

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. J. Werner



***Die Chirurgie im multimodalen Therapiekonzept des  
rezidierten retroperitonealen Weichgewebssarkoms***

**Inauguraldissertation**

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

**Yanik Rainer Arlt**

aus

Heidelberg

im Jahr 2025

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Priv. Doz. Dr. Markus Albertsmeier

Zweites Gutachten: Priv. Doz. Dr. Dorit Di Gioia

Drittes Gutachten: Prof. Dr. Katja Ott

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 08.05.2025

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>6</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>7</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>11</b>
1.1 Weichgewebssarkome.....	11
1.1.1 Klassifikation.....	13
1.2 Retroperitoneale Weichgewebssarkome (RPS).....	14
1.2.1 Epidemiologie.....	15
1.2.2 Symptome und Diagnostik.....	15
1.2.3 Prognose.....	16
1.2.4 Therapie.....	17
1.3 Bewertung postoperativer Komplikationen.....	21
1.3.1 Die Clavien-Dindo-Klassifikation.....	21
1.3.2 Der Comprehensive Complication Index (CCI).....	22
<b>2. Fragestellung und Ziel der Arbeit</b> .....	<b>25</b>
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>26</b>
3.1 Studiendesign.....	26
3.2 Patientenkollektiv.....	26
3.2.1 Einschlusskriterien.....	26
3.2.2 Ausschlusskriterien.....	26
3.3 Datenerhebung.....	26
3.4 Datenverarbeitung und Statistik.....	28
3.4.1 Umgang mit fehlenden Daten.....	28
3.4.2 Signifikanzniveau.....	28
3.4.3 Verwendete statistische Methoden.....	28
3.4.4 Verwendete Software.....	29
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>30</b>
4.1 Beschreibung der Patientenkohorte.....	30
4.1.1 Geschlecht.....	30
4.1.2 Alter zum Zeitpunkt der Operation.....	30
4.1.3 Anzahl der Rezidive.....	31

4.1.4	Tumorentitäten .....	31
4.1.5	Grading .....	31
4.1.6	Tumorgröße .....	32
4.2	Durchgeführte Therapie.....	32
4.2.1	Operation .....	32
4.2.2	Multimodale Therapie.....	34
4.3	Beschreibung der Morbidität und Mortalität.....	36
4.3.1	Postoperative Mortalität.....	36
4.3.2	Postoperative Komplikationen .....	36
4.4	Auswirkung der Therapieform auf die Morbidität .....	39
4.4.1	Neoadjuvante Radiotherapie.....	39
4.4.2	Neoadjuvante Chemotherapie.....	39
4.4.3	Neoadjuvante regionale Tiefenhyperthermie.....	40
4.4.4	Multifaktorielle Analyse der Morbidität .....	41
4.5	Einfluss der multimodalen Therapieformen auf den CCI .....	44
4.5.1	Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen.....	44
4.5.2	Einfluss auf die Höhe des CCI.....	47
4.6	Einfluss einer multimodalen Therapie auf den CCI .....	50
4.6.1	Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen.....	50
4.6.2	Einfluss auf die Höhe des CCI.....	52
4.7	Auswirkung der Anzahl der Rezidive auf die Morbidität .....	54
4.8	Überlebenszeitanalysen .....	57
4.8.1	Lokalrezidiv-freies Überleben (LRFS) .....	57
4.8.2	Gesamtüberleben (OS).....	58
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>61</b>
5.1	Beschreibung von Morbidität und Mortalität.....	61
5.2	Auswirkung einer neoadjuvanten multimodalen Therapie auf die perioperative Morbidität der Resektion rezidivierter retroperitonealer Weichgewebstumoren .....	62
5.3	Weitere Risikofaktoren für eine erhöhte perioperative Morbidität..	64
5.4	Lokalrezidiv-freies Überleben und Gesamtüberleben nach Resektion rezidivierter retroperitonealer Weichgewebstumoren.....	65
5.5	Einfluss einer multimodalen Therapie auf das Lokalrezidiv-freie Überleben und Gesamtüberleben nach Resektion rezidivierter retroperitonealer Weichgewebstumoren .....	66
5.6	Differenzierte Nutzen-Risiko-Abwägung multimodaler und operativer Therapiekonzepte bei rezidivierten retroperitonealen Weichgewebstumoren .....	67
5.7	Limitationen der Arbeit.....	67
<b>6.</b>	<b>Fazit und Ausblick.....</b>	<b>69</b>

---

<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>71</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>75</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>79</b>
<b>Affidavit.....</b>	<b>80</b>
<b>Übereinstimmungserklärung .....</b>	<b>81</b>

## Zusammenfassung

Retroperitoneale Weichgewebssarkome (RPS) sind eine heterogene Gruppe seltener Tumorentitäten, welche mesenchymalen Zellen entstammen und sich im Retroperitoneum manifestieren. Die einzige kurative Therapie ist eine radikale chirurgische Tumorsektion, welche in ein multimodales Therapiekonzept eingebunden werden kann. Auch Lokalrezidive sind häufig einer chirurgischen Therapie zugänglich, wobei die Rate radikaler Resektionen mit der Zahl der Rezidive sinkt und multimodale Therapien weiterhin ihren Stellenwert haben. Es konnte gezeigt werden, dass neoadjuvante Therapien primärer RPS mit einer erhöhten perioperativen Morbidität assoziiert sind. Nachdem im Rezidiv alle eingesetzten Therapieformen grundsätzlich durch ein ungünstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis gekennzeichnet sind, muss ihre Indikation besonders sorgfältig gestellt werden. Vor diesem Hintergrund soll in der vorliegenden Arbeit die perioperative Morbidität multimodaler Therapien rezidivierter retroperitonealer Weichgewebssarkome detailliert untersucht werden.

Hierzu wurden Daten von insgesamt 182 Patienten mit rezidivierten RPS untersucht, welche von 2003 bis 2021 am LMU Klinikum München operiert wurden und hier bereits aufgrund des primären RPS operiert worden waren. Die Objektivierung der perioperativen Morbidität erfolgte mittels des Comprehensive Complication Index (CCI), welcher alle postoperativ auftretenden Komplikationen zusammenfasst und auf einer Skala von 0 bis 100 wiedergibt. Der CCI ermöglicht so eine Quantifizierung des Schweregrads postoperativer Komplikationen.

In der univariaten Analyse zeigte sich zunächst, dass eine neoadjuvante multimodale Therapie mit einem erhöhten CCI einhergeht. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung im multivariaten Modell konnte jedoch kein statistisch signifikanter Einfluss einer neoadjuvanten multimodalen Therapie auf das Auftreten oder die Schwere postoperativer Komplikationen nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Einfluss der Anzahl der resezierten Organe auf den CCI. Darüber hinaus konnte kein signifikanter Einfluss einer neoadjuvanten multimodalen Therapie auf das Lokalrezidiv-freie Überleben (LRFS) oder das Gesamtüberleben (OS) nachgewiesen werden.

Aus diesen Ergebnissen folgt, dass Patienten mit rezidivierten retroperitonealen Weichgewebstumoren multimodale Therapien nicht aus Sorge vor einer erhöhten perioperativen Morbidität vorenthalten werden sollten.

## Abstract

Retroperitoneal soft tissue sarcomas (RPS) are a heterogeneous group of rare tumour entities that originate from mesenchymal cells and manifest in the retroperitoneum. The only curative therapy is radical surgical tumour resection, which can be integrated into a multimodal therapy concept. Local recurrent RPS are also often amenable to surgical treatment, whereas the rate of radical resection decreases with the number of recurrences and multimodal therapies continue to be important. An earlier study was able to show that neoadjuvant treatment of primary RPS is associated with increased perioperative morbidity. Since all forms of therapy used in recurrence are generally characterised by a less favourable risk-benefit ratio, their indication must be determined with particular care. Against this background, the present study aims to analyse the perioperative morbidity of multimodal therapies for recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma.

For this purpose, data from a total of 182 patients with recurrent RPS who underwent surgery at the LMU Hospital Munich between 2003 and 2021 and who had already undergone surgery for primary RPS here were analysed. Perioperative morbidity was quantified using the Comprehensive Complication Index (CCI), which summarises all postoperative complications and displays them on a scale from 0 to 100. The CCI thus enables an exact description of the severity of the postoperative occurring complications.

Univariate analysis initially showed that neoadjuvant multimodal therapy is associated with an increased CCI. However, taking into account the severity of the disease in a multivariate model, no statistically significant influence of neoadjuvant multimodal therapy on the occurrence or severity of postoperative complications could be shown. However, a statistically significant influence of the number of resected organs on the CCI was found. Furthermore, no significant influence of neoadjuvant multimodal therapy on local recurrence-free survival (LRFS) or overall survival (OS) could be demonstrated.

It is concluded from these results that multimodal therapies should not be withheld from patients with recurrent retroperitoneal soft tissue tumours for fear of increased perioperative morbidity.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Alter zum Zeitpunkt der Operation.....	30
Abbildung 2: Anzahl der Rezidive.....	31
Abbildung 3: Tumorgröße.....	32
Abbildung 4: OP-Dauer.....	33
Abbildung 5: Transfundiertes Blutvolumen.....	34
Abbildung 6: Multimodale Therapie.....	35
Abbildung 7: Kombinationen neoadjuvanter multimodaler Therapien.....	35
Abbildung 8: Einzelkomplikationen.....	37
Abbildung 9: Komplikationen nach Clavien-Dindo.....	37
Abbildung 10: CCI.....	38
Abbildung 11: CCI unter neoadjuvanter Radiotherapie.....	39
Abbildung 12: CCI unter neoadjuvanter Chemotherapie.....	40
Abbildung 13: CCI unter neoadjuvanter regionaler Tiefenhyperthermie...	40
Abbildung 14: CCI unter verschiedenen Therapieformen.....	42
Abbildung 15: Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit der metrischen Merkmale (Therapieformen).....	46
Abbildung 16: Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit der entfernten Organe (Therapieformen).....	47
Abbildung 17: Höhe des CCI in Abhängigkeit der metrischen Merkmale (Therapieformen).....	49
Abbildung 18: Höhe des CCI in Abhängigkeit der entfernten Organe (Therapieformen).....	50
Abbildung 19: Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit der metrischen Merkmale (multimodale Therapie)...	51
Abbildung 20: Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit der entfernten Organe (multimodale Therapie).....	52
Abbildung 21: Höhe des CCI in Abhängigkeit der metrischen Merkmale (multimodale Therapie).....	53
Abbildung 22: Höhe des CCI in Abhängigkeit der entfernten Organe (multimodale Therapie).....	54
Abbildung 23: CCI nach Anzahl der Rezidive.....	55
Abbildung 24: LRFS nach erstem Rezidiv.....	57
Abbildung 25: Einfluss der multimodalen Therapien auf das LRFS beim erstmalig rezidierten RPS.....	58
Abbildung 26: OS nach erstem Rezidiv.....	59
Abbildung 27: Einfluss der multimodalen Therapien auf das OS beim erstmalig rezidierten RPS.....	60

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Maligne Weichgewebssarkome gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation (1) .....	12
Tabelle 2: Histopathologisches Grading nach der FNCLCC (7) .....	13
Tabelle 3: TNM-Klassifikation für Weichteiltumoren des Retroperitoneums nach UICC/AJCC (8) .....	14
Tabelle 4: Stadieneinteilung für Weichteiltumoren des Retroperitoneums nach UICC/AJCC (8) .....	14
Tabelle 5: Organe und Leitungsbahnen im Retroperitonealraum (10) .....	15
Tabelle 6: Einteilung postoperativer Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation (36) .....	22
Tabelle 7: Beispiele für die Einteilung postoperativer Komplikationen nach Clavien et al. (35) .....	22
Tabelle 8: Wichtung der Komplikationen nach Clavien-Dindo im CCI (36)	23
Tabelle 9: CCI bei einzeln auftretenden postoperativen Komplikationen (36) .....	24
Tabelle 10: CCI unter verschiedenen Therapieformen .....	43
Tabelle 11: Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen (Therapieformen) .....	45
Tabelle 12: Einfluss der multimodalen Therapieformen auf die Höhe des CCI (Therapieformen) .....	48
Tabelle 13: Regressionskoeffizienten (Therapieformen) .....	49
Tabelle 14: Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen (multimodale Therapie) .....	51
Tabelle 15: Einfluss der multimodalen Therapieformen auf die Höhe des CCI (multimodale Therapie) .....	53
Tabelle 16: Regressionskoeffizienten (multimodale Therapie) .....	53
Tabelle 17: CCI nach Anzahl der Rezidive .....	56

## Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CCI	Comprehensive Complication Index
CT	Computertomografie
CTX	Chemotherapie
DFS	Disease-Free Survival (Krankheitsfreies Überleben)
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DTIC	Dacarbazin
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
Gy	Gray
KI	Konfidenzintervall
LRFS	Local Recurrence-Free Survival (Lokalrezidiv-freies Überleben)
MPNST	Maligner peripherer Nervenscheidentumor
MRT	Magnetresonanztomografie
NOS	Not Otherwise Specified
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PEComa	Perivascular Epitheloid Cell Tumour
RAD	Radiotherapie
RESAR	Retroperitoneal Sarcoma Registry
RHT	Regionale Tiefenhyperthermie
RPS	Retroperitoneale(s) Sarkom(e)
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
TARPSWG	Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organization

# 1. Einleitung

## 1.1 Weichgewebssarkome

Weichgewebssarkome stellen eine Gruppe von rund 50 seltenen Tumorentitäten dar, welche mesenchymalen Zellen entstammen und die etwa 1% aller Malignome des Erwachsenenalters ausmachen. Bei Kindern kommen Weichgewebssarkome prozentual deutlich häufiger vor und machen hier rund 15% aller malignen Tumoren aus. Hinsichtlich der Lokalisation ist am häufigsten die untere Extremität betroffen, danach folgen Rumpf, obere Extremität, Retroperitoneum sowie der Kopf- und Halsbereich. Zu den häufigsten Entitäten im Erwachsenenalter gehören Liposarkome, Leiomyosarkome, undifferenzierte Sarkome, Fibrosarkome und Synovialsarkome. Im Kindesalter zählen Rhabdomyosarkome, Synovialsarkome, Fibrosarkome sowie extraskelettale Ewing-Sarkome zu den häufigsten malignen Weichteiltumoren (1, 2). Einen Überblick über die malignen Sarkome gibt Tabelle 1:

Adipozytäre Tumoren	Hoch differenziertes Liposarkom *
	Dedifferenziertes Liposarkom
	Myxoides Liposarkom
(Myo-)Fibroblastische Tumoren	Adultes Fibrosarkom
	Myxofibrosarkom
	Maligner Solitärer Fibröser Tumor
Fibrohistiozytäre Tumoren	Tenosynovialer Riesenzelltumor
Glattmuskuläre Tumoren	Leiomyosarkom
Perivaskuläre Tumoren	Maligner Glomustumor
Skelettmuskuläre Tumoren	Rhabdomyosarkom (embryonal, alveolär, pleomorph, spindelzellig)
Vaskuläre Weichteiltumoren	Epitheloides Hämangioendotheliom
	Angiosarkom
Chondroossäre Tumoren	Extraskelettales mesenchymales Chondrosarkom
	Extraskelettales Osteosarkom
Gastrointestinale Stromatumoren	Maligner GIST
Nervenscheidentumoren	MPNST
	Malignes Perineuriom
	Maligner Tritontumor
	Maligner Granularzelltumor
Tumoren unklarer Differenzierung	Synovialsarkom
	Epitheloides Sarkom
	Alveoläres Weichteilsarkom
	Klarzellsarkom
	Malignes PEComa NOS ** ***
Undifferenzierte Sarkome	Undifferenziertes Spindelzellsarkom
	Undifferenziertes pleomorphes Sarkom
	Undifferenziertes rundzelliges Sarkom
	Undifferenziertes epitheloides Sarkom
	Undifferenziertes Sarkom NOS ***

\* *Intermediäre Dignität*

\*\* *PEComa: Perivascular epitheloid cell tumour*

\*\*\* *NOS: Not otherwise specified*

Tabelle 1: Maligne Weichgewebssarkome gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation (1)

Das Deutsche Krebsregister gibt für 2018 insgesamt 4.300 Fälle von „bösartigen Neubildungen des Weichgewebes“ an, was einer Inzidenz von 51,7 Fällen pro 1 Million Einwohner entspricht (3).

Während die meisten Weichgewebssarkome sporadisch auftreten, sind auch eine Reihe von Risikofaktoren bekannt. Hierzu zählen beispielsweise eine vorangegangene Bestrahlung mit mindestens 10 Gy (Angiosarkom), ein chronisches Lymphödem (Lymphangiosarkom) sowie bestimmte genetische Veränderungen. Im Rahmen einer Neurofibromatose Typ I, für die eine Keimbahnmutation im NF1-Gen ursächlich ist, kann es zu kutanen, subkutanen und viszeralen Neurofibromen kommen, welche sich potentiell zu einem malignen peripheren Nervenscheidentumor (MPNST) entwickeln können. Beim Li-Fraumeni-Syndrom, für das in einem Großteil der Fälle eine TP53-Keimbahnmutation ursächlich ist, kommt es zu einer globalen erblichen Prädisposition für meist hoch aggressive maligne Tumoren. Hierzu zählen insbesondere auch Weichteil- und Knochensarkome (4, 5).

### 1.1.1 Klassifikation

Die Einteilung der Weichgewebssarkome nach dem histologischen Subtyp erfolgt nach der in Tabelle 1 dargestellten WHO-Klassifikation für Weichgewebstumoren (1, 6).

Das histopathologische Grading erfolgt nach der von Coindre et al. entwickelten dreistufigen Klassifikation der Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) (7). Abhängig vom dreistufigen Grading erfolgt dann die Einteilung als Low-grade oder High-grade.

Dreistufig	Zweistufig
G1	Low-grade
G2	High-grade
G3	

Tabelle 2: Histopathologisches Grading nach der FNCLCC (7)

Das Tumorstaging erfolgt mittels der TNM-Klassifikation, welche aus den Parametern „Tumor“, „Nodus“ und „Metastasen“ besteht. „Tumor“ beschreibt dabei Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors, „Nodus“ den Befallstatus regionärer Lymphknoten und „Metastasen“ das Vorhandensein von Fernmetastasen.

T	TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
	T0	Kein Anhalt für Primärtumor
	T1	Tumor $\leq 5$ cm
	T2	Tumor $> 5 \leq 10$ cm
	T3	Tumor $> 10 \leq 15$ cm
	T4	Tumor $> 15$ cm
N	NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: TNM-Klassifikation für Weichteiltumoren des Retroperitoneums nach UICC/AJCC (8)

Die Stadieneinteilung nach UICC/AJCC erfolgt schließlich, indem die TNM-Klassifikation und das Grading, welches den wichtigsten prognostischen Faktor darstellt, kombiniert werden:

Stadium	T	N	M	G
IA	T1	N0	M0	G1
IB	T2, T3	N0	M0	G1
II	T1	N0	M0	G2, G3
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3
IIIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3
IIIC	Jedes T	N1	M0	Jedes G
IV	Jedes T	Jedes N	M1	Jedes G

Tabelle 4: Stadieneinteilung für Weichteiltumoren des Retroperitoneums nach UICC/AJCC (8)

## 1.2 Retroperitoneale Weichgewebssarkome (RPS)

Der Retroperitonealraum (auch Spatium Retroperitoneale) ist der Bindegewebsraum außerhalb der Peritonealhöhle, der zwischen Peritoneum parietale und der dorsalen Leibeswand gelegen ist und verschiedene Organe, Gefäße und Nerven enthält (8, 9). Die ventrale Begrenzung bildet das dorsale Peritoneum parietale; die dorsale Begrenzung bilden die Wirbelsäule zwischen BWK 12 und Steißbein sowie M. psoas und M. quadratus lumborum mit ihren Faszien.

Kranial wird er durch das Zwerchfell, kaudal durch den Beckenboden sowie lateral durch die Fascia transversalis begrenzt (10).

Organe	Gefäße	Nerven
Nieren	Aorta abdominalis mit Ästen	Äste des Plexus lumbalis
Nebennieren	V. cava inf. mit Zuflüssen	Truncus sympathicus
Ureteren	Aa. und Vv. iliacae communes	Vegetative Ganglien & Plexus
Pankreas	V. portae hepatis mit Zuflüssen	
Teile des Duodenums	Vv. lumbales ascendentes	
Teile des Kolons	Lymphgefäße	
Teile des Caecums (variabel)		
Teile des Rektums		

Tabelle 5: Organe und Leitungsbahnen im Retroperitonealraum (10)

### 1.2.1 Epidemiologie

Retroperitoneale Weichgewebssarkome machen etwa 12% aller Weichgewebssarkome aus (2, 11). Porter et al. geben die Inzidenz der RPS mit 2,7 pro 1 Million Einwohner an, wobei im 29-jährigen Beobachtungszeitraum von 1973 bis 2001 keine signifikanten Änderungen der Inzidenz auftraten (11). Auf die Bevölkerung Deutschlands hochgerechnet ergibt sich somit bei etwa 83,2 Millionen Einwohnern im Jahr 2021 (12) eine Inzidenz von rund 225 Fällen pro Jahr. Bei einem Großteil der RPS handelt es sich dabei um Liposarkome, Leiomyosarkome oder undifferenzierte Sarkome (13, 14).

### 1.2.2 Symptome und Diagnostik

Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten im Retroperitoneum wachsen RPS häufig lange unbemerkt und werden dann erst spät klinisch auffällig, weshalb die Diagnosestellung oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium erfolgt. Mögliche Symptome sind unspezifische Unterleibsbeschwerden, gastro-intestinale Symptome oder eine tastbare Masse; im weit fortgeschrittenen Stadium kann es auch zu lokalen Symptomen aufgrund des Größenwachstums des Tumors kommen (15).

Bei einem klinischen Verdacht auf ein retroperitoneales Weichgewebssarkom sollte als primäre Bildgebungsmethode der Wahl ein kontrastmittelverstärktes MRT oder ein CT mit i.v.-Kontrastmittel durchgeführt werden. Im Anschluss sollte eine Biopsie erfolgen; empfohlen wird eine Stanzbiopsie mit mehreren

Stanzzyllindern. Alternativ kann eine offene Inzisionsbiopsie durchgeführt werden, hier besteht jedoch ein größeres Risiko einer Verschleppung von Tumorzellen in den Punktionstrakt. Bei oberflächlichen Tumoren mit einer Tumorgöße < 3 cm kann außerdem eine offene Exzisionsbiopsie durchgeführt werden, was aber für RPS regelmäßig nicht in Frage kommen wird. Eine Feinnadelbiopsie zur Erstdiagnose wird in der S3-Leitlinie aktuell nicht mehr empfohlen, da hier deutliche qualitative und quantitative Einschränkungen bestehen und auch das Einholen einer referenzpathologischen Zweitmeinung durch das limitierte Material erschwert wird. Die histologische Aufarbeitung und molekulargenetische Analyse des Biopsiepräparats sollte dann durch einen mit Weichgewebssarkomen erfahrenen Pathologen durchgeführt werden.

Sollte sich der Verdacht auf ein Weichgewebssarkom bestätigen, ist ein Staging durchzuführen; insbesondere sollte ein CT-Thorax zum Ausschluss von Lungenmetastasen erfolgen (15, 16).

### 1.2.3 Prognose

Die Prognose der RPS hat sich in den vergangenen Jahren vor allem bei einer Behandlung in spezialisierten Zentren deutlich verbessert. Gronchi et al. geben Überlebensraten von 67% (5 Jahre), 56% (8 Jahre) und 46% (10 Jahre) an, während das mediane Überleben nach Diagnosestellung bei 116 Monaten und damit knapp 10 Jahren liegt (13). Einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose haben dabei folgende Faktoren: Der histologische Subtyp, das Grading, Multifokalität, Alter und Allgemeinzustand des Patienten sowie die vollständige En-bloc-Resektion des Tumors (17).

RPS neigen in hohem Maße zu lokalen Rezidiven, welche die Haupttodesursache retroperitonealer Sarkome darstellen und damit von besonderer Bedeutung für die Prognose der Patientinnen und Patienten sind (13, 18). Die Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group untersuchte bei 1007 Patienten aus 8 Sarkomzentren das Auftreten von Rezidiven 5 bzw. 10 Jahre nach der primären Behandlung. Lokalrezidive traten dabei in 26% bzw. 35% der Fälle; Fernmetastasen in 21% bzw. 22% der Fälle auf. Der histologische Subtyp hatte einen signifikanten Einfluss hierauf: So traten bei Liposarkomen vermehrt Lokalrezidive auf, während bei Leiomyosarkomen verhältnismäßig mehr Fernmetastasen beobachtet werden konnten (13).

Raut et al. untersuchten daraufhin 684 Patienten aus 22 Sarkom-Zentren, bei welchen bereits ein erstes Lokalrezidiv reseziert worden war und keine Fernmetastasierung vorlag. Von diesen Patienten entwickelten in den 6 Jahren nach der Resektion des ersten Lokalrezidivs über 80% ein erneutes Rezidiv, wobei es

sich in einem Großteil der Fälle um ein erneutes Lokalrezidiv handelte. Auch hier zeigte sich, dass Liposarkome zu Lokalrezidiven neigten, während Patienten mit Leiomyosarkomen vergleichsweise öfter Fernmetastasen entwickelten. Selbst bei dedifferenzierten Liposarkomen, welche vergleichsweise häufig metastasieren, sowie bei Leiomyosarkomen blieb das Lokalrezidiv jedoch zu jeder Zeit die wahrscheinlichste Rezidiv-Form (19).

Von größter Bedeutung für eine potentiell kurative Therapie ist deshalb die radikale chirurgische Resektion, welche bei Risikobefunden zusätzlich in ein multimodales Therapiekonzept eingebunden werden kann (20).

#### **1.2.4 Therapie**

Aufgrund der Seltenheit und Heterogenität der Erkrankungen sollte die Behandlung in einem zertifizierten Sarkom-Zentrum erfolgen, da dadurch eine verbesserte Behandlungsqualität sowie eine verbesserte Prognose erreicht werden kann (20, 21). Stand 12/2023 gibt es in Deutschland und der Schweiz insgesamt 21 dieser entsprechend zertifizierten Sarkom-Zentren, eines davon am LMU Klinikum in München (22).

Zum Zeitpunkt der Behandlung der in der vorliegenden Arbeit inkludierten Patienten existierte noch keine evidenzbasierte Leitlinie für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Weichgewebssarkomen, wenngleich es bereits evidenzgestützte Behandlungskonzepte gab. Das Behandlungskonzept wurde dementsprechend meist individuell vom interdisziplinären Sarkom-Board festgelegt. Im Herbst 2021 wurde dann schließlich die S3-Leitlinie „Adulte Weichgewebesarkome“ fertiggestellt, welche die erste nationale Leitlinie zu diesem Erkrankungsbild im europäischen Raum ist und eine strukturierte, evidenzbasierte Diagnostik und Therapie ermöglichen soll (16).

#### **Chirurgische Therapie**

Die größte Bedeutung kommt bei resektablen Befunden der radikalen chirurgischen Tumorsektion zu. Bei retroperitonealen Liposarkomen sollte diese aufgrund des hohen Lokalrezidivrisikos wenn möglich in Form einer Kompartimentresektion erfolgen (14, 16, 23). Hierbei handelt es sich um eine En-Bloc-Resektion des Tumors und einer Schicht nicht beteiligter Gewebe und Organe, durch die ein Sicherheitsabstand von ein bis zwei Zentimetern zum Tumor erzielt werden soll (20). Der Grund für dieses radikale Vorgehen liegt darin, dass es im Retroperitoneum keine Kompartimente im eigentlichen Sinn (wie beispielsweise an den Extremitäten in Form von Muskellogen) gibt, welche der Tumor längere Zeit respektiert. Deshalb gilt als Kompartiment im Retro-

peritoneum der vom Tumor infiltrierte Raum inklusive aller angrenzenden Organe und Aponeurosen (14).

Nachdem bei Weichgewebssarkomen nur in etwa 5% der Fälle Lymphknotenmetastasen auftreten, kann prinzipiell auf eine systematische Lymphknoten-dissektion verzichtet werden (24). Diese sollte lediglich dann durchgeführt werden, wenn Lymphknoten auffällig vergrößert sind (20).

### **Multimodales Therapiekonzept**

Bei Risikobefunden wie beispielsweise großen Tumoren, einer ungünstigen Lokalisation, High-Grade-Tumoren oder auch primär inoperablen Befunden kann das Therapiekonzept um eine Strahlentherapie und eine Chemotherapie ergänzt werden (16, 25). Im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte kann zudem die perioperative Chemotherapie mit einer regionalen Tiefenhyperthermie kombiniert werden (26, 27).

### **Strahlentherapie**

Die Durchführung der Strahlentherapie erfolgt meist neoadjuvant, da der Tumor hierdurch präzise bestrahlt werden kann. Eine postoperative Bestrahlung des Tumorbetts ist hingegen häufig nicht möglich, da dieses durch hineinfallenden strahlensensiblen Dünndarm verlegt wird. Außerdem wird postuliert, dass die neoadjuvante Durchführung zu einem geringeren Risiko für eine intraoperative Streuung des Tumors führt (25). Ein übliches Therapiekonzept sieht die Applikation von insgesamt 50,4 Gy in 28 Einzeldosen vor. Die adjuvante Durchführung ist dagegen technisch schwierig, da die Anatomie stark verändert und das Zielvolumen oft nicht klar definierbar ist; außerdem ist das umliegende Gewebe mit Dünndarm, Nieren, Leber und Rückenmark sehr strahlensensitiv (25). Die STRASS-Studie ergab nach einem dreijährigen Follow-Up ein ähnliches abdominelles rezidiv-freies Überleben (RFS) und Gesamtüberleben (OS) zwischen der Therapiegruppe (Operation und neoadjuvante Strahlentherapie) und der Kontrollgruppe (nur Operation). Die Autoren der Studie empfehlen, eine neoadjuvante Radiotherapie nicht standardmäßig durchzuführen (28). Auch die S3-Leitlinie „Adulte Weichgewebesarkome“ legt die Anwendung lediglich bei einem Tumorrezidiv oder einer zu erwartenden R2-Resektion nahe, da in diesen Fällen rein chirurgisch kein ausreichender Sicherheitsabstand zu den umliegenden Geweben gewährleistet werden kann (16). Eine neoadjuvante Strahlentherapie kann dann zu einer Senkung des Lokalrezidiv-Risikos beitragen. So konnten Sampath et al. zeigen, dass eine Strahlentherapie kombiniert mit einem weniger radikalen chirurgischen Vorgehen zu einer Senkung der Lokalrezidiv-Rate nach 5 Jahren von 36% auf 21% einhergeht (29).

Die STREXIT-Studie, welche die Daten der STRASS-Studie mit denen von außerhalb der Studie behandelten Patienten an den gleichen Zentren kombinierte, konnte jedoch einen Vorteil für gut differenzierte Liposarkome sowie G1 und G2 dedifferenzierte Liposarkome zeigen, nicht aber für G3 dedifferenzierte Liposarkome oder Leiomyosarkome (30). Hierdurch hat die Strahlentherapie beim retroperitonealen Liposarkom zuletzt eine Aufwertung erfahren.

### **Chemotherapie und regionale Tiefenhyperthermie**

Eine Chemotherapie kann bei einem hohem Rezidivrisiko (Tumorgröße > 5 cm, tiefsitzender Tumor, G2- oder G3-Grading) und einem chemosensiblen Subtyp durchgeführt werden; die S3-Leitlinie empfiehlt dabei eine Kombination aus einem Anthrazyklin und Ifosfamid. In der Regel erfolgt die Durchführung neoadjuvant mit dem Ziel, eine frühe (systemische) Progression der Tumorerkrankung zu verhindern. Seltener ist eine Verkleinerung des Primarius und damit eine Erleichterung der Operation das Ziel. Die Operation erfolgt üblicherweise 3-4 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie. Eine adjuvante Chemotherapie kann dann erwogen werden, wenn ein erhöhtes lokales oder systemisches Rezidivrisiko anzunehmen ist und beispielsweise eine adjuvante Bestrahlung nicht in Frage kommt. Diese Behandlung ist jedoch nicht als Standard anzusehen und bleibt eine Einzelfallentscheidung (16).

Die regionale Tiefenhyperthermie (RHT) wird nur in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie oder Radiotherapie angewandt, wobei am LMU Klinikum in der Sarkombehandlung die neoadjuvante Systemtherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid (AI-Schema) etabliert ist. Beim Leiomyosarkom wird regelmäßig Doxorubicin/DTIC in Kombination mit RHT angewendet. Dabei wird der Tumor sowie das ihn umgebende Gewebe über 60 Minuten nicht-invasiv durch die Einstrahlung elektromagnetischer Wellen auf Temperaturen von 40 – 43 Grad Celsius erwärmt. In der Regel erhalten Patienten parallel zu jedem Zyklus Chemotherapie zwei RHT-Behandlungen. Bei Patienten mit Hochrisiko-Weichgewebssarkomen zeigte sich in einer randomisierten Phase-III-Studie (EORTC 62961) nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 34 Monaten ein verbessertes Lokalrezidiv-freies Überleben (LRFS), krankheitsfreies Überleben (DFS), Therapieansprechen und Gesamtüberleben (OS) bei den Patienten, die eine Kombination von Chemotherapie und RHT erhalten hatten. Aufgrund dessen wird der Einsatz der RHT in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen, sofern die Behandlung verfügbar ist (16, 26, 27).

### **Therapie im Rezidiv**

Auch in der Rezidivsituation bleibt der wichtigste prognostische Faktor neben dem zeitlichen Intervall zwischen Primärtumor und Auftreten des Lokalrezidivs die radikale chirurgische Resektion des Tumors, die wiederum den einzigen kurativen Therapieansatz darstellt (17). So zeigte sich in einer von MacNeill et al. durchgeführten retrospektiven Analyse bei den Patienten, bei denen eine Rezidiv-Resektion durchgeführt worden war, ein deutlich erhöhtes medianes Überleben (49 vs. 20 Monate) sowie deutlich erhöhte Überlebensraten von 73% vs. 43% (2 Jahre) beziehungsweise 43% vs. 11% (5 Jahre) im Vergleich zu den nicht resezierten Patienten (31).

In der Rezidivsituation nimmt aufgrund des voroperierten Situs die Schwierigkeit der Operation zu. Hieraus resultiert theoretisch ein höheres Risiko für perioperative Komplikationen. Mit jedem weiteren Rezidiv steigt außerdem die Wahrscheinlichkeit für eine inoperable Situation oder eine inkomplette Resektion: So konnten Wong et al. zeigen, dass die Rate makroskopisch kompletter Resektionen beim Primärtumor noch bei 86% liegt, beim 1. Lokalrezidiv auf 69% absinkt und beim 4. Lokalrezidiv nur noch bei 33% liegt (32).

Um eine R0-Resektion zu erreichen, kann im Rezidiv eine Strahlentherapie insbesondere dann durchgeführt werden, wenn z.B. aufgrund des voroperierten Situs kein ausreichender Sicherheitsabstand gewährleistet werden kann. Zu beachten ist dabei jedoch ein höheres Komplikationsrisiko aufgrund möglicherweise narbig im Operationsgebiet fixierter Dünndarmschlingen. Bei einer vorangegangenen Bestrahlung erhöht sich das Komplikationsrisiko wahrscheinlich nur leicht, sofern diese mindestens ein Jahr zurückliegt, keine gravierenden Spätfolgen hinterlassen hat und das bestrahlte Gewebe reseziert wurde. Andernfalls ist mit einem deutlich erhöhten Komplikationsrisiko zu rechnen (16).

Eine Chemotherapie – gegebenenfalls in Verbindung mit einer regionalen Tiefenhyperthermie – kann im Rezidiv als Einzelfallentscheidung dann durchgeführt werden, wenn es sich um ein resektables, noch nicht chemotherapeutisch vorbehandeltes, hochmalignes Sarkom mit einem chemosensiblen Subtyp handelt. Sofern bei einem resektablen Sarkom bereits eine systemische Therapie erfolgt ist, wird eine erneute Chemotherapie nicht empfohlen (16).

### **1.3 Bewertung postoperativer Komplikationen**

Eine elementare Rolle bei der Bewertung der postoperativen Komplikationen spielt die Objektivierbarkeit der Schwere der einzelnen Komplikationen sowie deren Gewichtung. In dieser Arbeit wurden hierfür die Clavien-Dindo-Klassifikation sowie der Comprehensive Complication Index (CCI) herangezogen, auf welche im Folgenden kurz eingegangen werden soll.

#### **1.3.1 Die Clavien-Dindo-Klassifikation**

Die Clavien-Dindo-Klassifikation wurde 2004 publiziert und kategorisiert postoperative Komplikationen anhand der spezifischen Therapie, welche zur Behandlung der Komplikation nötig ist (33). Prinzipiell gilt hierbei: Je invasiver die Therapie, desto schwerwiegender die Komplikation. Clavien et al. unterscheiden dabei fünf Schweregrade: Grad I-V, wovon Grad III und IV jeweils mittels der Suffixe a und b subklassifiziert werden. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Bedeutung der einzelnen Schweregrade, während in Tabelle 7 Beispiele für entsprechende Klassifikationen genannt werden. Die Clavien-Dindo Klassifikation wurde weltweit rasch akzeptiert und fand weite Verbreitung. Sie ist das heutzutage übliche Mittel zur Beschreibung perioperativer Komplikationen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie.

Problematisch erweist sich bei der Verwendung der Clavien-Dindo-Klassifikation jedoch, dass sie nur die jeweils schwerwiegendste Komplikation beschreibt. So würde beispielsweise das Auftreten von drei Grad IIIb-Komplikationen in Kombination mit einer Grad IVa-Komplikation gleich erfasst werden wie das Auftreten einer isolierten Grad IVa-Komplikation, obwohl die Komplikationen im ersten Fall insgesamt deutlich schwerwiegender wären.

Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne pharmakologische Behandlung oder chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention. Erlaubte Therapien: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte, Physiotherapie sowie das Eröffnen von infizierten Wunden am Patientenbett
Grad II	Pharmakologische Behandlung mit allen Medikamenten, die nicht unter Grad I fallen, sowie Bluttransfusionen und totale parenterale Ernährung
Grad III	Chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention
- IIIa	Intervention nicht unter Allgemeinanästhesie
- IIIb	Intervention unter Allgemeinanästhesie
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (inkl. ZNS-Komplikationen), die die Behandlung auf einer Intermediate-Care- oder Intensiv-Station erfordern
- IVa	Organversagen eines einzelnen Organs (inkl. Dialyse)
- IVb	Multiorganversagen
Grad V	Tod des Patienten

Tabelle 6: Einteilung postoperativer Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation (36)

Grad I	Postoperatives Delir
Grad II	Wundinfektion mit Antibiotika-Therapie
Grad IIIa	Pankreasfistel mit CT-gesteuerter Drainage-Anlage
Grad IIIb	Anastomosensuffizienz mit Relaparotomie
Grad IVa	Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit
Grad IVb	Niereninsuffizienz und Schlaganfall
Grad V	Tod des Patienten

Tabelle 7: Beispiele für die Einteilung postoperativer Komplikationen nach Clavien et al. (35)

### 1.3.2 Der Comprehensive Complication Index (CCI)

Der Comprehensive Complication Index basiert auf der Clavien-Dindo-Klassifikation postoperativer Komplikationen und wurde im Jahre 2013 von Slankamenac et al. aus der gleichen Arbeitsgruppe publiziert (34). Das Ziel der Autoren war es hierbei, einen Index zu schaffen, welcher alle postoperativ auftretenden Komplikationen zusammenfasst und deren Schwere auf einer Skala von 0 bis 100 wiedergibt. Hierfür wurden in einem ersten Schritt mittels eines Fragebogens Patienten und Ärzte zur Schwere 30 unterschiedlicher Komplikationen befragt, welche sie mittels einer numerischen Analogskala von 0 (am besten) bis 100 (am schlechtesten) bewerten sollten. Die medianen

Ergebnisse beider Gruppen wurden miteinander multipliziert, wodurch sich schlussendlich die in Tabelle 8 dargestellte Wichtung im CCI der Komplikationen nach Clavien-Dindo ergibt.

Clavien-Dindo	Wichtung im CCI	MRV <sub>phys</sub> *	MRV <sub>pat</sub> **
Grad I	300	15	20
Grad II	1750	35	50
Grad IIIa	2750	50	55
Grad IIIb	4550	65	70
Grad IVa	7200	80	90
Grad IVb	8550	90	95
Grad V ***	-	-	-

\* Median reference value from physicians

\*\* Median reference value from patients

\*\*\* Eine Komplikation Grad V (Tod des Patienten) erhält per Definition einen CCI von 100

Tabelle 8: Wichtung der Komplikationen nach Clavien-Dindo im CCI (36)

Die Berechnung des CCI erfolgt dann durch die folgende Formel:

$$CCI = \sqrt{(\sum MRV_{phys} \times MRV_{pat})/2}$$

Hieraus ergeben sich die in Tabelle 9 dargestellten CCI-Werte für einzeln auftretende Komplikationen. Im Falle mehrerer Komplikationen erhöht sich der CCI entsprechend. Zu beachten ist außerdem, dass die Wichtung leichter Komplikationen in Kombination mit schwereren Komplikationen abnimmt: Eine leichte Komplikation wiegt also schwerer, wenn sie isoliert auftritt und zunehmend weniger schwer, wenn sie in Kombination mit einer schwerwiegenderen Komplikation auftritt, die beispielsweise eine erneute Operation nötig macht.

Clavien-Dindo	CCI
Grad I	8,7
Grad II	20,9
Grad IIIa	26,2
Grad IIIb	33,7
Grad IVa	42,4
Grad IVb	46,2
Grad V *	100

\* Eine Komplikation Grad V (Tod des Patienten) erhält per Definition einen CCI von 100

Tabelle 9: CCI bei einzeln auftretenden postoperativen Komplikationen (36)

Bereits mehrere Studien konnten zeigen, dass der CCI den postoperativen Verlauf nach großen viszeralchirurgischen Eingriffen besser abbilden kann als die Clavien-Dindo-Klassifikation und insbesondere die Länge des postoperativen Klinik-Aufenthalts genauer vorhersagen kann. Diese Untersuchungen erstreckten sich auf Eingriffe wie hypertherme peritoneale Chemotherapie (HIPEC) (35), radikale Gastrektomien (36), Hepatektomien (37) sowie Pankreatektomien (38).

Eine britische sowie eine italienische Arbeitsgruppe konnten diese Ergebnisse nun kürzlich in Studien mit 191 beziehungsweise 417 Patienten auch im Zusammenhang mit der Behandlung retroperitonealer Sarkome bestätigen (39, 40). Ruspi et al. konnten darüber hinaus zeigen, dass der CCI der Clavien-Dindo-Klassifikation nicht nur in der Prognose der Länge des postoperativen Aufenthalts, sondern auch in der Vorhersage der totalen Kosten des Aufenthalts überlegen war (40).

## 2. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Beantwortung der Frage, ob die perioperative Morbidität der Resektion rezidivierender retroperitonealer Weichgewebstumoren durch präoperative Therapien erhöht wird. Sekundär sollen weitere potentielle Risikofaktoren für eine erhöhte perioperative Morbidität identifiziert werden. Ferner sollen das lokalrezidivfreie Überleben und Gesamtüberleben von Patienten nach Resektion rezidivierender retroperitonealer Weichgewebstumoren beschrieben und hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren analysiert werden. Letztlich soll durch die so gewonnenen Erkenntnisse eine differenzierte Nutzen-Risiko-Abwägung multimodaler und operativer Therapiekonzepte bei rezidivierten retroperitonealen Weichgewebstumoren ermöglicht werden.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Patientendaten. Ab 04/2017 wurden die Daten im Sinne eines Patientenregisters prospektiv gefasst. Sowohl das Vorhaben einer prospektiven Erfassung wie auch der retrospektiven Auswertung wurden der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgelegt und von dieser zustimmend bewertet (Geschäftszeichen 768-16 sowie 23-0067).

### **3.2 Patientenkollektiv**

#### **3.2.1 Einschlusskriterien**

Insgesamt wurden Datensätze von 480 Patienten erfasst. Um eine systematische Verfälschung der Studienergebnisse zu vermeiden, wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, deren erste Operation in Zusammenhang mit dem RPS ebenfalls am LMU Klinikum erfolgte ( $n = 335$ ). Hiervon wurden 153 Patienten aufgrund eines primären RPS und 182 Patienten aufgrund eines rezidierten RPS operiert. Primäres Auswertungskollektiv sind 182 Patienten, die aufgrund eines Rezidivs operiert wurden.

#### **3.2.2 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Gastrointestinalen Stromatumoren, Ewing-Sarkom, alveolären oder embryonalen Rhabdomyosarkomen, Desmoid-Tumoren und gynäkologischen Sarkomen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit abdominellen Metastasen ossärer Sarkome.

### **3.3 Datenerhebung**

Von April 2017 an erfolgte eine prospektive Erfassung von Patientendaten im Rahmen eines Sarkomregisters. Zusätzliche Daten für den Zeitraum 2003 bis 2017 wurden retrospektiv erhoben.

Als Grundlage hierfür diente das klinische Informationssystem des LMU Klinikums. Anhand des OP-Plans wurden in Frage kommende Patienten identifiziert. Die Datenerhebung erfolgte anhand der digitalisierten Kranken-

akten der jeweiligen Patienten; hierzu zählten beispielsweise Arztbriefe, OP-Berichte oder Anästhesieprotokolle.

Zu den erhobenen Daten zählten Alter, Geschlecht, Aufnahme-, Operations- und Entlassdatum sowie Daten zu etwaigen Aufenthalten auf der Intensivstation. Ebenfalls erfasst wurden die Daten der Erstdiagnose sowie im Falle eines Rezidivs oder einer Fernmetastase das Auftreten dieser. Im Falle des Todes eines Patienten wurde erfasst, ob dieser tumorabhängig oder -unabhängig eingetreten war.

Im Falle einer präoperativen Biopsie des Tumors wurden die ermittelte Entität sowie das Grading erfasst. Es wurde die maximale Tumorausdehnung in der Bildgebung sowohl bei Diagnosestellung, als auch vor und nach einer etwaigen neoadjuvanten Therapie sowie das Ansprechen auf diese erfasst. Bei Rezidiven wurde vermerkt, um das wievielte Rezidiv es sich handelte.

Das OP-Verfahren, Art und Anzahl der resezierten Organe und Lymphknoten, Schnitt-Naht-Zeit sowie das intraoperativ transfundierte Blutvolumen wurden erfasst. Ebenso wurde vermerkt, ob die Operation des Primärtumors am LMU Klinikum oder einem anderen Haus durchgeführt wurde.

Die histopathologische Aufarbeitung des OP-Präparats wurde inklusive Entität, Grading, UICC-Stadium, Lokalisation, Resektionsstatus, der Infiltration von Begleitorganen, Tumorrand (zum Beispiel kapselartig begrenzt oder aufgebrochen), Immunhistochemie, Ki67-Proliferationsrate, Anzahl an Mitosen/HPF, Regressionsgrad nach Saltzer-Kuntschick sowie Anteil von Nekrosen am Gesamttumor erfasst.

Weitere Therapien wurden in die Kategorien adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie, Radiotherapie und regionale Tiefenhyperthermie eingeteilt und detailliert inklusive Schema, Dosierung, Dauer und Anzahl der Zyklen erfasst.

Postoperative Komplikationen wurden einzeln dokumentiert und nach Clavien-Dindo klassifiziert (33). Die schwerwiegendste Komplikation nach Clavien-Dindo wurde ebenso erfasst wie der CCI-Score. Zusätzlich wurden Re-Operationen und die CT-gesteuerte Anlage von Drainagen notiert.

Das Follow-Up der Patienten nach der stationären Entlassung erfolgte unter Zuhilfenahme von Arztbriefen, Notizen von ambulanten Wiedervorstellungen sowie von Daten aus dem Tumor- und Sterberegister.

## 3.4 Datenverarbeitung und Statistik

### 3.4.1 Umgang mit fehlenden Daten

Fehlende Daten wurden jeweils separat gekennzeichnet, flossen anschließend jedoch nicht in die weiteren Analysen ein. Es wurden keine Imputationen zu fehlenden Daten durchgeführt. Alle Analysen wurden somit auf Grundlage der vorhandenen Daten vorgenommen; prozentuale Verteilungen beziehen sich dementsprechend ebenfalls nur auf die vorhandenen Daten. Eine Ausnahme stellt der Parameter „Bluttransfusion“ in der multivariaten Analyse des CCI dar, für den bei mehreren älteren Datensätzen keine Werte vorlagen, so dass diese Patienten als eine Subgruppe „Missing“ in den Analysen berücksichtigt wurden.

### 3.4.2 Signifikanzniveau

Die Ergebnisse wurden mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$  für einen  $\alpha$ -Fehler als statistisch signifikant betrachtet.

### 3.4.3 Verwendete statistische Methoden

Die Angabe der deskriptiven Daten erfolgte mittels absoluter und relativer Häufigkeit. Die Angabe des Mittelwerts erfolgte in Verbindung mit der Standardabweichung als *Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung*, die des Medians in Verbindung mit dem Quartilabstand als *Median (25%-Quartile, 75%-Quartile)*.

Die Untersuchung des Einflusses einer multimodalen Therapie auf das Auftreten postoperativer Komplikationen sowie auf die Höhe des CCI erfolgte mittels Zero-One-Inflated Beta Regression. Das Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen zwischen den einzelnen Subgruppen wurde anhand des relativen Risikos verglichen; die Höhe des CCI wurde anhand der Mittelwertdifferenz verglichen.

Die Schätzung der Überlebenszeiten erfolgte mithilfe der Kaplan-Meier-Methode. Vergleiche zwischen den einzelnen Subgruppen erfolgten mittels log-Rank-Test und Cox-Regressions-Modell unter Angabe der Hazard Ratio.

#### **Zero-One-Inflated Beta Regression**

Mit dem CCI wird in dieser Arbeit ein Score analysiert, dessen Beobachtungen sich clusterweise bei 0 (keine Komplikationen), 100 (Tod) und dazwischen (Komplikationen exkl. Tod) konzentrieren. Eine gewöhnliche Analyse mit Regressionsmodellen auf Basis einer Normalverteilung oder einer nach oben oder unten offenen Verteilung wird dadurch schwierig, da die resultierenden

Schätzer zum Teil stark verzerrt sind und die statistische Power stark reduziert ist.

Ein alternatives Regressionsmodell, welches sich in diesem Fall anbietet, stellt das Beta-Regressionsmodell dar. Es kann dann genutzt werden, wenn sich die Werte der abhängigen Variable zwischen 0 und 1 bewegen und einer Beta-Verteilung entsprechen. Diese kann je nach den zugrunde liegenden Parametern viele verschiedene Formen annehmen und ist damit flexibel einsetzbar. Eine relevante Einschränkung des Beta-Regressionsmodells ergibt sich daraus, dass sich die Werte der abhängigen Variablen zwar an 0 und 1 annähern, ihnen jedoch nicht entsprechen können. Damit ist dieses Modell allein für die Analyse des CCI ungeeignet, da die Werte 0 (keine Komplikationen) und 1 (Tod) eine wichtige Rolle spielen und keinesfalls vernachlässigt werden dürfen.

Ein kombiniertes Modell, das zusätzlich eine Analyse dieser beiden Werte erlaubt, ist das Zero-One-Inflated Beta-Regressionsmodell. Es kombiniert das Beta-Regressionsmodell mit einem logistischen Regressionsmodell, indem drei unterschiedliche Modellierungen durchgeführt werden:

1. 0 vs. nicht-0: Im Falle dieser Arbeit entspricht dies *keine Komplikationen vs. Komplikationen inkl. Tod*
2. 1 vs. nicht-1: Im Falle dieser Arbeit entspricht dies *Tod vs. Komplikationen exkl. Tod oder keine Komplikationen*
3. Beta-Regression: Im Falle dieser Arbeit entspricht dies der Schwere der Komplikationen

Diese separate Modellierung der drei Komponenten (Zero, One und dazwischen) erlaubt eine bessere Beschreibung der Outcome-Verteilung, allerdings müssen die jeweiligen Modelle auch getrennt voneinander interpretiert werden (41-43).

#### **3.4.4 Verwendete Software**

Sämtliche Datenanalysen wurden mit der statistischen Programmiersprache R (R Core Team 2019, Version 4.1.2.) auf einem aarch64-apple-darwin20 System unter macOS Monterey 12.4 durchgeführt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung der Patientenkohorte

Von insgesamt 480 identifizierten Resektionen retroperitonealer Sarkome wurden nur Patienten mit Rezidiv- und Erst-OP am LMU Klinikum ausgewertet. Somit verblieben 182 Patienten im Datensatz.

Im gleichen Zeitraum wurden 153 Patienten mit einem Primärtumor und Erst-OP am LMU Klinikum erfasst; bei den verbleibenden 145 Patienten wurde die Erst-OP in einer anderen Klinik durchgeführt.

#### 4.1.1 Geschlecht

Bei den 182 behandelten Patienten handelte es sich um 91 Männer und 91 Frauen (je 50,0%).

#### 4.1.2 Alter zum Zeitpunkt der Operation

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag zwischen 22 und 83 Jahren, wobei das mediane Alter bei 61 Jahren (25%: 50, 75%: 67) lag. Es fehlten die Angaben von drei Patienten. Einen Überblick über die Altersverteilung gibt Abbildung 1.

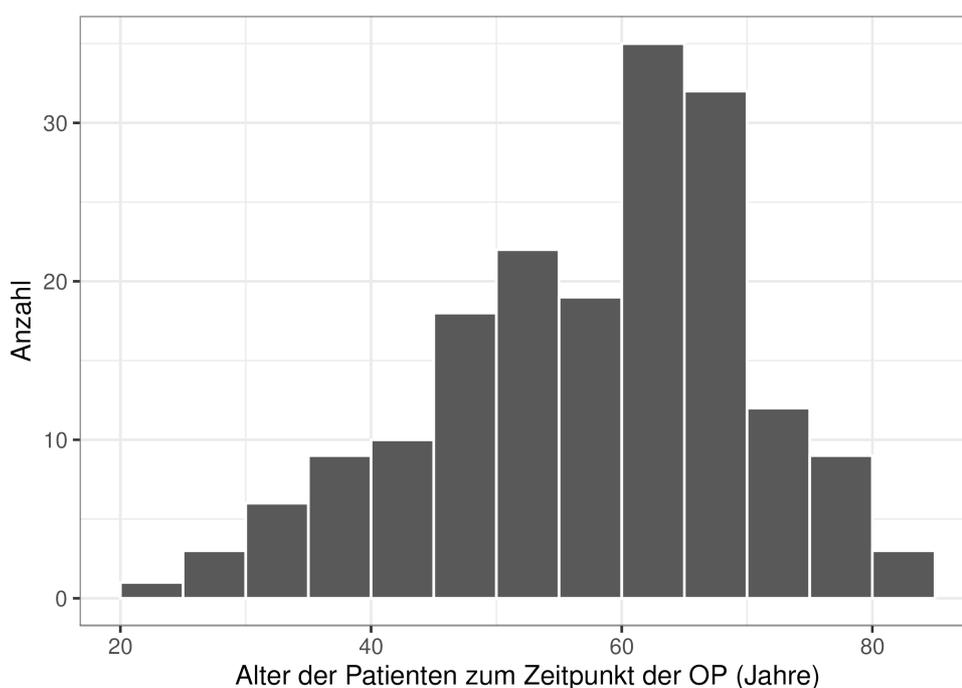


Abbildung 1: Alter zum Zeitpunkt der Operation

### 4.1.3 Anzahl der Rezidive

Ein Großteil (69,8%) der Patienten wurde wegen eines ersten oder zweiten Rezidivs behandelt. Darüber hinaus gab es auch eine signifikante Anzahl an dritten, vierten und fünften Rezidiven (insgesamt 25,2%) sowie einige wenige 6., 7. und 8. Rezidive (insgesamt 4,9%).

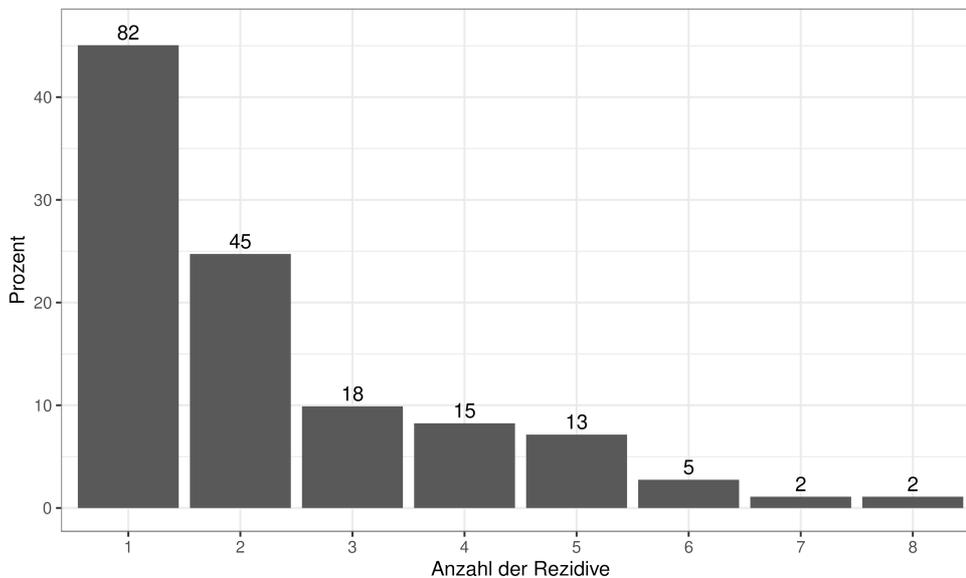


Abbildung 2: Anzahl der Rezidive

### 4.1.4 Tumorentitäten

Rund die Hälfte der behandelten Patienten litt an einem dedifferentierten Liposarkom (52,7%), gefolgt von einem gut differenzierten Liposarkom (20,9%) sowie einem Leiomyosarkom (11%). In 4,9% der Fälle zeigte sich ein undifferenziertes pleomorphes Sarkom; 3,8% der Tumoren wurden als „andere“ beziehungsweise „unbekannt“ klassifiziert. Darüber hinaus zeigten sich in vier Fällen Liposarkome unklarer Differenzierung (2,2%), in jeweils zwei Fällen Rhabdomyosarkome, Hämangiosarkome und Myxofibrosarkome (je 1,1%) sowie in jeweils einem Fall ein undifferenziertes Sarkom NOS sowie ein MPNST (je 0,5%).

### 4.1.5 Grading

Der Malignitätsgrad der Tumoren von 39 Patienten (24,1%) wurde mit G1 angegeben, der von 62 Patienten (38,0%) mit G2 und der von 62 Patienten (38,0%) mit G3. Angaben zum Malignitätsgrad fehlten bei insgesamt 19 Patienten.

### 4.1.6 Tumorgröße

Die Größe der Tumoren variierte bei den einzelnen Patienten sehr stark zwischen 0,7 cm und 61,2 cm. Die durchschnittliche Tumorgröße betrug 13,19 cm, die mediane Tumorgröße 8,95 cm. Es fehlten bei insgesamt 23 Patienten Angaben zur Tumorgröße. Die Größenverteilung ist in Abbildung 3 dargestellt:

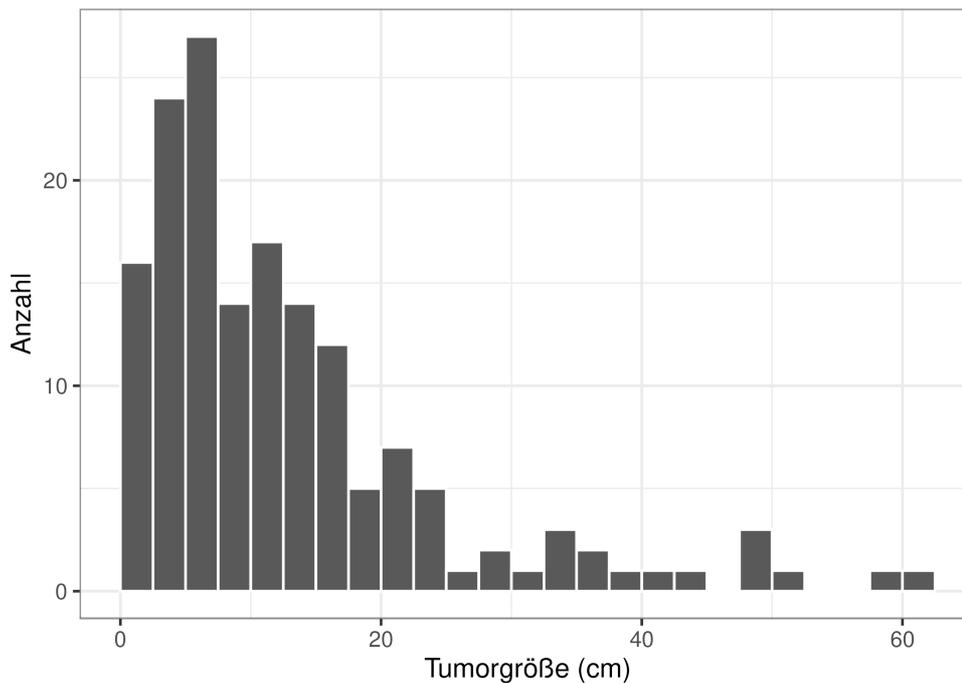


Abbildung 3: Tumorgröße

## 4.2 Durchgeführte Therapie

### 4.2.1 Operation

Bei 101 Patienten (56,7%) wurde die Operation als Tumorresektion mit Resektion angrenzender Organe klassifiziert, seltener wurden auch eine Kompartimentresektion (16,3%; n=29), ein Tumordebulking (11,2%; n=20) oder eine Tumorresektion ohne Resektion angrenzender Organe (10,1%; n=18) durchgeführt. Bei jeweils fünf Patienten (2,8%) wurde die Operation als „Resektion abdomineller Rezidive“ beziehungsweise „andere“ klassifiziert. Daten zum OP-Verfahren fehlten von vier Patienten.

Daten zur OP-Dauer konnten von 103 der insgesamt 182 eingeschlossenen Patienten erhoben werden. Die OP-Dauer bewegte sich in dieser Gruppe im Bereich von 33 bis 730 Minuten. Die durchschnittliche OP-Dauer betrug 263,9 Minuten (SD: 131,2), die mediane OP-Dauer betrug 252 Minuten (25%: 172,5, 75%: 334). Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der OP-Dauer.

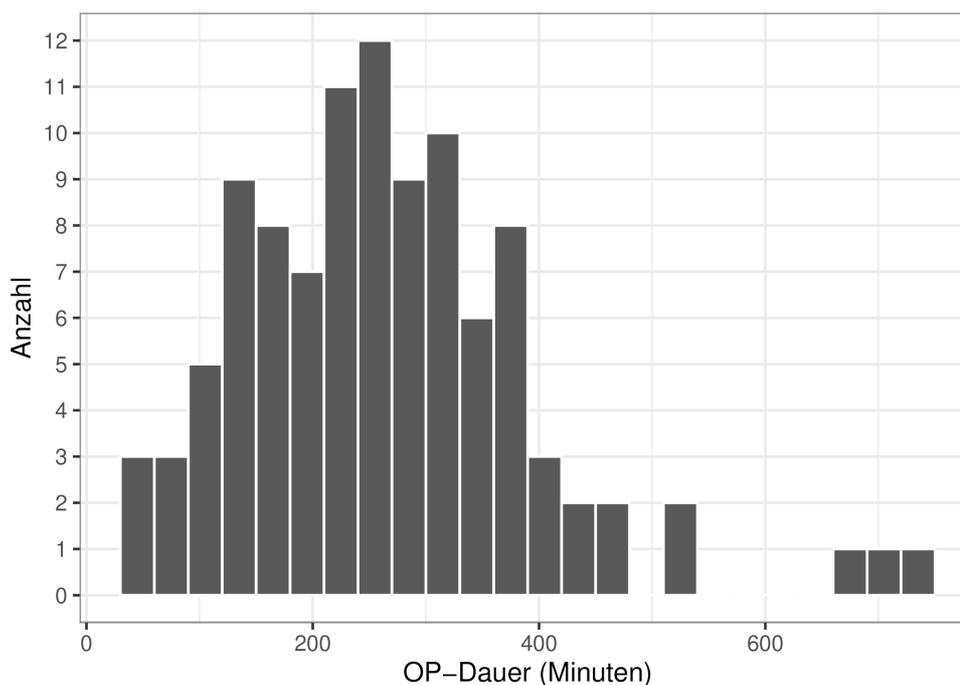


Abbildung 4: OP-Dauer

Der Resektionsstatus konnte bei 169 Patienten erhoben werden: Bei 67 Patienten (39,6%) erfolgte eine R0-Resektion, bei 73 Patienten (43,2%) eine R1-Resektion sowie bei 29 Patienten (17,2%) eine R2-Resektion.

Von 90 der 182 eingeschlossenen Patienten konnten außerdem Daten zu intraoperativen Bluttransfusionen erhoben werden. Von diesen 90 Patienten erhielten 70 Patienten keine Blutkonserven und 20 Patienten mindestens eine Blutkonserven. Die Menge des jeweils transfundierten Blutvolumens ist in Abbildung 5 dargestellt.

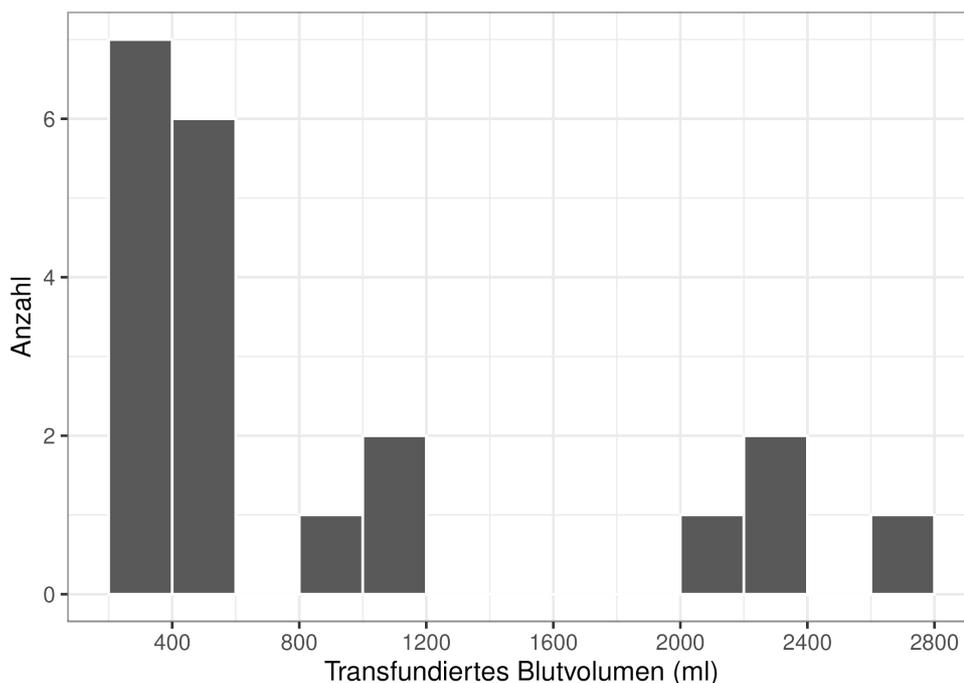


Abbildung 5: Transfundiertes Blutvolumen

#### 4.2.2 Multimodale Therapie

Die operative Therapie wurde in einem Teil der Fälle in ein multimodales Therapiekonzept eingebunden, so dass einige Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie (CTX) – häufig in Kombination mit regionaler Tiefenhyperthermie (RHT) – oder eine neoadjuvante Radiotherapie (RAD) erhielten.

Von den eingeschlossenen 182 Patienten erhielten neben der operativen Therapie 67 Patienten (36,8%) eine Chemotherapie, welche bei 40 Patienten (59,7%) neoadjuvant durchgeführt wurde. 25 Patienten (13,7%) erhielten eine Radiotherapie, welche bei 18 Patienten (72,0%) neoadjuvant erfolgte. 51 Patienten (28,0%) erhielten eine regionale Tiefenhyperthermie, welche bei 34 Patienten (66,7%) neoadjuvant durchgeführt wurde. In die Berechnung der Morbidität flossen nur neoadjuvant durchgeführte Therapien ein.

Die Häufigkeit der durchgeführten multimodalen Therapien ist in Abbildung 6 dargestellt.

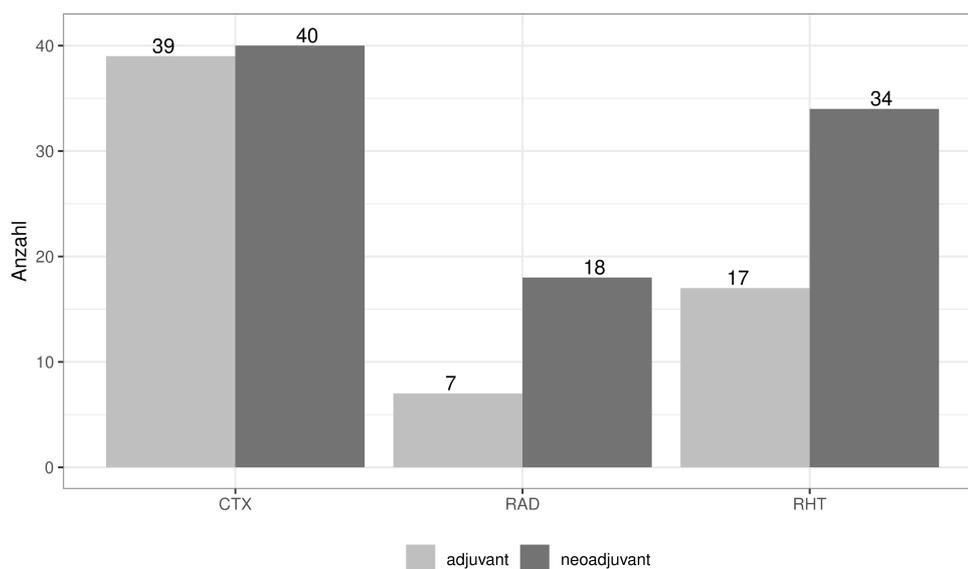
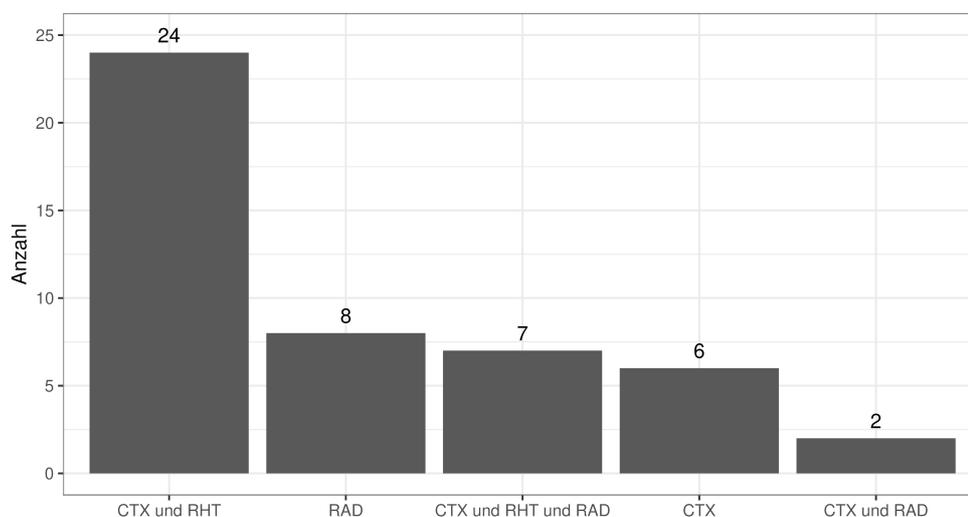


Abbildung 6: Multimodale Therapie

Unter den Patienten, bei denen die postoperativen Komplikationen in Form des CCI erfasst werden konnten, wurde eine alleinige neoadjuvante Radiotherapie bei 8 Patienten und eine alleinige neoadjuvante Chemotherapie bei 6 Patienten durchgeführt. Eine alleinige neoadjuvante regionale Tiefenhyperthermie wurde bei keinem Patienten durchgeführt, sondern nur in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie bei insgesamt 24 Patienten. Eine Kombination von neoadjuvanter Chemotherapie (ohne regionale Tiefenhyperthermie) und neoadjuvanter Radiotherapie erfolgte lediglich bei zwei Patienten, während eine Kombination aller drei Therapieformen bei 7 Patienten durchgeführt wurde. Die Häufigkeit der verschiedenen Kombinationen der neoadjuvanten multimodalen Therapien ist in Abbildung 7 dargestellt.



CTX: Chemotherapie, RHT: Regionale Tiefenhyperthermie, RAD: Radiotherapie

Abbildung 7: Kombinationen neoadjuvanter multimodaler Therapien

### **4.3 Beschreibung der Morbidität und Mortalität**

#### **4.3.1 Postoperative Mortalität**

Von 181 Patienten verstarben im postoperativen Verlauf insgesamt 12, womit sich eine Mortalität von 6,6% ergibt. Von einem Patienten fehlten Daten zur postoperativen Mortalität.

#### **4.3.2 Postoperative Komplikationen**

Postoperative Komplikationen traten bei 112 und damit 62,6% der behandelten Patienten auf, während bei 67 Patienten (37,4%) keine postoperativen Komplikationen auftraten. Daten zu postoperativen Komplikationen fehlten bei insgesamt drei Patienten.

Bei 81 Patienten (45,3%) traten chirurgische und bei 65 Patienten (36,5%) sonstige Komplikationen auf. Somit traten bei 47 Patienten (42,0%) rein chirurgische, bei 31 Patienten (27,7%) ausschließlich nicht-chirurgische und bei 34 Patienten (30,4%) sowohl chirurgische als auch sonstige Komplikationen auf. Daten zur Kategorisierung der Komplikationen fehlten bei drei bzw. vier Patienten.

#### **Einzelkomplikationen**

In Abbildung 8 sind die einzelnen Komplikationen dargestellt, welche bei den erfassten Patienten auftraten. Am häufigsten kam es zu tiefen Wundinfektionen (47 Patienten) und zu Wundheilungsstörungen (42 Patienten), gefolgt von kardiopulmonalen Komplikationen (27 Patienten) und einer Niereninsuffizienz (21 Patienten). Bei 18 Patienten kam es zu einer Peritonitis, bei 17 zu einer Anastomoseninsuffizienz im Bereich des Darms, bei 16 zu neurologischen Komplikationen und bei 15 zu einer oberflächlichen Wundinfektion. In selteneren Fällen kam es zu einer Blutung (12 Patienten) oder einem Hämatom (10 Patienten), zu einer Pankreasfistel (10 Patienten) sowie einer Hautnekrose (fünf Patienten). Darüber hinaus wurden 92 Komplikationen als „Sonstige“ klassifiziert und fielen somit nicht unter die vorgenannten Kategorien.

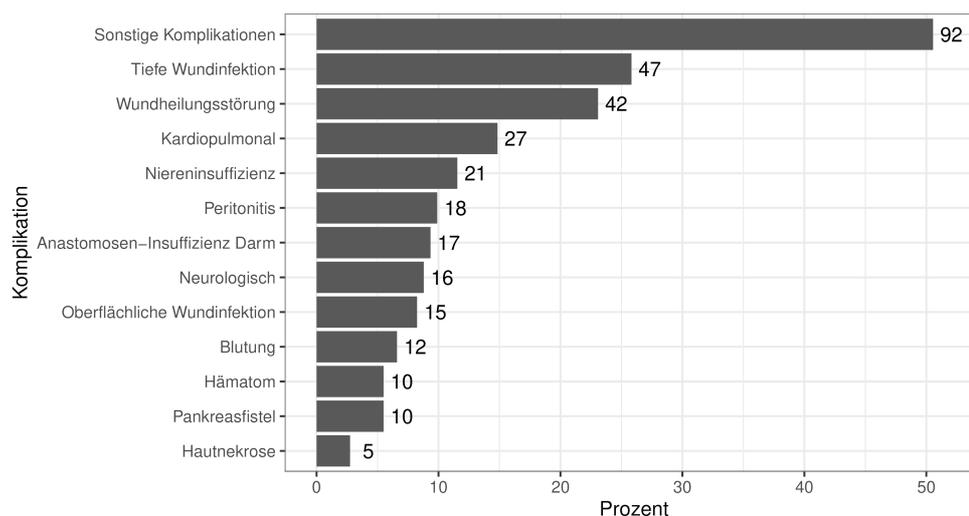


Abbildung 8: Einzelkomplikationen

### Komplikationen nach Clavien-Dindo

In Abbildung 9 sind die jeweils schwerwiegendsten Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation (siehe Kap. 1.3.1) aufgeführt. „0“ bedeutet, dass es keine postoperativen Komplikationen gab, „V“ steht für den Tod des Patienten.

Bei 68 Patienten (39,5%) traten schwere Komplikationen (definiert als Clavien-Dindo  $\geq 3$ ) auf. In 10 Fällen fehlten Angaben zur Klassifikation nach Clavien-Dindo.

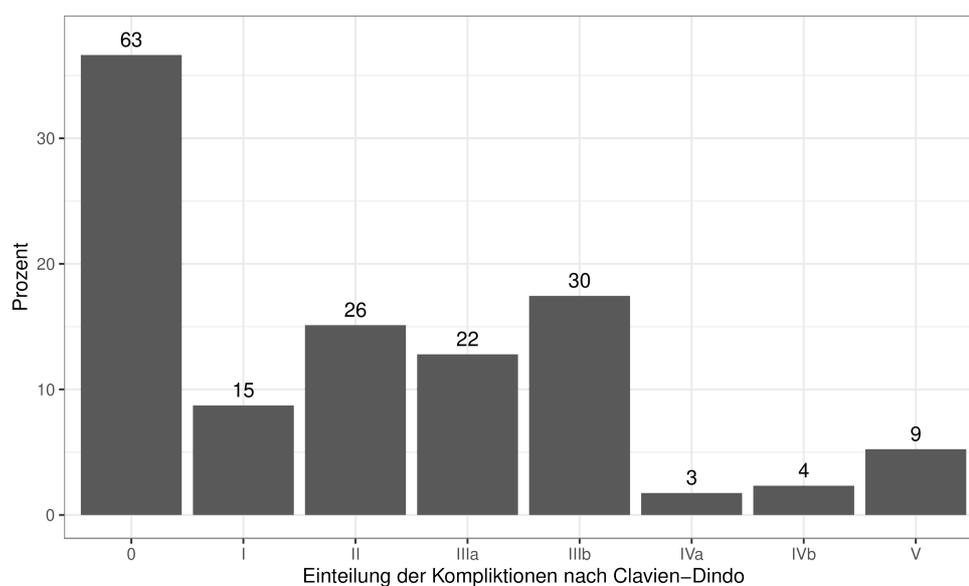


Abbildung 9: Komplikationen nach Clavien-Dindo

## CCI

Abbildung 10 zeigt die Verteilung des CCI. Zu beachten ist hierbei, dass sich bei diesem Score drei Bereiche ergeben, in welchen sich die Ergebnisse clusterweise konzentrieren:

CCI = 0: Keine oder vernachlässigbare Komplikationen

$0 < \text{CCI} < 100$ : Komplikationen

CCI = 100: Tod

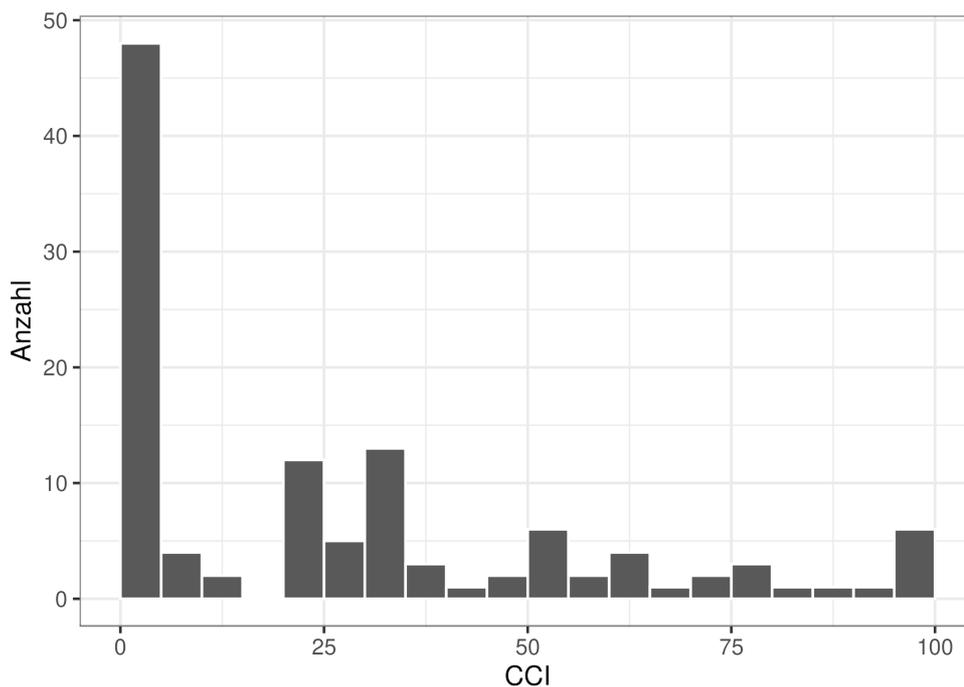


Abbildung 10: CCI

### Postoperative Interventionen und Re-Operationen

Bei 30 Patienten (17,0%) erfolgte postoperativ die CT-gesteuerte Anlage einer Drainage zur Entlastung beispielsweise einer Blutung oder eines Abszesses. Bei 146 Patienten und damit in 83,0% der Fälle war solch eine Intervention nicht nötig. Entsprechende Daten fehlen von 6 Patienten.

Bei 25,3% und damit 44 Patienten erfolgte aufgrund postoperativer Komplikationen eine Re-Operation. Bei 130 Patienten (74,7%) musste solch ein Eingriff nicht durchgeführt werden. Entsprechende Daten fehlen von insgesamt 8 Patienten.

## 4.4 Auswirkung der Therapieform auf die Morbidität

### 4.4.1 Neoadjuvante Radiotherapie

Von den beobachteten 182 Patienten erhielten 18 eine neoadjuvante Radiotherapie; bei 161 Patienten wurde solch eine Therapie nicht durchgeführt. Von drei Patienten fehlten die entsprechenden Daten. Wie in Abbildung 11 dargestellt ist, zeigte sich bei den Patienten, die eine neoadjuvante Radiotherapie erhalten hatten, ein durchschnittlicher CCI von 33,64 (SD: 31,89), während der durchschnittliche CCI bei der Kontrollgruppe 25,98 (SD: 30,05) betrug.

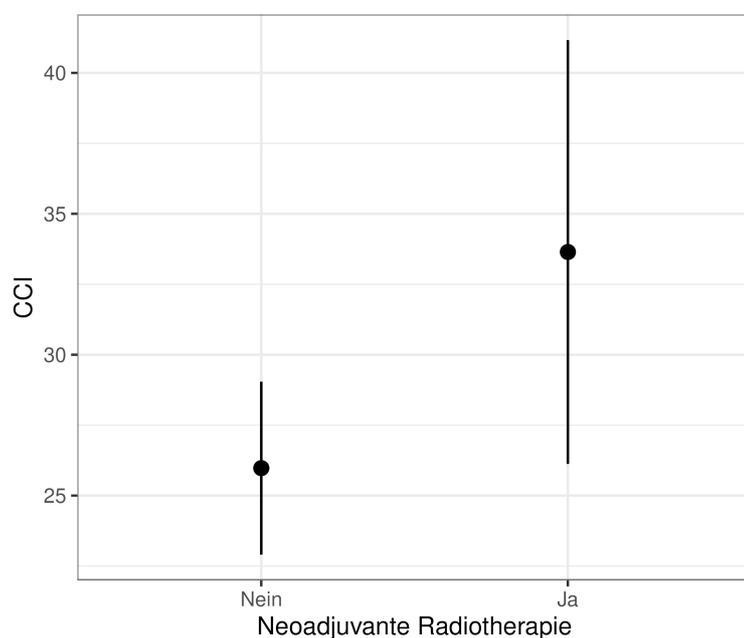


Abbildung 11: CCI unter neoadjuvanter Radiotherapie

### 4.4.2 Neoadjuvante Chemotherapie

40 Patienten erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie, in 34 Fällen wurde diese mit einer regionalen Tiefenhyperthermie kombiniert. Bei 138 Patienten wurde diese Therapieform nicht durchgeführt. Für vier Patienten finden sich keine entsprechenden Daten. Der durchschnittliche CCI lag bei den Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, bei 25,77 (SD: 29,09); bei der Kontrollgruppe lag er bei 27,29 (SD: 30,81). Die Ergebnisse sind grafisch in Abbildung 12 dargestellt.

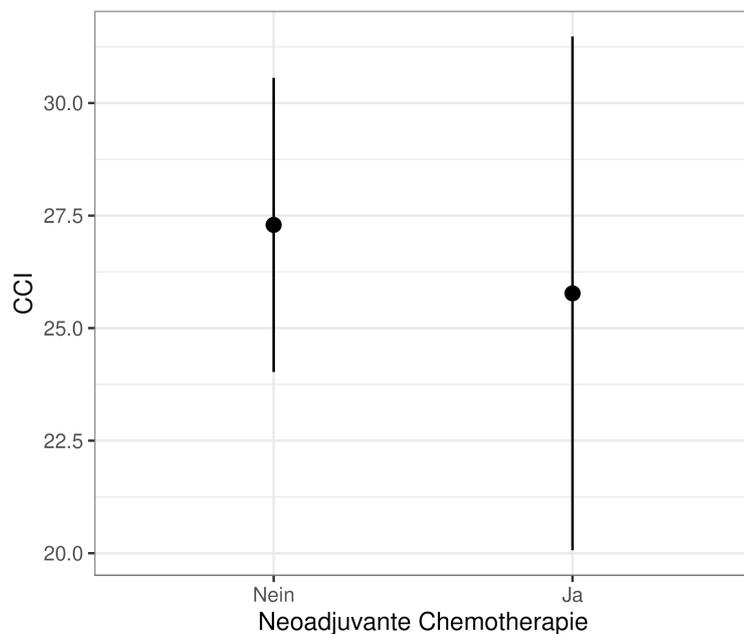


Abbildung 12: CCI unter neoadjuvanter Chemotherapie

#### 4.4.3 Neoadjuvante regionale Tiefenhyperthermie

34 Patienten erhielten eine neoadjuvante regionale Tiefenhyperthermie, welche immer in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie durchgeführt wurde. 130 Patienten erhielten diese Therapieform nicht. Es fehlten die Daten zu 18 Patienten. Der durchschnittliche CCI der Therapiegruppe betrug hier 34,49 (SD: 33,67), während er in der Kontrollgruppe lediglich 26,32 (SD: 29,5) betrug. Grafisch sind diese Ergebnisse in Abbildung 13 abgebildet.

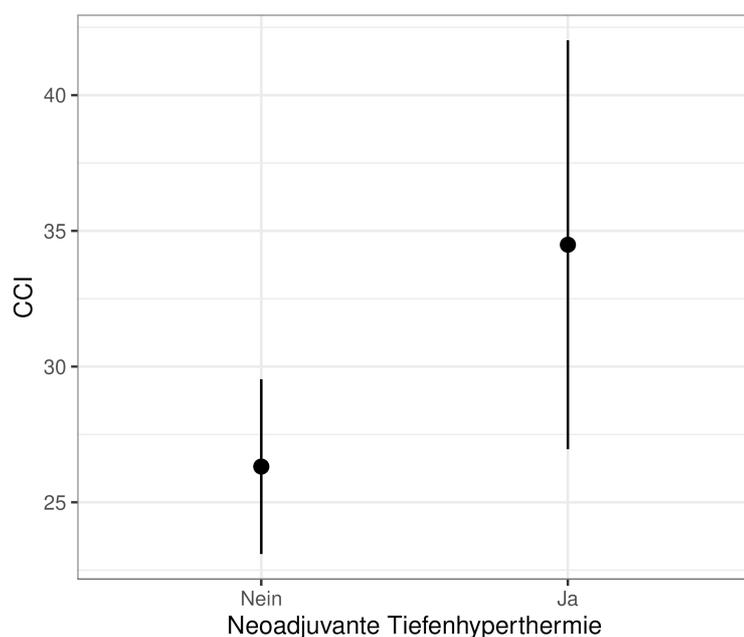


Abbildung 13: CCI unter neoadjuvanter regionaler Tiefenhyperthermie

#### 4.4.4 Multifaktorielle Analyse der Morbidität

Die multifaktorielle Analyse der perioperativen Morbidität wird erschwert durch den Umstand, dass die einzelnen Therapieformen sowohl alleine, wie auch in unterschiedlichen Kombinationen zur Anwendungen kommen.

Da eine Kombination aus Chemo- und Radiotherapie bei lediglich zwei Patienten durchgeführt wurde, ist für diese Therapiekombination ein Effekt nicht sinnvoll messbar. Für eine regionale Tiefenhyperthermie allein ist ebenfalls keine sinnvolle Messung eines Effekts möglich, da diese Therapieform nur in Kombination angewandt wurde. Aufgrund dessen wurden diese beiden Therapieformen nicht bei weiterführenden Analysen berücksichtigt.

Insgesamt sind damit für fünf Therapiemöglichkeiten sinnvolle Schätzungen möglich: Keine multimodale Therapie (*keine Therapie, NT*), alleinige Radiotherapie (*RAD*), alleinige Chemotherapie (*CTX*), kombinierte Chemotherapie und regionale Tiefenhyperthermie (*CTX und RHT*) sowie eine Kombination aller drei multimodalen Therapieoptionen (*RAD und CTX und RHT*). Die Kombinationstherapie *CTX und RHT* kann dabei als Interaktionseffekt der regionalen Tiefenhyperthermie auf eine Chemotherapie gesehen werden; die Kombinationstherapie *CTX und RHT und RAD* als Interaktionseffekt der Radiotherapie auf eine kombinierte Chemotherapie und regionale Tiefenhyperthermie.

Da nicht bei allen erfassten Patienten auch ein CCI erhoben werden konnte, reduzierte sich die Stichprobengröße für die Analyse der Auswirkung der Therapieform auf die Morbidität auf folgende Werte:  $n_{NT}=81$ ,  $n_{CTX,RHT}=12$ ,  $n_{RAD}=8$ ,  $n_{CTX,RHT,RAD}=7$ ,  $n_{CTX}=5$ .

Für die tabellarische Darstellung wurden die Daten entsprechend den drei verschiedenen Ausprägungen des CCI aufgeteilt: CCI = 0 (keine Komplikationen),  $0 < CCI < 100$  (Komplikationen) sowie CCI = 100 (Tod). In Tabelle 10 sowie in Abbildung 14 ist der CCI in Abhängigkeit der verschiedenen multimodalen Therapieformen dargestellt.

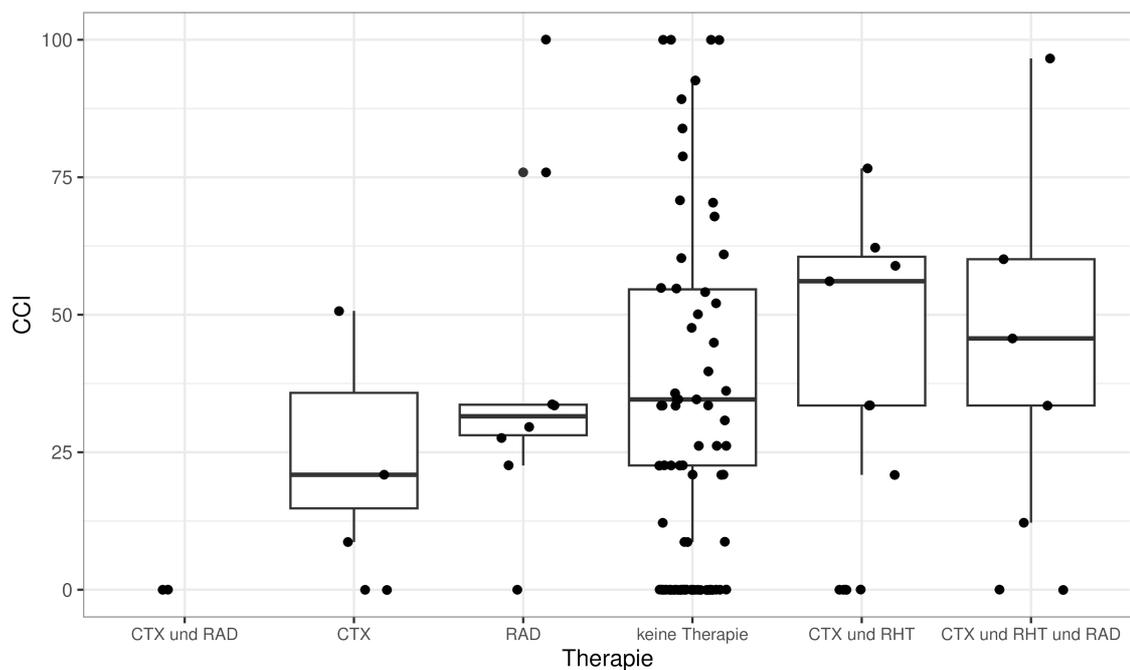
In der Gruppe ohne multimodale Therapie gab es bei 43,2% der Patienten keine postoperativen Komplikationen. Bei 51,9% der Patienten traten Komplikationen mit einem medianen CCI von 34,6 auf; 4,9% der Patienten verstarben postoperativ.

Bei den Patienten, die eine alleinige Radiotherapie erhalten hatten, kam es bei 12,5% zu keinerlei postoperativen Komplikationen, während es bei 75% der Patienten zu Komplikationen mit einem medianen CCI von 31,6 kam. 12,5% der Patienten verstarben postoperativ.

Bei den Patienten, welche eine alleinige Chemotherapie erhalten hatten, traten bei 40% keine postoperativen Komplikationen auf, während bei 60% dieser Patienten postoperative Komplikationen mit einem medianen CCI von 20,9 registriert wurden. Keiner der Patienten dieser Therapiegruppe verstarb postoperativ.

Bei 41,7% der Patienten, welche eine kombinierte Chemotherapie und regionale Tiefenhyperthermie erhalten hatten, traten keine Komplikationen auf, während es bei 58,3% dieser Patienten zu Komplikationen kam. In dieser Therapiegruppe trat ebenfalls kein Todesfall auf.

Bei der Patientengruppe, welche eine Kombination aller drei multimodalen Therapien erhalten hatte, wurden bei 28,6% der Patienten keinerlei Komplikationen beschrieben, während bei 71,4% der Patienten Komplikationen auftraten. Auch hier kam es zu keinem Todesfall.



CTX: Chemotherapie, RHT: Regionale Tiefenhyperthermie, RAD: Radiotherapie

Abbildung 14: CCI unter verschiedenen Therapieformen

Therapie	CCI = 0			0 < CCI < 100				CCI = 100	
	N	Missing	N (%)	Mittelwert (SD)	Median (25%, 75%)	Min – Max	N (%)	N (%)	
keine Therapie	133 (73.1%)	52	35 (43.2%)	40.6 (22.3)	34.6 (22.6, 54.6)	8.7 – 92.6	42 (51.9%)	4 (4.9%)	
CTX	6 (3.3%)	1	2 (40%)	26.8 (21.6)	20.9 (14.8, 35.8)	8.7 – 50.7	3 (60%)	0 (0%)	
RAD	8 (4.4%)	0	1 (12.5%)	37.2 (19.4)	31.6 (28.1, 33.7)	22.6 – 75.9	6 (75%)	1 (12.5%)	
CTX und RAD	2 (1.1%)	0	2 (100%)	-	-	-	0 (0%)	0 (0%)	
CTX und RHT	24 (13.2%)	12	5 (41.7%)	48.8 (19.8)	56.1 (33.5, 60.5)	20.9 – 76.6	7 (58.3%)	0 (0%)	
CTX und RHT und RAD	7 (3.8%)	0	2 (28.6%)	49.6 (31.6)	45.7 (33.5, 60.1)	12.2 – 96.6	5 (71.4%)	0 (0%)	

CTX: Chemotherapie, RHT: Regionale Tiefenhyperthermie, RAD: Radiotherapie

Tabelle 10: CCI unter verschiedenen Therapieformen

## 4.5 Einfluss der multimodalen Therapieformen auf den CCI

In dieser Analyse wurde der Einfluss der verschiedenen multimodalen Therapieformen auf das Auftreten postoperativer Komplikationen sowie auf die Höhe des CCI untersucht.

Wie bereits beschrieben, stellt der CCI eine Outcome-Variable mit drei Bereichen dar, in welchen sich die Ergebnisse clusterweise konzentrieren:

CCI = 0: Keine oder vernachlässigbare Komplikationen

$0 < \text{CCI} < 100$ : Komplikationen

CCI = 100: Tod

Aufgrund dieser Tatsache erfolgte die Analyse mit einem Zero-One-Inflated Beta-Regressionsmodell, welches eine simultane Modellierung der drei Komponenten erlaubt (siehe Kap. 3.4.3).

Als Einflussgrößen wurden Therapieform, Alter, Geschlecht, Anzahl der entfernten Organe, die Information über die Gabe von Transfusionen sowie die Anzahl der Rezidive gewählt. Die Information über das jeweils entfernte Organ wurde als zufälliger Effekt berücksichtigt.

### 4.5.1 Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen

In dieser Auswertung wurde innerhalb der einzelnen Subgruppen das Risiko für einen CCI  $> 0$  und damit für das Auftreten postoperativer Komplikationen berechnet. Diese Risiken wurden wiederum zwischen den einzelnen Subgruppen mittels des relativen Risikos verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich der Anzahl der resezierten Organe: So führte eine Resektion von drei oder mehr Organen zu einem im Vergleich zur Resektion von maximal zwei Organen 1,59-fach erhöhten Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen ( $p=0,002$ ). Andere signifikante Effekte – auch der verschiedenen multimodalen Therapien – konnten nicht nachgewiesen werden.

Therapie	Paarweise Vergleiche Risk Ratio (95% KI), p-Wert				
	CTX	RAD	CTX und RHT	CTX und RHT und RAD	CTX und RHT und RAD
Risiko CCI > 0					
keine Therapie N = 80	0.72 (0.59, 0.81)	1.06 (0.7, 1.41) p = 0.726	1.01 (0.72, 1.29) p = 0.958	1.17 (0.86, 1.48) p = 0.256	
CTX N = 5	0.72 (0.38, 0.94)	1.06 (0.65, 2.01) p = 0.818	1 (0.65, 1.87) p = 0.992	1.16 (0.77, 2.17) p = 0.468	
RAD N = 7	0.76 (0.49, 0.95)		0.95 (0.64, 1.47) p = 0.786	1.1 (0.74, 1.74) p = 0.606	
CTX und RHT N = 12	0.72 (0.5, 0.89)			1.16 (0.8, 1.71) p = 0.382	
CTX und RHT und RAD N = 7	0.84 (0.6, 0.97)				
Anzahl der resezierten Organe	>= 3				
< 3	0.53 (0.34, 0.71)			<b>1.59 (1.18, 2.38)</b> <b>p = 0.002</b>	
>= 3	0.84 (0.69, 0.93)				

CTX: Chemotherapie, RHT: Regionale Tiefenhyperthermie, RAD: Radiotherapie

Tabelle 11: Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen (Therapieformen)

In Abbildung 15 sind die Verläufe der metrischen Merkmale dargestellt. Der Effekt für die Anzahl der resezierten Organe ist deutlich positiv ausgeprägt, das Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen steigt also mit der Anzahl der resezierten Organe. Die Effekte für das Alter und die Anzahl der Rezidive sind hingegen sehr gering ausgeprägt.

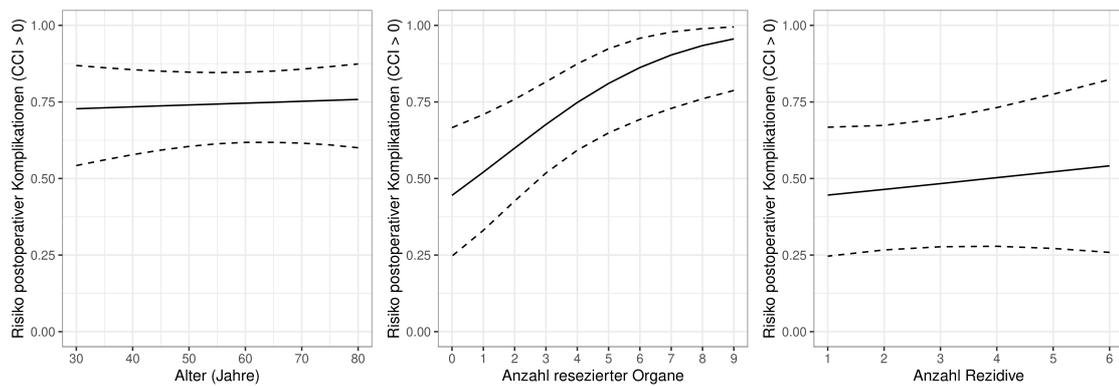


Abbildung 15: Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit der metrischen Merkmale (Therapieformen)

Abbildung 16 zeigt das Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit der einzelnen entfernten Organe. Hierbei ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

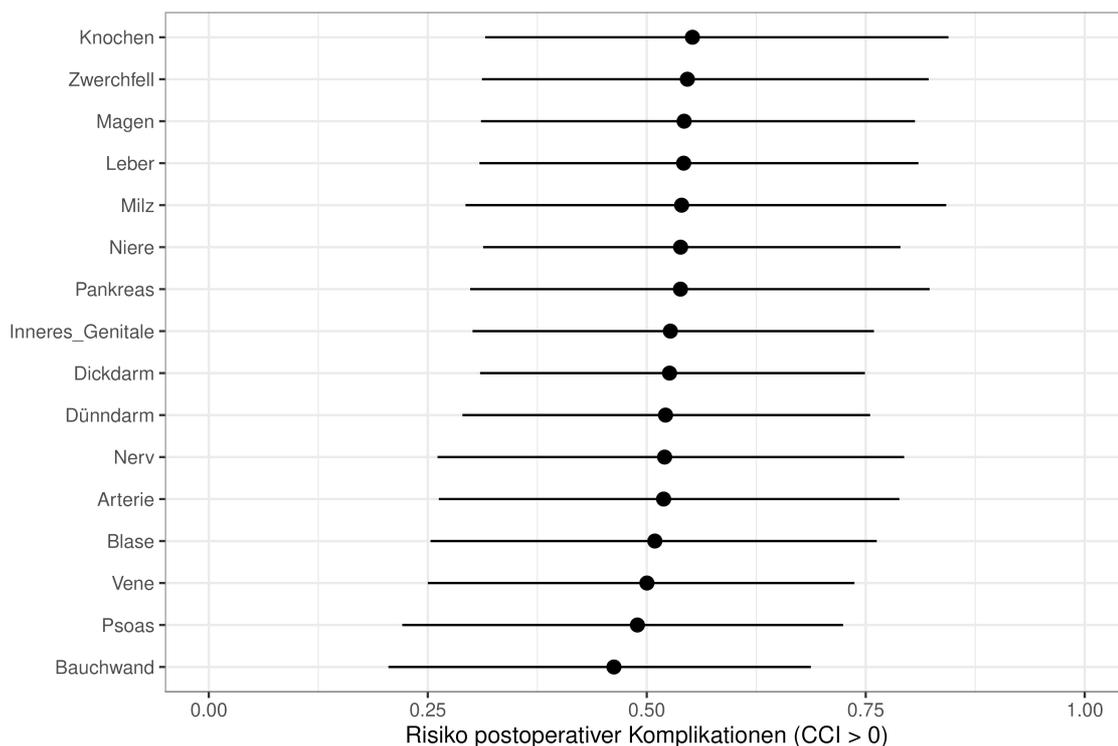


Abbildung 16: Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit der entfernten Organe (Therapieformen)

#### 4.5.2 Einfluss auf die Höhe des CCI

In dieser Auswertung wurde der Einfluss der oben genannten Einflussfaktoren auf die Höhe des CCI untersucht. In Tabelle 12 sind die paarweisen Vergleiche hierzu dargestellt.

Im Vergleich der verschiedenen Therapieformen zeigte sich lediglich ein statistisch signifikanter Effekt auf den zu erwartenden CCI: Patienten, die eine Kombination aller drei multimodalen Therapieformen erhielten, zeigten dabei signifikant höhere CCI-Werte (26,61 Punkte) als Patienten, die eine alleinige Chemotherapie erhielten ( $p=0,042$ ).

Ein weiterer statistisch abgesicherter Effekt zeigte sich bei der Anzahl der resezierten Organe: So führte die Resektion von drei oder mehr Organen zu einem um 16,59 Punkte signifikant erhöhten CCI im Vergleich zu einer Resektion von zwei oder weniger Organen ( $p=0,008$ ).

Prädiktor	CCI	Paarweise Vergleiche Mittelwertdifferenz (95% KI), p-Wert			
		CTX	RAD	CTX und RHT	CTX und RHT und RAD
Therapie					
keine Therapie N = 80	34.9 (25, 45.9)	-12.53 (-26.8, 6.67) p = 0.178	-4.77 (-19.51, 13.95) p = 0.578	2.78 (-11.01, 18.42) p = 0.708	14.35 (-3.91, 33.5) p = 0.128
CTX N = 5	22.3 (9, 43)		7.72 (-15.09, 29.79) p = 0.482	15.19 (-7.07, 35.1) p = 0.168	<b>26.61 (1.22, 50)</b> <b>p = 0.042</b>
RAD N = 7	30.2 (15.7, 49.6)			7.48 (-13.55, 26.97) p = 0.468	18.93 (-6.45, 42.44) p = 0.14
CTX und RHT N = 12	37.8 (23.9, 54.1)				11.49 (-11.92, 34.31) p = 0.33
CTX und RHT und RAD N = 7	49.6 (29.4, 69.7)				
Anzahl der resezierten Organe		>= 3			
< 3	23.4 (15, 33.9)	<b>16.59 (4.08, 29.77)</b> <b>p = 0.008</b>			
>= 3	40.2 (28.3, 53.4)				

CTX: Chemotherapie, RHT: Regionale Tiefenhyperthermie, RAD: Radiotherapie

Tabelle 12: Einfluss der multimodalen Therapieformen auf die Höhe des CCI (Therapieformen)

Für die stetigen Merkmale Alter, Anzahl der resezierten Organe und Rezidiv ergeben sich die in Tabelle 13 dargestellten Regressionskoeffizienten, welche nicht im klassischen Sinne als statistisch signifikant zu bezeichnen sind. Bei der Betrachtung fällt auf, dass die Anzahl der resezierten Organe im Gegensatz zur vorherigen Betrachtung keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den CCI hat. Dies lässt sich durch die unterschiedliche Betrachtung des Merkmals erklären, welche im ersten Fall dichotomisiert ( $< 3$  vs.  $\geq 3$ ) und im zweiten Fall als stetiges Merkmal erfolgte.

Prädiktor	Koeffizient
Alter	0.01 (-0.01, 0.03)
Anzahl der resezierten Organe	0.1 (-0.05, 0.24)
Rezidiv	0.05 (-0.15, 0.25)

Tabelle 13: Regressionskoeffizienten (Therapieformen)

Betrachtet man jedoch die geschätzten Verläufe der Einflüsse von Alter, Anzahl der resezierten Organe sowie Anzahl der Rezidive (Abbildung 17), erkennt man für jedes Merkmal eine tendenziell positive Steigung. Am stärksten ausgeprägt ist diese Steigung für die Anzahl der resezierten Organe, während die Steigung beim Alter und bei der Anzahl der Rezidive lediglich leicht ausgeprägt ist.

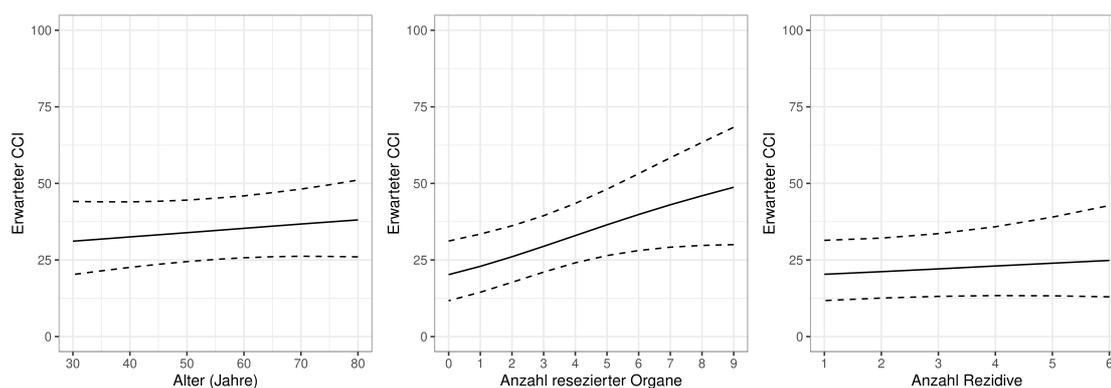


Abbildung 17: Höhe des CCI in Abhängigkeit der metrischen Merkmale (Therapieformen)

Der Einfluss der Art der entfernten Organe auf den zu erwartenden CCI-Wert ist in Abbildung 18 dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich hierbei nicht, es sind jedoch leichte Tendenzen zu erkennen.

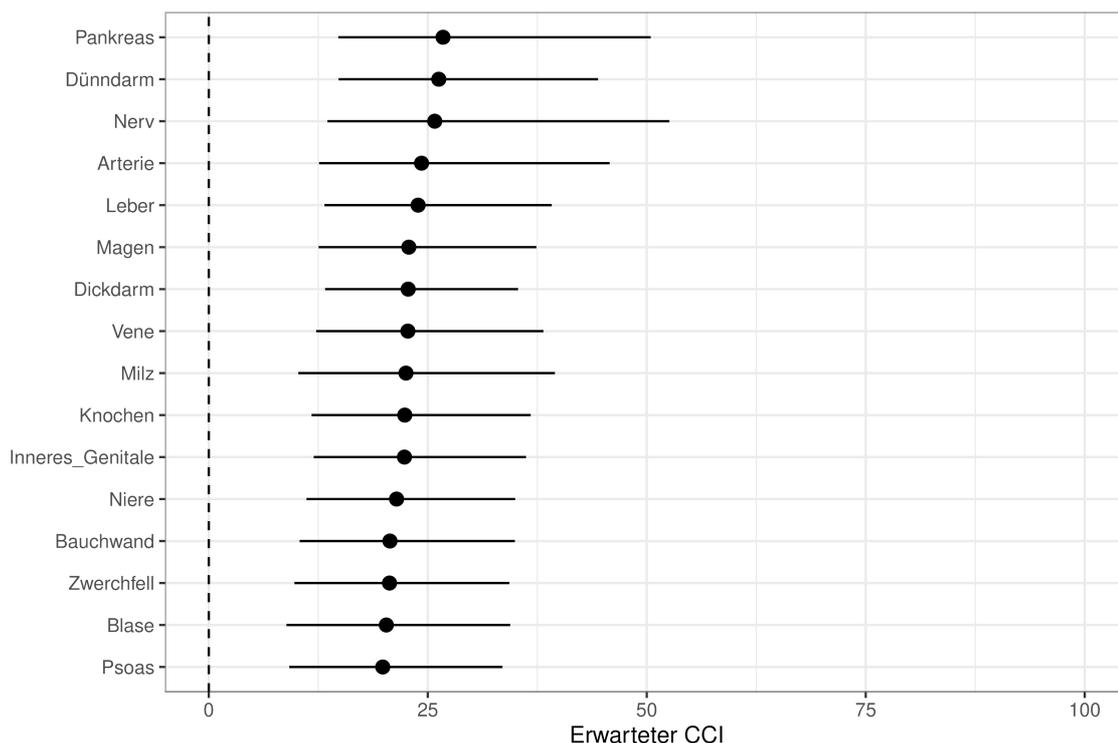


Abbildung 18: Höhe des CCI in Abhängigkeit der entfernten Organe (Therapieformen)

## 4.6 Einfluss einer multimodalen Therapie auf den CCI

In einer weiteren Analyse wurde der Einfluss einer multimodalen Therapie im Allgemeinen auf das Auftreten postoperativer Komplikationen sowie auf die Höhe des CCI untersucht. Auch hier erfolgte die Analyse mit einem Zero-One-Inflated Beta-Regressionsmodell.

Als Einflussgrößen wurden eine multimodale neoadjuvante Therapie, Alter, Geschlecht, Anzahl der entfernten Organe, die Information über die Gabe von Transfusionen sowie die Anzahl der Rezidive gewählt. Die Information über das jeweils entfernte Organ wurde als zufälliger Effekt berücksichtigt.

### 4.6.1 Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen

Auch hier wurde innerhalb der einzelnen Subgruppen das Risiko für einen CCI  $> 0$  und damit für das Auftreten postoperativer Komplikationen berechnet und diese wiederum zwischen den einzelnen Subgruppen mittels des relativen Risikos verglichen. Wie Tabelle 14 zeigt, ist eine Resektion von drei oder mehr Organen mit einem im Vergleich zur Resektion von maximal zwei Organen 1,67-fach erhöhten Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen verbunden ( $p=0,004$ ). Die Durchführung einer multimodalen Therapie führte zu keinem signifikant erhöhten Risiko.

		Paarweise Vergleiche Risk Ratio (95% KI), p-Wert	
		Risiko CCI > 0	
Therapie		ja	
nein	0.71 (0.58, 0.81)	1.06 (0.88, 1.28)	
N = 80		p = 0.51	
ja	0.76 (0.61, 0.87)		
N = 31			
		>= 3	
< 3	49.9 (33, 67.1)	<b>1.67 (1.2, 2.49)</b>	
		<b>p = 0.004</b>	
>= 3	83.9 (69.1, 92.2)		

Tabelle 14: Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen (multimodale Therapie)

In Abbildung 19 sind die Verläufe der metrischen Merkmale dargestellt. Für die Anzahl der resezierten Organe zeigte sich ein deutlich positiv ausgeprägter Effekt, während die Effekte für das Alter und die Anzahl der Rezidive sehr gering ausgeprägt waren.

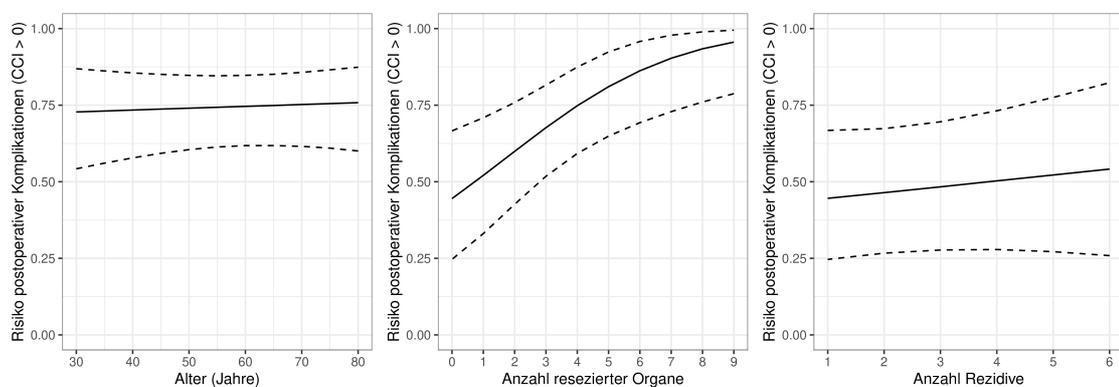


Abbildung 19: Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit der metrischen Merkmale (multimodale Therapie)

Abbildung 20 zeigt das Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit der einzelnen entfernten Organe. Auch hier ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

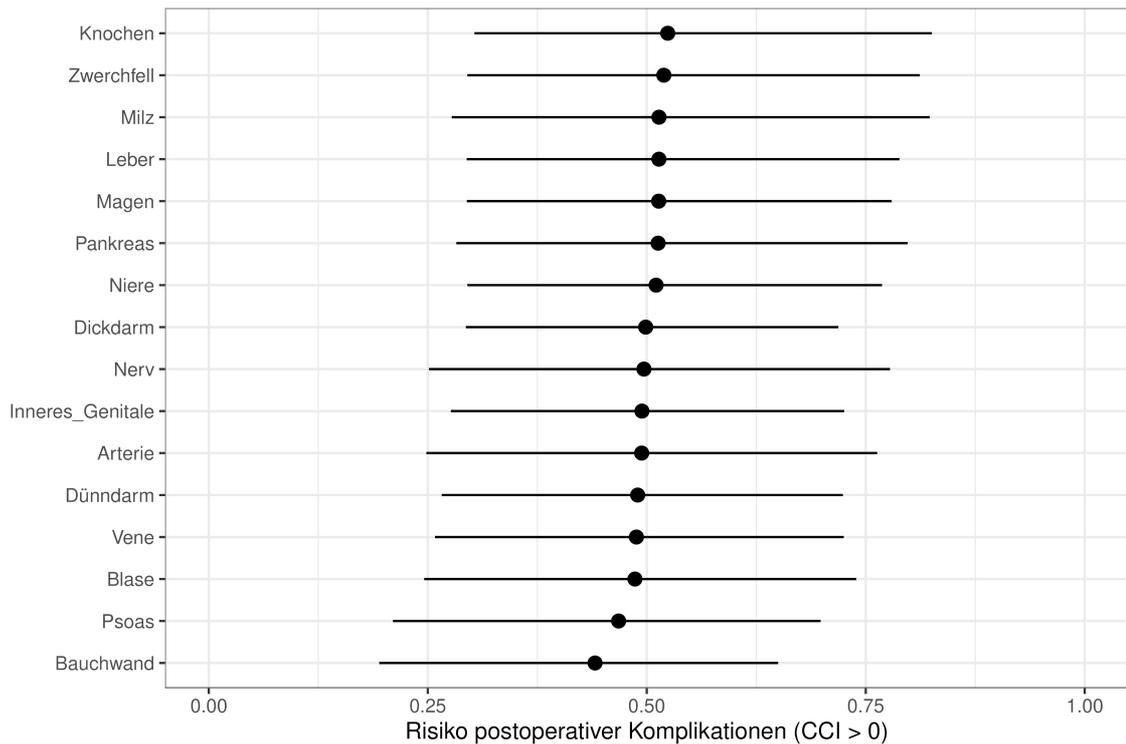


Abbildung 20: Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit der entfernten Organe (multimodale Therapie)

#### 4.6.2 Einfluss auf die Höhe des CCI

Auch in dieser Auswertung wurde der Einfluss der oben genannten Einflussfaktoren auf die Höhe des CCI untersucht. In Tabelle 15 sind die paarweisen Vergleiche hierzu dargestellt. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied im zu erwartenden CCI für die Anzahl der resezierten Organe. So führte die Resektion von drei oder mehr Organen zu einem um 18,3 Punkte erhöhten CCI im Vergleich zu einer Resektion von zwei oder weniger Organen ( $p=0,006$ ). Ein signifikanter Einfluss einer multimodalen Therapie auf die Höhe des CCI konnte nicht nachgewiesen werden.

Prädiktor	CCI	Paarweise Vergleiche	
		Mittelwertdifferenz (95% KI), p-Wert	
Therapie		ja	
nein N = 80	34.8 (25.6, 44.7)	1.61 (-7.89, 11.79) p = 0.742	
ja N = 31	36.4 (26.1, 47.8)		
Anzahl der resezierten Organe		>= 3	
< 3	22.7 (14.7, 32.3)	<b>18.31 (5.47, 31.34)</b> <b>p = 0.006</b>	
>= 3	41.1 (30, 53.1)		

Tabelle 15: Einfluss der multimodalen Therapieformen auf die Höhe des CCI (multimodale Therapie)

In Tabelle 16 sind die Regressionskoeffizienten der metrischen Merkmale und in Abbildung 21 die dazugehörigen Verläufe dargestellt. Statistisch signifikant ist auch hier keines der Merkmale; grafisch zeigt sich jedoch erneut ein tendenziell stärkerer Effekt der Anzahl der resezierten Organe als des Alters oder der Anzahl der Rezidive.

Prädiktor	Koeffizient
Alter	0.01 (-0.01, 0.03)
Anzahl der resezierten Organe	0.1 (-0.04, 0.23)
Rezidiv	0.08 (-0.12, 0.27)

Tabelle 16: Regressionskoeffizienten (multimodale Therapie)

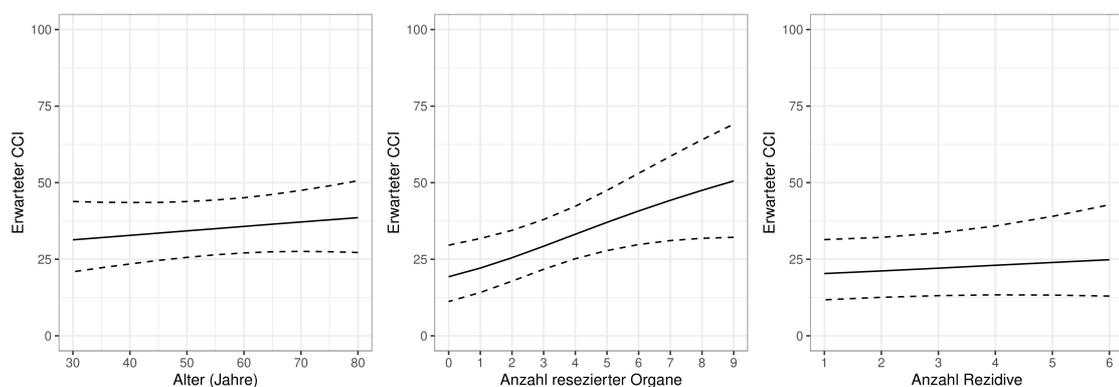


Abbildung 21: Höhe des CCI in Abhängigkeit der metrischen Merkmale (multimodale Therapie)

In Abbildung 22 ist der zu erwartende CCI in Abhängigkeit der entfernten Organe dargestellt. Auch hier zeigen sich lediglich leichte Tendenzen, jedoch keine statistisch signifikanten Effekte.

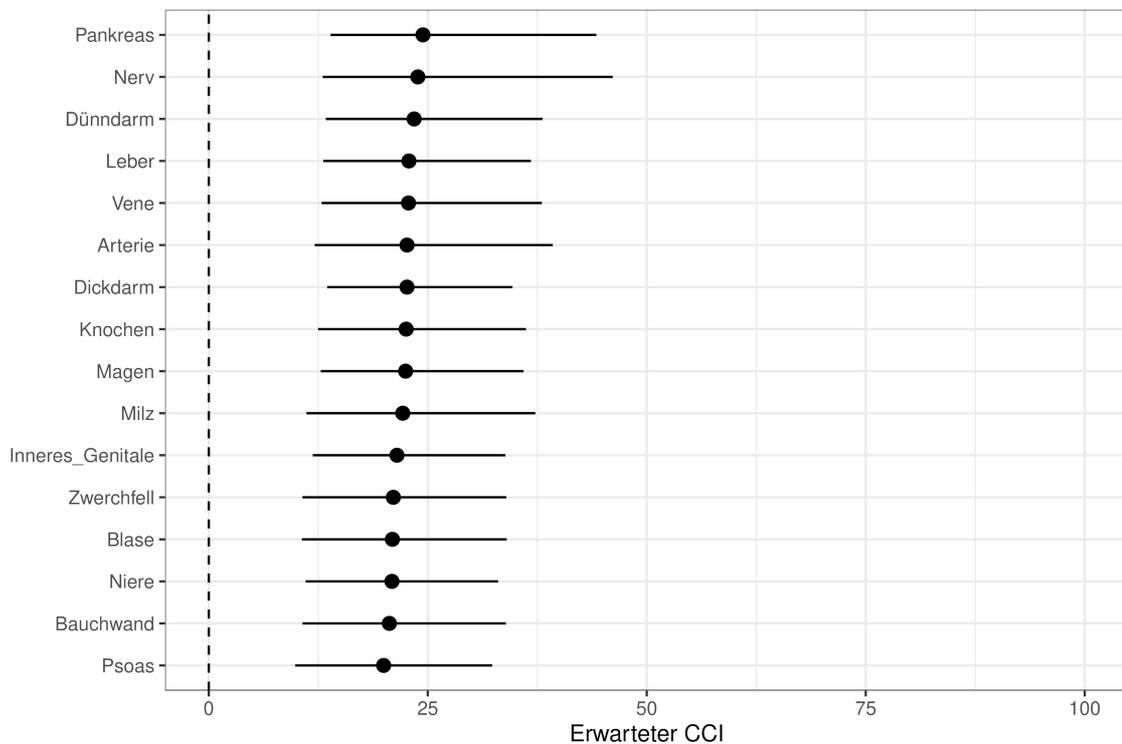


Abbildung 22: Höhe des CCI in Abhängigkeit der entfernten Organe (multimodale Therapie)

#### 4.7 Auswirkung der Anzahl der Rezidive auf die Morbidität

Um herauszufinden, ob eine höhere Anzahl an Rezidiven mit einer höheren Morbidität einhergeht, wurde der CCI in Bezug auf die Anzahl der Rezidive eines Patienten analysiert. Auch hier gilt es zu beachten, dass die Fallzahlen mit jedem zusätzlichen Rezidiv signifikant abnimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 und Abbildung 23 dargestellt.

Bei den aufgrund eines ersten Rezidivs behandelten Patienten kam es bei 36,2% der Patienten zu keinen postoperativen Komplikationen; der mediane CCI lag bei 33,5. 3,4% der Patienten verstarben postoperativ.

Im Rahmen eines zweiten Rezidivs kam es bei 46,4% der Patienten zu keinen postoperativen Komplikationen, der mediane CCI lag mit 43,9 jedoch deutlich höher. In dieser Subgruppe verstarben 3,6% der Patienten postoperativ.

Bei 58,3% der Patienten mit einem dritten Rezidiv kam es zu keinen postoperativen Komplikationen. Der mediane CCI betrug 36,6 und lag damit niedriger als der mediane CCI der Subgruppe mit einem zweiten Rezidiv.

Allerdings verstarben mit 8,3% prozentual mehr Patienten im Rahmen der Operation als in den beiden vorangegangenen Gruppen.

Im Rahmen eines vierten Rezidivs kam es bei 50% der Patienten zu keinen postoperativen Komplikationen. Der mediane CCI betrug 33,5; kein Patient dieser Gruppe verstarb postoperativ.

Bei den Patienten mit einem fünften Rezidiv kam es bei 12,5% zu keinen postoperativen Komplikationen; der mediane CCI betrug 41,9. 12,5% der Patienten dieser Subgruppe verstarben postoperativ.

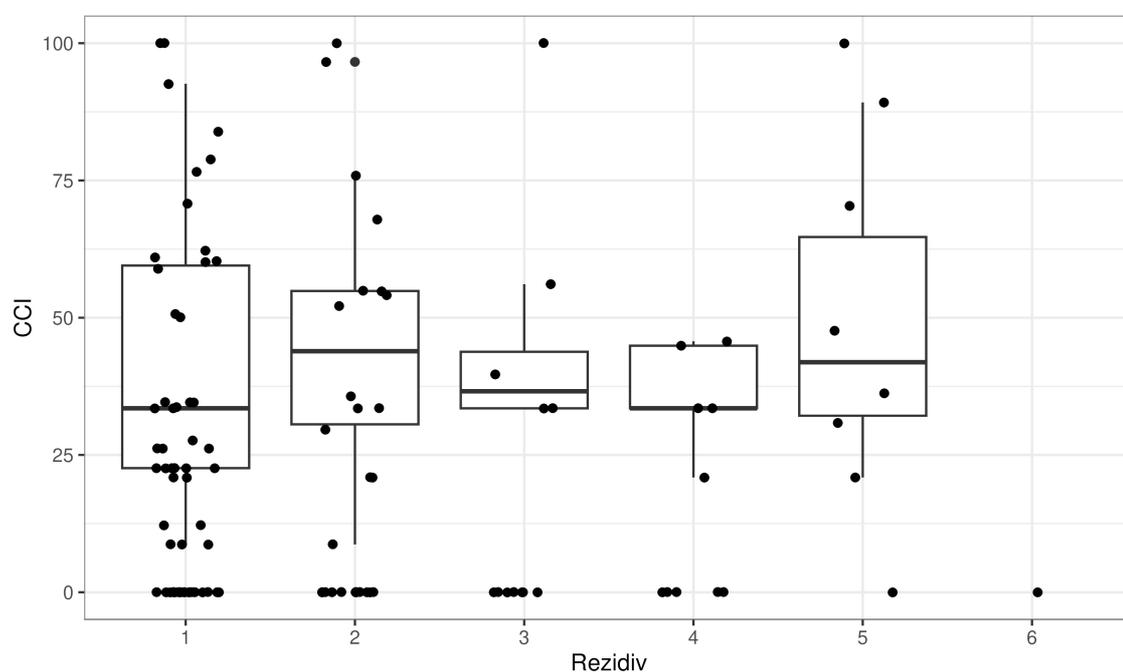


Abbildung 23: CCI nach Anzahl der Rezidive

Rezidiv	CCI = 0				0 < CCI < 100				CCI = 100	
	N	Missing	N (%)	N (%)	Mittelwert (SD)	Median (25%, 75%)	Min – Max	N	N (%)	
1	82 (45.1%)	24	21 (36.2%)	35 (60.3%)	38.4 (23.4)	33.5 (22.6, 59.5)	8.7 – 92.6	2	2 (3.4%)	
2	45 (24.7%)	17	13 (46.4%)	14 (50%)	45.6 (24.1)	43.9 (30.6, 54.9)	8.7 – 96.6	1	1 (3.6%)	
3	18 (9.9%)	6	7 (58.3%)	4 (33.3%)	40.7 (10.7)	36.6 (33.5, 43.8)	33.5 – 56.1	1	1 (8.3%)	
4	15 (8.2%)	5	5 (50%)	5 (50%)	35.7 (10.2)	33.5 (33.5, 44.9)	20.9 – 45.7	0	0 (0%)	
5	13 (7.1%)	5	1 (12.5%)	6 (75%)	49.2 (25.9)	41.9 (32.2, 64.7)	20.9 – 89.2	1	1 (12.5%)	
6	5 (2.7%)	4	1 (100%)	0 (0%)	-	-	-	0	0 (0%)	
7	2 (1.1%)	2	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	0	0 (0%)	
8	2 (1.1%)	2	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	0	0 (0%)	

Tabelle 17: CCI nach Anzahl der Rezidive

## 4.8 Überlebenszeitanalysen

Die Berechnung der Überlebenszeiten erfolgte unter Berücksichtigung aller erfassten Patienten ab 2003 mit einem ersten Rezidiv, also auch derer, deren erste Operation nicht am LMU Klinikum erfolgte (n=105).

### 4.8.1 Lokalrezidiv-freies Überleben (LRFS)

Das LRFS wurde als Zeit zwischen der Operation des ersten Rezidivs und dem Auftreten des zweiten Rezidivs definiert.

Das LRFS nach erstem Rezidiv ist in Abbildung 24 grafisch veranschaulicht. Entsprechende Daten lagen von 103 Patienten vor. Das mediane LRFS betrug 13,02 Monate (95% KI: 8,33; 19,15). Das 1-Jahres-LRFS lag bei 51% (95% KI: 42%; 63%), das 5-Jahres-LRFS bei 16% (95% KI: 9%; 27%). Keiner der nicht zensierten Patienten war 10 Jahre nach dem ersten Rezidiv noch Lokalrezidiv-frei.

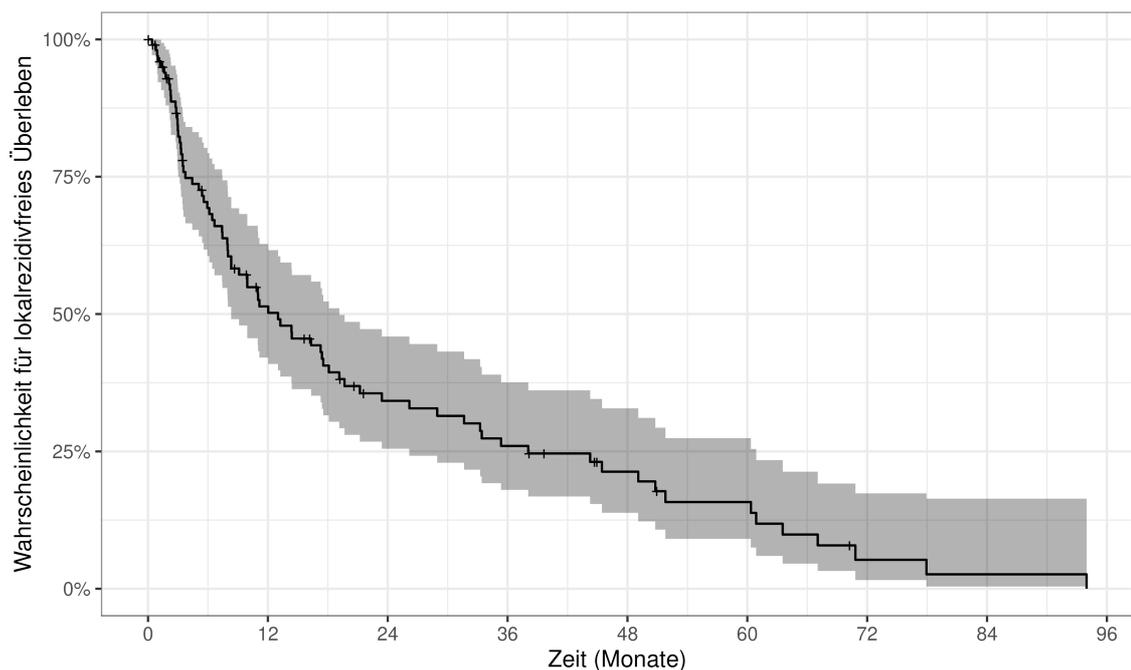
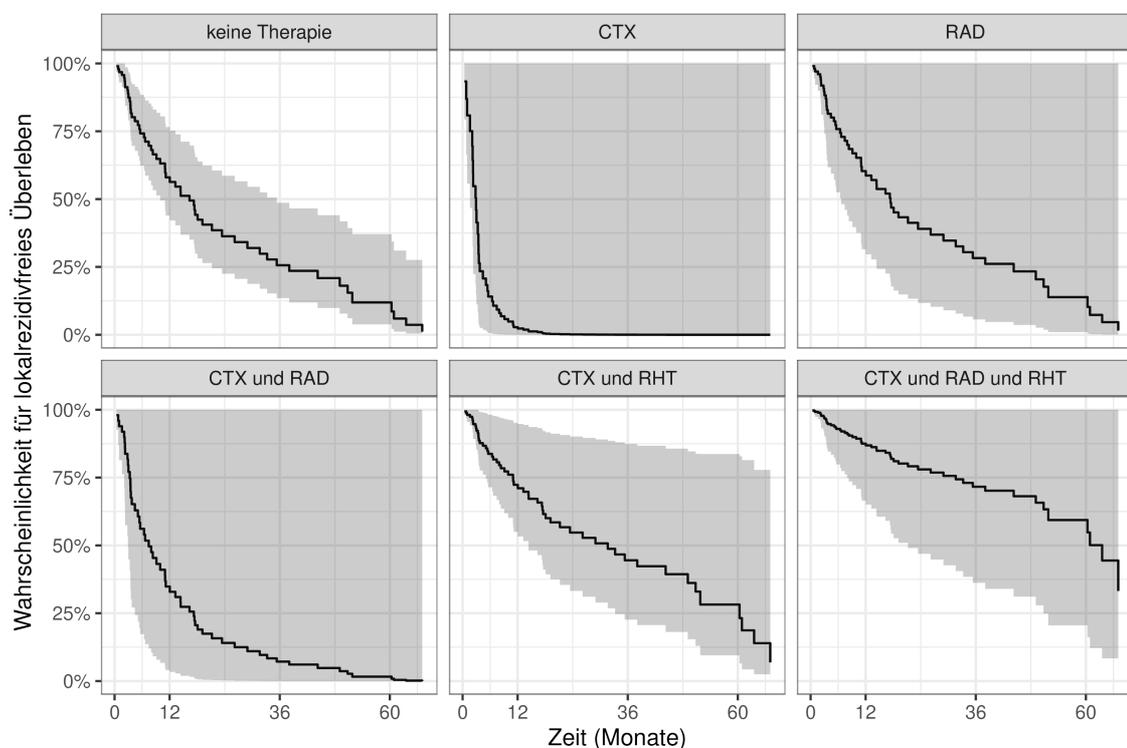


Abbildung 24: LRFS nach erstem Rezidiv

### Einfluss einer multimodalen Therapie auf das LRFS

Signifikante Einflüsse der verschiedenen multimodalen Therapieformen auf das LRFS konnten aufgrund der großen Unsicherheiten durch die teils niedrigen einstelligen Fallzahlen nicht ermittelt werden. Es lassen sich jedoch Tendenzen beobachten:

Abbildung 25 zeigt den Einfluss der verschiedenen multimodalen Therapien auf das LRFS beim erstmalig rezidierten RPS. Das mediane LRFS ist bei der Patientengruppe, welche eine alleinige Chemotherapie erhalten hatte, mit 2,9 Monaten am geringsten, während es unter einer kombinierten Chemo- und Radiotherapie mit 7,4 Monaten, unter keiner multimodalen Therapie mit 16,3 Monaten sowie unter einer Radiotherapie mit 17,4 Monaten bereits deutlich höher liegt. Noch höhere Werte lassen sich bei den Patientengruppen beobachten, welche eine kombinierte Chemotherapie und regionale Tiefenhyperthermie (31,6 Monate) und eine Kombination aller drei multimodalen Therapien (63,5 Monate) erhalten hatten.



CTX: Chemotherapie, RHT: Regionale Tiefenhyperthermie, RAD: Radiotherapie

Abbildung 25: Einfluss der multimodalen Therapien auf das LRFS beim erstmalig rezidierten RPS

#### 4.8.2 Gesamtüberleben (OS)

Das Gesamtüberleben wird in dieser Arbeit definiert ab dem Datum der Operation des ersten Rezidivs.

Das Gesamtüberleben nach erstem Rezidiv ist in Abbildung 26 dargestellt. Entsprechende Daten lagen von 105 Patienten vor. Das mediane OS betrug 62,79 Monate (95% KI: 44,92; 102,59). Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug

83% (95% KI: 76%; 91%), die 5-Jahres-Überlebensrate 54% (95% KI: 43%; 67%) und die 10-Jahres-Überlebensrate 31% (95% KI: 19%; 49%).

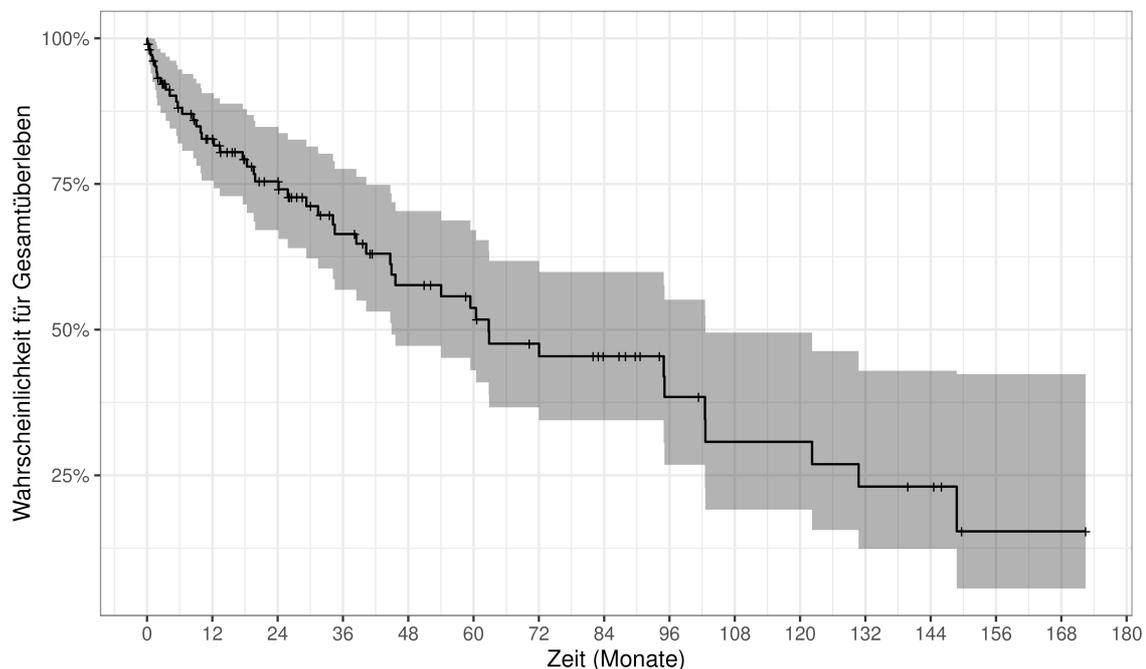
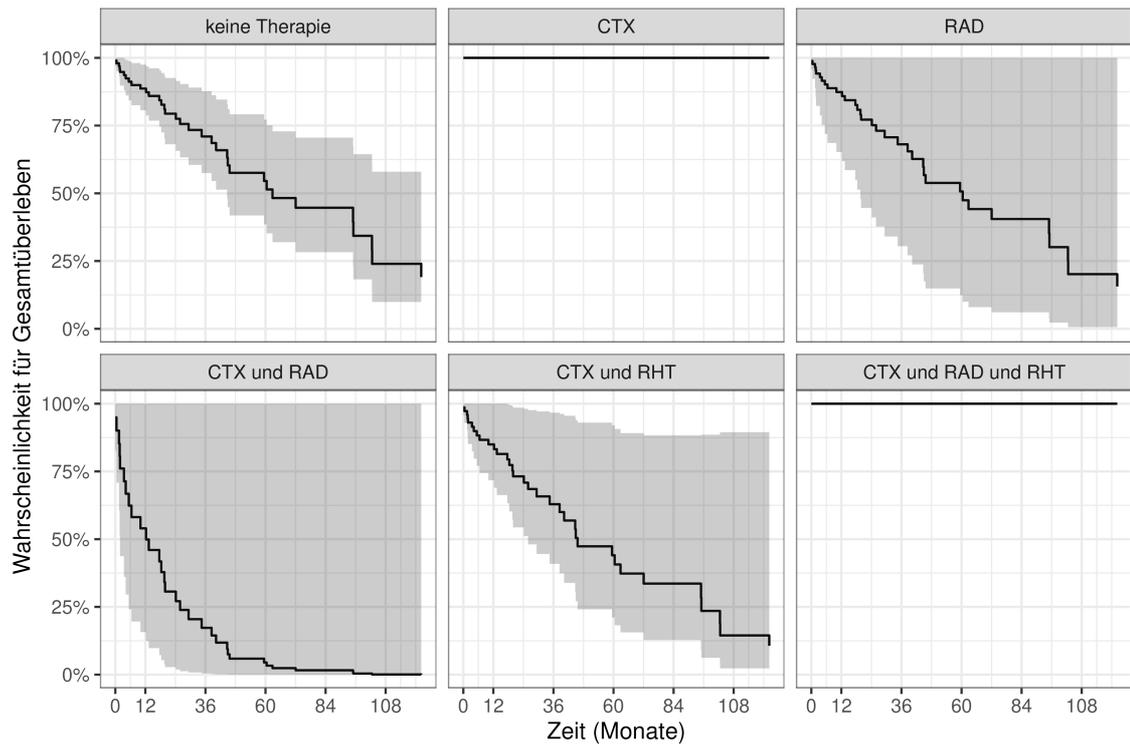


Abbildung 26: OS nach erstem Rezidiv

### **Einfluss einer multimodalen Therapie auf das OS**

Auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnten aufgrund der hohen Unsicherheiten durch die niedrigen Fallzahlen keine signifikanten Einflüsse der verschiedenen multimodalen Therapieformen gezeigt werden. Es lassen sich jedoch auch hier Tendenzen erkennen:

Für das erstmalig rezidierte RPS, dargestellt in Abbildung 27, ergeben sich folgende Werte für das mediane OS: Unter einer kombinierten Chemo- und Radiotherapie ist es mit 12,3 Monaten am geringsten, während es unter einer kombinierten Chemotherapie und regionalen Tiefenhyperthermie 45,6 Monate beträgt. Unter einer Radiotherapie beträgt das mediane OS 60,5 Monate und ohne multimodale Therapie 62,8 Monate. Für eine alleinige Chemotherapie sowie eine Kombination aller drei multimodalen Therapieformen war keine Berechnung des medianen OS möglich, da alle Patienten dieser Subgruppen zensiert wurden.



CTX: Chemotherapie, RHT: Regionale Tiefenhyperthermie, RAD: Radiotherapie

Abbildung 27: Einfluss der multimodalen Therapien auf das OS beim erstmalig rezidierten RPS

## 5. Diskussion

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die erste Untersuchung zum Einfluss der multimodalen Therapie (einschließlich der regionalen Tiefenhyperthermie) auf die perioperative Morbidität des rezidierten retroperitonealen Weichgewebssarkoms. In diesem Rahmen erfolgte auch erstmals eine Analyse des CCI mittels der Zero-One-Inflated Beta Regressions-Methode.

In der univariaten Analyse konnte hierbei zunächst gezeigt werden, dass eine neoadjuvante multimodale Therapie mit einem höheren CCI und somit schwereren Komplikationen einhergeht. Dieser Zusammenhang konnte in der anschließenden multivariaten Analyse unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung jedoch nicht bestätigt werden. Stattdessen zeigte sich hier ein statistisch signifikanter Einfluss der Anzahl der resezierten Organe auf den CCI. Es ist somit anzunehmen, dass vor allem chirurgische Faktoren Einfluss auf Auftreten und Schwere der postoperativen Komplikationen haben. Für die Anzahl der Rezidive konnte ebenfalls kein Einfluss auf den CCI nachgewiesen werden. Insgesamt zeigt sich somit, dass die Durchführung einer multimodalen Therapie auch im Rezidiv sicher ist und nicht mit einer erhöhten Morbidität einhergeht.

### 5.1 Beschreibung von Morbidität und Mortalität

Von 172 der insgesamt 182 in dieser Arbeit erfassten Patienten konnten die postoperativen Komplikationen gemäß Clavien-Dindo klassifiziert werden. Bei 58,1% dieser Patienten traten postoperative Komplikationen auf; bei 34,3% traten schwere postoperative Komplikationen (definiert als Clavien-Dindo Grad 3 oder höher, exklusive Grad 5) auf. 9 Patienten verstarben postoperativ (Clavien-Dindo Grad 5), womit sich eine Mortalität von 5,2% ergibt.

Raut et al. geben in ihrer Arbeit aus dem Jahre 2019, in welcher die Daten von 684 Patienten mit einem ersten Lokalrezidiv eines RPS untersucht wurden, eine Rate an postoperativen schweren Komplikationen von 17,1% sowie eine Mortalität von 0,8% an (19). MacNeill et al. untersuchten in ihrer Arbeit aus dem Jahre 2018 insgesamt 1007 Patienten, welche aufgrund eines primären RPS operiert wurden. Die Rate an schweren Komplikationen betrug hier 16,5%. Die 30-Tage-Mortalität betrug 1,8%, die 60-Tage Mortalität 2,9% und die 90-Tage-Mortalität 4,1% (44). Nessim et al. beschreiben in ihrer Arbeit aus dem Jahre 2021, in welcher die Daten von 681 Patienten mit einem ersten

Lokalrezidiv eines RPS analysiert worden waren, eine Rate an schweren Komplikationen von 16,0% sowie eine 90-Tage-Mortalität von 0,4% (45).

In der vergleichenden Betrachtung fällt auf, dass es unter den in dieser Arbeit betrachteten Patienten zu deutlich mehr schweren Komplikationen sowie zu einer höheren Mortalität kam. Hierfür gibt es mehrere Erklärungsansätze:

Einen Erklärungsansatz bietet die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit auch multiple Rezidive betrachtet wurden, während MacNeill et al. Patienten mit einem primären RPS und Raut et al. sowie Nessim et al. Patienten mit einem ersten Lokalrezidiv betrachteten. Unter der Annahme, dass die Schwierigkeit und Komplexität einer chirurgischen Resektion bei jedem weiteren Rezidiv eher zu- als abnimmt, erscheint es denkbar, dass auch die Komplikationsrate bei zunehmenden Rezidiven steigt. Auch wenn in dieser Arbeit kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem zunehmenden Rezidiv und einem höheren CCI gezeigt werden konnte, waren entsprechend dem hohen Komplexitätsgrad der durchgeführten Operationen zumindest grafisch ab dem zweiten Rezidiv leicht erhöhte CCI-Werte zu beobachten.

MacNeill et al. und Nessim et al. erfassten darüber hinaus nur Komplikationen, welche maximal 30 Tage postoperativ auftraten und Todesfälle, welche maximal 90 Tage postoperativ auftraten. Raut et al. machen hierzu keine Angaben. In der vorliegenden Arbeit wurden dagegen alle Komplikationen und Todesfälle im Rahmen eines (auch erneuten) stationären Aufenthalts erfasst. Dies könnte dazu geführt haben, dass sowohl Komplikationen als auch Todesfälle bei schwer kranken Patienten, welche postoperativ überdurchschnittlich lange hospitalisiert blieben oder sich aufgrund von Komplikationen erneut vorstellten, in den vorgenannten Arbeiten nicht erfasst wurden. Dies könnte somit die unterschiedlich hohen Raten – zumindest teilweise – erklären.

## **5.2 Auswirkung einer neoadjuvanten multimodalen Therapie auf die perioperative Morbidität der Resektion rezidivierter retroperitonealer Weichgewebstumoren**

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Durchführung einer neoadjuvanten multimodalen Therapie keinen signifikanten Einfluss auf die perioperative Morbidität hat (siehe Kap. 4.5 und 4.6). Auch wenn sich in der univariaten Analyse (siehe Kap. 4.4) signifikant höhere CCIs bei einer begleitend durchgeführten Radiotherapie (33,64 (SD 31,89) vs. 25,98 (SD 30,05)) und regionalen Tiefenhyperthermie (34,49 (SD 33,67) vs. 26,32 (SD 29,5)) zeigten, scheint dieser erhöhte CCI nur vordergründig mit der multimodalen Therapie

zusammenzuhängen: Unter Berücksichtigung der Schwere der Tumor-erkrankung und dem Umfang der durchgeführten Resektion im multimodalen Modell war dieser Effekt nicht mehr nachweisbar.

Es zeigte sich in den paarweisen Vergleichen lediglich ein erhöhter zu erwartender CCI bei den Patienten, die alle drei multimodalen Therapieformen erhalten hatten, im Vergleich zu den Patienten, die lediglich eine Chemotherapie erhalten hatten. Dies könnte dahingehend interpretiert werden, dass eine zusätzliche kombinierte Radiotherapie und regionale Tiefenhyperthermie zu schwereren Komplikationen als eine alleinige Chemotherapie führten. Der zu erwartende CCI der Chemotherapie-Gruppe konnte jedoch lediglich anhand von drei Patienten berechnet werden und fällt mit 22,3 (9, 43) deutlich niedriger als die entsprechenden Werte aller anderer Therapiegruppen aus. Der Wert ist daher mit einer hohen statistischen Unsicherheit behaftet und das Ergebnis sollte mit Vorsicht bewertet werden.

Darüber hinaus verblieb lediglich ein signifikanter Einfluss der Anzahl der resezierten Organe auf das Auftreten sowie die Schwere perioperativer Komplikationen (siehe Kap. 5.3). Dies zeigte sich sowohl im Modell, welches zwischen den einzelnen multimodalen Therapieformen unterschied, als auch im Modell, welches alle multimodalen Therapieformen zusammenfasste. Die Morbidität scheint somit durch die Schwere der Grunderkrankung bzw. das Ausmaß der Operation und nicht durch die begleitende, multimodale Therapie begründet zu sein.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Arbeit von MacNeill et al. aus dem Jahre 2018, in welcher ebenfalls keine signifikante Erhöhung der perioperativen Morbidität durch eine multimodale Therapie nachgewiesen werden konnte. MacNeill et al. betrachteten in ihrer Arbeit jedoch nur Patienten mit einem primären RPS und gaben die Schwere der Komplikationen lediglich mittels der Clavien-Dindo-Klassifikation und nicht mittels CCI an. Darüber hinaus wurde bei den Patienten jener Analyse keine regionale Tiefenhyperthermie durchgeführt (44). In einer Arbeit von Nessim et al. aus dem Jahre 2021 konnte ebenfalls kein Einfluss einer multimodalen Therapie auf das Auftreten schwerer Komplikationen (definiert als ein Clavien-Dindo-Score  $\geq 3$ ) nachgewiesen werden. Nessim et al. betrachteten hierbei Patienten, welche aufgrund eines ersten Rezidivs eines RPS operiert wurden (45).

In dieser Arbeit konnte somit gezeigt werden, dass eine multimodale Therapie auch beim rezidierten RPS keinen signifikanten Einfluss auf die perioperative Morbidität hat. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass auch die Durchführung

einer regionalen Tiefenhyperthermie keinen signifikanten Einfluss auf die perioperative Morbidität hat, wenngleich diese Therapieform wie auch eine Chemo- oder Radiotherapie mit spezifischen Nebenwirkungen wie beispielsweise Schmerzen, Bolusdruck oder Verbrennungen der Haut einher gehen kann (26). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine multimodale Therapie nicht nur keinen signifikanten Einfluss auf die schwerste Komplikation (angegeben nach Clavien-Dindo-Klassifikation), sondern auch auf die Schwere aller postoperativen Komplikationen gesamt (angegeben nach CCI) hat.

### 5.3 Weitere Risikofaktoren für eine erhöhte perioperative Morbidität

In der multivariaten Analyse konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Resektion von drei oder mehr Organen im Vergleich zur Resektion von maximal zwei Organen zu einem häufigeren Auftreten (RR 1,59 (95% KI: 1,18, 2,38;  $p=0,002$ ) bzw. RR 1,67 (95% KI: 1,2, 2,49;  $p=0,004$ )) sowie zu schwereren Komplikationen führt (Mittelwertdifferenz 16,59 (95% KI: 4,08, 29,77;  $p=0,008$ ) bzw. Mittelwertdifferenz 18,31 (95% KI: 5,47, 31,34;  $p=0,006$ )). Daneben konnten keine weiteren signifikanten Einflüsse auf die perioperative Morbidität nachgewiesen werden. Es zeigten sich lediglich minimale Effekte von Patientenalter und der Anzahl der Rezidive, beide Effekte waren jedoch statistisch nicht signifikant. Rein grafisch ließen sich zwar tendenziell etwas höhere CCI-Werte ab dem zweiten Rezidiv im Vergleich zum ersten Rezidiv beobachten, gleichzeitig zeigten sich bei jedem weiteren Rezidiv geringere Fallzahlen, was zu einer höheren Unsicherheit führt.

MacNeill et al. konnten in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2018 diverse Einflussfaktoren auf das Auftreten schwerer Komplikationen nachweisen. Hierzu zählten das Alter, eine erhaltene Bluttransfusion sowie bestimmte Resektionsmuster (angegeben nach *Resected Organ Score*) (44). Nessim et al. konnten hingegen nur einen Einfluss einer Bluttransfusion sowie des Resektionsausmaßes (angegeben nach *Resected Organ Score*) auf das Auftreten schwerer Komplikationen nachweisen, letzteres jedoch nur im univariaten und nicht im multivariaten Modell (45).

Ein gewisser positiver Einfluss der Art bzw. Anzahl der resezierten Organe auf die perioperative Morbidität konnte somit in allen drei Arbeiten nachgewiesen werden, während ein Einfluss des Alters oder einer Transfusionsgabe in dieser Arbeit nicht bestätigt werden konnte. Dies könnte einerseits in der deutlich niedrigeren Fallzahl dieser Arbeit ( $n=182$ ) im Vergleich zu den Arbeiten von

MacNeill et al. (n=1007) und Nessim et al. (n=681) begründet sein, wobei zusätzlich zu beachten ist, dass Daten zu erhaltenen Transfusionen lediglich von 90 der 182 in dieser Arbeit erfassten Patienten erhoben werden konnten. Andererseits ist es auch denkbar, dass der Einfluss von Alter und Transfusionsgabe mit jedem weiteren Rezidiv abnimmt.

Die Tatsache, dass die Resektion von drei oder mehr Organen zu einem häufigeren Auftreten sowie zu schwereren Komplikationen führt, sollte jedoch nicht dahingehend interpretiert werden, dass weniger radikale Operationen bevorzugt durchgeführt werden sollten. Die erhöhte Morbidität einer ausgedehnten Resektion spiegelt in diesem Falle die Schwere der Grunderkrankung wider, welche das Ausmaß der Operation bestimmt. Ähnliches gilt für die Notwendigkeit einer Bluttransfusion: So konnten bereits Wong et al. in einer Arbeit aus dem Jahre 2021 zeigen, dass die intraoperative Gabe einer Bluttransfusionen kein unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres DFS oder OS bei RPS ist, sondern vielmehr durch die Komplexität des chirurgischen Eingriffs sowie das Tumor-Grading beeinflusst wird (46).

Die radikale chirurgische Resektion bleibt auch im Rezidiv weiterhin der einzige kurative Therapieansatz und ist mit einem verbesserten Outcome verbunden, weshalb sie dementsprechend immer angestrebt werden sollte. Tatsächlich kann eine radikale Resektion im ersten Rezidiv nach inadäquatem Ersteingriff dessen fehlende Radikalität vollständig kompensieren und zu einem Lokalrezidiv-freien Überleben vergleichbar mit dem nach radikaler Primäroperation führen (19). Ferner konnten van Houdt et al. in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2020 zeigen, dass selbst im Rahmen eines zweiten Rezidivs eine chirurgische Resektion mit einer deutlichen Verbesserung des medianen Überlebens sowie der 5-Jahres-Überlebensrate gegenüber einer nicht-chirurgischen Therapie einherging. Darüber hinaus beschrieben die Autoren auch nach der Resektion eines zweiten Rezidivs eine signifikante Anzahl an Patienten, welche nach einer medianen Beobachtungszeit von 57 Monaten kein erneutes Rezidiv entwickelt hatten (47).

#### **5.4 Lokalrezidiv-freies Überleben und Gesamtüberleben nach Resektion rezidivierter retroperitonealer Weichgewebstumoren**

Die Berechnung der Überlebenszeiten erfolgte unter Berücksichtigung aller erfassten Patienten mit einem ersten Rezidiv ab 2003 und sollte somit losgelöst von den anderen Analysen betrachtet werden.

Das mediane LRFS betrug 13,02 Monate, das 1-Jahres-LRFS lag bei 51% und das 5-Jahres-LRFS bei 16%. Das mediane OS betrug 62,79 Monate. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 83%, die 5-Jahres-Überlebensrate 54% und die 10-Jahres-Überlebensrate 31%.

MacNeill et al. geben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 68,1% und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 46,7% für die erfassten Patienten mit einem primären RPS an (44). Raut et al. geben für die von ihnen erfassten Patienten mit einem ersten Rezidiv eine 3-Jahres-Überlebensrate von 70,2% sowie eine 6-Jahres-Überlebensrate von 54,1% an. Das mediane krankheitsfreie Überleben (DFS) wird von den Autoren mit 19 Monaten, das 3-Jahres-DFS mit 32,6% und das 6-Jahres-DFS mit 19,2% angegeben (19).

Somit sind die in dieser Arbeit erfassten Überlebens- und Lokalrezidivraten vergleichbar mit denen großer multizentrischer Studien.

### **5.5 Einfluss einer multimodalen Therapie auf das Lokalrezidivfreie Überleben und Gesamtüberleben nach Resektion rezidivierter retroperitonealer Weichgewebstumoren**

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen waren in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Einflüsse der verschiedenen multimodalen Therapieformen auf LRFS und OS ermittelbar, es zeigten sich jedoch statistisch nicht signifikante Tendenzen:

So zeigte sich hinsichtlich des Lokalrezidiv-freien Überlebens bei einigen Therapiekombinationen ein deutlich höheres medianes LRFS im Vergleich zu der Patientengruppe, welche keine zusätzliche multimodale Therapie erhalten hatte, während sich bei anderen Therapiekombinationen das mediane LRFS deutlich erniedrigt zeigte.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ließ sich beobachten, dass das höchste mediane OS in der Gruppe der Patienten ohne zusätzliche multimodale Therapie auftrat, während das OS bei den Patienten, die eine multimodale Therapie erhalten hatten, mehr oder weniger deutlich vermindert war. Dies kann dahingehend interpretiert werden, dass das schlechtere OS die Schwere der Erkrankung der multimodal behandelten Patienten widerspiegelt. Anhand der in dieser Arbeit erhobenen Daten kann jedoch keine Aussage über etwaige Effekte einer multimodalen Therapie auf das Gesamtüberleben getroffen werden. Eine Evaluation des Therapieeffekts sollte deshalb zukünftig im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie erfolgen.

## **5.6 Differenzierte Nutzen-Risiko-Abwägung multimodaler und operativer Therapiekonzepte bei rezidivierten retroperitonealen Weichgewebstumoren**

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die perioperative Morbidität der Resektion rezidivierter retroperitonealer Weichgewebstumoren primär durch das Ausmaß der Operation und damit durch die Schwere der Grunderkrankung bestimmt wird. Dies sollte jedoch keinen Verzicht auf eine operative Therapie rechtfertigen, da diese auch im Rezidiv mit einer deutlichen Verbesserung des Outcomes gegenüber einer reinen nicht-chirurgischen Therapie einhergeht. Darüber hinaus stellt die operative Therapie auch im Rezidiv die einzige kurative Therapie dar (17, 31, 47).

Die ergänzende Anwendung einer multimodalen Therapie kann verschiedene Vorteile bringen: So kann die Durchführung einer Radiotherapie zu einer Senkung des Lokalrezidiv-Risikos beitragen, während eine Chemotherapie etwaig vorhandenen Mikrometastasen entgegenwirken und in einzelnen Fällen auch zu einer Tumorverkleinerung führen kann (16, 29, 30). Eine ergänzend zur Chemotherapie durchgeführte regionale Tiefenhyperthermie kann darüber hinaus zu einem verbesserten Lokalrezidiv-freien Überleben, krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben führen (26, 27).

In der vorliegenden Arbeit konnte nun gezeigt werden, dass die Durchführung einer neoadjuvanten multimodalen Therapie keinen signifikanten Einfluss auf die perioperative Morbidität hat und somit in Hinblick auf die sich anschließende Operation sicher ist, auch wenn spezielle Therapieformen mit spezifischen Nebenwirkungen verbunden sind. Der Einsatz einer neoadjuvanten multimodalen Therapie bei rezidivierten retroperitonealen Weichgewebssarkomen kann somit bei gegebener Indikation empfohlen werden. Der Einsatz einer multimodalen Therapie bleibt jedoch letztendlich eine Einzelfallentscheidung und sollte mit dem Patienten im Sinne eines „informed consent“ ausführlich inklusive aller Vor- und Nachteile sowie etwaiger Risiken besprochen werden.

## **5.7 Limitationen der Arbeit**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung, bei der lediglich ein Teil der erfassten Daten prospektiv erhoben werden konnte. Aufgrund der Seltenheit der untersuchten Erkrankungen war ein langer Erfassungszeitraum von 20 Jahren nötig, um eine ausreichend große Patientenkohorte zu erhalten. In diesem Zeitraum wurde die Therapie der retro-

peritonealen Weichgewebssarkome aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse stetig angepasst. Es ist somit davon auszugehen, dass nicht alle erfassten Patienten eine nach heutigem Stand optimale bzw. leitliniengerechte Therapie erhalten haben. Mit dem langen Erfassungszeitraum verbunden war darüber hinaus das Problem, dass gerade von Patienten, die zu Beginn des Erfassungszeitraums behandelt wurden, teils nur unvollständige bzw. lückenhafte Datensätze gewonnen werden konnten. Dies zeigte sich insbesondere bei den Daten zu intraoperativ erhaltenen Bluttransfusionen, die bei lediglich 90 von insgesamt 182 Patienten erhoben werden konnten. Weiterhin muss von einer gewissen Selektionsbias bei den in der vorliegenden Arbeit erfassten Patienten ausgegangen werden, da tendenziell mehr Hochrisiko-Patienten im Zentrum vorstellig werden. Dies führt wiederum zu einer nur eingeschränkten Generalisierbarkeit der Ergebnisse insbesondere für Kliniken, welche kein Sarkom-Zentrum sind. Schlussendlich sind aufgrund der fehlenden Kontrollgruppen bzw. Randomisierung in der vorliegenden Arbeit keine Aussagen zur Kausalität der beobachteten Zusammenhänge möglich.

## 6. Fazit und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine neoadjuvante multimodale Therapie beim rezidivierten RPS keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die perioperative Morbidität und Mortalität hat. Nachdem die Wirksamkeit einer multimodalen Therapie für die Primärsituation in früheren Arbeiten nachgewiesen worden war, konnte somit nun auch gezeigt werden, dass eine multimodale Therapie in Bezug auf eine anschließende Rezidiv-Operation sicher ist und bei entsprechender Indikation empfohlen werden kann.

Darüber hinaus konnte für eine Resektion von drei oder mehr Organen ein statistisch signifikanter Einfluss auf die perioperative Morbidität nachgewiesen werden. Für die Anzahl der Rezidive konnte ein solcher Effekt nicht nachgewiesen werden. Es ist somit anzunehmen, dass vor allem chirurgische Faktoren das Auftreten und die Schwere der postoperativen Komplikationen beeinflussen. In der Analyse des Lokalrezidiv-freien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens nach Resektion rezidivierter retroperitonealer Weichgewebstumoren konnten keine statistisch signifikanten Einflüsse nachgewiesen werden.

Auch wenn die vorliegende Arbeit eine vergleichsweise hohe Fallzahl für eine unizentrische Studie vorweisen kann, wird hier ein allgemeines Problem deutlich, welches einen Großteil der Studien zu RPS betrifft: Die Fallzahlen sind oftmals schlichtweg zu klein, um komplexe Analysen mit statistisch signifikanten Ergebnissen durchführen zu können. Dieses Problem wird nochmals durch die große Heterogenität innerhalb der RPS verschärft: Einzelne Subtypen zeigen stark unterschiedliche Verhaltensweisen bezüglich Lokalrezidivrate und Metastasierung (13). Wissenschaftliche Erkenntnisse können daher nicht zwischen den einzelnen Subtypen übertragen werden und die Validität von Ergebnissen aus gemischten Patientenkohorten ist eingeschränkt (48).

Um diesem Problem zu begegnen, wurde 2013 die Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group (TARSPWG) gegründet, welche die internationale Zusammenarbeit fördern und die Erforschung der RPS verbessern soll. 2016 stellte die TARPSWG das Retroperitoneal Sarcoma Registry (RESAR) vor: Dabei handelt es sich um ein internationales, multizentrisches, prospektives RPS-Register, in dem Stand 05/2024 Daten von Patienten mit primären RPS aus 47 Sarkom-Zentren weltweit gesammelt werden. Diese Datenbank bietet die Chance, weiterführende Analysen mit einer deutlich größeren Patientenzahl als bisher durchzuführen.

In den letzten Jahren wurden intensive Therapien zunehmend risikobasiert eingesetzt (49). So ist die retroperitoneale Kompartimentresektion hauptsächlich den Liposarkomen und wenigen anderen Tumoren mit einem regionalem Ausbreitungs- oder Rezidivmuster vorbehalten. Prognostische Nomogramme konnten für Extremitätensarkome zur Prädiktion eines Therapieansprechens validiert werden; für RPS liegt ein solches Vorgehen ebenfalls nahe (50, 51). Durch diese Entwicklungen ist eine zukünftige Reduktion der chirurgischen und nicht-chirurgischen Morbidität zu erwarten, was in entsprechenden prospektiven Studien weiter evaluiert sollte.

Einen vielversprechenden innovativen Therapieansatz stellt derzeit die Kombination der regionalen Tiefenhyperthermie mit der Applikation von liposomalem Doxorubicin dar (52). Die Wirkstofffreisetzung erfolgt dabei vor allem in der erwärmten Körperregion mit potentiell reduzierter systemischer Toxizität. Nach Etablierung entsprechender neoadjuvanter Therapiekonzepte sollte untersucht werden, wie sich dieses neuartige Therapieverfahren auf die perioperative Morbidität auswirkt.

Die regionale Tiefenhyperthermie ermöglicht eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle in Verbindung mit einer Reduktion des systemischen Progressionsrisikos durch die applizierte Chemotherapie. Sie stellt damit eine Therapieoption insbesondere für lokal fortgeschrittene Risikotumoren dar, potentiell auch im Rezidiv. Nachdem Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren auch von einer radikalen Chirurgie profitieren und deutliche Tumorverkleinerungen unter neoadjuvanter Therapie eine Ausnahme darstellen, wird die Kombination von intensiver systemischer Therapie, regionaler Tiefenhyperthermie und multiviszeralen Resektionen auch zukünftig relevant bleiben. Effektivere systemische Therapien werden in dieser Hinsicht eher zu einer Ausweitung der OP-Indikationen als zu deren Limitation führen.

## Literaturverzeichnis

1. Fenzl L, Mehrmann M, Kremp K, Schneider G. [Soft tissue tumors : Epidemiology, classification and staging]. *Der Radiologe*. 2017;57(11):973-86.
2. Gutierrez JC, Perez EA, Franceschi D, Moffat FL, Jr., Livingstone AS, Koniaris LG. Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry. *The Journal of surgical research*. 2007;141(1):105-14.
3. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Robert Koch-Institut; 2021. p. 172.
4. Manner J, Radlwimmer B, Hohenberger P, Mössinger K, Küffer S, Sauer C, et al. MYC high level gene amplification is a distinctive feature of angiosarcomas after irradiation or chronic lymphedema. *The American journal of pathology*. 2010;176(1):34-9.
5. Agaimy A. [Soft tissue tumors in hereditary tumor syndromes]. *Pathologe*. 2017;38(3):170-8.
6. Fletcher CD, Unni KK, Mertens F. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002.
7. Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2006;130(10):1448-53.
8. Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, et al. *Duale Reihe Anatomie*. 2. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010.
9. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. *PROMETHEUS LernAtlas der Anatomie - Innere Organe*. 3. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
10. Coche G, Weill FS. *Retroperitonealraum. CT-Fibel: Thorax und Abdomen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1990. p. 135-46.
11. Porter GA, Baxter NN, Pisters PW. Retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis of epidemiology, surgery, and radiotherapy. *Cancer*. 2006;106(7):1610-6.
12. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerungsstand: Amtliche Einwohnerzahl Deutschlands 2021 2022* [Available from: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/_inhalt.html)].
13. Gronchi A, Strauss DC, Miceli R, Bonvalot S, Swallow CJ, Hohenberger P, et al. Variability in Patterns of Recurrence After Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS): A Report on 1007 Patients From the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group. *Annals of surgery*. 2016;263(5):1002-9.
14. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay JY, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):31-7.
15. Brownstein JM, DeLaney TF. Malignant Soft-Tissue Sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020;34(1):161-75.

16. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome 2021 [Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/adulte-weichgewebesarkome/>].
17. Willis F, Schneider M. [Retroperitoneal soft tissue sarcoma: surgical management]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2022;93(1):16-26.
18. Stojadinovic A, Yeh A, Brennan MF. Completely resected recurrent soft tissue sarcoma: primary anatomic site governs outcomes. *Journal of the American College of Surgeons*. 2002;194(4):436-47.
19. Raut CP, Callegaro D, Miceli R, Barretta F, Rutkowski P, Blay JY, et al. Predicting Survival in Patients Undergoing Resection for Locally Recurrent Retroperitoneal Sarcoma: A Study and Novel Nomogram from TARPSWG. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2019;25(8):2664-71.
20. Albertsmeier M, Werner J, Lindner LH, Belka C, Issels RD, Angele MK. [Operative therapy of abdominal and retroperitoneal sarcoma]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2014;85(5):391-7.
21. Blay JY, Honoré C, Stoeckle E, Meeus P, Jafari M, Gouin F, et al. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1143-53.
22. Deutsche Sarkom-Stiftung. Sarkom-Zentren 2023 [Available from: <https://www.sarkome.de/sarkom-gist-zentren>].
23. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, Mussi C, Stacchiotti S, Collini P, et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):24-30.
24. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Annals of surgery*. 1993;217(1):72-7.
25. van Houdt WJ, Zaidi S, Messiou C, Thway K, Strauss DC, Jones RL. Treatment of retroperitoneal sarcoma: current standards and new developments. *Current opinion in oncology*. 2017;29(4):260-7.
26. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem BC, et al. Neoadjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *The lancet oncology*. 2010;11(6):561-70.
27. Angele MK, Albertsmeier M, Prix NJ, Hohenberger P, Abdel-Rahman S, Dieterle 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. *Annals of surgery*. 2014;260(5):749-56.
28. Bonvalot S, Gronchi A, Le Pechoux C, Swallow CJ, Strauss D, Meeus P, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2020;21(10):1366-77.

29. Sampath S, Hitchcock YJ, Shrieve DC, Randall RL, Schultheiss TE, Wong JY. Radiotherapy and extent of surgical resection in retroperitoneal soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 261 patients. *Journal of surgical oncology*. 2010;101(5):345-50.
30. Callegaro D, Raut CP, Ajayi T, Strauss D, Bonvalot S, Ng D, et al. Preoperative Radiotherapy in Patients With Primary Retroperitoneal Sarcoma: EORTC-62092 Trial (STRASS) Versus Off-trial (STREXIT) Results. *Annals of surgery*. 2022.
31. Macneill AJ, Miceli R, Strauss DC, Bonvalot S, Hohenberger P, Van Coevorden F, et al. Post-relapse outcomes after primary extended resection of retroperitoneal sarcoma: A report from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Cancer*. 2017;123(11):1971-8.
32. Wong S, Brennan MF. [Therapeutic management of intra-abdominal and retroperitoneal soft tissue sarcomas]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2004;75(12):1174-81.
33. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*. 2004;240(2):205-13.
34. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien PA. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Annals of surgery*. 2013;258(1):1-7.
35. Dumitra S, O'Leary M, Raof M, Wakabayashi M, Dellinger TH, Han ES, et al. The Comprehensive Complication Index: a New Measure of the Burden of Complications After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2018;25(3):688-93.
36. Kim TH, Suh YS, Huh YJ, Son YG, Park JH, Yang JY, et al. The comprehensive complication index (CCI) is a more sensitive complication index than the conventional Clavien-Dindo classification in radical gastric cancer surgery. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2018;21(1):171-81.
37. Giani A, Cipriani F, Famularo S, Donadon M, Bernasconi DP, Ardito F, et al. Performance of Comprehensive Complication Index and Clavien-Dindo Complication Scoring System in Liver Surgery for Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12).
38. Ricci C, Ingaldi C, Grego DG, Alberici L, De Raffe E, Pagano N, et al. The use of comprehensive complication Index® in pancreatic surgery: a comparison with the Clavien-Dindo system in a high volume center. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2021;23(4):618-24.
39. Tirotta F, Parente A, Richardson T, Almonib A, Evenden C, Max Almond L, et al. Comparison of comprehensive complication index and Clavien-Dindo classification in patients with retroperitoneal sarcoma. *Journal of surgical oncology*. 2021;124(7):1166-72.
40. Ruspi L, Cananzi FCM, Aymerito F, Sicoli F, Samà L, Vanni E, et al. Measuring the impact of complications after surgery for retroperitoneal sarcoma: Is comprehensive complication index better than Clavien-Dindo Classification? *European Journal of Surgical Oncology*. 2021.

41. Heiss A. A guide to modeling proportions with Bayesian beta and zero-inflated beta regression models. 2021.
42. Vuorre M. How to analyze visual analog (slider) scale data? 2019 [Available from: <https://sometimesir.com/posts/2019-02-18-analyze-analog-scale-ratings-with-zero-one-inflated-beta-models>].
43. Grace-Martin K. Zero one inflated beta models for proportion data 2016 [Available from: <https://www.theanalysisfactor.com/zero-one-inflated-beta-models-for-proportion-data/>].
44. MacNeill AJ, Gronchi A, Miceli R, Bonvalot S, Swallow CJ, Hohenberger P, et al. Postoperative Morbidity After Radical Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma: A Report From the Transatlantic RPS Working Group. *Annals of surgery*. 2018;267(5):959-64.
45. Nessim C, Raut CP, Callegaro D, Barretta F, Miceli R, Fairweather M, et al. Postoperative Morbidity After Resection of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma: A Report from the Transatlantic Australasian RPS Working Group (TARPSWG). *Annals of surgical oncology*. 2021.
46. Wong B, Apte SS, Tirotta F, Parente A, Mathieu J, Ford SJ, et al. Perioperative blood transfusion is not an independent predictor for worse outcomes in retroperitoneal sarcoma surgery. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2021.
47. van Houdt WJ, Fiore M, Barretta F, Rutkowski P, Blay JY, Lahat G, et al. Patterns of recurrence and survival probability after second recurrence of retroperitoneal sarcoma: A study from TARPSWG. *Cancer*. 2020;126(22):4917-25.
48. Feig B, Benjamin R. Guidelines for the Treatment of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma: Are we Trying to Fit a Square Peg into a Round Hole? *Annals of surgical oncology*. 2016;23(11):3440-3.
49. Radaelli S, Merlini A, Khan M, Gronchi A. Progress in histology specific treatments in soft tissue sarcoma. *Expert review of anticancer therapy*. 2024;24(9):845-68.
50. Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, Ferguson PC, Strauss DC, van Praag VVM, et al. Development and external validation of a dynamic prognostic nomogram for primary extremity soft tissue sarcoma survivors. *EClinicalMedicine*. 2019;17:100215.
51. Pasquali S, Palmerini E, Quagliuolo V, Martin-Broto J, Lopez-Pousa A, Grignani G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: A Sarculator-based risk stratification analysis of the ISG-STSS 1001 randomized trial. *Cancer*. 2022;128(1):85-93.
52. Sebeke LC, Castillo Gómez JD, Heijman E, Rademann P, Simon AC, Ekdawi S, et al. Hyperthermia-induced doxorubicin delivery from thermosensitive liposomes via MR-HIFU in a pig model. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2022;343:798-812.

## Anhang

Tabelle 11: Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen (Therapieformen) – vollständige Darstellung

Therapie	Risiko CCI > 0	Paarweise Vergleiche Risk Ratio (95% KI), p-Wert			
		CTX	RAD	CTX und RHT	CTX und RHT und RAD
keine Therapie N = 80	0.72 (0.59, 0.81)	1 (0.56, 1.37) p = 0.988	1.06 (0.7, 1.41) p = 0.726	1.01 (0.72, 1.29) p = 0.958	1.17 (0.86, 1.48) p = 0.256
CTX N = 5	0.72 (0.38, 0.94)		1.06 (0.65, 2.01) p = 0.818	1 (0.65, 1.87) p = 0.992	1.16 (0.77, 2.17) p = 0.468
RAD N = 7	0.76 (0.49, 0.95)			0.95 (0.64, 1.47) p = 0.786	1.1 (0.74, 1.74) p = 0.606
CTX und RHT N = 12	0.72 (0.5, 0.89)				1.16 (0.8, 1.71) p = 0.382
CTX und RHT und RAD N = 7	0.84 (0.6, 0.97)				
<b>Geschlecht</b>		<b>männlich</b>			
weiblich N = 54	0.77 (0.63, 0.88)	0.94 (0.8, 1.1) p = 0.42			
männlich N = 57	0.72 (0.58, 0.84)				
<b>Transfusion</b>		<b>ja</b>	<b>Missing</b>		
nein N = 69	0.75 (0.61, 0.86)	1.1 (0.9, 1.37) p = 0.318	0.87 (0.64, 1.07) p = 0.196		
ja N = 19	0.83 (0.67, 0.95)		0.79 (0.55, 1.01) p = 0.058		
Missing N = 23	0.65 (0.45, 0.82)				
<b>Alter</b>		<b>&gt;= 70</b>			
< 70	0.74 (0.6, 0.85)	1.02 (0.88, 1.19) p = 0.756			
>= 70	0.76 (0.61, 0.87)				
<b>Anzahl der resezierten Organe</b>		<b>&gt;= 3</b>			
< 3	0.53 (0.34, 0.71)	<b>1.59 (1.18, 2.38)</b> <b>p = 0.002</b>			
>= 3	0.84 (0.69, 0.93)				
<b>Rezidiv</b>		<b>&gt; 1</b>			
1	0.75 (0.62, 0.85)	0.04 (-0.09, 0.15) p = 0.526			
> 1	0.78 (0.63, 0.89)				

Tabelle 12: Einfluss der multimodalen Therapieformen auf die Höhe des CCI (Therapieformen) – vollständige Darstellung

Prädiktor	CCI	Paarweise Vergleiche Mittelwertdifferenz (95% KI), p-Wert			
		CTX	RAD	CTX und RHT	CTX und RHT und RAD
Therapie					
keine Therapie N = 80	34.9 (25, 45.9)	-12.53 (-26.8, 6.67) p = 0.178	-4.77 (-19.51, 13.95) p = 0.578	2.78 (-11.01, 18.42) p = 0.708	14.35 (-3.91, 33.5) p = 0.128
CTX N = 5	22.3 (9, 43)		7.72 (-15.09, 29.79) p = 0.482	15.19 (-7.07, 35.1) p = 0.168	<b>26.61 (1.22, 50)</b> p = <b>0.042</b>
RAD N = 7	30.2 (15.7, 49.6)			7.48 (-13.55, 26.97) p = 0.468	18.93 (-6.45, 42.44) p = 0.14
CTX und RHT N = 12	37.8 (23.9, 54.1)				11.49 (-11.92, 34.31) p = 0.33
CTX und RHT und RAD N = 7	49.6 (29.4, 69.7)				
Geschlecht		männlich			
weiblich N = 54	36.4 (25.7, 48.4)	-2.43 (-10.98, 5.85) p = 0.568			
männlich N = 57	34 (24.1, 45)				
Transfusion		ja		Missing	
nein N = 69	35.7 (25, 47.1)	4.91 (-6.99, 18.07) p = 0.426	-6.45 (-16.86, 4.6) p = 0.234		
ja N = 19	40.6 (27.9, 55.2)		-11.33 (-25.44, 2.15) p = 0.094		
Missing N = 23	29.1 (18.2, 42.3)				
Alter		≥ 70			
< 70	33.6 (24.1, 44.3)	3.72 (-4.35, 12.05) p = 0.368			
≥ 70	37.4 (26.2, 49.6)				
Anzahl der resezierten Organe		≥ 3			
< 3	23.4 (15, 33.9)	<b>16.59 (4.08, 29.77)</b> p = <b>0.008</b>			
≥ 3	40.2 (28.3, 53.4)				
Rezidiv		> 1			
1	35.2 (25.7, 45.8)	3.5 (-6.45, 14.34) p = 0.496			
> 1	38.9 (26.5, 52.1)				

Tabelle 14: Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen (multimodale Therapie) – vollständige Darstellung

Therapie	Risiko CCI > 0	Paarweise Vergleiche Risk Ratio (95% KI), p-Wert	
		ja	Missing
<b>Therapie</b>			
nein N = 80	0.71 (0.58, 0.81)	1.06 (0.88, 1.28) p = 0.51	
ja N = 31	0.76 (0.61, 0.87)		
<b>Geschlecht</b>			
weiblich N = 54	0.75 (0.62, 0.86)	0.95 (0.8, 1.12) p = 0.53	
männlich N = 57	0.72 (0.58, 0.82)		
<b>Transfusion</b>			
nein N = 69	0.74 (0.61, 0.83)	1.13 (0.91, 1.41) p = 0.26	0.87 (0.63, 1.09) p = 0.234
ja N = 19	0.83 (0.67, 0.94)		0.78 (0.53, 1.01) p = 0.058
Missing N = 23	0.64 (0.44, 0.79)		
<b>Alter</b>			
< 70	73 (60.2, 82.8)	1.01 (0.86, 1.19) p = 0.848	
≥ 70	74.1 (60, 84.5)		
<b>Anzahl der resezierten Organe</b>			
< 3	49.9 (33, 67.1)	<b>1.67 (1.2, 2.49)</b> <b>p = 0.004</b>	
≥ 3	83.9 (69.1, 92.2)		
<b>Rezidiv</b>			
1	0.75 (0.62, 0.85)	0.04 (-0.09, 0.15) p = 0.526	
> 1	0.78 (0.63, 0.89)		

Tabelle 15: Einfluss der multimodalen Therapieformen auf die Höhe des CCI (multimodale Therapie) – vollständige Darstellung

Prädiktor	CCI	Paarweise Vergleiche Mittelwertdifferenz (95% KI), p-Wert	
<b>Therapie</b>			
nein N = 80	34.8 (25.6, 44.7)	ja 1.61 (-7.89, 11.79) p = 0.742	
ja N = 31	36.4 (26.1, 47.8)		
<b>Geschlecht</b>			
weiblich N = 54	36.5 (26.6, 47.2)	männlich -1.69 (-10.99, 7.37) p = 0.714	
männlich N = 57	34.7 (25.4, 45)		
<b>Transfusion</b>			
nein N = 69	35.2 (25.3, 45.7)	ja 6.16 (-5.99, 19.43) p = 0.332	Missing -5.04 (-16, 6.63) p = 0.38
ja N = 19	41.3 (29.4, 54.8)		-11.17 (-25.96, 3.19) p = 0.128
Missing N = 23	30.1 (19.2, 42.8)		
<b>Alter</b>			
< 70	33.9 (25.2, 43.6)	≥ 70 3.92 (-4.7, 12.47) p = 0.37	
≥ 70	37.9 (27.5, 49)		
<b>Anzahl der resezierten Organe</b>			
< 3	22.7 (14.7, 32.3)	≥ 3 <b>18.31 (5.47, 31.34)</b> <b>p = 0.006</b>	
≥ 3	41.1 (30, 53.1)		
<b>Rezidiv</b>			
1	35.2 (25.7, 45.8)	> 1 3.5 (-6.45, 14.34) p = 0.496	
> 1	38.9 (26.5, 52.1)		

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Dr. Markus Albertsmeier, für die Überlassung des spannenden Themas sowie für die exzellente Betreuung während meiner Arbeit an dieser Dissertation bedanken. Herr Dr. Albertsmeier betreute diese persönlich, stand zu jeder Zeit für Rückfragen zur Verfügung, nahm sich stets Zeit für meine Anliegen und half mir mit seiner konstruktiven Kritik enorm weiter. Mir ist bewusst, dass dieses hohe Maß an Unterstützung keine Selbstverständlichkeit ist. In diesem Sinne: Vielen Dank für die gute Zusammenarbeit!

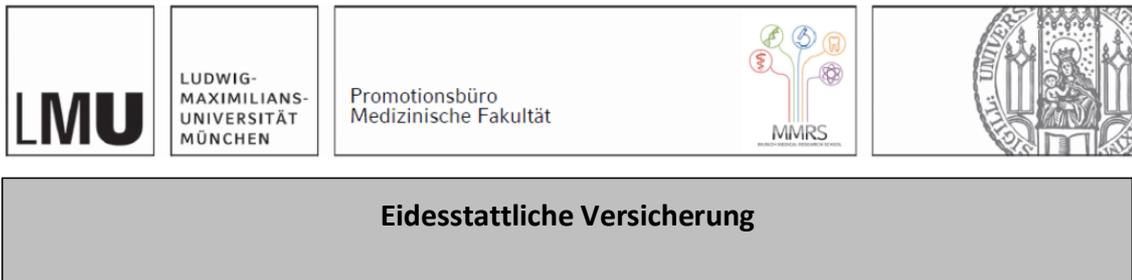
Ebenfalls möchte ich mich bei den weiteren Mitgliedern meiner Betreuungskommission, Frau Dr. Barbara Mayer und Frau Dr. Dorit Di Gioia, für die Unterstützung bei meiner Dissertation sowie die gute Zusammenarbeit bedanken.

Herrn Prof. Dr. Jens Werner, Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des LMU Klinikums danke ich herzlich für die Möglichkeit, diese Arbeit an seiner Klinik durchführen zu können.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mir durch ihre Unterstützung das Studium und damit auch diese Dissertation erst ermöglicht hat. Allen voran natürlich meinen Eltern, aber auch meinen Großeltern, meiner Schwester, meiner Tante und meinem Onkel. Von Herzen vielen Dank für eure Unterstützung in all den Jahren – ohne euch wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen!

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mich bei der Arbeit an dieser Dissertation auf die verschiedensten Arten und Weisen unterstützt haben – sei es durch fachliche Hilfe, Korrekturen, Tipps oder einfach nur die manchmal dringend benötigte Ablenkung bei einem Glas Wein.

## Affidavit



### Eidesstattliche Versicherung

**Arlt, Yanik Rainer**

Name, Vorname

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

***„Die Chirurgie im multimodalen Therapiekonzept des rezidierten retroperitonealen Weichgewebssarkoms“***

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

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

**München, 08.05.2025**

Ort, Datum

**Yanik Arlt**

Unterschrift Doktorand

## Übereinstimmungserklärung



### Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Ihr Name: Yanik Arlt

Ihre Adresse: Marchioninstraße 15, 81337 München

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel

***Die Chirurgie im multimodalen Therapiekonzept des rezidierten retroperitonealen Weichgewebssarkoms***

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

**München, 08.05.2025**

Ort, Datum

Yanik Arlt

Unterschrift Yanik Arlt