter Chemotherapie ersichtlich.

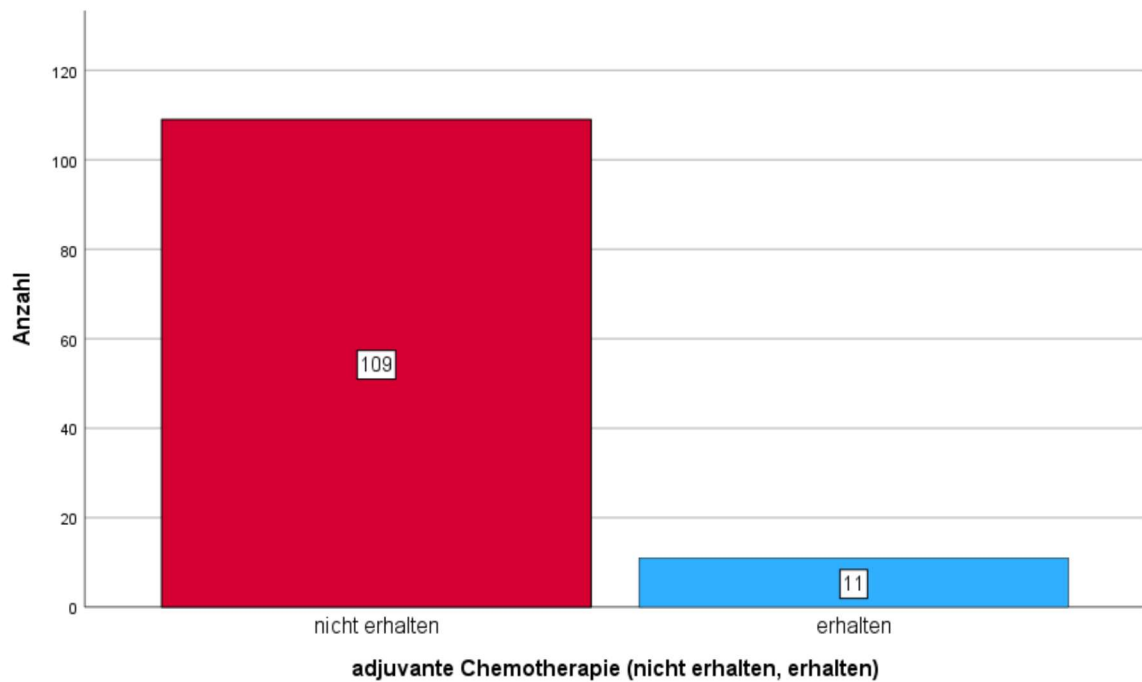


Abbildung 15: Verteilung der adjuvanten Chemotherapie nach Primärresektion

Intraoperativ wurden die Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors erfasst und im Operationsbericht dokumentiert. Diese Lokalisationsangaben wurden anschließend analysiert und zu vorab festgelegten Gruppen zugewiesen. Folgende Lokalisationen wurden beobachtet: Nierenhilus/rechter oberer Quadrant, Psoasareal/retroperitoneal, Douglasraum/untere Quadranten, Gefäße, große Expansion über mindestens das halbe Abdomen und andere nicht in diese Gruppen fallende Tumorlokalisationen. Das Kreisdiagramm in Abbildung 16 stellt die Häufigkeiten der einzelnen Lokalisationen dar.

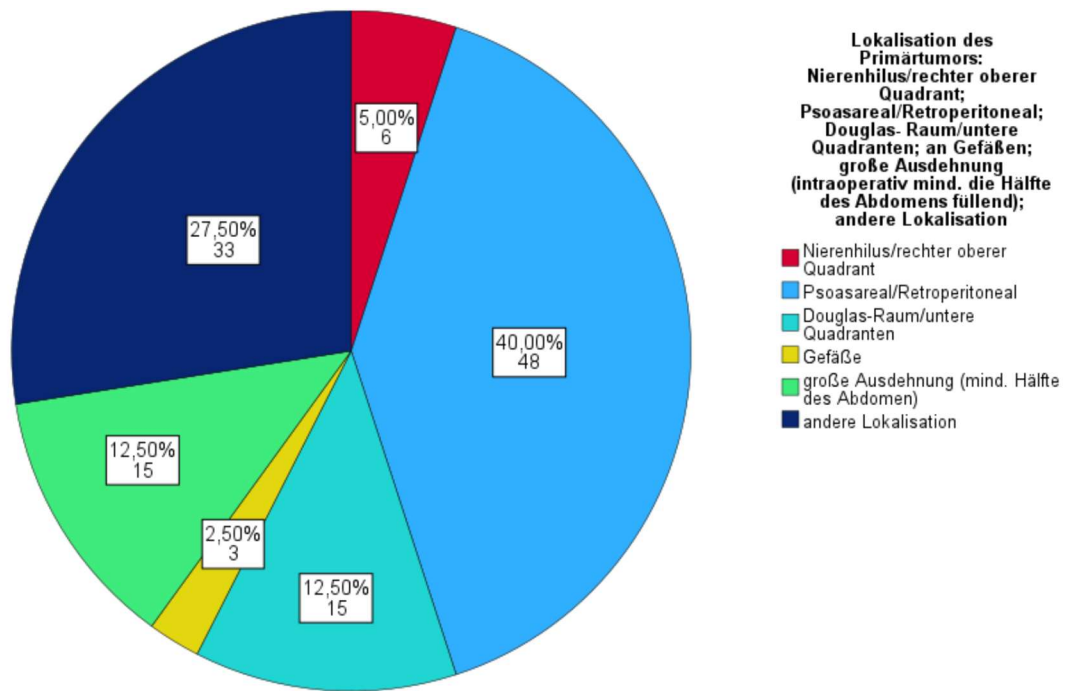


Abbildung 16: Häufigkeiten der Primärtumorlokalisationen

Die retroperitoneale beziehungsweise psoasnahe Lage ist mit 48 Patient*innen (40% aller Patient*innen) die häufigste. 33 Personen (27,5%) wiesen andere Lokalisationen auf, welche nicht den vorab definierten Gruppen zuordenbar war. Dies umfasste Tumore, welche von spezifischen Organen ausgingen oder dessen Ursprung intraoperativ nicht nachvollziehbar war. 15 Patient*innen (12,5%) wurden anhand ihres Tumors der Gruppe des Douglasraums bzw. der unteren Quadranten zugeordnet. Weitere 15 Personen (12,5%) wiesen intraoperativ große Expansionen auf, so dass mindestens die Hälfte des Abdomens von diesen Tumoren überragt wurde. Die Primärtumore von 6 Patient*innen (5%) waren im Bereich des Nierenhilus oder des oberen rechten Quadranten lokalisiert. Bei 3 Patient*innen (2,5%) wurden von Gefäßen ausgehende Tumoren dokumentiert. Hierbei handelte es sich ausschließlich um Leiomyosarkome der Vena cava inferior wie in der Kreuztabelle in Abbildung 17 ersichtlich. Des Weiteren sieht man in dieser Tabelle alle erfassten Tumorentitäten und ihre dazugehörigen intraoperativ erhobenen Lokalisationen.

Anzahl

	Nierenhilus/rechter oberer Quadrant	Retroperitoneal/ Psoasareal	Douglasraum/ untere Quadranten	Gefäße	große Ausdehnung	andere	Gesamt
Histologischer Subtyp							
Angiomyolipom	0	1	0	0	0	0	1
Angiosarkom	0	0	0	0	0	1	1
Chondrosarkom	0	0	0	0	1	0	1
Dermatofibrosarcoma protuberans	0	0	0	0	0	1	1
desmoplastischer klein- und rundzelliger Tumor	0	0	0	0	0	2	2
endometrales Stromasarkom	0	0	1	0	0	3	4
Ewing-Sarkom	0	0	0	0	0	1	1
Fibrosarkom	0	0	0	0	1	0	1
Hämangiosarkom	0	0	0	0	0	1	1
inflammatorischer myofibroblastärer Tumor	0	0	0	0	0	2	2
intramuskuläres Lipom	0	1	0	0	0	0	1
Karzinom	0	0	1	0	0	1	2
Leiomyosarkom	1	5	5	3	0	5	19
lipomatöser Tumor	0	0	0	0	0	1	1
Liposarkom	4	37	5	0	12	8	66
malignes PECom	0	1	0	0	0	0	1
Osteosarkom	0	0	0	0	0	1	1
Rhabdomyosarkom	0	0	0	0	0	1	1
sarkomatoides Karzinom	1	0	0	0	0	0	1
solitär fibröser Tumor	0	2	1	0	0	0	3
Synovialsarkom	0	0	1	0	0	0	1
undifferenzierter maligner mesenchymaler Tumor	0	0	0	0	0	1	1
undifferenziertes pleomorphes Sarkom	0	0	1	0	0	2	3
undifferenziertes Sarkom NOS	0	1	0	0	1	0	2
undifferenziertes Spindelzellsarkom	0	0	0	0	0	2	2
Gesamt	6	48	15	3	15	33	120

Abbildung 17: Kreuztabelle der Entitäten und dessen Lokalisationen

Ebenso dem Operationsbericht der Erst-OP entnommen wurde die Operationszeit von Hautschnitt bis Hautnaht. Diese betrug zwischen 8 Minuten bei dem kürzesten und 8 Stunden 47 Minuten bei dem längsten Eingriff. Im Median wurde 3h 28min 30s $\pm$ 1h 41min 4s operiert. Die Verteilung der Zeitwerte für die Operationsdauer sind in Abbildung 18 anhand eines Boxplots veranschaulicht. Das Histogramm in Abbildung 19 soll die Verteilung im Vergleich zu einer Normalverteilungskurve zeigen.

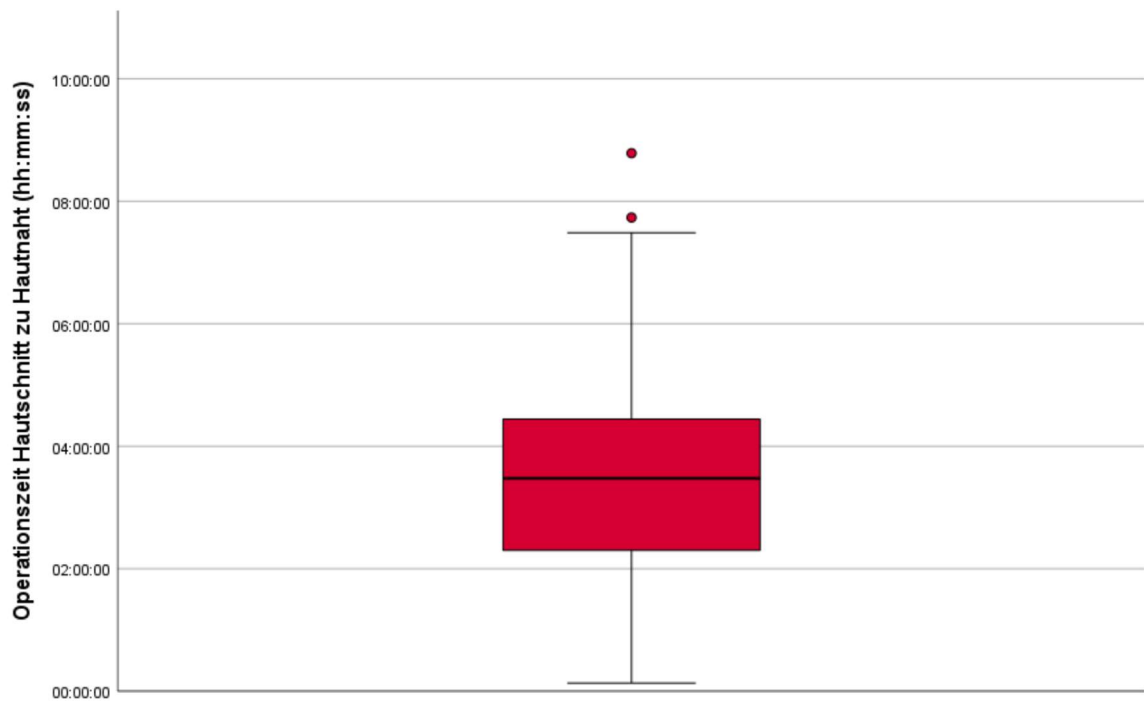


Abbildung 18: Werteverteilung der Operationszeit der Initial-OP

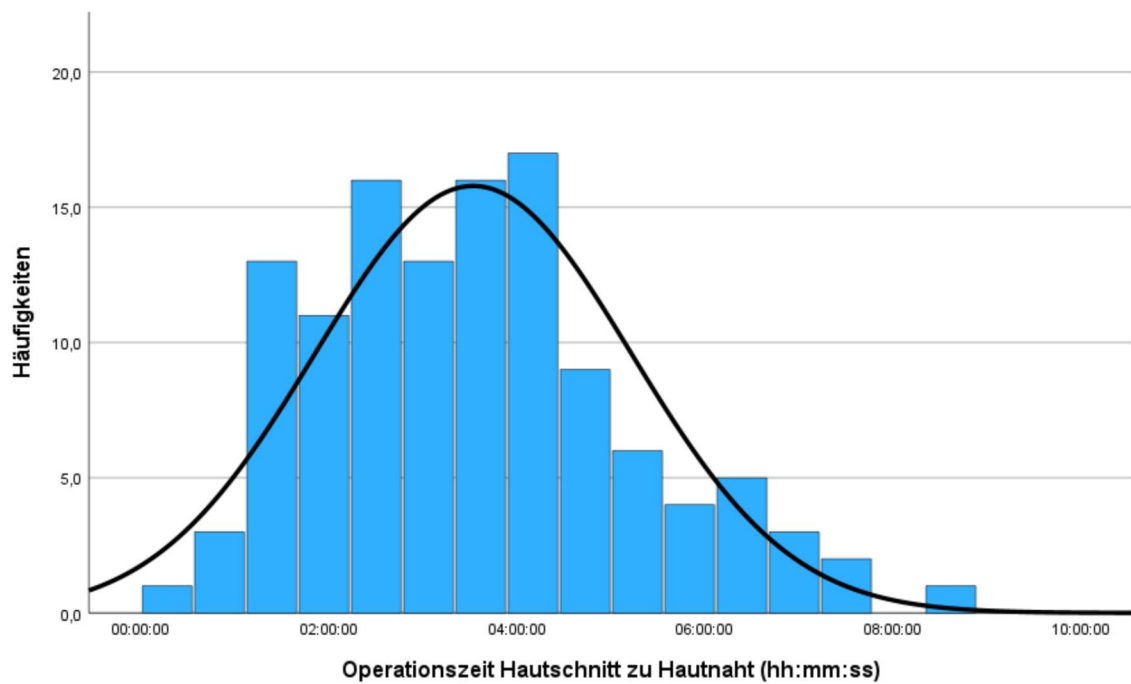


Abbildung 19: Verteilung der Operationszeit im Histogramm

Im Rahmen der Erstoperation wurde ebenfalls im Operationsbericht erfasst, welche Organe aus der makroskopischen Sicht der operierenden Person mitreseziert wurden. Hierbei sind bei 43% der Patient*innen andere als die kategorisierten Organe teils oder komplett entfernt worden. Dazu zählen vor allem das Pankreas, die Gallenblase, die Appendix, die Nebenniere und weitere seltener betroffene Organe. Bei 27,5% wurde aus intraoperativer Sicht kein Organ entfernt, sondern lediglich Tumorgewebe. 20% der Patient*innen wurden Teile des Colons entnommen, 15,8% Teile des Dünndarms. Anteile von Milz und Zwerchfell wurden bei 11,7% respektive 10,8% der Personen reseziert. Des Weiteren erhielten 10% eine zumindest teilweise Leberresektion und an 2,5% des Patient*innenguts mussten Entfernungen von Harnblasengewebe durchgeführt werden. Aufgrund der Möglichkeit von Multiorganresektionen im Rahmen der Primär-OP ergibt sich ein Gesamtprozentsatz von über 100%, wie in Abbildung 20 ersichtlich.

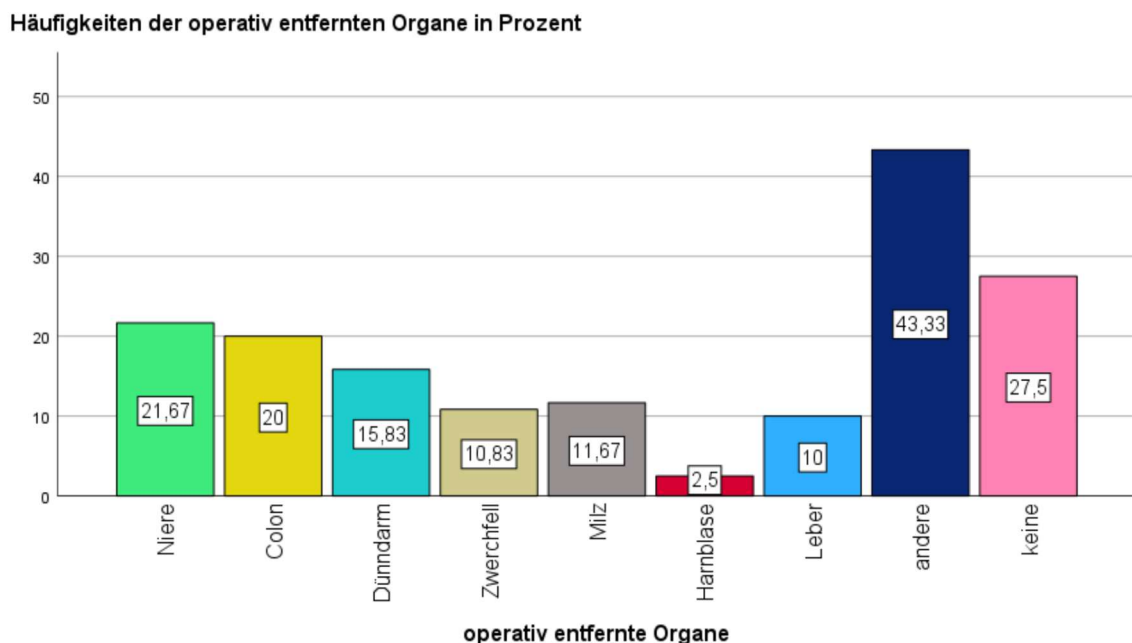


Abbildung 20: Darstellung der operativ entfernten Organe

4.4 Überlebensdaten

4.4.1 Gesamtüberleben

Von den 120 Patient*innen ist bei 94 (78,3%) eindeutig dokumentiert, ob und wann diese gestorben sind. Im Fall der restlichen 26 Patient*innen wurde kein Versterben bzw. kein Todesdatum im openMEDOCS erfasst. Folglich ist in Abbildung 21 eine Kaplan-Meier-Kurve, auch als Überlebenskurve bekannt, zu sehen, welche lediglich diese 94 Patient*innen berücksichtigt. Das mediane Gesamtüberleben dieser Gruppe betrug $51 \pm 9,7$ Monate. Definiert wurde dieses als Zeitraum zwischen dem Erstoperationsdatum und dem Todesdatum.

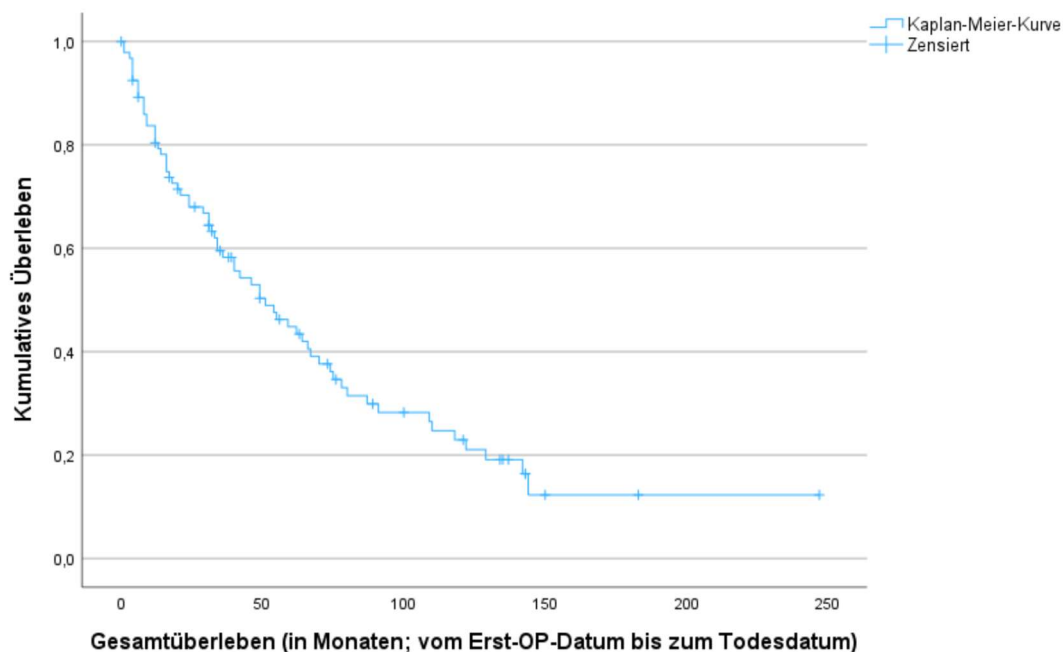


Abbildung 21: Überlebenskurve Gesamtüberleben

Inkludiert man die 26 Patient*innen, dessen Tode nicht dokumentiert wurden, indem man annimmt, dass diese Personen zumindest bis zu ihrer letzten dokumentierten Kontrolluntersuchung gelebt haben, erhält man die Kaplan-Meier-Kurve aus Abbildung 22. Der Median der Überlebenszeit betrug nun $54 \pm 9,5$ Monate mit einer minimalen Überlebenszeit von 0 Monaten und einem maximalen Gesamtüberleben von 247 Monaten.

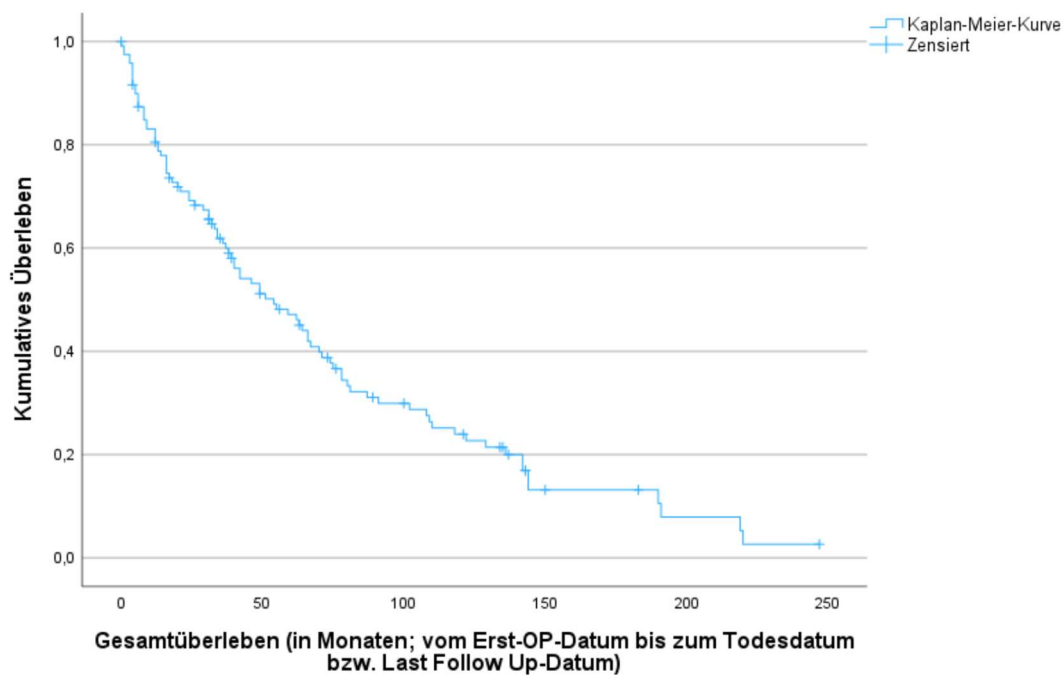


Abbildung 22: Gesamtüberleben unter Einschluss der Patient*innen ohne dokumentierten Tod

Unter Berücksichtigung des Faktors Geschlecht als möglichen Grund für Unterschiede im Gesamtüberleben der Patient*innen ergibt sich die nachfolgende Kaplan-Meier-Kurve aus Abbildung 23. Das mediane Überleben beträgt für Männer $36 \pm 4,2$ Monate und für Frauen $71 \pm 10,3$ Monate. Unterzieht man diese beiden Gruppen einem Log-Rank-Test, um potenzielle Unterschiede zwischen dem Gesamtüberleben männlicher und weiblicher Patient*innen zu überprüfen, erhält man einen p-Wert von 0,05. Dies bedeutet, dass es sich um einen Grenzfall handelt und eine eindeutige statistische Signifikanz und damit ein Unterschied nicht eindeutig belegt, dennoch aber möglich ist.

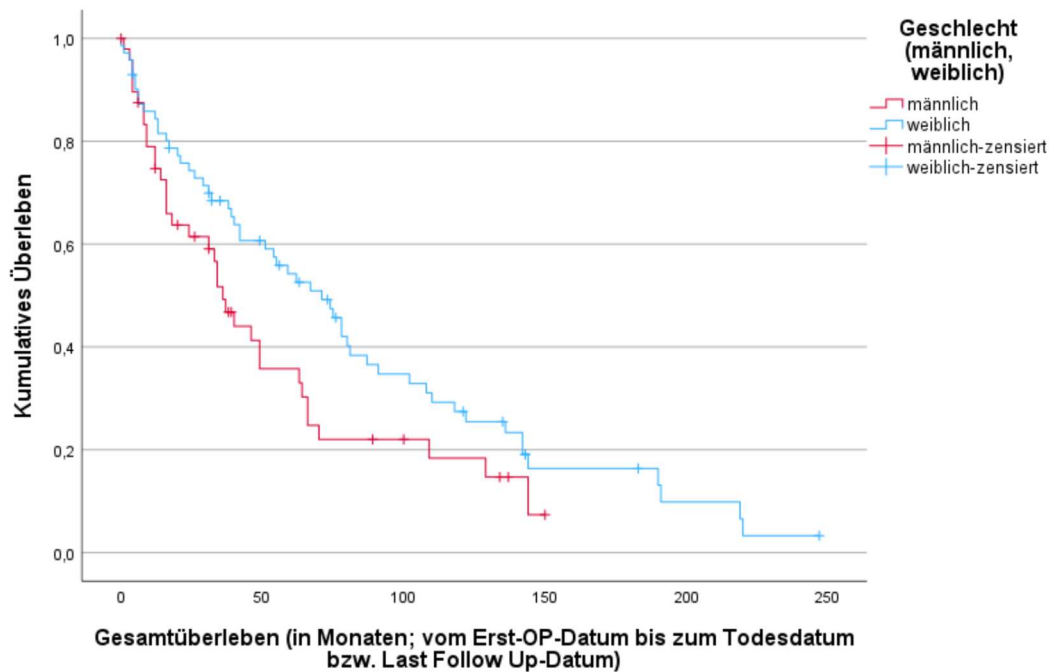


Abbildung 23: Gesamtüberleben nach Geschlecht

15 Patient*innen (12,5% aller Patient*innen) wiesen im Rahmen der Erstvorstellung bereits eine metastasierte Tumorerkrankung auf. Bei dieser Gruppe zeigte sich in der Überlebensfunktion ein deutlich steilerer Abfall der Kaplan-Meier-Kurve im Vergleich zu den 105 Patient*innen (87,5%) ohne Metastasierung bei Erstvorstellung. Der Log-Rank-Test verifiziert mit einem p-Wert von $<0,001$ diesen Unterschied als statistisch signifikant. Im Median überlebte die Gruppe mit Metastasierung $16 \pm 6,33$ Monate, die Patient*innen ohne metastasierten Tumor hingegen $63 \pm 8,70$ Monate. In Abbildung 24 ist der Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit sichtbar.

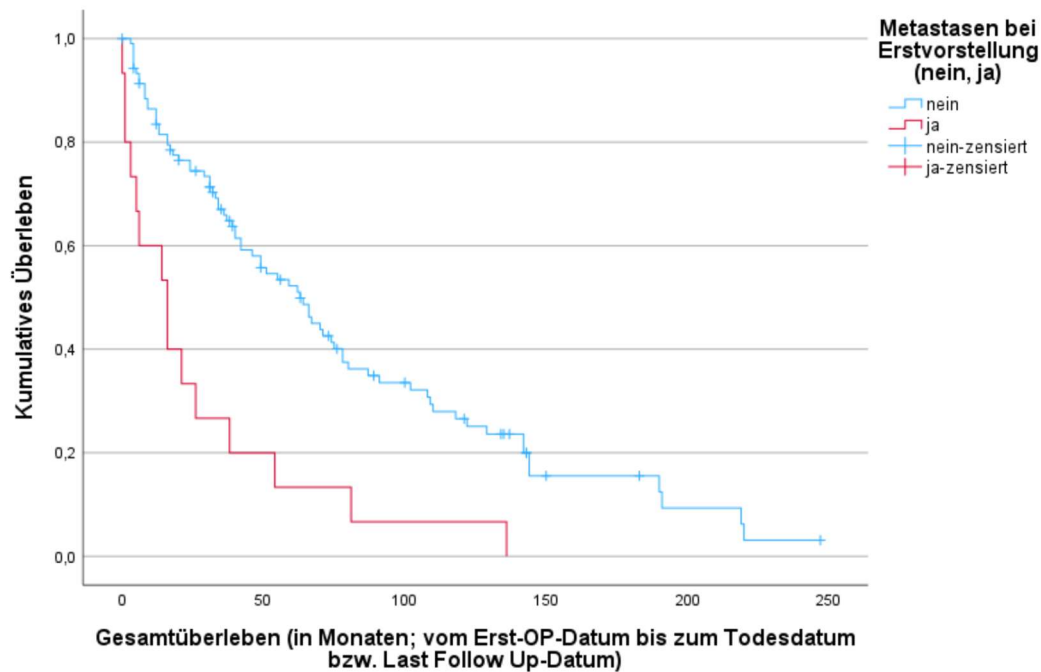


Abbildung 24: Gesamtüberleben bei primärer Metastasierung

Ein Unterschied im Gesamtüberleben je nach Anzahl der Läsionen im histologischen Operationspräparat zeigte sich nicht. Der Log-Rank-Test ergab einen p-Wert von 0,335 und somit keine statistische Signifikanz. Im Median überlebten Patient*innen mit einer Läsion $59 \pm 10,7$ Monate, mit zwei Läsionen $34 \pm 29,6$ Monate und mit multiplen Läsionen $42 \pm 18,9$ Monate. Die Abbildung 25 veranschaulicht diese Daten in einer Kaplan-Meier-Kurve.

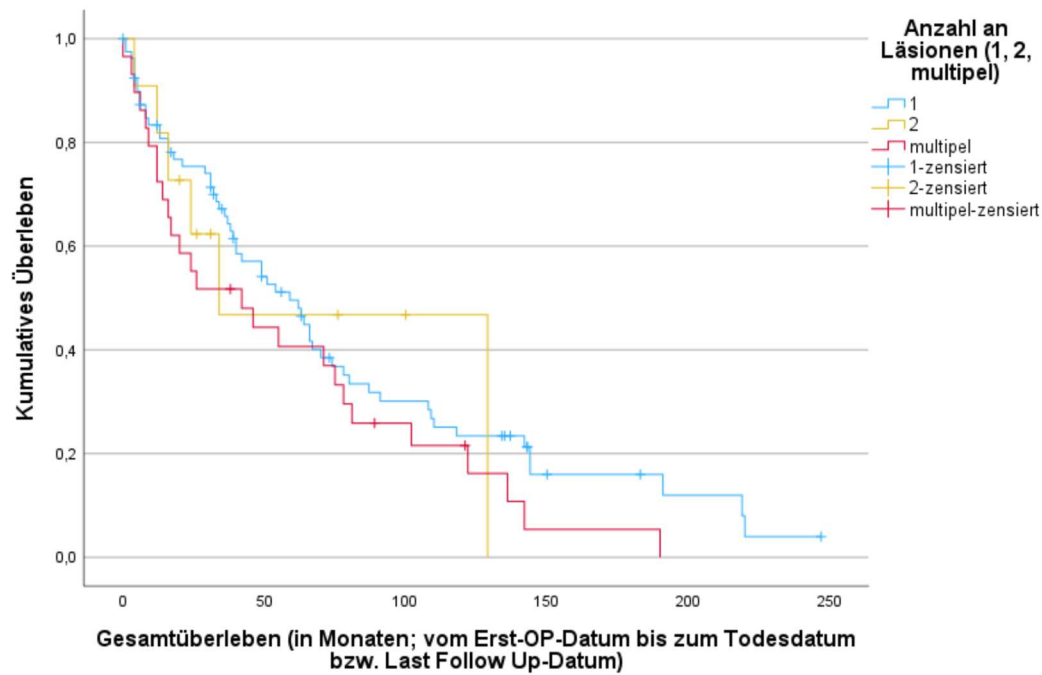


Abbildung 25: Gesamtüberleben nach Anzahl der Tumorerläsionen

Bei Einteilung der maximalen Tumordurchmesser aller 120 Patient*innen in 4 Gruppen nach der TNM-Klassifikation für Weichgewebssarkome und unter nachfolgender Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs mit dem Gesamtüberleben, ergaben sich die Kurven in Abbildung 26. Ein p-Wert von 0,22 wies auf keinerlei signifikante Unterschiede im Überleben dieser Gruppen hin. Im Median überlebten Patient*innen mit Tumoren $\leq 5\text{cm}$ $80 \pm 35,97$ Monate, bei Tumoren mit $>5\text{cm}$ bis $\leq 10\text{cm}$ $46 \pm 20,53$ Monate, mit Tumoren $>10\text{cm}$ bis $\leq 15\text{cm}$ $54 \pm 17,36$ Monate und Patient*innen mit Tumoren $>15\text{cm}$ $49 \pm 9,54$ Monate.

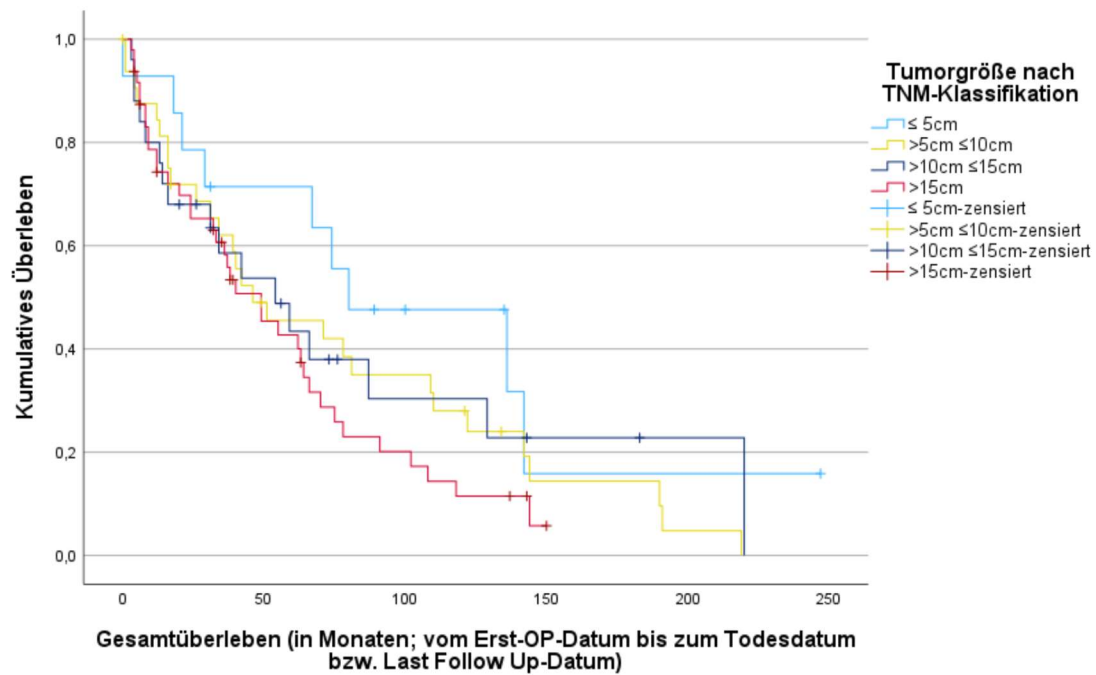


Abbildung 26: Gesamtüberleben nach Tumorgroße

Ebenso wurde der Zusammenhang zwischen Grading im Operationspräparat und dem Gesamtüberleben der Patient*innen untersucht. Es besteht mit einem p-Wert von 0,02 ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Gruppen G1 bzw. G2 und G3. Im Median überlebten die Patient*innen mit G1- und G2-Grading $108 \pm 32,6$ Monate respektive $109 \pm 30,7$ Monate. Personen mit einem Tumor, welcher als G3 eingestuft wurde, überlebten hingegen $34 \pm 10,7$ Monate. Die dazugehörige Überlebensfunktion ist in Abbildung 27 dargestellt.

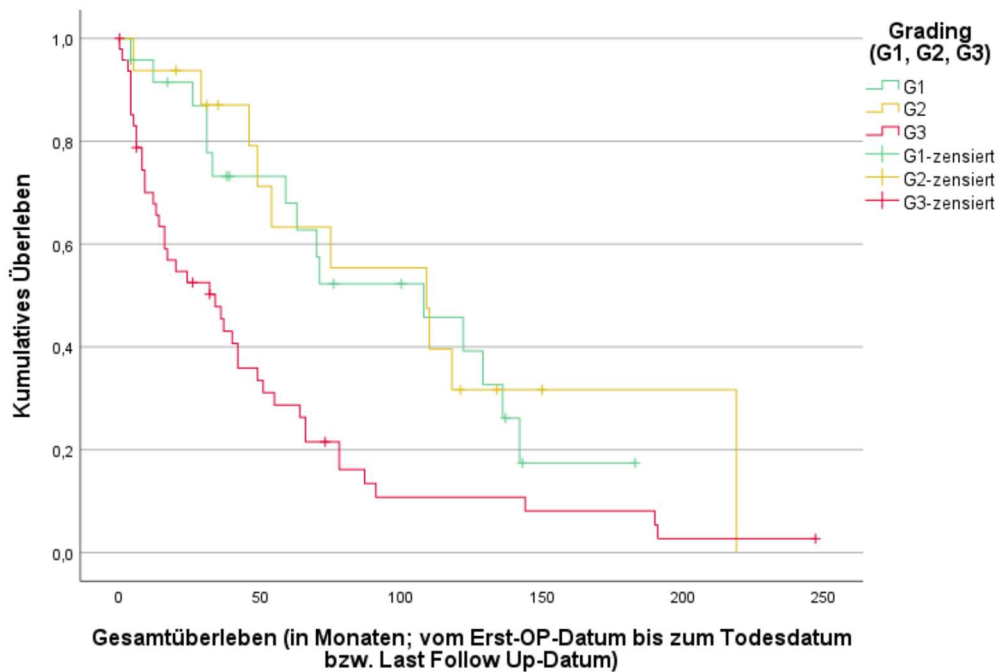


Abbildung 27: Gesamtüberleben nach Grading

Betrachtet man das Gesamtüberleben in Korrelation zum am Operationspräparat festgestellten Resektionsrand, waren keinerlei signifikanten Unterschiede im Überleben ($p = 0,26$) feststellbar. Dabei liegt das Gesamtüberleben bei Patient*innen mit R0-Resektion im Median bei $66 \pm 13,9$ Monaten, während die Gruppe mit R1- und R2-resezierten Patient*innen im Median $46 \pm 8,9$ Monate überlebten. Aufgrund der geringen Fallzahl mit R2-Resektion (1 Person) wurde diese Patient*in zur Gruppe der R1-Resektionen hinzugefügt. Die 2 Patient*innen mit RX-Resektion (Resektionsrand nicht bestimmbar) wurden aufgrund der Ungewissheit über den tatsächlichen Resektionsrand in der Analyse nicht berücksichtigt. Abbildung 28 veranschaulicht die Überlebensfunktionen beider Gruppen.

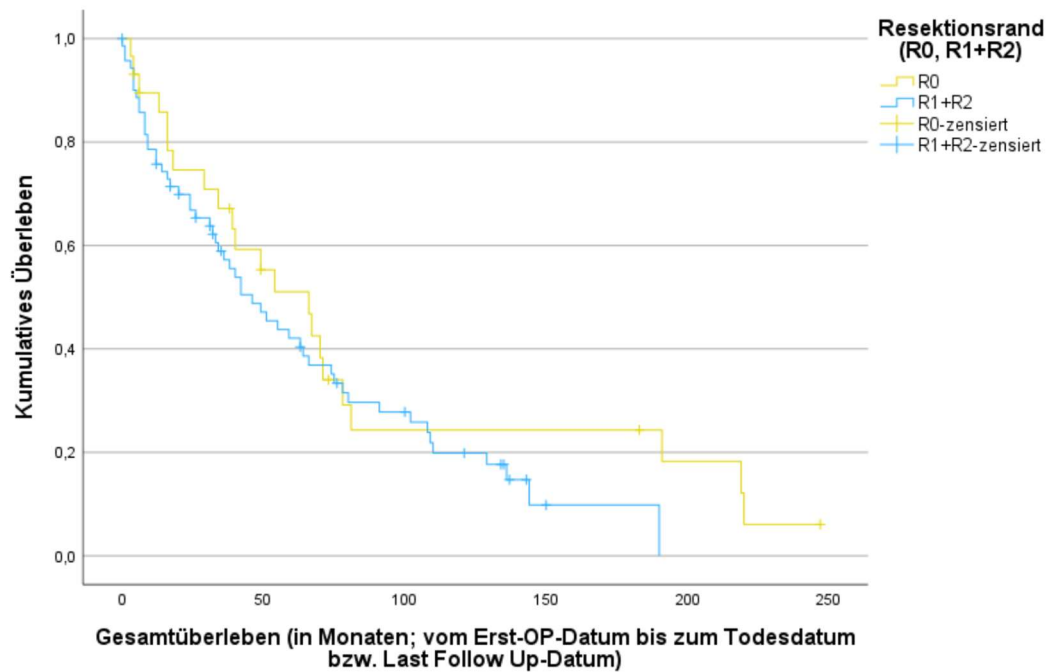


Abbildung 28: Gesamtüberleben nach Resektionsrand

Das Gesamtüberleben der Patient*innen infolge von intraoperativer Bestrahlung im Rahmen der initialen Operation wurde ebenfalls überprüft. Dieses betrug für die 46 Patient*innen, welche mit dieser Methode therapiert wurden, im Median $49 \pm 11,8$ Monate. Die 74 Personen, welche hingegen keine IORT erhalten haben, lebten im Median $66 \pm 15,9$ Monate. Der durchgeführte Log-Rank-Test zeigte bei einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ einen p-Wert von 0,047. Somit ist statistisch eine geringe Signifikanz für den Unterschied im Gesamtüberleben zwischen diesen beiden Gruppen gegeben. Abbildung 29 stellt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dar.

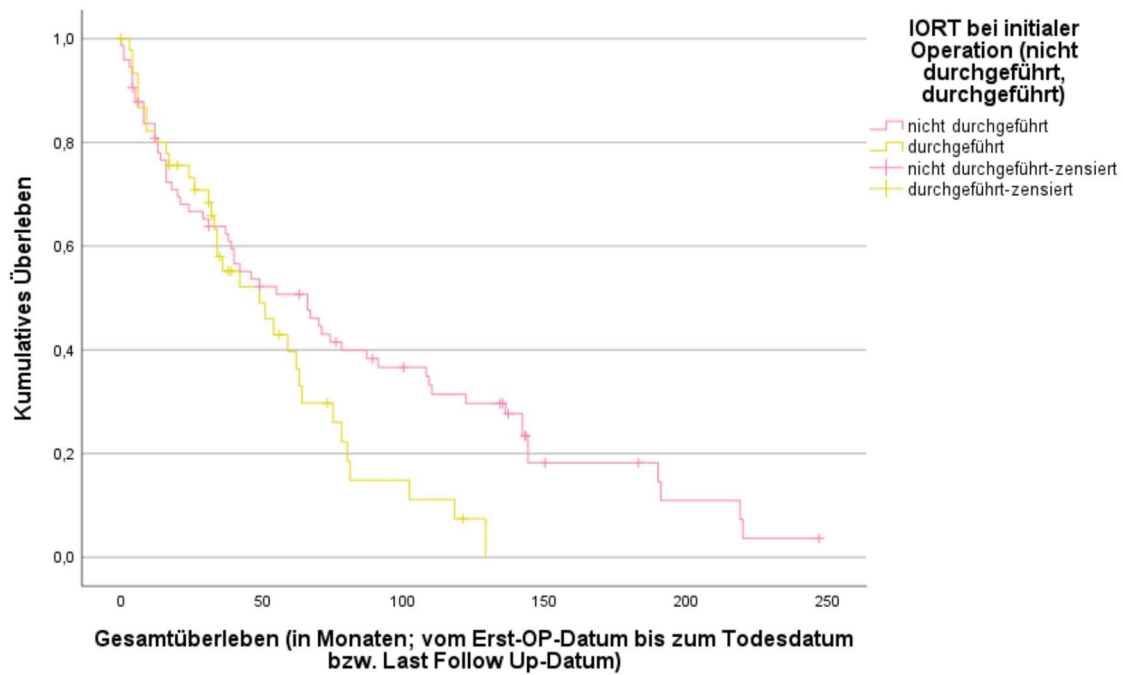


Abbildung 29: Gesamtüberleben nach initialer IORT

4.4.2 progressionsfreies Überleben

Von den 120 Patient*innen erlitten 79 (65,8%) im Krankheitsverlauf zumindest eine Progression. Eine Progression des Tumorgeschehens wurde hierbei als Umstand definiert, welcher entweder ein Lokalrezidiv, neu aufgetretene Metastasen oder einen progredienten Residualtumor beschreibt. Das progressionsfreie Überleben ist folglich der Zeitraum zwischen dem ersten Operationsdatum und dem Datum der Diagnose einer Progression. Bei Patient*innen, die keine Progression aufwiesen und somit zensiert wurden, ist das progressionsfreie Überleben gleich dem Gesamtüberleben, wurde also ebenfalls bis zum Tod der jeweiligen Person gerechnet. Im Median betrug das progressionsfreie Überleben aller Patient*innen $25 \pm 7,1$ Monate. Die kürzeste Zeit ohne Progression war 0 Monate, die längste 220 Monate. Abbildung 30 zeigt die dazugehörige Überlebensfunktion als Kaplan-Meier-Kurve.

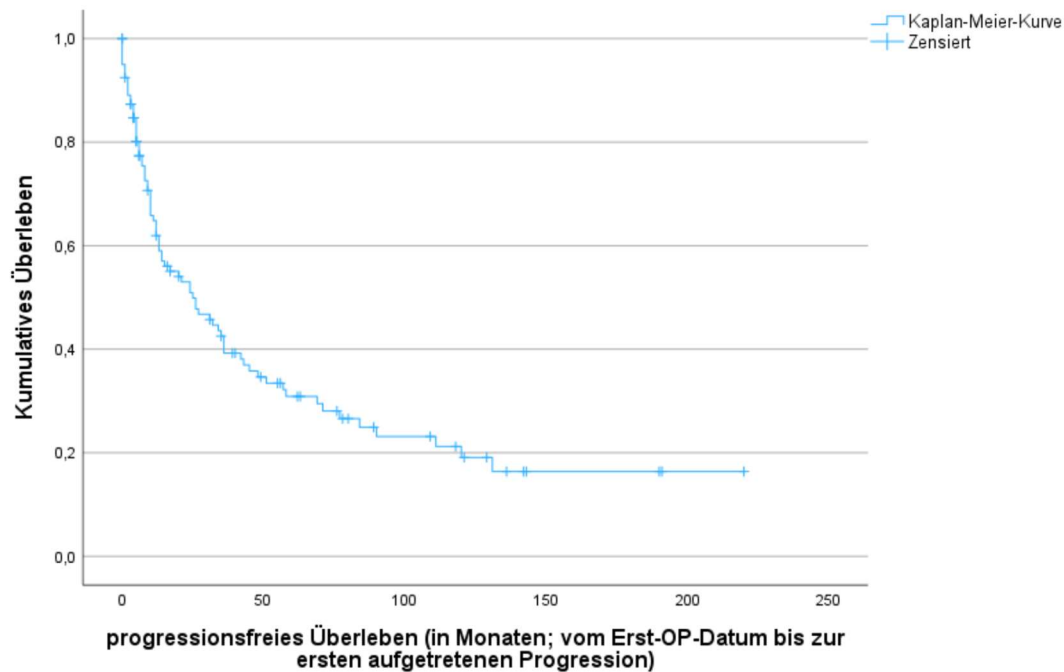


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben unterschied sich nicht signifikant zwischen den männlichen und weiblichen Patient*innen. Im Median überlebten die männlichen Patienten $26 \pm 5,6$ Monate ohne Progression, während die weiblichen Patientinnen ein progressionsfreies Überleben von $25 \pm 8,8$ Monaten aufwiesen. Der p-Wert des Log-Rank-Tests beträgt 0,17 und überschreitet somit das statistische Signifikanzniveau von 5%. In Abbildung 31 ist das progressionsfreie Überleben der beiden Geschlechter graphisch dargestellt.

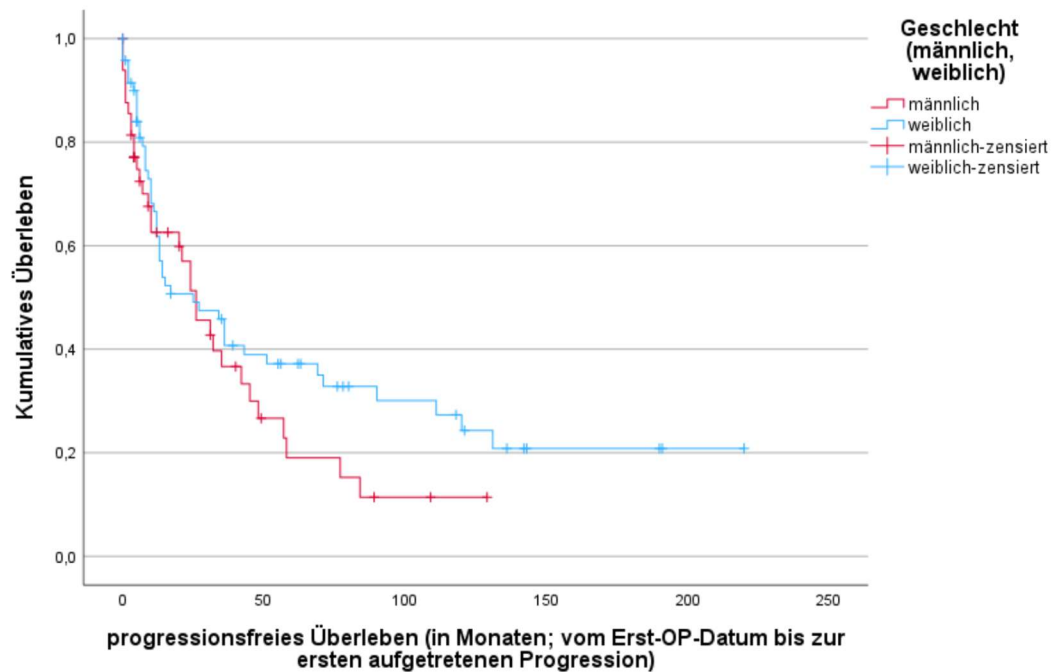


Abbildung 31: progressionsfreies Überleben nach Geschlecht

Analog zum Gesamtüberleben bei primärer Metastasierung ist die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 32 beim progressionsfreien Überleben für Patient*innen mit metastasiertem Tumor ebenfalls steiler abfallend als die Kurve der Gruppe ohne Metastasierung bei Erstvorstellung. Im Log-Rank-Test deutet ein p-Wert von 0,091 allerdings nicht auf eine eindeutige Signifikanz hin und somit lässt sich ein Unterschied im Überleben bis zur ersten Progression nicht beweisen. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt demnach bei primärer Metastasierung $9 \pm 1,97$ Monate, ohne vorliegende Metastasen $27 \pm 6,3$ Monate.

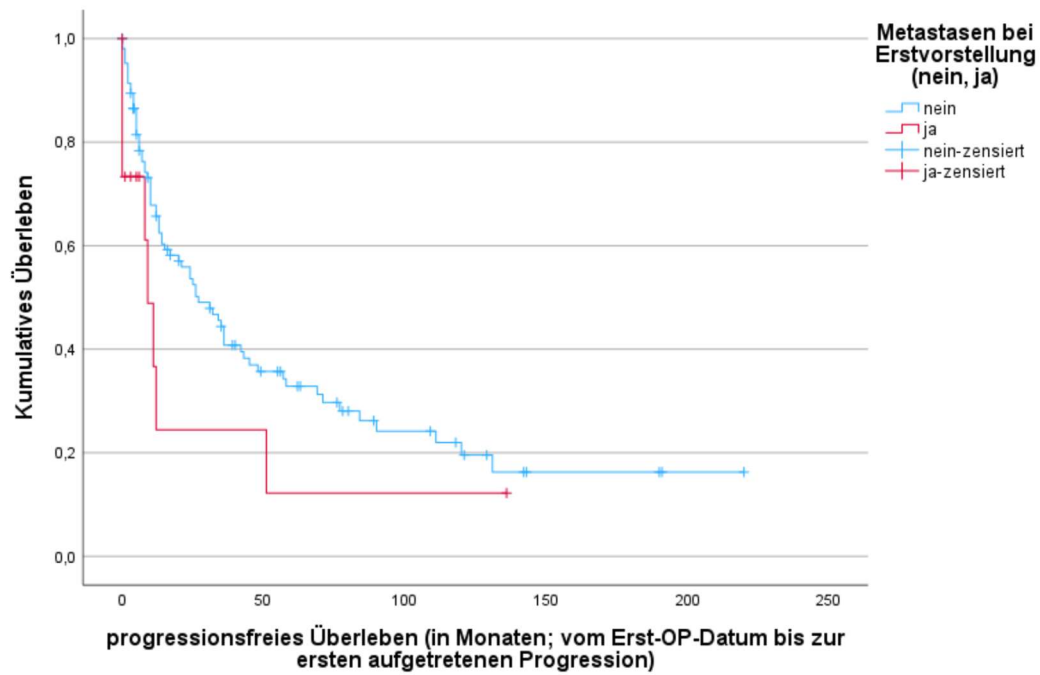


Abbildung 32: progressionsfreies Überleben bei primärer Metastasierung

Das progressionsfreie Überleben unter Berücksichtigung des Faktors der Anzahl der Läsionen zeigte keine signifikanten Unterschiede. Laut Log-Rank-Test ergibt sich ein p-Wert von 0,96 und somit keine statistische Signifikanz, welche einen Überlebensvorteil untermauern würde. Im Median betrug das progressionsfreie Überleben der Patient*innen mit einer Läsion $26 \pm 5,4$ Monate, mit zwei Läsionen $32 \pm 15,6$ Monate und der Personen mit mehr als zwei Läsionen 15 ± 17 Monate. Abbildung 33 dient der graphischen Darstellung der 3 Kaplan-Meier-Kurven.

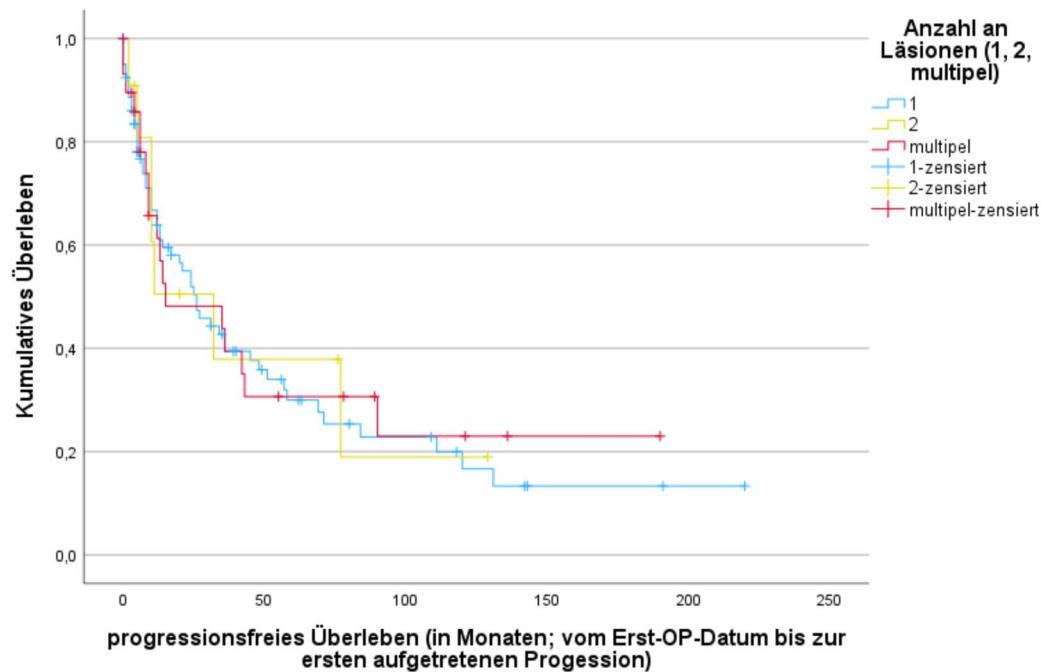


Abbildung 33: progressionsfreies Überleben nach Anzahl der Tumorkläsionen

Die Abbildung 34 veranschaulicht die 4 Überlebensfunktionen des progressionsfreien Überlebens nach Tumorgöße, welche nach der TNM-Klassifikation für Weichgewebssarkome eingeteilt wurde. Mit einem p-Wert von 0,495 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen den Gruppen. Das mediane progressionsfreie Überleben für Patient*innen mit Tumoren $\leq 5\text{cm}$ betrug $27 \pm 38,75$ Monate, bei Tumoren mit $>5\text{cm}$ bis $\leq 10\text{ cm}$ $14 \pm 12,39$ Monate, bei Tumoren $>10\text{cm}$ bis $\leq 15\text{cm}$ $36 \pm 7,91$ Monate und für Patient*innen mit Tumoren $>15\text{cm}$ $24 \pm 6,46$ Monate.

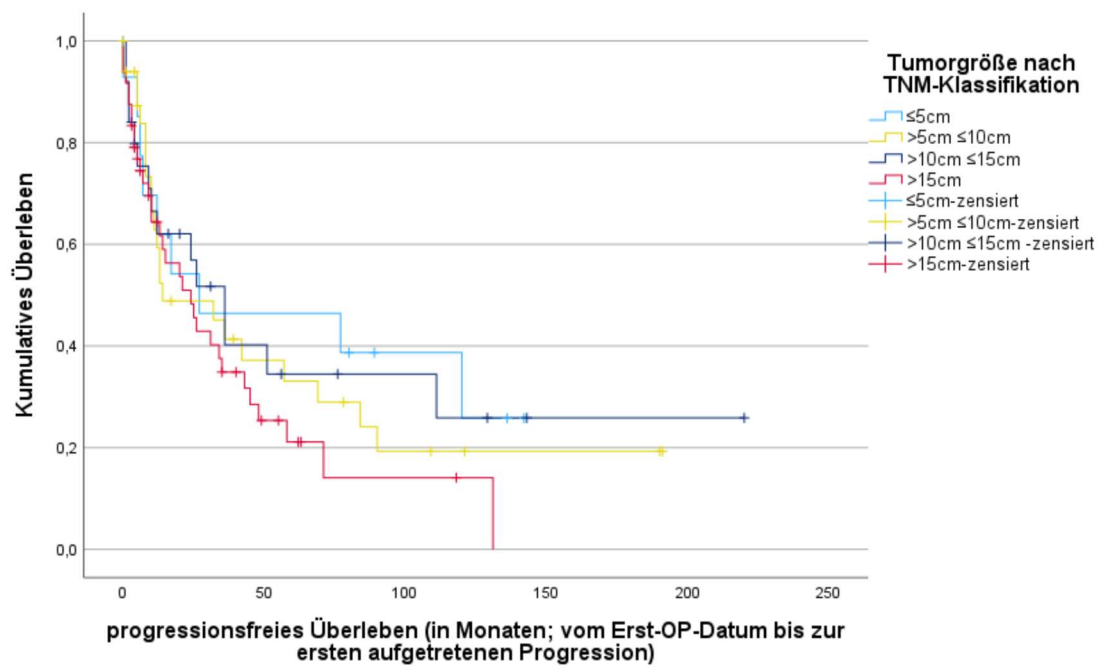


Abbildung 34: progressionsfreies Überleben nach Tumorgroße

Das progressionsfreie Überleben nach Grading aufgegliedert zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied. Bei einem p-Wert von 0,033 ist das mediane Überleben der Patient*innengruppe mit G3-Grading mit $12 \pm 2,8$ Monaten am geringsten. Die G1- und die G2-Gruppe wiesen im Median ein progressionsfreies Überleben von $36 \pm 9,9$ Monate bzw. $51 \pm 14,3$ Monate auf. Abbildung 35 zeigt die Unterschiede in der Überlebensfunktion der drei Gruppen.

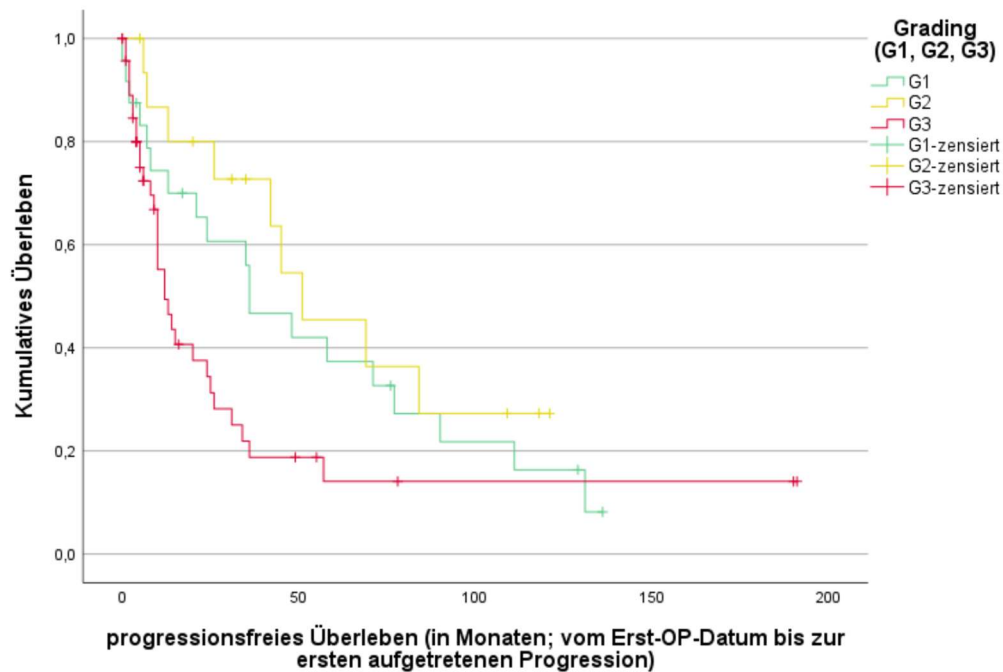


Abbildung 35: progressionsfreies Überleben nach Grading

Abbildung 36 beschreibt das progressionsfreie Überleben der Patient*innen in Bezug auf den Faktor des Resektionsrandes im Operationspräparat. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Abweichungen der Gruppen untereinander ($p = 0,748$). Entsprechend der Analyse des Gesamtüberlebens sind die Gruppen auch beim Log-Rank-Test des progressionsfreien Überlebens ident zusammengefügt. Die Patient*innenfälle mit R0-Resektion wiesen ein medianes progressionsfreies Überleben von $27 \pm 12,6$ Monaten auf. Die Gruppe mit mikroskopisch (R1) und makroskopisch tumorbefallenem Resektionsrand (R2) überlebte im Median $26 \pm 7,4$ Monate.

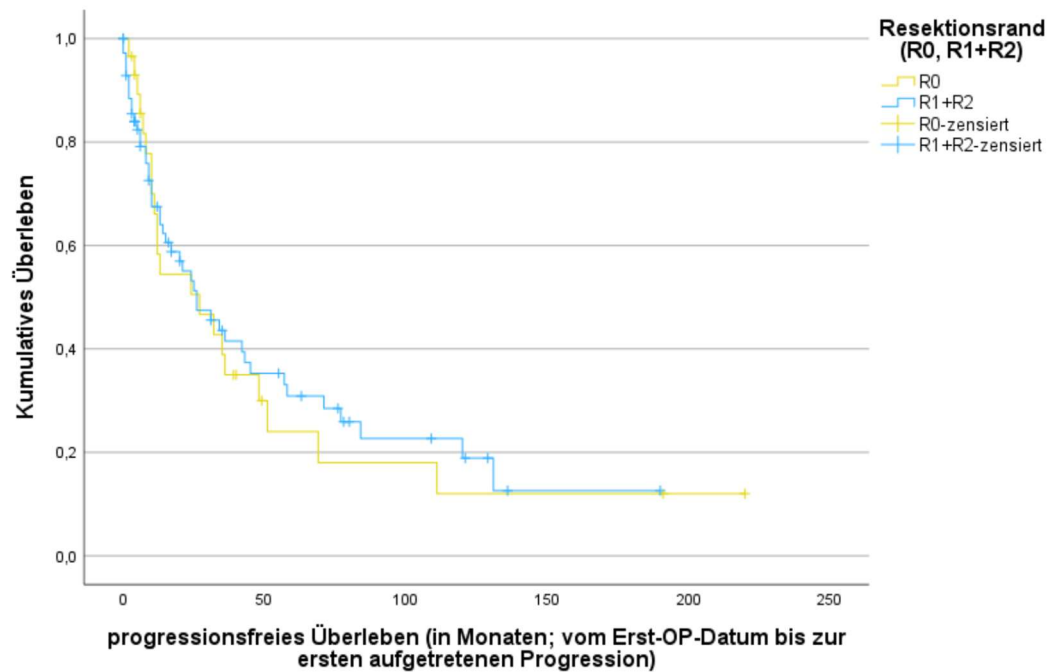
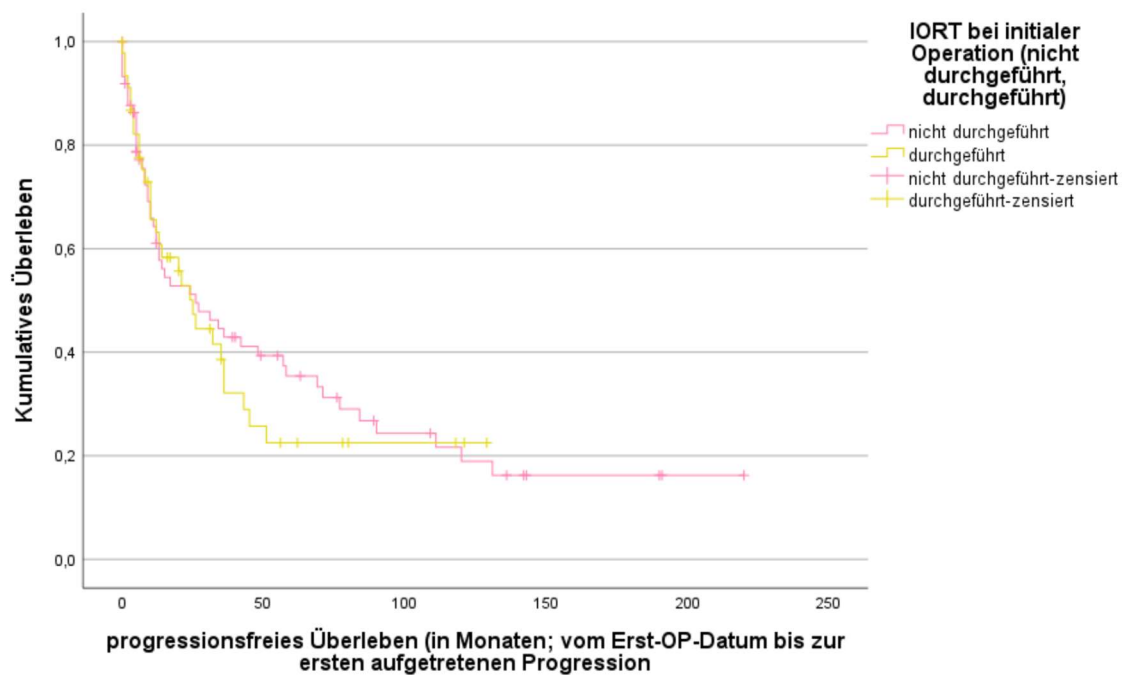


Abbildung 36: progressionsfreies Überleben nach Resektionsrand

Mit einem p-Wert von 0,68 im Log-Rank-Test sind keine statistisch signifikanten Unterschiede im progressionsfreien Überleben bei intraoperativer Bestrahlung in der Erst-OP anzunehmen. Im Median überlebte die Gruppe ohne IORT bei initialer Operation $26 \pm 10,9$ Monate, während das Patient*innenkollektiv mit erfolgter Bestrahlung $25 \pm 4,2$ Monate überlebte. Die Abbildung 37 veranschaulicht die Verläufe der beiden Kaplan-Meier-Kurven.



4.5 Laborwerte

Im präoperativ durchgeführten Labor sind je nach Patient*in unterschiedliche Parameter bestimmt worden. Meist handelte es sich dabei um den Hämoglobin-Wert (Hb), das C-reaktive Protein (CRP), die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und Leberparameter wie die Alanin-Aminotransferase (ALAT), die Aspartat-Aminotransferase (ASAT) oder die Gamma-Glutamyltransferase (GGT).

Von den 120 Patient*innen wiesen 116 (96,7%) einen Hämoglobin-Wert in ihrem vor der Erst-OP durchgeführten Laborbefund auf. Im Median betrug das Hämoglobin $12,95 \pm 2,09$ g/dl mit einem Minimum von 7,4 g/dl und einem Maximum von 16,1 g/dl. Das Histogramm in Abbildung 38 zeigt die Verteilung der Hämoglobinwerte mit hervorgehobener Normalverteilungskurve.

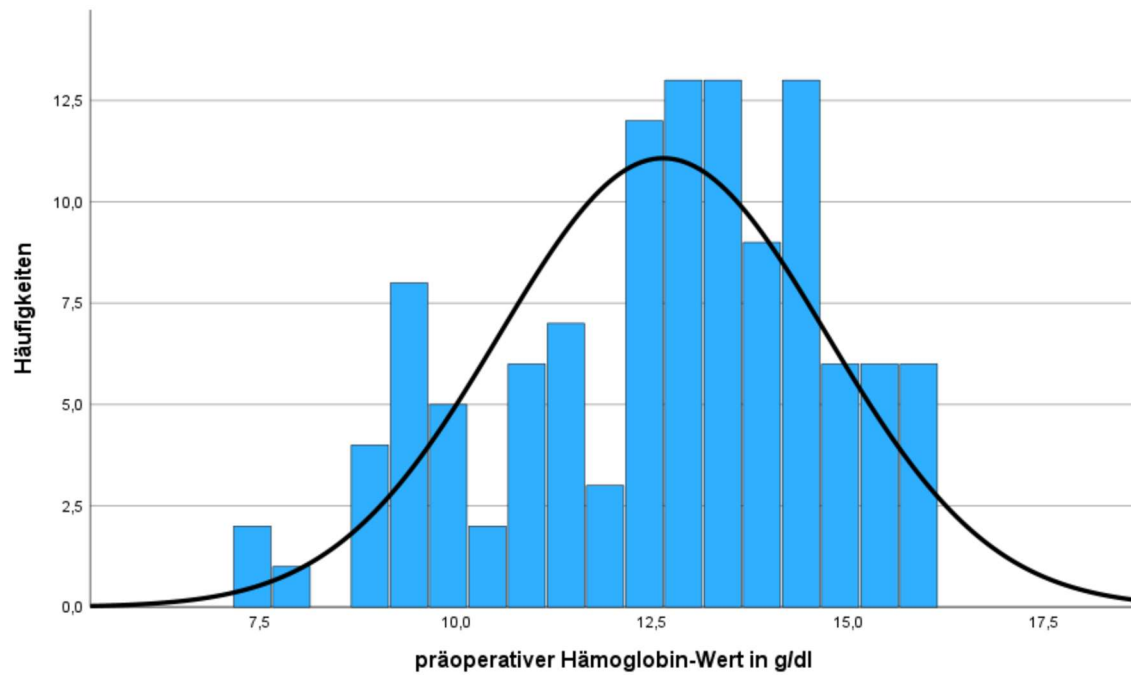


Abbildung 38: Werteverteilung der Hämoglobin-Daten

Wobei Männer im Median einen Hämoglobinwert von $13,7 \pm 2,08$ g/dl und Frauen einen Wert von $12,65 \pm 2,04$ g/dl aufwiesen. Die Verteilung dieser geschlechterspezifischen Hämoglobin-Werte veranschaulichen die Boxplots in Abbildung 39.

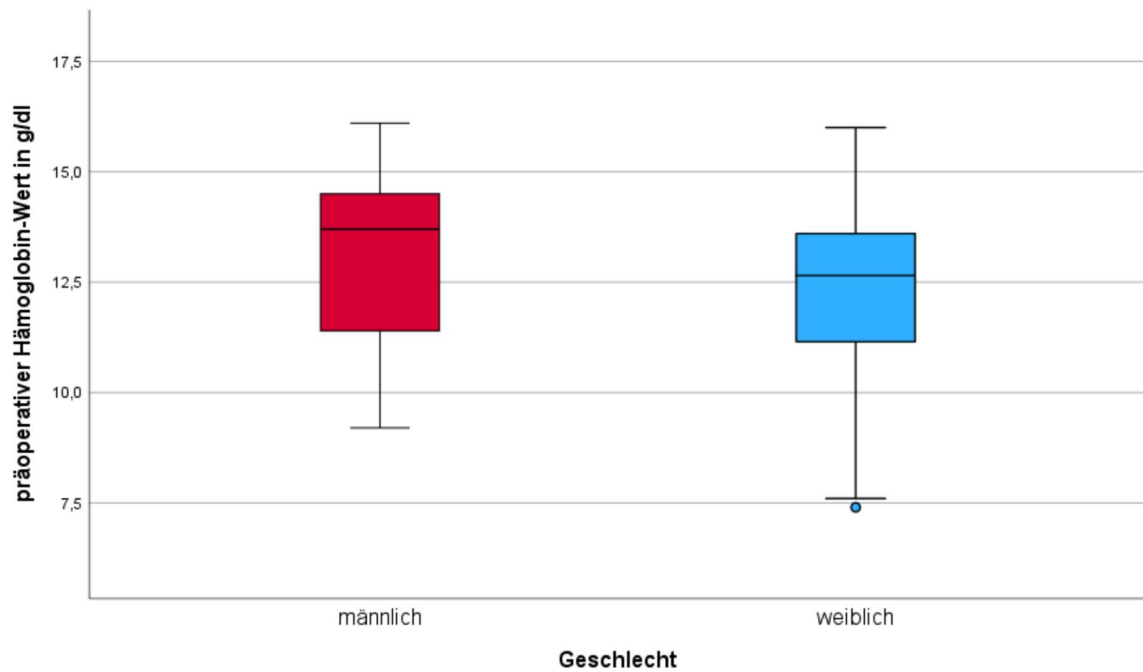


Abbildung 39: Hämoglobin-Werte nach Geschlecht

Die glomeruläre Filtrationsrate der 110 Patient*innen (91,7% aller Patient*innen), bei welchen dieser Laborparameter angefordert wurde, betrug im Median $83,6 \pm 22,77$ mL/min. Der kleinste Wert war 26,45 mL/min, der größte Wert 136,86 mL/min. Die Abbildung 40 zeigt die nahezu symmetrische Normalverteilung dieser Werte.

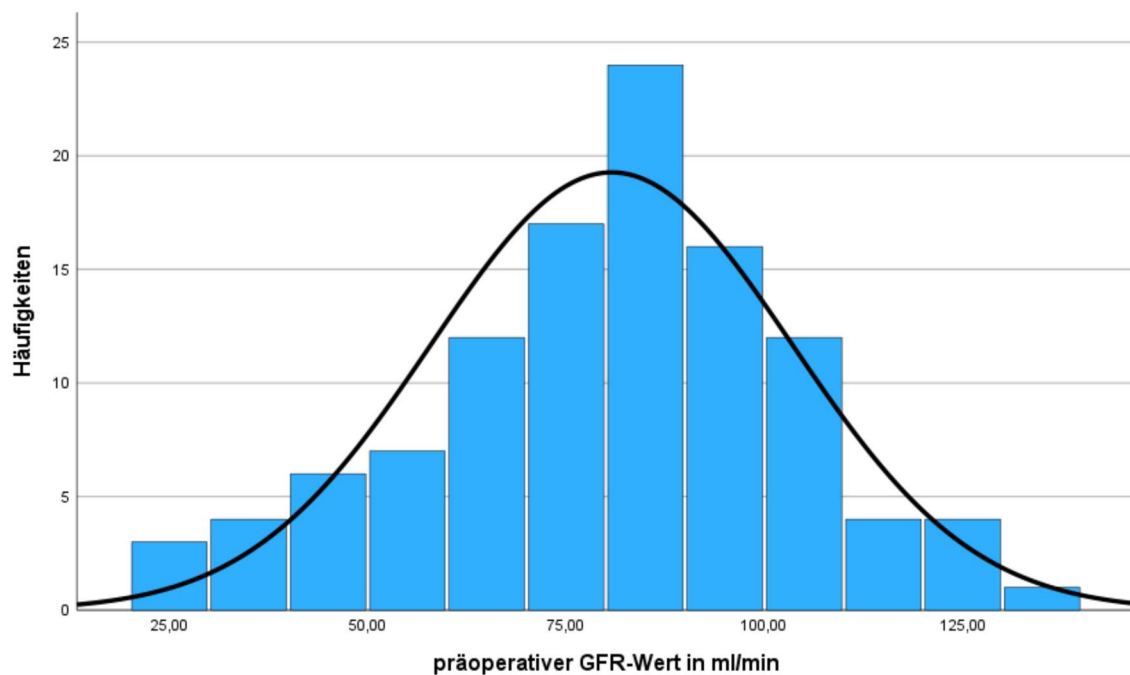


Abbildung 40: Werteverteilung der glomerulären Filtrationsrate

Die GFR-Werte vor Erst-OP betrugen im Median bei den männlichen Patienten $81,27 \pm 23,14$ mL/min mit einem minimalen Wert von 26,78 mL/min und einem Maximum von 126,42 mL/min. Die glomeruläre Filtrationsrate der Patientinnen belief sich im Median auf $86,27 \pm 22,43$ mL/min. Der kleinste Wert in der weiblichen Gruppe war 26,45 mL/min, der größte Wert 136,86 mL/min. In Abbildung 41 ist die Werteverteilung nach Geschlecht in zwei Boxplots zu sehen.

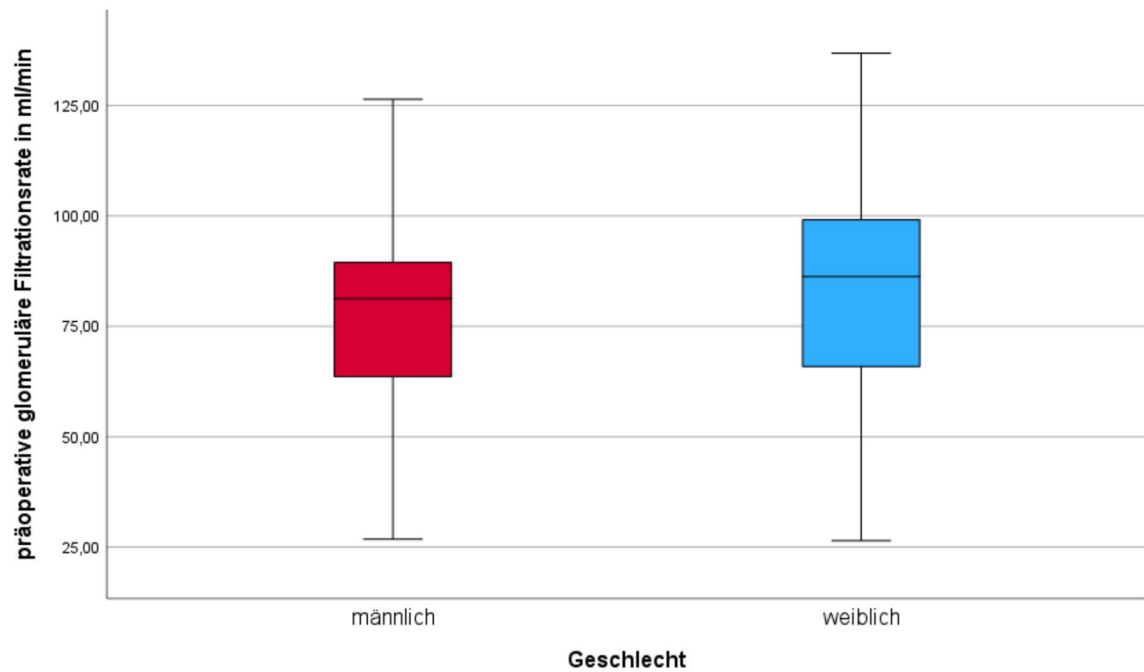


Abbildung 41: GFR-Werte nach Geschlecht

Ein weiterer wichtiger Parameter im präoperativen Laborbefund ist das C-reaktive Protein. Dieser Wert wurde bei 112 Patient*innen (93,3% aller Patient*innen) bestimmt und wird in mg/l angegeben. Der Median des CRP betrug $7,65 \pm 55,51$ mg/L. Das Minimum wies hierbei einen Wert von 0,6 mg/L auf, während das Maximum 249,6 mg/L betrug. Abbildung 42 stellt die Verteilung dieser Werte in einem Histogramm dar.

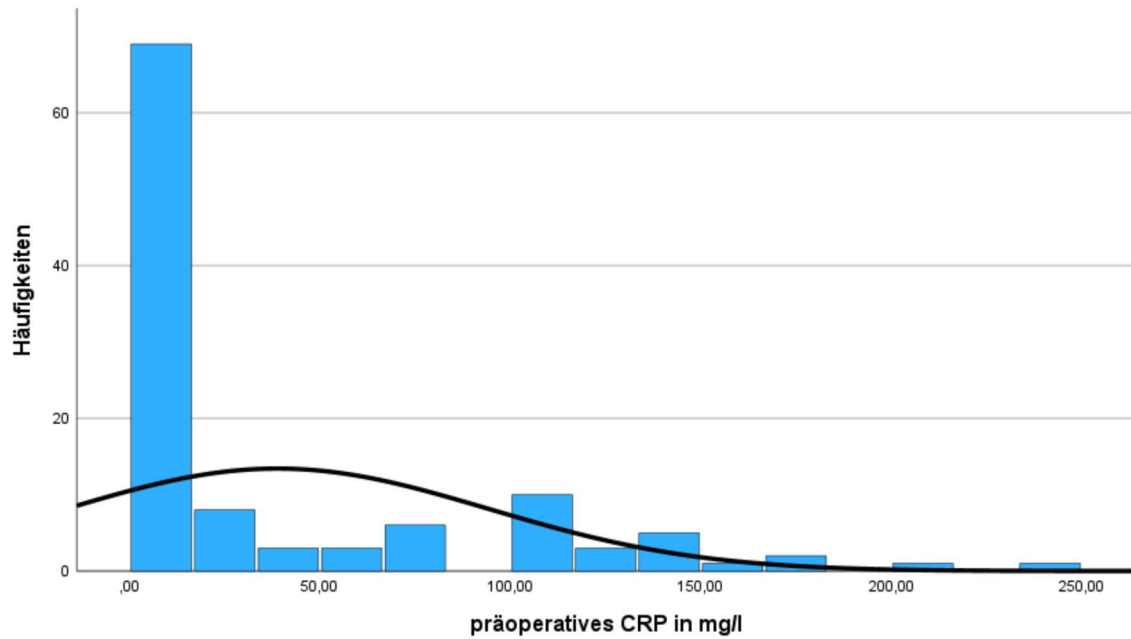


Abbildung 42: Werteverteilung des C-reaktiven Proteins

Die CRP-Werte der männlichen Patienten betrugen im Median $10,3 \pm 58,11$ mg/L, während der Median der weiblichen Gruppe bei $5,6 \pm 53,74$ mg/L lag. Das Minimum in beiden Gruppen lag bei 0,6 mg/L, das Maximum betrug bei den Patienten 249,6 mg/L beziehungsweise 212,3 mg/L bei den Patientinnen. In Abbildung 43 veranschaulichen die Boxplots diese geschlechterspezifische Werteverteilung.

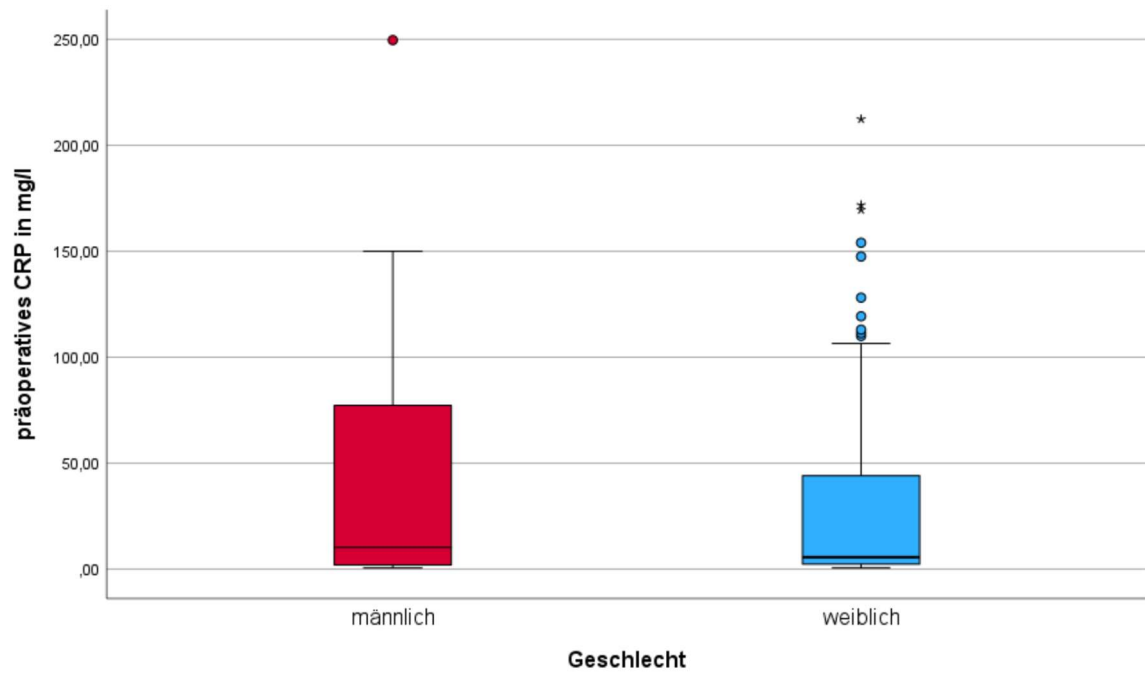


Abbildung 43: CRP-Werte nach Geschlecht

5 Diskussion

Bei Weichgewebssarkomen handelt es sich um eine seltene und entitätenreiche Gruppe von bösartigen Tumoren mit uneinheitlichen Inzidenzzahlen [1–6]. Aufgrund der Heterogenität dieser Tumorgruppe sind die 5-Jahres-Überlebensraten stark entitäten-abhängig [4]. Prognostisch von großer Bedeutung sind demnach der histologische Subtyp und ein adäquates histologisches Grading [8].

Diese Diplomarbeit ging der Frage auf den Grund, inwiefern das Überleben von Patient*innen mit Weichgewebssarkomen sich durch Faktoren der Diagnostik und Behandlung beeinflussen lässt und ob assoziative Zusammenhänge feststellbar sind. Um dies zu bewerkstelligen, wurden von 120 Patient*innen, welche nach den Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt wurden, neben den Überlebensparametern wie Gesamt- und progressionsfreier Überlebenszeit in Monaten auch Parameter wie das Alter, Geschlecht, histologische Kenngrößen, Laborwerte und Behandlungsdaten erhoben.

Es zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben aller Patient*innen von $54 \pm 9,5$ Monaten. In anderen ähnlichen Studien betrug das mediane Gesamtüberleben 33,7 bzw. 67 Monate, 81 Monate, 124 Monate und sogar 134,4 respektive 148,8 Monate [41–44]. Wie die große Spannweite der Überlebenszeit vermuten lässt, unterscheiden sich diese Studien in ihrem Aufbau, ihrer Forschungsfrage und den gewählten Methoden immens voneinander. Dennoch bieten sie aufgrund ihrer ähnlich durchgeführten Überlebensanalysen Anhaltspunkte zum Vergleich zu der im Rahmen dieser Diplomarbeit realisierten Studie. Das geringere mediane Gesamtüberleben in dieser Arbeit verglichen mit den bereits erwähnten Studien ergibt sich wahrscheinlich aus folgenden Faktoren: die Populationen waren in allen bis auf einer Studie größer, die Einschlusskriterien aller Studien waren spezifischer und schlossen beispielsweise nur Kopf- und Nackentumoren oder Hochrisikopatient*innen ein, es wurden gezielt Therapien oder prognostische Faktoren auf einen Überlebensvorteil geprüft und nur teilweise das Gesamtüberleben aller Patient*innen in einer Gruppe ermittelt.

Nach Geschlecht ergab sich ein medianes Überleben für Männer von $36 \pm 4,2$ Monaten und für Frauen von $71 \pm 10,3$ Monaten. Eine statistische Signifikanz dieses Unterschieds ist bei einem p-Wert von 0,05 und einer ungleichen Geschlechterverteilung des Patient*innenkollektivs mit lediglich 49 Männern und 71 Frauen nicht eindeutig gegeben. Vergangene Studien wiesen bereits gegensätzliche Ergebnisse vor. So zeigte eine Studie aus dem Jahr 2013 ein 5-Jahres-Überleben von 55% für Männer und 44% für Frauen, während eine rezentere Studie aus Italien keinerlei Unterschied im Überleben von 404 Patient*innen nach Geschlecht feststellen konnte [5,45]. Wie bereits erwähnt ist die Rolle der ungleichen Geschlechterverteilung in dieser Arbeit als Faktor für den erfassten Überlebensvorteil für Frauen unklar und bedarf weiterer Nachforschung. Der geschlechterspezifische Überlebensunterschied lässt sich womöglich auch durch die Entitätenvielfalt und die Tatsache erklären, dass einige der Entitäten wie beispielhaft das endometrane Stromasarkom nur ein Geschlecht betreffen können und diese Tumorarten außerdem aufgrund ihrer gegebenen Charakteristika wie beispielsweise Lokalisation, Risikofaktoren oder Wachstum verschieden lange durchschnittliche Überlebenszeiten aufweisen.

Das progressionsfreie Überleben aller Patient*innen betrug $25 \pm 7,1$ Monate, wobei die männlichen Patienten $26 \pm 5,6$ Monate ohne Progression überlebten und die weiblichen Patientinnen ein progressionsfreies Überleben von $25 \pm 8,8$ Monaten aufwiesen. Der p-Wert betrug 0,17, somit lag hier kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Analog zum Gesamtüberleben sind auch andere Studienergebnisse für das progressionsfreie Überleben von einer großen Varianz des Wertebereichs geprägt. In zwei Studien wurde ein progressionsfreies Überleben von 7,8 bzw. 29,6 Monaten sowie 78 respektive 90,6 Monaten ermittelt, je nachdem in welcher der Behandlungsgruppen sich die Patient*innen befanden [41,44]. Eine weitere Studie, welche die Variabilität von Mustern der Progression für primär resezierte retroperitoneale Sarkome analysierte, stellte eine mediane Zeit von 39 Monaten bis zum ersten Lokalrezidiv und im Median 14 Monate bis zum Auftreten von Fernmetastasen fest [46]. Abweichungen der Ergebnisse im Vergleich zur Literatur sind hier vermutlich auf die verschiedenen Definitionen einer Progression und dessen zeitlicher

Erfassung zurückzuführen. Viele Studien unterteilen eine Progression im Krankheitsverlauf weiter in zeitlich- oder lokalisationsbezogene Untergruppen wie frühe oder späte Rückfälle bzw. auch lokal oder fern der ursprünglichen Region gelegene Tumore. Des Weiteren erschweren Begriffe wie „relapse-free survival“ oder „disease-free survival“ den Vergleich, da diese Zeitangaben oft von Forscher*innen postuliert werden, ohne die der spezifischen Studie zugrundeliegende Definition dieser Begrifflichkeiten in ihrer Publikation auszuführen.

Das Grading im Operationspräparat wies einen statistisch signifikanten assoziativen Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben ($p = 0,02$) sowie dem progressionsfreien Überleben ($p = 0,033$) auf. Im Median überlebten die Patient*innen mit G1- und G2-Grading $108 \pm 32,6$ Monate respektive $109 \pm 30,7$ Monate. Personen mit einem Tumor, welcher als G3 eingestuft wurde, überlebten hingegen nur $34 \pm 10,7$ Monate. Analog dazu war das mediane progressionsfreie Überleben der Patient*innengruppe mit G3-Grading mit $12 \pm 2,8$ Monaten am geringsten. Die G1- und die G2-Gruppe zeigten im Median ein längeres progressionsfreies Überleben von $36 \pm 9,9$ Monaten bzw. $51 \pm 14,3$ Monaten. Diese Ergebnisse decken sich mit mehreren Studien, welche ebenfalls bestätigen konnten, dass retroperitoneale Sarkome mit höherem Grading ein schlechteres Gesamtüberleben sowie eine niedrigere progressionsfreie Überlebenszeit aufweisen [47,48]. Dies unterstreicht die Wichtigkeit eines vorhandenen und passenden Gradings als einen der prognose- und therapiebestimmenden Faktoren wie bereits mehrfach in Leitlinien und Studien festgehalten [8,20,22].

Das Gesamtüberleben der Patient*innen nach stattgefundener intraoperativer Bestrahlung im Rahmen der initialen Operation unterschied sich ebenfalls signifikant. Dieses betrug für die 46 Patient*innen, welche diese Therapie erhielten, im Median $49 \pm 11,8$ Monate. Die 74 Personen ohne intraoperative Bestrahlung lebten im Median $66 \pm 15,9$ Monate. Statistisch ist eine geringe Signifikanz ($p = 0,047$) gegeben. Dies ist verwunderlich, da das Therapieverfahren der IORT in zahlreichen Studien eine verbesserte lokale Kontrolle [28,29,31] sowie ein besseres Überleben zeigte [26,27,30]. Dies könnte mit der Verwendung der IORT bei größeren und invasiv

wachsenden Tumoren sowie bei bestimmten Tumorentitäten erklärbar sein, welche grundsätzlich durch ein kürzeres Überleben charakterisiert sind. Dies ist auch in den Daten ersichtlich, da ca. 74% der IORT-Patient*innen im Operationspräparat der Operation mit intraoperativer Bestrahlung eine R1-Resektion aufwiesen. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass diese Therapiemethode in diesem 20-jährigen Zeitraum immer zunehmender Anwendung gefunden hat, wonach rezentere Patient*innen von einem weiter entwickelten Therapieschema und neueren Technologien profitiert hätten, aber die Patient*innenanzahl nicht ausreicht, um diesen Umstand statistisch als Überlebensvorteil zu detektieren.

5.1 Limitationen

Es ist auf einige Einschränkungen dieser Arbeit aufmerksam zu machen, welche teils auf der Studienart als retrospektive Datenanalyse beruhen oder aber die zugrundeliegenden Datensätze betreffen. Eine wichtige und grundlegende Limitation ist, dass keine Kausalaussagen auf Basis der Ergebnisse dieser Studie sowie allen anderen retrospektiven Studien getroffen werden können. Korrelationen sind möglich, aber kausale Zusammenhänge können auch im Kontext von Überlebensanalysen nicht belegt, sondern lediglich postuliert und mithilfe von anderen nachfolgenden Studien verifiziert werden. Des Weiteren war die mangelnde Standardisierung der Daten ein einschränkender Faktor. Maßeinheiten und Tests für Laborwerte wie beispielsweise CRP oder GFR haben sich im Laufe der Zeit geändert und sind bei einem Datenzeitraum von 20 Jahren teils mehrfach adaptiert worden. Eine Vergleichbarkeit dieser Werte ist dadurch nur bedingt erreichbar gewesen. Zudem fehlte es trotz erheblichem dokumentatorischem Aufwand im Umfeld eines Krankenhauses an einer einheitlichen Dokumentation von Parametern, Kodierungen, Befunden und weiteren patient*innenbezogenen Daten. So entstanden Lücken in den Datensätzen, welche wiederum die statistische Analyse einzelner Parameter erschwerten. Besonders Daten die das Überleben der Patient*innen betrafen, wiesen solche Lücken auf. So waren für einige Patient*innen, bei welchen aufgrund ihres Tumorleidens und dessen Verlauf von einem zeitnahen Tod auszugehen war, keinerlei Informationen bezüglich eines Todesdatums oder einer Todesursache dokumentiert. Diese 26 Patient*innen (21,67% aller 120 Patient*innen) wurden als

„lost in follow-up“ klassifiziert und zum Zeitpunkt ihres letzten festgehaltenen medizinischen Kontaktes zensiert. Da diese Studie Patient*innen aus dem Zeitraum 2004 bis 2024 beinhaltet, ist nicht auszuschließen, dass Fortschritte in der medizinischen Versorgung dieser Tumorgruppe die Analyse von Überlebensdaten beeinflussen haben könnte. So könnten einzelne Patient*innen dieser Studie bereits von neuen Behandlungsmethoden profitiert haben, wohingegen anderen Patient*innen, welche eher zu Beginn dieser 20-jährigen Periode therapiert wurden, diese Möglichkeiten noch nicht zugänglich waren. Eine so entstandene Verzerrung der Überlebenszeiten kann im Rahmen einer Überlebensanalyse nicht exakt erfasst und somit auch nicht ausgeschlossen werden.

Zusätzlich zeigte sich auch ein Selektions-Bias, da die Patient*innen anhand ihrer Tumorentität und den weiteren Einschlusskriterien ausgewählt wurden, was zu einer ungleichen Geschlechterverteilung (49 Männer, 71 Frauen) und folglich auch einer ungleichen Altersverteilung (medianes Alter: Männer 64 Jahre, Frauen 59 Jahre) führte.

Aus anfänglich 260 Patient*innen mit Sarkom-assoziierten Schlagwörtern wurden unter Zuhilfenahme von Ein- und Ausschlusskriterien 120 final eingeschlossene Patient*innen. Aufgrund des Fehlens von Studien mit ähnlicher Population ist es fraglich ob mehr Studienteilnehmende notwendig gewesen wären, um weitere assoziative Zusammenhänge festzustellen.

5.2 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Überlebensdaten dieser 120 Patient*innen zeigten, wie wichtig ein adäquates und vorhandenes histologisches Grading des Operationspräparates als prognostischer Marker sein kann. Zudem ergab sich ein noch unklarer Überlebensvorteil für das Gesamtüberleben von Patient*innen ohne intraoperative Bestrahlung im Vergleich zu einer Gruppe mit dieser Therapie und das trotz einer bisher positiven Studienlage, welche für die Anwendung einer IORT zur besseren lokalen Kontrolle von Tumoren und zudem einem verbesserten Überleben spricht. Daher ist weitere Forschung notwendig, um die Therapie und folglich das Überleben von Patient*innen mit Weichgewebssarkomen weiter zu verbessern.

Diese Arbeit kann als Basis für weitere Studienvorhaben dienen, die es sich zur Aufgabe machen dieses Ziel zu erreichen und ungeklärte Fragen dieser Arbeit wie beispielsweise den Einsatz von IORT bei Weichgewebssarkomen zur Verbesserung des Überlebens zu beantworten.

Literaturverzeichnis

- [1] Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman J. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res* 2012;2. <https://doi.org/10.1186/2045-3329-2-14>.
- [2] Lahat G, Lazar A, Lev D. Sarcoma epidemiology and etiology: potential environmental and genetic factors. *Surg Clin North Am* 2008;88. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2008.03.006>.
- [3] Toro J, Travis L, Wu H, Zhu K, Fletcher C, Devesa S. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer* 2006;119. <https://doi.org/10.1002/ijc.22239>.
- [4] Stiller C, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque M, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2013;49. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.09.011>.
- [5] Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland | 2013/2014 n.d.
- [6] Ressing M, Wardelmann E, Hohenberger P, Jakob J, Kasper B, Emrich K, et al. Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany. *BMC Public Health* 2018;18. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5131-4>.
- [7] Herzog C. Overview of sarcomas in the adolescent and young adult population. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27. <https://doi.org/10.1097/01.mph.0000161762.53175.e4>.
- [8] Gage M, Nagarajan N, Ruck J, Canner J, Khan S, Giuliano K, et al. Sarcomas in the United States: Recent trends and a call for improved staging. *Oncotarget* 2019;10. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26809>.
- [9] Helman LJ, Meltzer P. Mechanisms of sarcoma development. *Nat Rev Cancer* 2003;3:685–94. <https://doi.org/10.1038/nrc1168>.
- [10] Virtanen A, Pukkala E, Auvinen A. Incidence of bone and soft tissue sarcoma after radiotherapy: A cohort study of 295,712 Finnish cancer patients. *Int J Cancer* 2006;118:1017–21. <https://doi.org/10.1002/ijc.21456>.
- [11] Sassa N. Retroperitoneal tumors: Review of diagnosis and management. *Int J Urol* 2020;27:1058–70. <https://doi.org/10.1111/iju.14361>.

- [12] Stacchiotti S, Frezza AM, Blay J-Y, Baldini EH, Bonvalot S, Bovée JVMG, et al. Ultra-rare sarcomas: A consensus paper from the Connective Tissue Oncology Society community of experts on the incidence threshold and the list of entities. *Cancer* 2021;127:2934–42. <https://doi.org/10.1002/cncr.33618>.
- [13] BSG-guidance-for-ultrasound-screening-of-soft-tissue-masses-in-the-trunk-and-extremity-FINAL-Jan-2019.pdf n.d.
- [14] Kumar R. Soft Tissue Sarcomas. *Semin Ultrasound CT MRI* 2021;42:194–200. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2020.08.021>.
- [15] Igrec J, Fuchsjäger M. Imaging of Bone Sarcomas and Soft-Tissue Sarcomas. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearned* 2021;193. <https://doi.org/10.1055/a-1401-0215>.
- [16] Messiou C, Morosi C. Imaging in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol* 2018;117:25–32. <https://doi.org/10.1002/jso.24891>.
- [17] Noebauer-Huhmann I-M, Vanhoenacker FM, Vilanova JC, Tagliafico AS, Weber M-A, Lalam RK, et al. Soft tissue tumor imaging in adults: whole-body staging in sarcoma, non-malignant entities requiring special algorithms, pitfalls and special imaging aspects. Guidelines 2024 from the European Society of Musculoskeletal Radiology (ESSR). *Eur Radiol* 2024;35:351. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-10897-z>.
- [18] Casali P, Abecassis N, Aro H, 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 Off J Eur Soc Med Oncol* 2018;29. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy096>.
- [19] Clinical effect of molecular methods in sarcoma diagnosis (GENSARC): a prospective, multicentre, observational study. *Lancet Oncol* 2016;17:532–8. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00583-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00583-5).
- [20] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome, Langversion 1.1, 2022, AWMF-Registernummer: 032/044OL 2022.
- [21] Mertens F, Antonescu C, Mitelman F. Gene fusions in soft tissue tumors: Recurrent and overlapping pathogenetic themes. *Genes Chromosomes Cancer* 2016;55. <https://doi.org/10.1002/gcc.22335>.

- [22] Management of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach From the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol* 2015;22:256–63. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3965-2>.
- [23] Completely Resected Recurrent Soft Tissue Sarcoma: Primary... : *Journal of the American College of Surgeons*. LWW n.d. [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(02\)01120-1](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(02)01120-1).
- [24] Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low- to intermediate-grade soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2012;23:1067–73. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr323>.
- [25] Retroperitoneal sarcomas: patterns of care at diagnosis, prognostic factors and focus on main histological subtypes: a multicenter analysis of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2014;25:735–42. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt577>.
- [26] Pierie J, Betensky R, Choudry U, Willett C, Souba W, Ott M. Outcomes in a series of 103 retroperitoneal sarcomas. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2006;32. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.07.002>.
- [27] Wang L, McAneny D, Doherty G, Sachs T. Effect of intraoperative radiotherapy in the treatment of retroperitoneal sarcoma. *Int J Clin Oncol* 2017;22. <https://doi.org/10.1007/s10147-016-1086-6>.
- [28] Stucky C, Wasif N, Ashman J, Pockaj B, Gunderson L, Gray R. Excellent local control with preoperative radiation therapy, surgical resection, and intra-operative electron radiation therapy for retroperitoneal sarcoma. *J Surg Oncol* 2014;109. <https://doi.org/10.1002/jso.23576>.
- [29] Hull M, Molina G, Niemierko A, Haynes A, Jacobson A, Bernstein K, et al. Improved local control with an aggressive strategy of preoperative (with or without intraoperative) radiation therapy combined with radical surgical resection for retroperitoneal sarcoma. *J Surg Oncol* 2017;115. <https://doi.org/10.1002/jso.24557>.
- [30] Roeder F, Alldinger I, Uhl M, Saleh-Ebrahimi L, Schimmack S, Mechtersheimer G, et al. Intraoperative Electron Radiation Therapy in Retroperitoneal Sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.10.034>.

- [31] Petersen I, Haddock M, Donohue J, Nagorney D, Grill J, Sargent D, et al. Use of intraoperative electron beam radiotherapy in the management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)02595-0](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)02595-0).
- [32] Pawlik T, Pisters P, Mikula L, Feig B, Hunt K, Cormier J, et al. Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate- or high-grade retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13. <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.05.035>.
- [33] Gronchi A, De Paoli A, Dani C, Merlo D, Quagliuolo V, Grignani G, et al. Pre-operative chemo-radiation therapy for localised retroperitoneal sarcoma: a phase I-II study from the Italian Sarcoma Group. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2014;50. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.11.021>.
- [34] Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, Swallow C, 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30446-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30446-0).
- [35] Zhou D, Connolly E, Mar J, Lazarakis S, Grimison P, Connor J, et al. A systematic review of the role of chemotherapy in retroperitoneal sarcoma by the Australia and New Zealand sarcoma association clinical practice guidelines working party. *Cancer Treat Rev* 2024;122. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102663>.
- [36] Datta J, Ecker B, Neuwirth M, Geha R, Fraker D, Roses R, et al. Contemporary reappraisal of the efficacy of adjuvant chemotherapy in resected retroperitoneal sarcoma: Evidence from a nationwide clinical oncology database and review of the literature. *Surg Oncol* 2017;26. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2017.01.008>.
- [37] Angele MK, Albertsmeier M, Prix NJ, Hohenberger P, Abdel-Rahman S, Dietlerle N, et al. Effectiveness of Regional Hyperthermia With Chemotherapy for High-Risk Retroperitoneal and Abdominal Soft-Tissue Sarcoma After Complete

- Surgical Resection: A Subgroup Analysis of a Randomized Phase-III Multicenter Study. *Ann Surg* 2014;260:749. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000978>.
- [38] Rothermundt C, Whelan JS, Dileo P, Strauss SJ, Coleman J, Briggs TW, et al. What is the role of routine follow-up for localised limb soft tissue sarcomas? A retrospective analysis of 174 patients. *Br J Cancer* 2014;110:2420. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.200>.
- [39] Sawamura C, Matsumoto S, Shimoji T, Okawa A, Ae K. How long should we follow patients with soft tissue sarcomas? *Clin Orthop* 2014;472. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-3076-6>.
- [40] Puri A, Gulia A, Hawaldar R, Ranganathan P, Badwe R. Does intensity of surveillance affect survival after surgery for sarcomas? Results of a randomized noninferiority trial. *Clin Orthop* 2014;472. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-3385-9>.
- [41] Brunello A, Rizzato MD, Rastrelli M, Roma A, Maruzzo M, Basso U, et al. Adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcomas: a 10-year mono-institutional experience. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142:679–85. <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2065-4>.
- [42] Jiang K, Cai S-H, Ou B-Y, Du D, Guan Y-X, Chen S-W, et al. Time to Local Recurrence as a Predictor of Survival in Adult Head and Neck Soft Tissue Sarcoma. *The Laryngoscope* 2023;133:2174–82. <https://doi.org/10.1002/lary.30463>.
- [43] Dickinson IC, Whitwell DJ, Battistuta D, Thompson B, Strobel N, Duggal A, et al. Surgical margin and its influence on survival in soft tissue sarcoma. *ANZ J Surg* 2006;76:104–9. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2006.03615.x>.
- [44] Woll P, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra H, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70346-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70346-7).

- [45] Buja A, Rugge M, Tropea S, Cozzolino C, Formaro C, Grotto G, et al. Sex Differences in Soft Tissue Sarcoma: Incidence, Clinicopathological Profile, Survival, and Costs. *J Womens Health* 2022;32. <https://doi.org/10.1089/jwh.2023.0019>.
- [46] Gronchi A, Strauss D, Miceli R, Bonvalot S, Swallow C, 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. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001447>.
- [47] Giuliano K, Nagarajan N, Canner J, Wolfgang C, Bivalacqua T, Terezakis S, et al. Predictors of improved survival for patients with retroperitoneal sarcoma. *Surgery* 2016;160. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.05.041>.
- [48] Malinka T, Nebrig M, Klein F, Pratschke J, Bahra M, Andreou A. Analysis of outcomes and predictors of long-term survival following resection for retroperitoneal sarcoma. *BMC Surg* 2019;19. <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0521-9>.