

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

Klinikdirektor

Prof. Dr. med. Thilo Hackert

Multiviszerale Resektionen und Gefäßresektionen bei viszeralen und retroperitonealen Sarkomen: Auswirkungen auf die Rezidivrate und das Gesamtüberleben

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

David Ronald Wolf

aus Bad Münster am Deister

Hamburg 2024

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 08.04.2025**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Jana Käthe Striefler

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Oliver Mann

**Ich widme diese Dissertationsarbeit meiner Mutter
für ihre bedingungslose Unterstützung.**

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Eine Einführung	1
1.2	Sarkome der Körperhöhlen.....	2
1.2.1	Viszerale Sarkome	2
1.2.2	Retroperitoneale Sarkome.....	2
1.3	Perioperative Versorgung und Prognosefaktoren.....	3
1.4	Therapiemöglichkeiten.....	4
1.4.1	Chirurgische Resektion	4
1.4.2	Systemtherapie.....	5
1.4.3	Radiotherapie	5
2	Zielsetzung	6
3	Material und Methoden	7
3.1	Patientenkollektiv	7
3.1.1	Ausschlusskriterien.....	7
3.2	Erhebung der Parameter	7
3.2.1	Follow-Up	7
3.3	Variablen und Begriffsdefinitionen	8
3.3.1	Retroperitoneale und viszerale Sarkome	8
3.3.2	Präsentationsstatus	8
3.3.3	Multiviszerale Resektion	8
3.3.4	Gesamtüberleben	9
3.3.5	Rezidivfreie Zeit.....	9
3.4	Statistische Methoden	10
3.4.1	Statistische Auswertung	10
3.4.2	Analytische Statistik.....	10
3.4.3	Multivariate Analyse	10
4	Ergebnisse.....	11
4.1	Patienten.....	11
4.2	Tumor	13
4.3	Operation	15
4.4	Post-Operativ	18
4.5	Gefäßresektion	20
4.6	Gesamtüberleben	25
4.6.1	Gesamtüberleben bei unterschiedlichem Grading	26
4.6.2	Gesamtüberleben bei unterschiedlichem Resektionsstatus.....	27
4.6.3	Gesamtüberleben bei multiviszeraler Resektion	28
4.6.4	Gesamtüberleben bei Gefäßresektion.....	29
4.7	Rezidivfreie Zeit	30
4.7.1	Rezidivfreie Zeit bei unterschiedlichem Grading	32
4.7.2	Rezidivfreie Zeit bei unterschiedlichem Resektionsstatus.....	33

4.7.3	Rezidivfreie Zeit bei multiviszeraler Resektion	34
4.7.4	Rezidivfreie Zeit bei Gefäßresektion	35
4.8	Multivariate Analyse.....	36
5	Diskussion	38
5.1	Patienten.....	38
5.2	Tumor	39
5.3	Operation	41
5.4	Post-Operativ	44
5.5	Gefäßresektion	46
5.6	Gesamtüberleben und Rezidivrate	50
5.7	Limitation	52
5.8	Ausblick	53
6	Zusammenfassung / Summary	54
6.1	Deutsch.....	54
6.2	English	55
7	Abkürzungsverzeichnis.....	56
8	Literaturverzeichnis	57
9	Danksagung	61
10	Lebenslauf	62
11	Eidesstattliche Versicherung.....	63

Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im Text das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch immer alle Geschlechter.

1 Einleitung

1.1 Eine Einführung

Die rasante Entwicklung der modernen Medizin ist ein Schlüsselfaktor der steigenden Lebenserwartung im 21. Jahrhundert. Damit einhergehend steigt die Relevanz der im Alter erworbenen Krankheiten und der damit verbundenen Mortalität. Nach den Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems ist die Gruppe der bösartigen Neubildungen, mit 239.600 Fällen im Jahre 2020, die zweithäufigste Todesursache in Deutschland (Statistisches Bundesamt 2021).

Ein geringer Anteil, unter 1% der Gesamtinzidenz bösartiger Neubildungen, fällt auf die Tumore des Weich- und Bindegewebes, die Sarkome (National Cancer Institute 2020). Das ubiquitäre Vorkommen bindegewebiger Strukturen wie Knochen, Muskel, Nerven und Fett ermöglicht die Entstehung eines Sarkoms in jeder Lokalisation. Am häufigsten treten Sarkome jedoch an den Extremitäten auf (Brennan et al. 2014). Bei jeweils unterschiedlicher Zellbiologie, und dadurch auch unterschiedlichem Therapieansprechen, werden mittlerweile über 100 verschiedene benigne und maligne Entitäten an Weichgewebs- und Knochentumoren unterschieden (WHO Classification of Tumours Editorial Board 2020).

Die Inzidenz der Weichgewebs-Sarkome schwankt zwischen den verschiedenen Entitäten teils stark und beläuft sich insgesamt auf 4.7 auf 100.000 pro Jahr (Stiller et al. 2013). Wie für Tumore typisch gibt es auch bei Sarkomen eine mit dem Alter steigende Inzidenz (Burningham et al. 2012). Interessant dabei ist jedoch, dass es auch Entitäten gibt, die durchaus ein junges Patientenspektrum haben. Im Falle des Rhabdomyosarkoms, einem Tumor der Skelettmuskulatur, liegt das durchschnittliche Alter sogar unter 20 Jahren (Ferrari et al. 2011).

In der Betrachtung der Entstehungsursache kann bei einigen Entitäten ein kausaler Zusammenhang mit genetischen Syndromen oder Viruserkrankungen hergestellt werden. So treten beim Li-Fraumeni-Syndrom neben anderen Tumorarten auch Sarkome auf, bei der Neurofibromatose besteht neben der Entwicklung von benignen Weichgewebstumoren ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Malignen Nervenscheidentumors. Bei den Infektionen ist besonders der Zusammenhang zwischen der Entstehung des Kaposi-Sarkoms bei mit dem humanen Herpesvirus 8 infizierten AIDS-Patienten bekannt. Weiterhin gibt es Hinweise, dass bestimmte externe Einflüsse, wie Chemikalien und ionisierende Strahlung, die Entstehung eines Sarkoms begünstigen können. In den meisten Fällen ist die Ursache jedoch unklar (Thomas and Ballinger 2015).

Die geringen Fallzahlen und insbesondere die vielen verschiedenen Entitäten erschweren Studien zu Sarkomen erheblich. Umso wichtiger sind neue Erkenntnisse, die eine bessere Versorgung der Patienten ermöglichen.

1.2 Sarkome der Körperhöhlen

Sarkome, die im Thorax und dem Abdomen entstehen, sind selten und erfordern eine anspruchsvolle Therapie. Oftmals werden sie als Zufallsbefund und damit bereits in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt (Burningham et al. 2012). Dies liegt an der Verschieblichkeit der Organe, wodurch viel potenzieller Raum für Wachstum besteht. Symptome treten daher meist erst auf, wenn der Tumor invasiv wächst oder durch sein Größenwachstum auffällt (Clark et al. 2005).

1.2.1 Viszerale Sarkome

Viszerale Sarkome sind Tumore, die ihren Ursprung im Bindegewebe eines Organs haben. Die TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) fasst dabei die Organe des Abdomens und des Thorax zusammen (Brierley, Gospodarowicz, and CW 2017). Gastrointestinale Stromatumore (GIST) machen hier mehr als 60% der Fälle aus. Andere Entitäten sind selten und wurden historisch als Tumor des Organs und nicht als Sarkom klassifiziert. Daher ist es bis heute schwierig, ihr Vorkommen genau zu quantifizieren (Mastrangelo et al. 2012). Die Zuordnung des Tumors zu einem Ursprungsorgan kann durch das invasive Wachstum in weitere Organe und Strukturen erschwert werden.

1.2.2 Retroperitoneale Sarkome

Das Retroperitoneum beschreibt einen anatomischen Raum in der Bauchhöhle hinter dem Bauchfell, das die Eingeweide umschließt. Neben den Organen Niere, Nebenniere, Pankreas, Duodenum und Anteilen des Dickdarms verlaufen hier die großen Gefäße Aorta abdominalis und Vena cava inferior. Auch der große Hüftbeuger, der M. psoas major, hat hier seinen Ursprung. Die hier entstehenden Sarkome machen einen Anteil von ca. 15% aller Weichgewebssarkome aus (Nathan et al. 2009). Ein entscheidendes Merkmal der retroperitonealen Sarkome ist ihr Größenwachstum. Die meisten Tumore erreichen bis zum Zeitpunkt der Diagnose einen Durchmesser von über 10cm (Lewis et al. 1998). Die Größe und die Lage hinter den abdominalen Organen erschweren einen operativen Eingriff, da es schwierig ist, einen Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe einzuhalten. Daraus resultiert eine hohe Rate an Lokalrezidiven, welche die häufigste Todesursache der retroperitonealen Sarkome darstellen (Trans-Atlantic RPS Working Group 2015).

1.3 Perioperative Versorgung und Prognosefaktoren

Um Rezidive zu reduzieren und die Überlebensrate zu verbessern ist es notwendig, jeden Tumor vor Beginn der Therapie und nach erfolgter Operation individuell einzuschätzen. Das rezidivfreie Überleben wird nachweislich erhöht, wenn die Therapieentscheidung in einem interdisziplinären Tumorboard getroffen wird. Hierbei werden alle Aspekte der beteiligten Fachrichtungen beachtet und die für den Patienten beste Option ausgewählt (Blay et al. 2017).

Bei jedem Tumorverdacht wird eine Schnittbildgebung durchgeführt, anhand derer der Tumor klassifiziert wird (Casali et al. 2018). Um eine Vergleichbarkeit zu schaffen und einen Überblick über die Ausbreitung zu erhalten, werden Tumore einheitlich klassifiziert. Das gängige Einteilungssystem ist die TNM-Klassifizierung. Retroperitoneale Sarkome werden nach ihrer Größe von T1 (<5cm) bis T4 (>15cm) eingeteilt. Bei viszeralen Sarkomen fließt nicht die Größe, sondern die Ausbreitung in die Klassifizierung ein. Dabei wird die Limitierung auf ein Organ als T1 und ein multifokaler Tumor als T4 beschrieben (Brierley, Gospodarowicz, and CW 2017).

Die Größe des Tumors ist bei Sarkomen an den Extremitäten ein entscheidender Faktor für eine schlechte Prognose aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit der Tumormetastasierung (Trovik et al. 2000). Für retroperitoneale Sarkome konnte jedoch gezeigt werden, dass ein signifikanter Größenunterschied keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hat. Entscheidender sind andere Einflussfaktoren, besonders der histologische Tumorgrad (Nathan et al. 2009). Jedes operativ entfernte Gewebe wird pathologisch aufgearbeitet und auf seine Malignität untersucht. Dabei wird anhand verschiedener Kriterien analysiert, inwiefern das Gewebe von seiner natürlichen Form und seinem Verhalten abweicht. Der Tumorgrad (G1-G3) ist der wichtigste prognostische Faktor in Bezug auf Lokalrezidive und Metastasierung und hat einen entscheidenden Einfluss auf die postoperative Versorgung (Coindre 2006).

Auch die Entität des Sarkoms nimmt einen Einfluss auf die Prognose. In einer Studie mit 1007 Patienten konnte für gut-differenzierte Liposarkome ein 8-Jahres Überleben von ca. 80% gezeigt werden. Dabei entwickelte etwa ein Drittel der Patienten ein Lokalrezidiv, Fernmetastasen gab es nahezu keine. Dagegen konnte bei Leiomyosarkomen nur eine 8-Jahres Überlebensrate von 40% erreicht werden. Lokalrezidive traten in 10% der Fälle auf, Fernmetastasen hingegen bei ca. 50% (Gronchi et al. 2016). Die Tumoreigenschaften lassen sich nicht beeinflussen, anders steht es um die Qualität der durchgeführten Therapie. Es konnte gezeigt werden, dass eine intraoperative Ruptur des Tumors und positive Resektionsränder die Prognose negativ beeinflussen (Bonvalot et al. 2009).

1.4 Therapiemöglichkeiten

Die Wahl der richtigen Behandlungsstrategie ist von vielerlei Faktoren wie der anatomischen Lage, der Tumorentität und des Gradings abhängig. Diese Faktoren definieren maßgeblich das Therapiekonzept. Aufgrund dessen wird in den meisten Fällen eine prätherapeutische Biopsie angestrebt. Ausnahmen hiervon können sehr kleine ($< 3\text{cm}$), oberflächliche Raumforderungen oder homogen-lipomatöse Raumforderungen sein (Casali et al. 2018).

1.4.1 Chirurgische Resektion

Der einzige kurative Ansatz, ein Sarkom zu behandeln ist die vollständige operative Entfernung. Dabei sollte eine weite Resektion im gesunden Gewebe durchgeführt werden (Casali et al. 2018). Die Qualität einer onkologischen Exzision wird anhand des entfernten Präparates bestimmt. Sind die Absetzungsränder tumorfrei, so spricht man von einer R0-Resektion. Bei mikroskopisch oder makroskopisch nachweisbaren Tumoranteilen handelt es sich um eine R1- bzw. R2-Resektion (Wittekind et al. 2002). Sind Tumore wie im Retroperitoneum von mehreren Organen umgeben, ist es schwierig einen ausreichenden Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe einzuhalten. Histologische Untersuchungen zeigten, dass 61% der angrenzenden Organe trotz makroskopisch nicht vorliegender Infiltration mikroskopisch infiltriert waren. Aufgrund dessen reicht die bloße Entfernung des Tumors in der Regel nicht aus und geht mit einer hohen Rate an Lokalrezidiven einher (Bonvalot et al. 2012). Eine Maßnahme zur Verbesserung ist die radikale en-bloc Resektion des Tumors und aller den Tumor umgebenden Strukturen. Bei solch einer multiviszeralen Resektion können im Retroperitoneum Organe wie Niere, Pankreas und Darm entfernt werden, um der Entwicklung eines Lokalrezidivs entgegenzuwirken. Eine Studie zeigte, dass so die Rate an Lokalrezidiven von 49,3% auf 27,8% gesenkt und die 5-Jahres Überlebensrate von 55% auf 68,2% gesteigert werden kann (Gronchi et al. 2012). Allerdings geht die Entscheidung zu einer multiviszeralen Resektion mit der Sorge um eine erhöhte postoperative Komplikationsrate und Mortalität einher. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Daten für Morbidität als auch Mortalität nach radikaler Resektion vergleichbar sind mit chirurgischen Ansätzen wie der Tumor-Enukleation. Die multiviszerale Kompartiment-Resektion ist somit ein effektiver Schritt zur Reduktion der Rate intraabdomineller/retroperitonealer Lokalrezidive (MacNeill et al. 2018).

Die Umsetzung einer R0-Resektion wird zusätzlich erschwert, sobald große Blutgefäße vom Tumor betroffen sind. Dabei können zwei verschiedene Arten von Tumoren unterschieden werden: solche, die Gefäße durch invasives Wachstum umschließen oder infiltrieren, und Sarkome, die direkt aus einem Gefäß entstehen. Insbesondere für Leiomyosarkome ist die V. cava inferior ein häufiger Ursprungsort (Blair et al. 2018). Eine Untersuchung von Gronchi et.

al. hat gezeigt, dass die Beteiligung wichtiger Gefäße nicht selten vorkommt. Bei 143 von 1007 Patienten (14%) mit retroperitonealem Sarkom wurde eine Resektion mit Gefäßbeteiligung durchgeführt (Gronchi et al. 2016). Da eine radikale Resektion den Resektionsstatus verbessern kann, sollte eine Gefäßbeteiligung nicht als Kontraindikation einer kurativen Operation angesehen werden (Cananzi et al. 2021). Durch die Komplexität des Eingriffs besteht jedoch ein erhöhtes Komplikationsrisiko, das durch eine genaue Planung und Durchführung in spezialisierten Zentren verringert werden kann (Bertrand et al. 2016). Entsprechende Entscheidungen sollten im Konsens mit dem Patienten und nach interdisziplinärer Befundbesprechung im Tumorboard gefällt werden. Somit ist das Ziel, individualisierte Therapiekonzepte angepasst an die Komorbiditäten und Therapieziele des Patienten zu erstellen.

1.4.2 Systemtherapie

Bei high-grade Sarkomen, bei welchen eine primäre R0-Resektion unwahrscheinlich ist, oder um das Resektionsausmaß im Bereich kritischer Strukturen reduzieren zu können, werden die Therapiekonzepte um eine Systemtherapie ergänzt. Der Effekt einer neoadjuvanten Systemtherapie wird aktuell in einer randomisierten Phase-III Studie evaluiert, die Ergebnisse sind ausstehend (Lambdin et al. 2023). Bezüglich einer adjuvanten Therapie konnten in einer Cochrane-Analyse die Ergebnisse von 14 Studien dahingehend zusammengefasst werden, dass eine Therapie auf der Basis von Doxorubicin zu einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens führt und einen Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben aufzeigt. Dabei betrug das Hazard-Ratio für das Auftreten von Lokalrezidiven nach adjuvanter Chemotherapie 0.73 (95% Konfidenzintervall 0.56-0.94), für Fernmetastasen 0.70 (95% Konfidenzintervall 0.57-0.85) (Sarcoma Meta-analysis Collaboration 2000). Für die Kombination von Doxorubicin und Ifosfamid konnte neben den positiven Effekten auf die Rezidivrate ebenfalls eine Verbesserung des Gesamtüberlebens mit einem Hazard-Ratio von 0.56 (95% Konfidenzintervall 0.36-0.85) gezeigt werden (Pervaiz et al. 2008). Jedoch variiert die Chemosensitivität zwischen den einzelnen Entitäten. Besonders das im Retroperitoneum häufig vorkommende Liposarkom gilt als wenig sensitiv (Constantinidou and Jones 2018).

1.4.3 Radiotherapie

Wie die Systemtherapie kann auch die Strahlentherapie eingesetzt werden, um die Tumormasse zu reduzieren, die Resektabilität zu verbessern und die Rezidivrate zu senken. Für retroperitoneale Sarkome hat sich jedoch gezeigt, dass eine Bestrahlung keinen zusätzlichen Nutzen bringt. In der multizentrischen, randomisierten EORTC-STRASS Studie (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) wurden bei 266 Patienten die Auswirkungen einer präoperativen Bestrahlung im Vergleich zu einer Operation ohne

neoadjuvante Therapie analysiert. Das 3-Jahres-Überleben betrug in beiden Gruppen 84%, die Gruppe mit Bestrahlung hatte jedoch signifikant mehr Komplikationen und Nebenwirkungen. Aus diesem Grund wird bei retroperitonealen Sarkomen generell empfohlen, keine neoadjuvante Bestrahlung durchzuführen. Eine Ausnahme besteht für die Subgruppe der niedrig-gradigen Liposarkome, bei denen ein Trend für ein besseres lokalrezidivfreies Überleben gezeigt werden konnte (Kalisch, Dunst, and Dunst 2021). Eine postoperative Bestrahlung ist durch die vulnerablen Organe im Operationsgebiet limitiert und wird nur in Einzelfällen eingesetzt (Nussbaum et al. 2016).

2 Zielsetzung

In dieser retrospektiven unizentrischen Arbeit wurde das Patientenkollektiv mit viszeralen und retroperitonealen Sarkomen der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf dargestellt. Es wurden die anthropometrischen, tumorspezifischen und operationsspezifischen Daten sowie die Nachsorge der Patienten im Zeitraum 2014-2020 erhoben und analysiert.

Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Analyse von Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben und die Rezidivrate. Anhand dieser Langzeitevents sollte untersucht werden, ob die Durchführung einer multiviszeralen Resektion und die Resektion großer Gefäße einen positiven Einfluss auf das Outcome haben.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Zur Dokumentation der Sarkomoperationen wurde im Jahr 2020 eine Datenbank erstellt, die den Beobachtungszeitraum 2014 bis 2020 umfasst. Die Datenbank wurde durch zwei Doktoranden aufgebaut. Zur Identifizierung der relevanten Fälle wurden anhand des Krankenhausinformationssystems myMedis KIS™ alle allgemeinchirurgischen Operationen dieser Jahre gesichtet und dokumentiert. Als relevant wurden alle Operationen gewertet, bei denen in der histologischen Aufarbeitung eine Entität identifiziert wurde, die in der WHO-Klassifikation für Weichgewebs- und Knochentumore (WHO Classification of Tumours Editorial Board 2020) aufgelistet ist.

3.1.1 Ausschlusskriterien

Für diese Arbeit wurden neben den benignen Weichgewebstumoren auch die Gastrointestinalen Stromatumore ausgeschlossen. Diese Entität besitzt eine grundlegend andere Klassifikation und Therapiestrategie.

3.2 Erhebung der Parameter

Es erfolgte eine retrospektive Sichtung der Patientenakten im klinikinternen Informationssystem Soarian. Diese beinhaltete unter anderem Anamnesebögen, Anästhesiebögen, Operationsberichte, Pathologieberichte und Entlassberichte. Für die deskriptive Auswertung dieser Arbeit wurde jeweils nur die erste Sarkomoperation eines Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der Rezidiv-Operationen wurden darüber hinaus erfasst.

3.2.1 Follow-Up

Um bei allen Fällen einen vergleichbaren Endpunkt analysieren zu können, wurde eine abschließende telefonische Befragung durchgeführt. Hierbei diente ein standardisierter Fragebogen als Grundlage zur Erhebung des Krankheitszustandes und des Follow-Up-Status der Patienten. Wenn keine ausreichende Auskunft vorlag, wurde der zuständige Hausarzt kontaktiert. Bei unklarem Gesundheitszustand wurde eine Abfrage im Sterberegister des Meldeamts durchgeführt. Wenn Patienten nicht erreicht werden konnten, jedoch alle Informationen für die Überlebensanalyse nach Auskunft des Hausarztes oder des Sterberegisters vorlagen, so wurde der 15.03.22 als letztes Follow-Up-Datum festgelegt.

3.3 Variablen und Begriffsdefinitionen

3.3.1 Retroperitoneale und viszerale Sarkome

Als retroperitoneales Sarkom wurden alle Sarkome gezählt, deren Ursprung sich im Retroperitonealraum befinden oder von Strukturen des Retroperitonealraumes ausgehen. Die Definition wurde um den Subperitonealraum des Beckens erweitert. Im Falle einer Rezidiverkrankung wurde diese als Lokalrezidiv gewertet, wenn sie sich in unmittelbarer anatomischer Nähe zum Primärtumor entwickelt hat. Ein Rezidiv wurde als metastasiert bezeichnet, wenn eine Fernmetastasierung oder eine deutliche Abweichung von der Lokalisation des Primarius vorlag. Eine retro- bzw. intraperitoneale Metastasierung wurde definiert, wenn multiple Raumforderungen oder Befall der kontralateralen Körperhöhle vorlagen.

Als viszerale Sarkome wurden alle Sarkome gezählt, deren Ursprung nicht von den Extremitäten, dem Körperstamm oder dem Retroperitoneum ausgeht. Es handelt sich also um Sarkome, die sich entweder im Bindegewebe des Thorax oder Abdomens manifestieren oder unmittelbar aus dem Stroma der dort befindlichen Organe entwickeln. Dies bedingt auch eine geänderte Bewertung der Rezidiverkrankungen, da die Infiltration der sonst für Fernmetastasen üblichen Organe wie Leber oder Lunge Teil der Grunderkrankung sein kann. Dies gilt jedoch nur so lange eine kausale anatomische Nähe zum Primarius besteht. Die Tumorgroße wurde anhand der WHO-Klassifizierung für retroperitoneale Sarkome eingeteilt (WHO Classification of Tumours Editorial Board 2020).

3.3.2 Präsentationsstatus

Bei Erstvorstellung der Patienten bilden sich zwei Subgruppen. Zum einen Patienten, die sich mit einem erstdiagnostizierten Sarkom präsentierten und zum anderen die Patienten, die bereits extern wegen eines Sarkoms operiert wurden und sich mit einem Rezidiv vorstellten. Die Rezidive lassen sich nochmal einteilen in Lokalrezidive sowie Fernmetastasen.

3.3.3 Multiviszzerale Resektion

Die Multiviszzerale Resektion wurde entsprechend der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie definiert als „Resektion mindestens eines/einer zusätzlichen Organs/Struktur, die über die übliche onkologische Resektion hinausgeht“ (Deutsche Gesellschaft für Chirurgie 2014). Gefäße oder Nerven wurden nicht einzeln, sondern als eine zusätzliche Struktur gezählt, unabhängig davon, wie viele reseziert wurden. Eine Lymphadenektomie wurde bei unserer Erfassung der Patientendaten nicht im Sinne eines Organs zur multiviszzeralen Resektion gezählt.

3.3.4 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird berechnet als Differenz zwischen dem Datum der histologischen Erstdiagnose und dem Datum des Todes. Für Patienten, die nicht verstorben sind, wurde als Endzeitpunkt das Datum des letzten Follow-Ups gewählt.

3.3.5 Rezidivfreie Zeit

Die rezidivfreie Zeit wird berechnet als Differenz zwischen dem Datum der ersten Operation und dem Datum der radiologischen Rezidivdiagnose. Bei verstorbenen Patienten wurde das Datum des Todes als Endzeitpunkt gewählt. Bei lebenden Patienten ohne Rezidiv wurde das letzte Follow-Up als Endpunkt verwendet.

In statistischen Untersuchungen, bei denen die Zeit bis zum Eintreten eines bestimmten Events aufgezeichnet wird, kann es sein, dass am Ende der Untersuchung nicht in allen Fällen das Event eingetreten ist. Diese Daten werden als zensierte Daten bezeichnet. In unserem Fall entstehen zensierte Daten dadurch, dass es keinen definierten Anfangs- und Endpunkt gibt. Patienten, die erst zum Ende des Beobachtungszeitraums operiert wurden, können den analysierten Zeitraum der Kaplan-Meier-Kurven von 5 Jahren nicht erfüllen. Diese Patienten erscheinen in der Überlebenszeitanalyse als Zensierung.

3.4 Statistische Methoden

3.4.1 Statistische Auswertung

Zur Erfassung der Daten wurde eine Datenbank auf Basis des Programms Ninox™ in einem geschützten Netzwerk innerhalb der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie erstellt. Jede Operation wurde anonym unter Wahrung des Datenschutzes dokumentiert. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics™. Für den analytischen Teil wurden Solitär fibröse Tumore ausgeschlossen, da sie einer grundlegend anderen Graduierung folgen. Ebenso wurden R2-Resektionen für die Analyse der rezidivfreien Zeit ausgeschlossen, da sie per Definition keine Tumorfreiheit darstellen.

3.4.2 Analytische Statistik

Als Endpunkte wurden das Auftreten von Rezidiven sowie das Gesamtüberleben gewählt und mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Der Einfluss der Prognosefaktoren „Grading“, „Resektionsstatus“, „Multiviszzerale Resektion“ und „Gefäßresektion“ wurde durch eine univariate Analyse mit Hilfe des Log-Rank Tests mit Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit (p) überprüft. $P < 0,05$ wurde als signifikant definiert.

3.4.3 Multivariate Analyse

Für die multivariate Analyse wurde für das Gesamtüberleben und die Rezidivrate jeweils eine Cox-Regression unter Berücksichtigung des 95%-Konfidenzintervalls durchgeführt. Diese beinhaltet die Patientenparameter Geschlecht und Alter, das Grading und den Resektionsstatus. Als operationsspezifische Variablen wurden die multiviszzerale Resektion und die Gefäßresektion ausgewählt. Die Komplikationsrate wurde durch die Analyse des Effekts einer Re-Operation während des Primäraufenthalts und einer externen Primäroperation auf das Outcome dargestellt. Die Annahme proportionaler Hazards wurde anhand zeitabhängiger Variablen (T_* Variable) geprüft. Für die Variablen Grading und multiviszzerale Resektion besteht eine zeitliche Abhängigkeit des Effekts, welche mitberücksichtigt und berichtet wurde.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

Im Zeitraum 2014 bis 2020 wurden insgesamt 207 retroperitoneale/viszerale Sarkome bei 111 Patienten reseziert. Von den Patienten waren 58 Frauen (52,3%) und 53 Männer (47,7%). In der Altersverteilung zeigte sich ein Anstieg der Inzidenz von 10 Patienten zwischen 18 und 35 Jahren (9,05%) bis hin zu 47 Patienten über 65 Jahren (42,3%). Bei ihrer ersten Vorstellung präsentierten sich 71 Patienten (64%) mit einem unbehandelten Primärtumor, 29 Patienten (26,1%) mit einem Lokalrezidiv und 11 Patienten (9,9%) mit einem fernmetastasierten Sarkom.

Tabelle 1

Zusammensetzung der Patienten

		Anzahl	Prozent
Operationen gesamt		207	
Patienten gesamt		111	
Geschlecht	Männlich	53	47,7%
	Weiblich	58	52,3%
Alter	18-35	10	9,0%
	35-50	17	15,3%
	50-65	37	33,3%
	>65	47	42,3%
	keine Daten	1	0,9%
BMI ¹	<18,5	8	7,2%
	18,5-25	50	45,0%
	25-30	33	29,7%
	>30	19	17,1%
	keine Daten	1	0,9%
Präsentationsstatus	Primärtumor	71	64,0%
	Lokalrezidiv	29	26,1%
	Fernmetastase	11	9,9%

¹ Body Mass Index, eingeteilt nach der WHO-Klassifikation.

Der überwiegende Anteil der Patienten (45,9%) befand sich zum Zeitpunkt der Operation in einem guten Gesundheitszustand (ASA 1-2). 49 Patienten (44,1%) waren multimorbide (ASA 3) und 7 Patienten (6,3%) befanden sich in einem kritischen Zustand (ASA 4).

Bei 35 Patienten (31,5%) zeigte sich eine Symptomatik durch das Sarkom in Form von Schmerzen und 20 (18%) hatten B-Symptome. Jeder fünfte Patient (n= 24 (21,6%)) hatte vor Diagnose des Sarkoms bereits eine andere Tumorerkrankung.

Tabelle 2*Gesundheitszustand bei Erstvorstellung*

		Anzahl	Prozent
ASA-Status ¹	1-2	51	45,9%
	3	49	44,1%
	4	7	6,3%
	keine Daten	4	3,6%
Schmerzen		35	31,5%
B-Symptomatik		20	18,0%
Chronische Erkrankung		23	20,7%
Vorherige Tumorerkrankung		24	21,6%

¹ American Society of Anesthesiologists. Einteilung der Patienten nach körperlichem Zustand.

Tabelle 3*Tumorerkrankungen vor Sarkomdiagnose*

		Anzahl	Prozent
Anzahl der Patienten mit vorheriger Tumorerkrankung		24	21,6%
Entität der vorherigen Tumorerkrankung	Prostatakarzinom	6	5,4%
	Mammakarzinom	4	3,6%
	Blasenkarzinom	3	2,7%
	malignes Melanom	3	2,7%
	Hodenkrebs	2	1,8%
	Meningeom	2	1,8%
	Lungenkarzinom	1	0,9%
	Nierenkarzinom	1	0,9%
	Leukämie	1	0,9%
	Zervixkarzinom	1	0,9%

Tabelle 4*Chronische Erkrankungen*

	Anzahl	Prozent
Anzahl der Patienten mit chronischer Erkrankung	23	20,7%
Koronare Herzerkrankung	8	7,2%
Diabetes	8	7,2%
Zerebrovaskuläre Erkrankung	4	3,6%
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	2	1,8%
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	2	1,8%
Herzinsuffizienz	1	0,9%

4.2 Tumor

73 Patienten (65,8%) präsentierten sich mit einem retroperitonealen Sarkom und 38 Patienten (34,2%) mit einem viszeralen bzw. abdominellen Sarkom. Dabei waren 30 der resezierten Tumore (27%) zwischen 10 und 15cm groß und 36 Tumore (32,4%) über 15cm groß. Im Tumorigradung zeigten sich 25 Tumore (22,5%) gut differenziert (G1), 29 Tumore (26,1%) mäßig differenziert (G2) und bei dem größten Anteil mit 49 Tumoren (44,1%) lag ein Tumorigrad 3 vor. Bei 8 Patienten (7,2%) wurde ein solitär fibröser Tumor diagnostiziert, welche nicht gegradet werden.

Tabelle 5

Lokalisation und Tumoreigenschaften

		Anzahl	Prozent
Lokalisation	Retroperitoneum	73	65,8%
	Viszeral/Abdomen	38	34,2%
Tumorgröße	< 5cm	12	10,8%
	5-10cm	27	24,3%
	> 10cm	30	27,0%
	> 15cm	36	32,4%
	keine Daten	6	5,4%
Tumorigrad	Grad 1	25	22,5%
	Grad 2	29	26,1%
	Grad 3	49	44,1%
	Solitär fibröser Tumor ¹	8	7,2%

¹ Solitär fibröse Tumore werden nicht gegradet.

Die drei häufigsten Entitäten waren das dedifferenzierte Liposarkom mit 28 (25,2%), das Leiomyosarkom mit 25 (22,5%) und das gut-differenzierte Liposarkom mit 19 (17,1%) Fällen. Die weiteren Entitäten stellten sich wie folgt dar: das undifferenzierte Sarkom (NOS) mit 9 (8,1%), der solitär fibröse Tumor mit 8 (7,2%) und der maligne periphere Nervenscheidentumor mit 7 (6,3%) resezierten Sarkomen. Von den 73 retroperitonealen Sarkomen ging die Mehrheit (42,5%) am ehesten vom retroperitonealen Fettgewebe aus oder konnte keiner genauen Lokalisation zugeordnet werden. Von den Sarkomen, bei denen eine genaue Lokalisation möglich war, befanden sich die meisten (17,8%) am M. psoas, 13,7% an der linken Niere und 11% an der V. cava inferior. Bei den 38 abdominellen Sarkomen war der Uterus mit 10 Fällen (9%) die häufigste Lokalisation. 10 Sarkome (9%) entsprangen diffus dem Fettgewebe des Abdomens oder Beckens oder konnten keiner genauen Struktur zugeordnet werden. Die restlichen Lokalisationen hatten jeweils weniger als 5 Fälle und umfassten Bereiche wie Dünndarm, Lunge, Harnblase, Leber, Colon und Ösophagus.

Tabelle 6*Entitäten*

	Anzahl	Prozent
Dedifferenziertes Liposarkom	28	25.2%
Leiomyosarkom	25	22.5%
Gut differenziertes Liposarkom	19	17.1%
NOS ¹	9	8.1%
Solitär fibröser Tumor	8	7.2%
Maligner peripherer Nervenscheidentumor	7	6.3%
Synovialsarkom	3	2.7%
Myxoides pleomorphes Liposarkom	2	1.8%
Angiosarkom	2	1.8%
low-grade endometrialer Stromatumor	2	1.8%
Inflammatorischer myofibroblastischer Tumor	1	0.9%
Myxofibrosarkom	1	0.9%
Embryonales Rhabdomyosarkom	1	0.9%
Desmoplastisches klein und rundzelliges Sarkom	1	0.9%
high-grade endometrialer Stromatumor	1	0.9%
Sklerosierendes epitheloides Fibrosarkom	1	0.9%

¹ Not other specified / undifferenziertes Sarkom.

Tabelle 7*Lokalisation der retroperitoneal gelegenen Sarkome*

	Anzahl	Prozent
nicht näher bezeichnet ¹	31	42.5%
M. psoas	13	17.8%
Niere links	10	13.7%
V. cava inf.	8	11.0%
Niere rechts	5	6.8%
Fossa iliaca	3	4.1%
Aorta abdominalis	2	2.7%
Pankreas	1	1.4%
Gesamt	73	

¹ Lokalisation kann nicht klar zugeordnet werden oder liegt diffus im Fettgewebe.

Tabelle 8*Lokalisation der abdominellen und viszerale Sarkome*

	Anzahl	Prozent
Uterus	10	9.0%
Bauchhöhle, nicht näher bezeichnet ¹	6	5.4%
Becken, nicht näher bezeichnet ¹	4	3.6%
Dünndarm	3	2.7%
Lunge	3	2.7%
Harnblase	3	2.7%
Leber	2	1.8%
Colon	2	1.8%
Ösophagus	1	0.9%
Ovarien	1	0.9%
Mesenterium	1	0.9%
Mediastinum	1	0.9%
Zwerchfell	1	0.9%
Gesamt	38	

¹ Lokalisation kann nicht klar zugeordnet werden oder liegt diffus im Fettgewebe.

4.3 Operation

Bei 79 von 111 Operationen (71,2%) war eine multiviszerale Resektion notwendig. Im Mittel wurden dabei 3 ± 2 Strukturen reseziert, was bei 71 resezierten Tumoren (64%) zu einer Resektion im Gesunden führte (R0/Marginal). Bei 30 Tumoren (27%) wurde eine R1-Resektion und bei 10 Tumoren (9%) eine R2-Resektion erreicht. Dabei wurde in 38 Fällen (34,2%) der Einsatz von Bluttransfusionen während der Operation notwendig. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug $4:08 \pm 1:57$ Stunden.

Tabelle 9*Ausmaß der Operation*

	Anzahl	Prozent
Multiviszerale Resektion ¹	79	71.2%
Resektionsstatus		
R0 / Marginal ²	71	64.0%
R1	30	27.0%
R2	10	9.0%
Transfusion notwendig	38	34.2%

¹ Resektion mindestens eines/einer zusätzlichen Organs/Struktur, die über die übliche onkologische Resektion hinausgeht

² Resektion im Gesunden entlang der Pseudotumorkapsel.

Tabelle 10*Metrische Operationsdaten*

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Anzahl entnommener Strukturen	3	2	1	11
Anzahl gegebener Blutkonserven	4	6	0	36
Operationsdauer	4:08	1:57	0:36	9:00

Die am häufigsten entfernten Organe waren der Dickdarm und die Gallenblase, die jeweils in 42 von 111 Operationen (37,8%) reseziert worden sind. Dabei wurde in 15 Fällen eine linksseitige Hemikolektomie und in 12 Fällen eine rechtsseitige Hemikolektomie durchgeführt. Teile des M. psoas wurden in 36 Fällen (32,4%) entfernt, gefolgt von der Niere mit 29 Fällen (26,1%) und der Nebenniere mit 28 Fällen (25,2%). Bei den großen parenchymatösen Organen, wie Leber und Lunge sind partielle Resektionen gemeint.

Tabelle 11*Entnommene Organe/partielle Resektionen*

	Anzahl	Prozent
Dickdarm	42	37.8%
Gallenblase	42	37.8%
M. Psoas	36	32.4%
Niere	29	26.1%
Nebenniere	28	25.2%
Gefäßresektion	20	18.0%
Leber ¹	19	17.1%
Pankreas	17	15.3%
Dünndarm	16	14.4%
Milz	15	13.5%
Zwerchfell	15	13.5%
Ureter	13	11.7%
Lunge ¹	10	9.0%
Harnblase	9	8.1%
Magen ¹	6	5.4%
Uterus	3	2.7%
Adnexe	3	2.7%
Ösophagus	1	0.9%

¹Bei der Dokumentation wurden die unterschiedlichen Resektionsarten nicht unterschieden.

Tabelle 11.1*Art und Lokalisation der Kolon- und Pankreasresektionen*

		Anzahl	Prozent
Patienten mit Kolonresektion		42	37.8%
Art der Kolonresektion	Hemicolon links	15	34.1%
	Hemicolon rechts	12	27.3%
	Rektum	5	11.4%
	Appendix	5	11.4%
	Sigma	3	6.8%
	subtotale Kolektomie	2	4.5%
	nicht näher bezeichnet	2	4.5%
Patienten mit Pankreasresektion		17	15.3%
Art der Pankreasresektion	partielle Pankreasresektion	10	66.7%
	Whipple-Operation	3	20.0%
	totale Pankreatektomie	2	13.3%

4.4 Post-Operativ

Die meisten Patienten (67,6%) hatten keine postoperativen Komplikationen. Geringgradige Komplikationen (<3b nach Clavien-Dindo) und höhergradige Komplikationen (>3b nach Clavien-Dindo) traten jeweils bei 18 Fällen (16,2%) auf. Von den 111 Patienten wurden 46 (41,4%) nach der Operation auf die Intensivstation verlegt und 9 Patienten (8,1%) mussten nach Verlegung auf die Normalstation erneut intensivmedizinisch betreut werden. Die durchschnittliche Liegezeit auf der Intensivstation betrug 5 ± 9 Tage. Während der postoperativen Betreuung mussten 18 Patienten (16,2%) erneut operiert werden, wobei 8 Patienten mehr als 2 zusätzliche Operationen benötigten. Der Großteil der Patienten (93, 83,8%) wurde in die ambulante Versorgung entlassen, während 6 Patienten (5,4%) im Krankenhaus verstarben.

Tabelle 12

Komplikationen und postoperativer Verlauf

		Anzahl	Prozent
Schwerste Komplikation ¹	keine Komplikation	75	67.6%
	< Grad 3b	18	16.2%
	> Grad 3b	18	16.2%
Intensivstation nach Operation		46	41.4%
Rückkehr auf Intensiv- von Normalstation		9	8.1%
Re-Operation während des Aufenthalts		18	16.2%
Anzahl an Re-Operationen	1 Operation	5	4.5%
	2 Operationen	5	4.5%
	>2 Operationen	8	7.2%
	Keine Re-Operation	93	83.8%
Art der Entlassung	Zuhause	93	83.8%
	Tod im Krankenhaus	6	5.4%
	Reha-Einrichtung	4	3.6%
	Anderes Krankenhaus	3	2.7%
	Gegen ärztlichen Rat	1	0.9%
	Keine Daten	4	3.6%

¹ Klassifiziert nach Clavien-Dindo.

Tabelle 12.1

Komplikationen nach Clavien-Dindo

		Anzahl	Prozent
Schwere der Komplikation	Keine Komplikation	75	67.6%
	Grad 1	2	1.8%
	Grad 2	9	8.1%
	Grad 3a	7	6.3%
	Grad 3b	8	7.2%
	Grad 4a	4	3.6%
	Grad 4b	3	2.7%
	Grad 5	3	2.7%

Die häufigste Komplikation nach der Operation waren das akute Nierenversagen, Blutungen und Anastomoseninsuffizienz, die bei 9%, 8,1% bzw. 7,2% der Patienten auftraten. Andere häufige Komplikationen waren die Lymphfistel, Sepsis, Pleuraerguss, Pneumonie, Wundinfektion und Peritonitis.

Tabelle 13

Art der Komplikationen

	Anzahl	Prozent
Akutes Nierenversagen	10	9.0%
Blutung	9	8.1%
Anastomoseninsuffizienz	8	7.2%
Lymphfistel	7	6.3%
Sepsis	7	6.3%
Pleuraerguss	6	5.4%
Pneumonie	5	4.5%
Wundinfektion	5	4.5%
Peritonitis	4	3.6%
Abszess intra- oder retroperitoneal	4	3.6%
Hämatom	4	3.6%
Harnwegsinfekt	4	3.6%
Septischer Schock	3	2.7%
Kardiale Arrhythmien	3	2.7%
Pankreasfistel	3	2.7%
Pneumothorax	2	1.8%
Lungenarterienembolie	2	1.8%

Die Diagnosen wurden den Intensiv- und Entlassungsberichten entnommen und wurden nicht erneut definiert.

Tabelle 14

Liegedauer

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Anzahl der Tage auf Intensivstation	5	9	1	55
Länge des Krankenhausaufenthalts	17	17	3	92

4.5 Gefäßresektion

In der Gruppe der Gefäßresektionen wurde bei allen Patienten eine multiviszerele Resektion durchgeführt und 16 Patienten (80%) wurden postoperativ auf die Intensivstation verlegt. In der Gruppe ohne Gefäßresektion erhielten 64,8% eine multiviszerele Resektion und 33% wurden intensivmedizinisch behandelt. Intraoperativ wurden bei 75% der Patienten mit Gefäßresektion Bluttransfusionen benötigt, in der Vergleichsgruppe waren es 25,3%. In Bezug auf postoperative Komplikationen war der Anteil der Patienten ohne Komplikationen in der Gruppe mit Gefäßresektion niedriger (40% gegenüber 73,6%).

Tabelle 15

Patienten mit Gefäßresektion im Vergleich

		Gefäßresektion			
		Ja		Nein	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Patienten		20	18,0%	91	82,0%
Multiviszerele Resektion ¹		20	100,0%	59	64,8%
Verlegung auf Intensivstation		16	80,0%	30	33,0%
Transfusion notwendig		15	75,0%	23	25,3%
Clavien-Dindo	keine Komplikation	8	40,0%	67	73,6%
	< Grad 3a	7	35,0%	11	12,1%
	> Grad 3b	5	25,0%	13	14,3%

¹ Resektion von mehr Strukturen als in der onkologischen Resektion üblich.

Bei der Gruppe mit Gefäßresektionen wurden im Vergleich zur Gruppe ohne Gefäßresektion mehr Strukturen entnommen und eine höhere Anzahl an Blutkonserven benötigt. Es wurde außerdem eine längere Operationsdauer, eine längere Liegezeit auf Intensivstation sowie eine längere Dauer des Krankenhausaufenthaltes beobachtet.

Tabelle 16

Metrischen Daten zu Operation und Liegedauer bei Gefäßresektion

		Entnommene Strukturen	Gegebene Blutkonserven	Dauer der Operation	Tage auf Intensivstation	Tage im Krankenhaus
Gefäßresektion	Ja	5 ±3	9 ±9	6:25 ±1:37	3 ±3	23 ±19
	Nein	3 ±2	2 ±5	3:39 ±1:39	2 ±6	16 ±16

In der Gruppe mit Gefäßresektion wurden 15% der Tumore als G1, 40% als G2 und 45% als G3 klassifiziert. In der Gruppe ohne Gefäßresektion waren 24,2% G1, 23,1% G2 und 44% der Tumore G3. Im Vergleich der Tumorgöße zeigte sich, dass jeweils der kleinste Anteil (5% gegenüber 12,9%) unter 5cm groß war. Der größte Anteil der Tumore war bei der Gruppe mit Gefäßresektion zwischen 10 und 15cm groß (45%), in der Vergleichsgruppe waren die meisten über 15cm groß (38,8%). Bei den Gefäßresektionen wurde bei 50% der Operationen eine Resektion im Gesunden (R0) erreicht, 35% wurden R1 und 15% R2 reseziert. In der Vergleichsgruppe lag der Anteil der R0-Resektionen bei 67%.

Tabelle 17

Tumormerkmale bei Gefäßresektion

		Gefäßresektion			
		Ja		Nein	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Tumor entspringt dem Gefäß		7	35,0%	-	-
Grading	G1	3	15,0%	22	24,2%
	G2	8	40,0%	21	23,1%
	G3	9	45,0%	40	44,0%
	nicht klassifizierbar ¹	-	-	8	8,8%
Tumorgöße	<5cm	1	5,0%	11	12,9%
	5-10cm	7	35,0%	20	23,5%
	10-15cm	9	45,0%	21	24,7%
	>15cm	3	15,0%	33	38,8%
Resektionsstatus	R0 /Marginal ²	10	50,0%	61	67,0%
	R1	7	35,0%	23	25,3%
	R2	3	15,0%	7	7,7%

¹ Solitär-fibröse Tumore werden nicht gegradet.

² Resektion im Gesunden entlang der Pseudotumorkapsel.

Insgesamt wurden 17 verschiedene Gefäße reseziert. Das am häufigsten resezierte Gefäß war die V. cava inferior mit einem Anteil von (70%), gefolgt von der V. renalis und der V. iliaca communis, die jeweils in 25% der Fälle reseziert wurden. Weitere resezierte Gefäße waren die A. iliaca interna (20%), die Aorta abdominalis (15%), die A. iliaca communis sowie V. iliaca interna und externa (jeweils 10%). Die Prozentzahlen beziehen sich auf 20 Patienten, bei denen eine Gefäßresektion durchgeführt wurde, wobei bei einigen Patienten mehrere Gefäße reseziert wurden.

Tabelle 18**Resezierten Gefäße**

	Anzahl	Prozent
Patienten mit Gefäßresektion	20	
V. cava inf.	14	70%
V. renalis ¹	5	25%
V. iliaca communis	5	25%
A. iliaca interna	4	20%
Aorta abdominalis/thoracica	3	15%
A. iliaca communis	3	15%
V. iliaca externa	2	10%
V. iliaca interna	2	10%
V. cava sup.	1	5%
A. iliaca externa	1	5%
V. femoralis	1	5%
A. lienalis ¹	1	5%
V. lienalis ¹	1	5%
A. renalis ¹	1	5%
V. mesenterica sup.	1	5%
V. portae	1	5%
A. hepatica	1	5%

Prozentzahlen beziehen sich auf 20 Patienten mit Gefäßresektion.

¹ Umfasst Operationen am Gefäß, ohne das zugehörige Organ zu resezieren.

Insgesamt wurden bei 18 Patienten 32 Gefäßrekonstruktionen durchgeführt. Am häufigsten wurde die V. cava rekonstruiert (14 Fälle, 43,75%), gefolgt von der V. iliaca communis (5 Fälle, 15,63%) und A. iliaca communis (3 Fälle, 9,38%). Die meisten Rekonstruktionen wurden durch eine Direktnaht durchgeführt (18 Fälle, 56,25%), gefolgt von Prothesen (11 Fälle, 34,28%). In 2 Fällen (6,25%) wurde eine End-End-Anastomose und in einem Fall eine Allogenenrekonstruktion durchgeführt. Die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf die Anzahl der Gefäßrekonstruktionen und nicht auf die Anzahl der Patienten.

Bei Patienten mit Gefäßbeteiligung wurden 9 unterschiedliche Entitäten reseziert. Dabei trat das Leiomyosarkom mit 8 Fällen (40%) am häufigsten auf. Alle anderen Entitäten, darunter das gut-differenzierte sowie das dedifferenzierte Liposarkom, wurden jeweils nur in 1-2 Fällen reseziert. 75% der Resektionen wurden im Retroperitoneum und 25% im Abdomen durchgeführt. Die häufigsten Komplikationen waren Blutungen (30%), akutes Nierenversagen (20%) und Lymphfisteln (15%).

Tabelle 19*Rekonstruierten Gefäße und Art der Rekonstruktion*

		Anzahl	Prozent
Patienten mit Gefäßrekonstruktion		18	
Anzahl an Gefäßrekonstruktionen		32	
Rekonstruiertes Gefäß	V. cava	14	43,75%
	V. iliaca communis	5	15,63%
	A. iliaca communis	3	9,38%
	Aorta abdominalis	3	9,38%
	V. renalis	2	6,25%
	A. renalis	1	3,13%
	A. iliaca externa	1	3,13%
	V. iliaca externa	1	3,13%
	V. mesenterica superior	1	3,13%
	A. hepatica	1	3,13%
Art der Rekonstruktion	Direktnaht	18	56,25%
	Prothese	11	34,38%
	End-End Anastomose	2	6,25%
	Allogen	1	3,13%

Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl Patienten an Gefäßrekonstruktionen.

Tabelle 20*Entitäten bei Gefäßresektion*

		Anzahl	Prozent
Entität	Leiomyosarkom	8	40,0%
	Dedifferenziertes Liposarkom	2	10,0%
	Gut differenziertes Liposarkom	2	10,0%
	Angiosarkom	2	10,0%
	NOS ¹	2	10,0%
	Myxoides pleomorphes Liposarkom	1	5,0%
	Synovialsarkom	1	5,0%
	Maligner peripherer Nervenscheidentumor	1	5,0%
	Sklerosierendes epitheloides Fibrosarkom	1	5,0%

Prozentzahlen beziehen sich auf 20 Patienten mit Gefäßresektion.

¹ Not other specified / undifferenziertes Sarkom.

Tabelle 21*Lokalisation bei Gefäßresektion*

		Anzahl	Prozent
Lokalisation	Retroperitoneum	15	75,0%
	Viszeral/Abdomen	5	25,0%
Lokalisation Retroperitoneum	V. cava inf.	6	30,0%
	nicht näher bezeichnet ¹	4	20,0%
	Niere links	2	10,0%
	Niere rechts	1	5,0%
	Aorta abdominalis	1	5,0%
	Fossa iliaca	1	5,0%
	Leber	1	5,0%
Lokalisation Viszeral/Abdomen	Lunge	1	5,0%
	Uterus	1	5,0%
	Mesenterium	1	5,0%
	Mediastinum	1	5,0%

Prozentzahlen beziehen sich auf 20 Patienten mit Gefäßresektion.

¹ Lokalisation kann nicht klar zugeordnet werden oder liegt diffus im Fettgewebe.

Tabelle 22*Komplikationen bei Gefäßresektion*

	Anzahl	Prozent
Blutung	6	30.0%
Akutes Nierenversagen	4	20.0%
Lymphfistel	3	15.0%
Sepsis	3	15.0%
Abszess intra- oder retroperitoneal	3	15.0%
Pleuraerguss	3	15.0%
Anastomoseninsuffizienz	2	10.0%
Pneumonie	2	10.0%
Hämatom	2	10.0%
Wundinfektion	2	10.0%
Kardiale Arrhythmien	1	5.0%
Harnwegsinfekt	1	5.0%

Prozentzahlen beziehen sich auf 20 Patienten mit Gefäßresektion.

4.6 Gesamtüberleben

In der Darstellung des Gesamtüberlebens der Patienten zeigte sich, dass innerhalb eines Jahres nach Operation 16 Patienten (14,41%) verstorben sind. Nach einer Beobachtungszeit von 3 Jahren waren 38 Patienten (34,23%) verstorben. Der Beobachtungszeitraum dieser Arbeit endet nach 5 Jahren mit 45 zu diesem Zeitpunkt verstorbenen Patienten (40,54%). Daraus ergibt sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 59,46%.

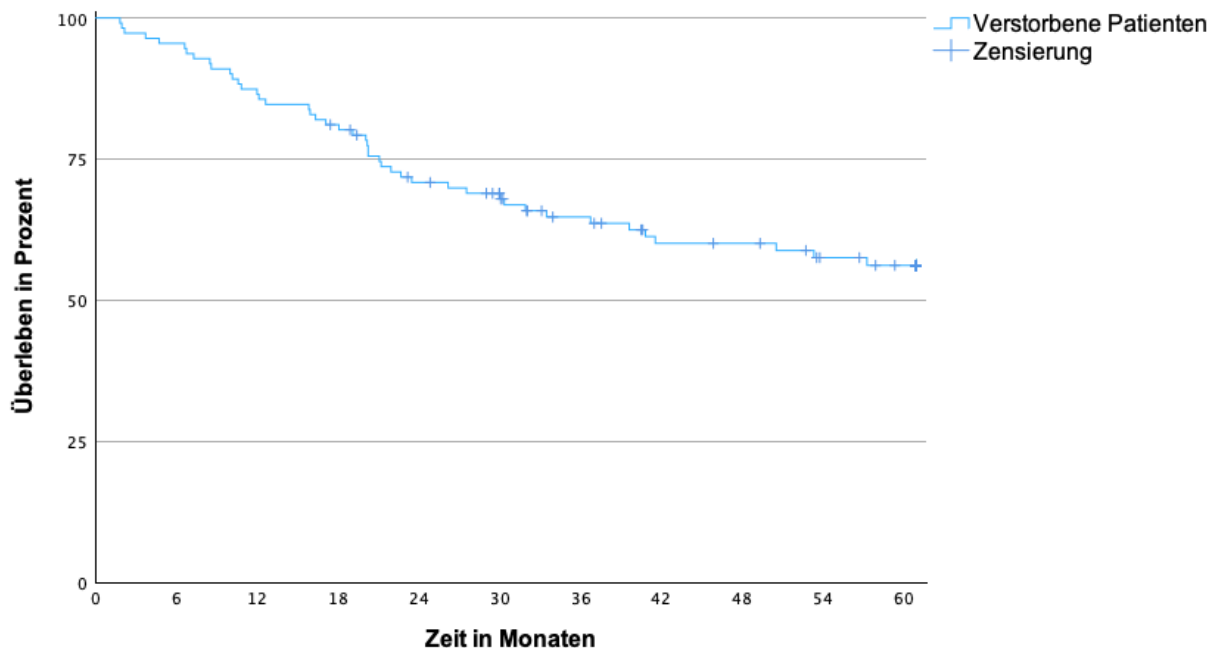
Tabelle 23

Anzahl der verstorbenen Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre nach Primäroperation

	Anzahl	Prozent
1 Jahr	16 / 111	14,41%
3 Jahre	38 / 111	34,23%
5 Jahre	45 / 111	40,54%

Abbildung 1

Gesamtüberleben nach 5 Jahren



Die Kaplan-Meier-Kurve gibt die Überlebensrate unter Berücksichtigung der Zensierungen in Prozent an. Die Überlebensrate kann von der Prozentzahl der in Tabelle 23 berichteten Gesamtereignisse abweichen.

4.6.1 Gesamtüberleben bei unterschiedlichem Grading

Der Vergleich des Gesamtüberlebens zeigte einen signifikanten Unterschied der Mortalität zwischen den drei Tumorgraden über den gesamten Beobachtungszeitraum von 5 Jahren ($p: .001$). In der Gruppe der niedriggradigen Tumore (G1) sind nach 5 Jahren 20% der Patienten verstorben, bei G2 waren es 34,48% und in der Gruppe der hochgradigen Tumore (G3) sind 59,18% verstorben.

Tabelle 24

Anzahl verstorbener Patienten bei unterschiedlichem Grading innerhalb der ersten 5 Jahre

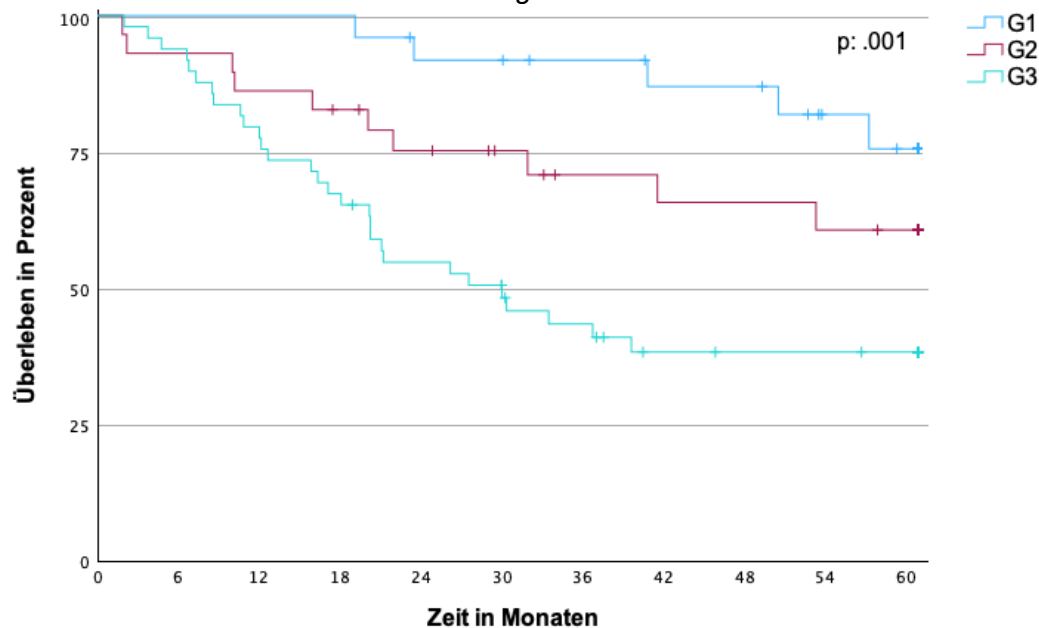
	G1	G2	G3	
	Anzahl / Prozent	Anzahl / Prozent	Anzahl / Prozent	p-Wert
1 Jahr	0 / 25 (0%)	4 / 29 (13,79%)	12 / 49 (24,49%)	.027
3 Jahre	2 / 25 (8%)	8 / 29 (27,59%)	27 / 49 (55,10%)	.001
5 Jahre	5 / 25 (20%)	10 / 29 (34,48%)	29 / 49 (59,18%)	.001

Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt.

Solitär Fibröse Tumore werden nicht mitgezählt da sie nicht gegradet werden.

Abbildung 2

Überleben bei unterschiedlichem Grading nach 5 Jahren



Die Kaplan-Meier-Kurve gibt die Überlebensrate unter Berücksichtigung der Zensierungen in Prozent an. Die Überlebensrate kann von der Prozentzahl der in Tabelle 24 berichteten Gesamtergebnisse abweichen.

4.6.2 Gesamtüberleben bei unterschiedlichem Resektionsstatus

Der Vergleich des Gesamtüberlebens zeigte einen signifikanten Unterschied der Mortalität bei unterschiedlichem Resektionsstatus über den gesamten Beobachtungszeitraum von 5 Jahren ($p: .030$). In der Gruppe mit negativen Resektionsrändern (R0) sind nach 5 Jahren 32,39% der Patienten verstorben, bei mikroskopisch positiven Resektionsrändern (R1) waren es 50% und bei makroskopisch positiven Resektionsrändern (R2) sind 70% verstorben.

Tabelle 25

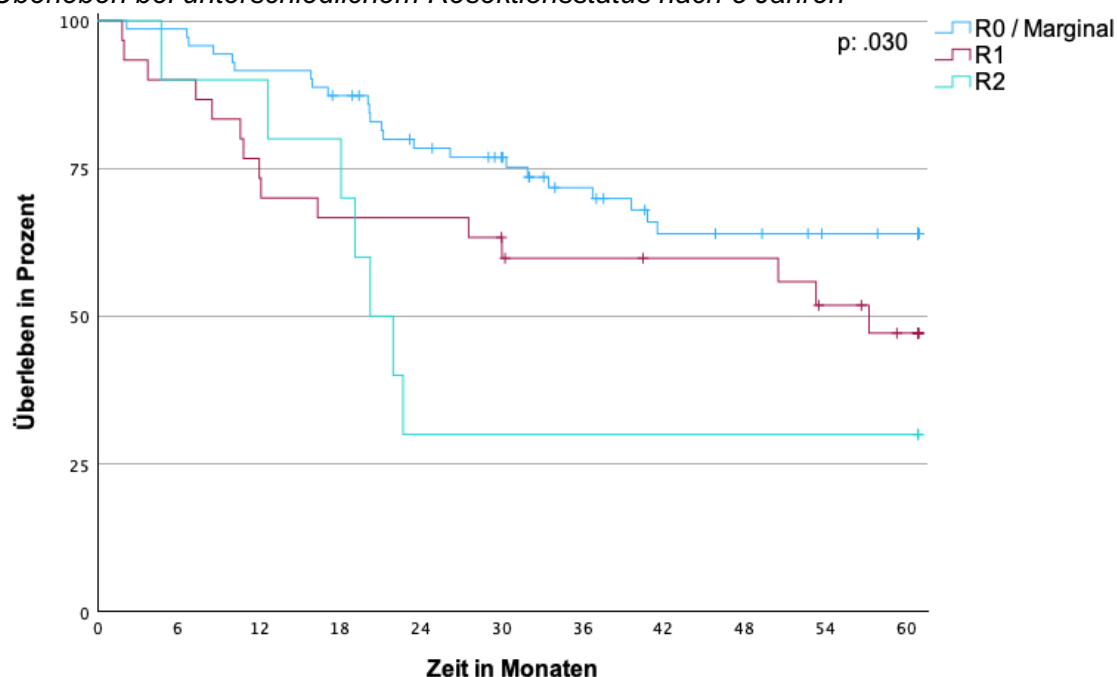
Anzahl verstorbener Patienten bei unterschiedlichem Resektionsstatus innerhalb der ersten 5 Jahre

	R0 / Marginal	R1	R2	
	Anzahl / Prozent	Anzahl / Prozent	Anzahl / Prozent	p-Wert
1 Jahr	6 / 71 (8,45%)	9 / 30 (30%)	1 / 10 (10%)	.017
3 Jahre	19 / 71 (26,76%)	12 / 30 (40%)	7 / 10 (70%)	.015
5 Jahre	23 / 71 (32,39%)	15 / 30 (50%)	7 / 10 (70%)	.030

Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt.

Abbildung 3

Überleben bei unterschiedlichem Resektionsstatus nach 5 Jahren



Die Kaplan-Meier-Kurve gibt die Überlebensrate unter Berücksichtigung der Zensierungen in Prozent an. Die Überlebensrate kann von der Prozentzahl der in Tabelle 25 berichteten Gesamtergebnisse abweichen.

4.6.3 Gesamtüberleben bei multiviszeraler Resektion

Im Vergleich der Patienten mit normaler und multiviszeraler Resektion zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Mortalität nach einem Jahr ($p: .007$). In der Gruppe der multiviszeralen Resektionen verstarben 16 Patienten (20,25%), während kein Patient in der Gruppe der Einzelresektion verstarb. Nach 3 Jahren nähert sich die Kaplan-Meier-Kurve an und zeigt nach 5 Jahren einen ähnlichen Verlauf. In der Gruppe der multiviszeralen Resektion verstarben 32 Patienten (40,51%), in der Gruppe der Einzelorganresektion 13 Patienten (40,63%). Der Log-Rank Test zeigt nach 5 Jahren keinen signifikanten Unterschied ($p: .491$).

Tabelle 26

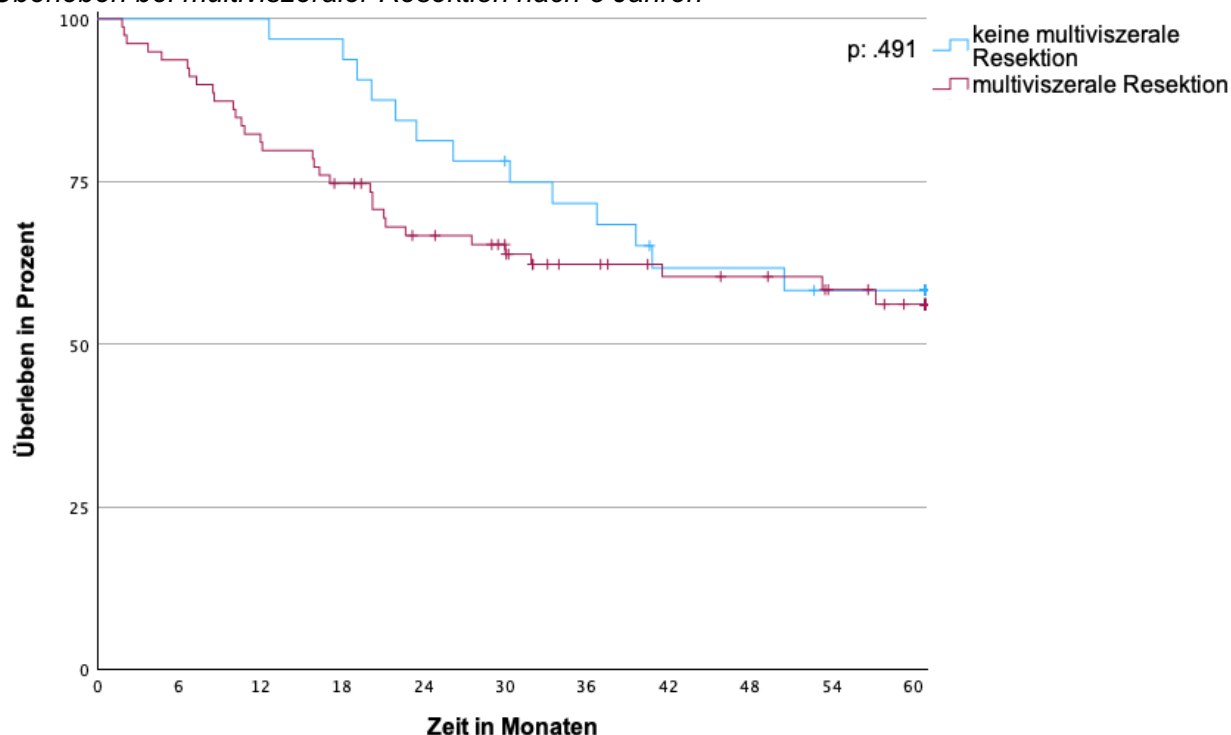
Anzahl verstorbener Patienten bei multiviszeraler Resektion innerhalb der ersten 5 Jahre

	Multiviszerale Resektion	Einzelorganresektion	p-Wert
	Anzahl / Prozent	Anzahl / Prozent	
1 Jahr	16 / 79 (20,25%)	0 / 32 (0,0%)	.007
3 Jahre	29 / 79 (36,71%)	9 / 32 (28,13%)	.214
5 Jahre	32 / 79 (40,51%)	13 / 32 (40,63%)	.491

Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt.

Abbildung 4

Überleben bei multiviszeraler Resektion nach 5 Jahren



Die Kaplan-Meier-Kurve gibt die Überlebensrate unter Berücksichtigung der Zensurierungen in Prozent an. Die Überlebensrate kann von der Prozentzahl der in Tabelle 26 berichteten Gesamtereignisse abweichen.

4.6.4 Gesamtüberleben bei Gefäßresektion

In der Gruppe der Patienten mit Gefäßresektion verstarben 7 Patienten (35%) nach einem Jahr, 10 (50%) nach 3 Jahren und 11 (55%) nach 5 Jahren. Die mediane Überlebenszeit für diese Patienten betrug 31,90 Monate (KI: 0.00 / 74.918). In der Gruppe ohne Gefäßresektion verstarben nach einem Jahr 9 Patienten (9,89%), nach 3 Jahren 28 (30,77%) und nach 5 Jahren 34 Patienten (37,36%). Der Log-Rank Test für den gesamten Beobachtungszeitraum ist nicht signifikant (p: .058).

Tabelle 27

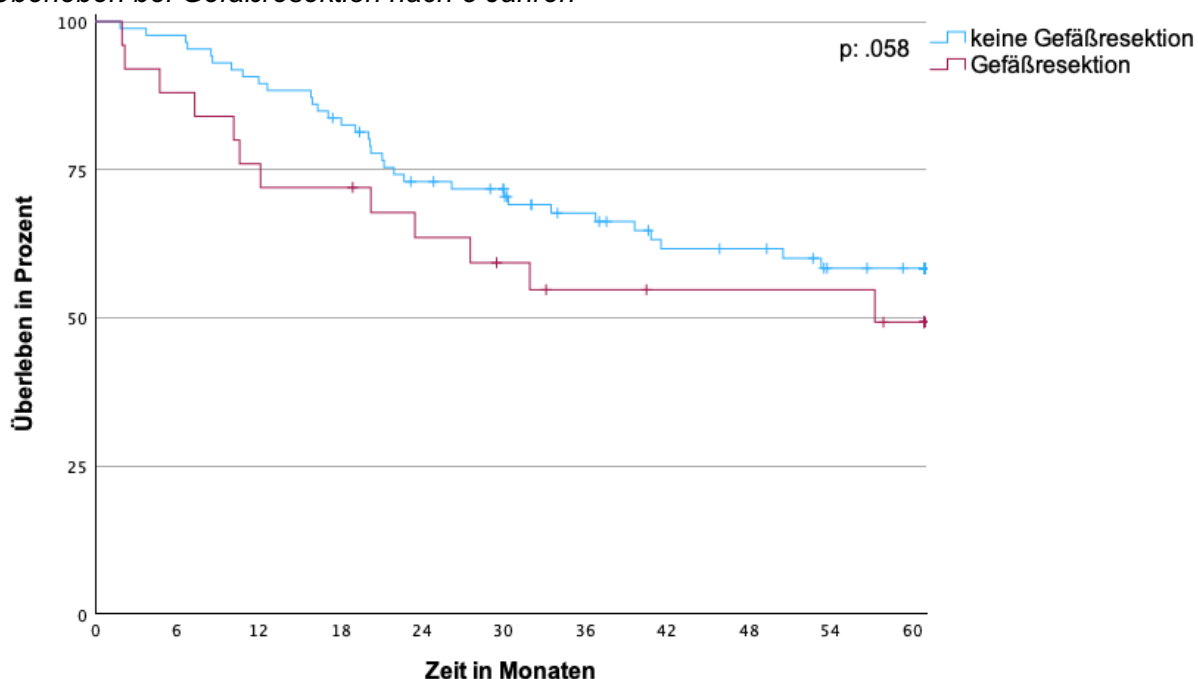
Anzahl verstorbener Patienten bei Gefäßresektion innerhalb der ersten 5 Jahre

	Gefäßresektion	Keine Gefäßresektion	p-Wert
	Anzahl / Prozent	Anzahl / Prozent	
1 Jahr	7 / 20 (35%)	9 / 91 (9,89%)	.003
3 Jahre	10 / 20 (50%)	28 / 91 (30,77%)	.047
5 Jahre	11 / 20 (55%)	34 / 91 (37,36%)	.058

Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt.

Abbildung 5

Überleben bei Gefäßresektion nach 5 Jahren



Die Kaplan-Meier-Kurve gibt die Überlebensrate unter Berücksichtigung der Zensierungen in Prozent an. Die Überlebensrate kann von der Prozentzahl der in Tabelle 27 berichteten Gesamtereignisse abweichen.

4.7 Rezidivfreie Zeit

Bei der Betrachtung der Rezidivrate zeigte sich, dass nach einem Jahr 32 Patienten (31,68%) ein Rezidiv des Sarkoms entwickelten. Nach 3 Jahren waren es 51 Patienten (48,51%) und nach 5 Jahren 62 Patienten (58,42%). Die mediane rezidivfreie Zeit betrug 23,07 Monate (KI: 4,685/41,449). R2-Resektionen (n=10) wurden bei der Analyse der Rezidivrate ausgeschlossen.

Tabelle 28

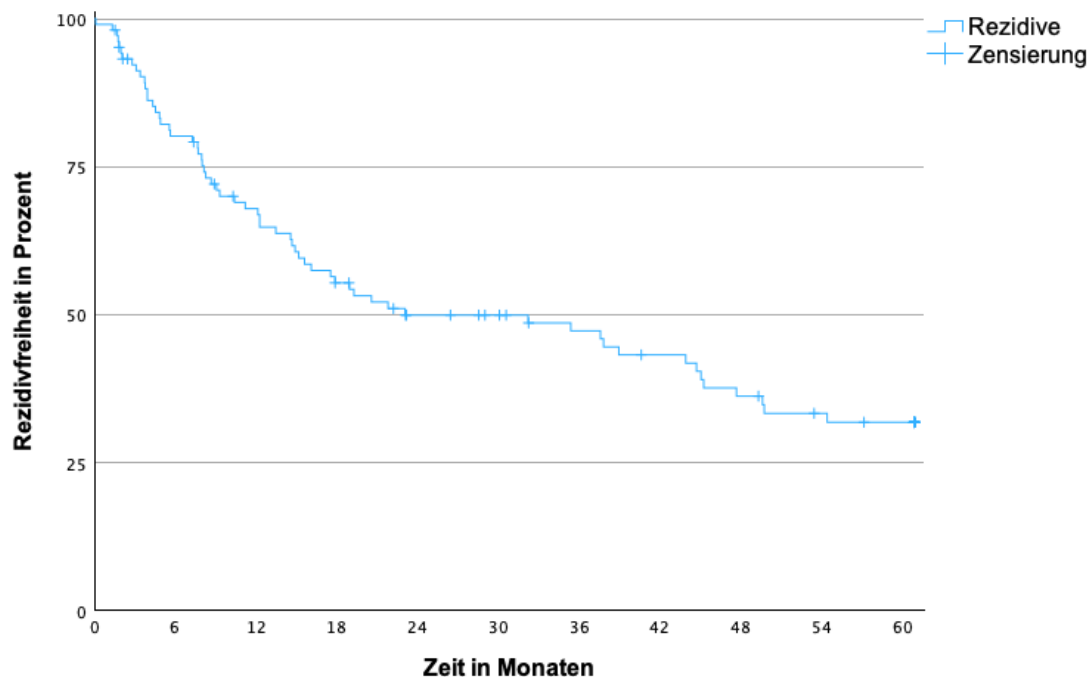
Anzahl der Patienten mit Rezidiv innerhalb der ersten 5 Jahre nach Primäroperation

	Anzahl	Prozent
1 Jahr	32 / 101	31,68%
3 Jahre	49 / 101	48,51%
5 Jahre	59 / 101	58,42%

R2-Resektionen werden nicht mitgezählt.

Abbildung 6

Rezidivfreie Zeit nach 5 Jahren



Die Kaplan-Meier-Kurve gibt die Überlebensrate unter Berücksichtigung der Zensierungen in Prozent an. Die Überlebensrate kann von der Prozentzahl der in Tabelle 28 berichteten Gesamtergebnisse abweichen.

Von den 59 Patienten, die nach 5 Jahren ein Rezidiv entwickelt haben, zeigten 43 Patienten (72,88%) ein Lokalrezidiv. 12 Patienten (20,34%) entwickelten Fernmetastasen und 4 Patienten (6,78%) präsentierten sich sowohl mit einem Lokalrezidiv als auch einer Metastasierung.

Tabelle 29

Art des Rezidivs

	Anzahl	Prozent
Lokalrezidiv	43	72.88%
Metastasierung	12	20.34%
Lokalrezidiv und Metastasierung	4	6.78%

4.7.1 Rezidivfreie Zeit bei unterschiedlichem Grading

Der Vergleich der rezidivfreien Zeit zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den drei unterschiedlichen Tumorgraden über den gesamten Beobachtungszeitraum von 5 Jahren (p : .001). In der Gruppe der niedriggradigen Tumore (G1) haben nach 5 Jahren 50% der Patienten ein Rezidiv entwickelt, bei G2 waren es 40,74% und in der Gruppe der hochgradigen Tumore (G3) haben 82,22% ein Rezidiv entwickelt.

Tabelle 30

Anzahl der Patienten mit Rezidiv bei unterschiedlichem Grading innerhalb der ersten 5 Jahre

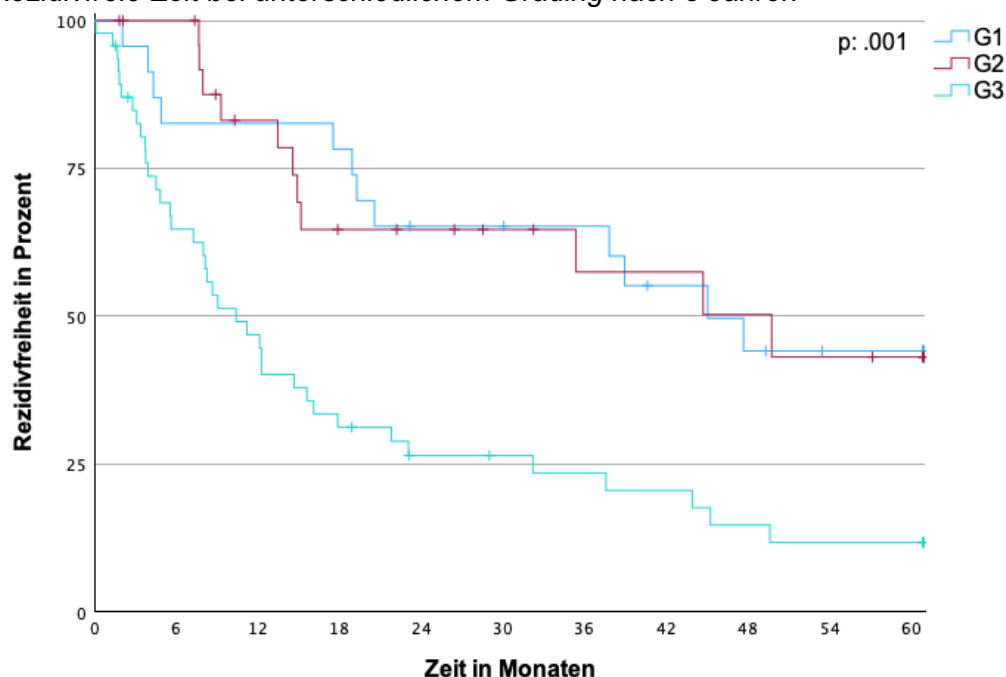
	G1	G2	G3	
	Anzahl / Prozent	Anzahl / Prozent	Anzahl / Prozent	p-Wert
1 Jahr	4 / 22 (18,18%)	4 / 27 (14,81%)	24 / 45 (53,33%)	.001
3 Jahre	7 / 22 (31,82%)	9 / 27 (33,33%)	33 / 45 (73,33%)	.001
5 Jahre	11 / 22 (50%)	11 / 27 (40,74%)	37 / 45 (82,22%)	.001

Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt.

R2-Resektionen und Solitär Fibröse Tumore werden nicht mitgezählt.

Abbildung 7

Rezidivfreie Zeit bei unterschiedlichem Grading nach 5 Jahren



Die Kaplan-Meier-Kurve gibt die Überlebensrate unter Berücksichtigung der Zensierungen in Prozent an. Die Überlebensrate kann von der Prozentzahl der in Tabelle 30 berichteten Gesamtergebnisse abweichen.

4.7.2 Rezidivfreie Zeit bei unterschiedlichem Resektionsstatus

Der Vergleich der rezidivfreien Zeit zeigte keinen signifikanten Unterschied bei unterschiedlichem Resektionsstatus über den gesamten Beobachtungszeitraum von 5 Jahren ($p: .075$). In der Gruppe mit negativen Resektionsrändern (R0) haben nach 5 Jahren 54,93% der Patienten ein Rezidiv entwickelt, bei mikroskopisch positiven Resektionsrändern (R1) waren es 66,67%.

Tabelle 31

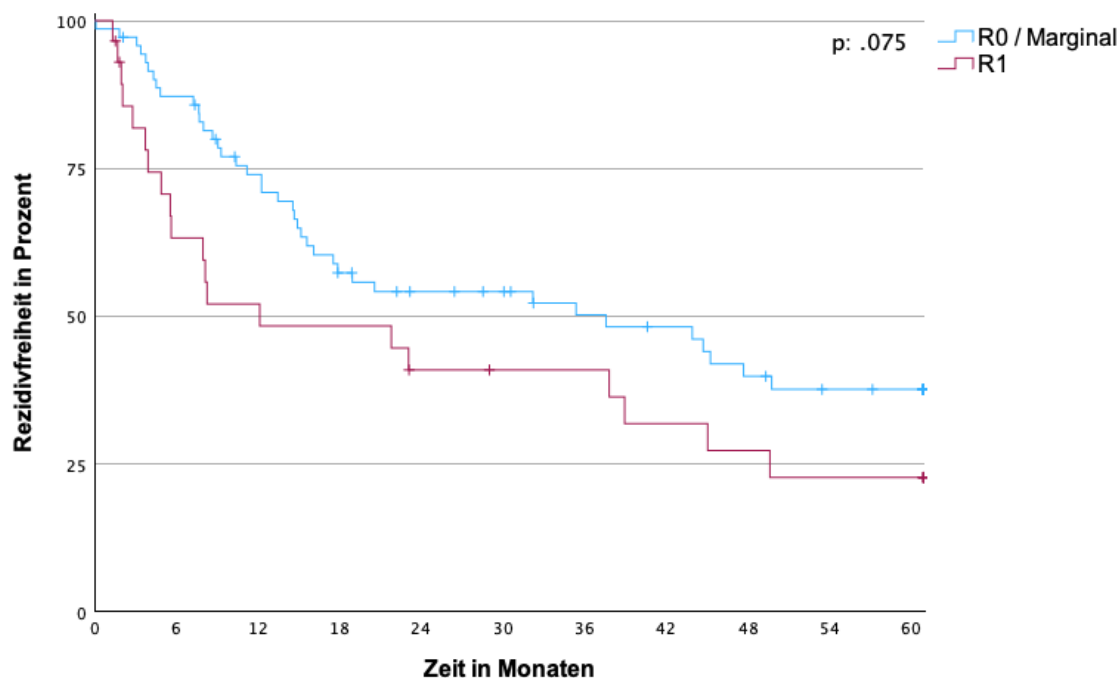
Anzahl der Patienten mit Rezidiv bei unterschiedlichem Resektionsstatus innerhalb der ersten 5 Jahre

	R0 / Marginal	R1	
	Anzahl / Prozent	Anzahl / Prozent	p-Wert
1 Jahr	18 / 71 (25,35%)	14 / 30 (46,67%)	.008
3 Jahre	33 / 71 (46,48%)	16 / 30 (53,33%)	.152
5 Jahre	39 / 71 (54,93%)	20 / 30 (66,67%)	.075

*Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt.
R2-Resektionen werden nicht mitgezählt.*

Abbildung 8

Rezidivfreie Zeit bei unterschiedlichem Resektionsstatus nach 5 Jahren



Die Kaplan-Meier-Kurve gibt die Überlebensrate unter Berücksichtigung der Zensurierungen in Prozent an. Die Überlebensrate kann von der Prozentzahl der in Tabelle 31 berichteten Gesamtergebnisse abweichen.

4.7.3 Rezidivfreie Zeit bei multiviszeraler Resektion

In der Darstellung der rezidivfreien Zeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Einzelorganresektion und multiviszeraler Resektion im gesamten Beobachtungszeitraum ($p: .179$). Nach 5 Jahren entwickelten 14 Patienten (53,85%) nach Einzelorganresektion und 45 Patienten (60%) nach multiviszeraler Resektion ein Rezidiv. Die mediane rezidivfreie Zeit betrug 43,90 Monate (KI: 0,00 / 93,649) für die Einzelorganresektion und 21,80 Monaten (KI: 1,884 / 41,716) für die multiviszerale Resektion.

Tabelle 32

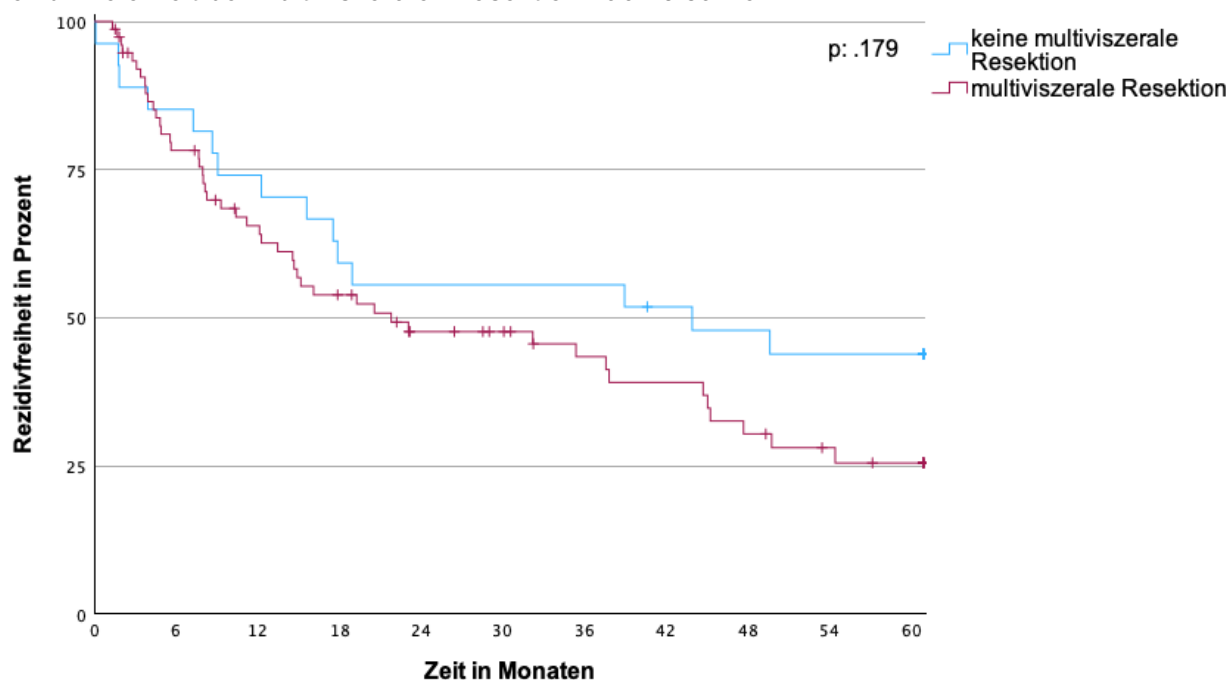
Anzahl der Patienten mit Rezidiv bei multiviszeraler Resektion innerhalb der ersten 5 Jahre

	Multiviszerale Resektion	Einzelorganresektion	p-Wert
	Anzahl / Prozent	Anzahl / Prozent	
1 Jahr	26 / 75 (34,67%)	6 / 26 (23,08%)	.224
3 Jahre	38 / 75 (50,67%)	11 / 26 (42,31%)	.230
5 Jahre	45 / 75 (60%)	14 / 26 (53,85%)	.179

Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt.
R2-Resektionen werden nicht mitgezählt.

Abbildung 9

Rezidivfreie Zeit bei multiviszeraler Resektion nach 5 Jahren



Die Kaplan-Meier-Kurve gibt die Überlebensrate unter Berücksichtigung der Zensierungen in Prozent an. Die Überlebensrate kann von der Prozentzahl der in Tabelle 32 berichteten Gesamtergebnisse abweichen.

4.7.4 Rezidivfreie Zeit bei Gefäßresektion

Im Vergleich der Rezidivrate zwischen Patienten mit Gefäßresektion und Patienten ohne Gefäßbeteiligung zeigte sich am Ende des Beobachtungszeitraumes kein Unterschied ($p: .461$). In der Gruppe mit Gefäßresektion entwickelten 6 Patienten (33,33%) nach einem Jahr ein Rezidiv, in der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung waren es 26 Patienten (31,33%). Nach 5 Jahren hatten in der Gruppe mit Gefäßresektion 10 Patienten (55,55%) ein Rezidiv, verglichen mit 49 Patienten (59,04%) in der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung. Die mediane rezidivfreie Zeit betrug für die Gruppe ohne Gefäßresektion 35,367 Monate (KI: 10,839 / 59,894) und für die Patienten mit Gefäßresektion 19,267 Monate (KI 8,026 / 30,507).

Tabelle 33

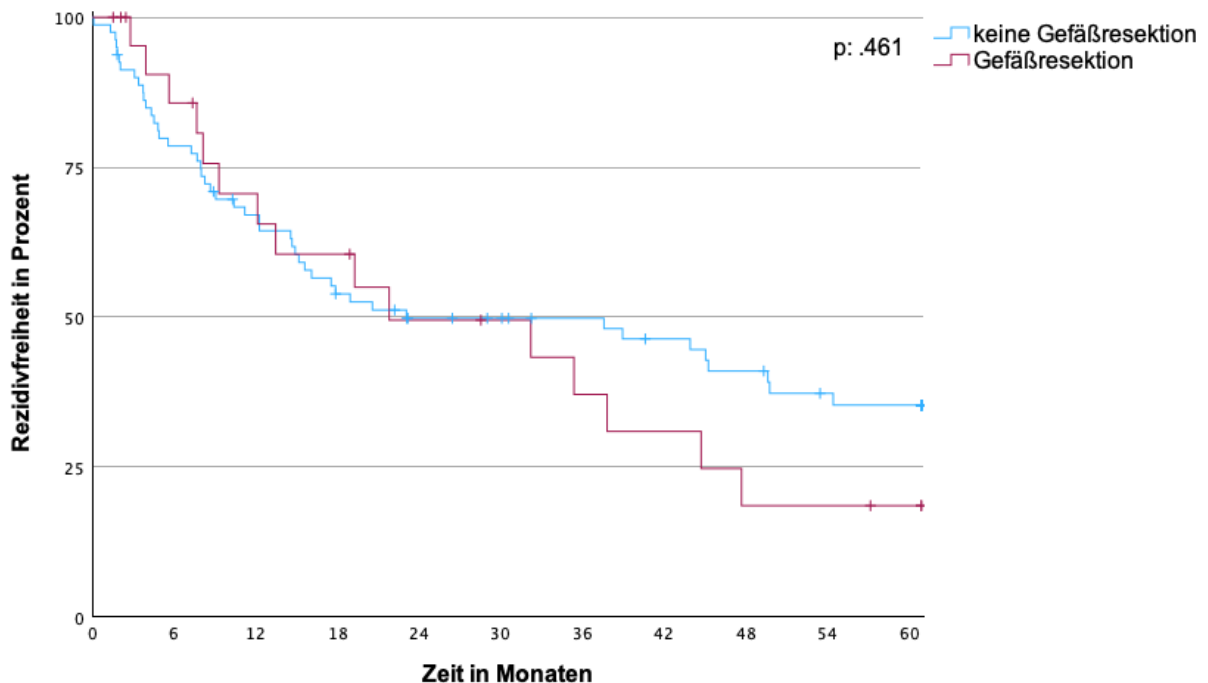
Anzahl der Patienten mit Rezidiv bei Gefäßresektion innerhalb der ersten 5 Jahre

	Gefäßresektion	Keine Gefäßresektion	p-Wert
	Anzahl / Prozent	Anzahl / Prozent	
1 Jahr	6 / 18 (33,33%)	26 / 83 (31,33%)	.662
3 Jahre	8 / 18 (44,44%)	41 / 83 (49,40%)	.748
5 Jahre	10 / 18 (55,55%)	49 / 83 (59,04%)	.461

*Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt.
R2-Resektionen werden nicht mitgezählt.*

Abbildung 10

Rezidivfreie Zeit bei Gefäßresektion nach 5 Jahren



Die Kaplan-Meier-Kurve gibt die Überlebensrate unter Berücksichtigung der Zensierungen in Prozent an. Die Überlebensrate kann von der Prozentzahl der in Tabelle 33 berichteten Gesamtereignisse abweichen.

4.8 Multivariate Analyse

In der Analyse des Gesamtüberlebens zeigte sich, dass Patienten mit mäßig differenzierten Tumoren (G2) im Vergleich mit gut differenzierten Tumoren (G1) ein 6,871-fach erhöhtes Sterberisiko hatten ($p = 0.036$). Bei schlecht differenzierten Tumoren (G3) war das Sterberisiko im Vergleich zu gut differenzierten Tumoren um das 44,7-fache erhöht ($p = 0.002$). Der Effekt des Gradings auf die Prognose des Gesamtüberlebens nahm pro Monat um den Faktor 0,960 ab. Für den Resektionsstatus liegt bei makroskopisch sichtbaren Tumorresten im Operationssitus (R2) im Vergleich zu einer Resektion im Gesunden (R0) ein 3,722-fach erhöhtes Sterberisiko vor ($p = 0,027$). Wurde eine multiviszzerale Resektion durchgeführt, war das Sterberisiko um das 6,169-fache erhöht, dieser Effekt nahm pro Monat um den Faktor 0,943 ab. Musste der Patient während des Primäraufenthalts erneut operiert werden, war das Sterberisiko um das 2,852-fache erhöht ($p = 0.012$). Die Variablen Geschlecht, Alter, Resektionsstatus, Gefäßresektion und primäre/externe Operation hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Tabelle 34

Cox-Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf das Gesamtüberleben

	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall für Hazard Ratio	p-Wert
Geschlecht	1.047	.528 / 2.078	
Alter			
18-35 vs. 35-50 Jahre	.698	.168 / 2.898	
18-35 vs. 50-65 Jahre	.358	.089 / 1.512	
18-35 vs. >65 Jahre	.962	.263 / 3.521	
Grading			.003
G1 vs. G2	6.871	1.138 / 41.483	.036
G1 vs. G3	44.707	3.882 / 514.852	.002
Zeit*Grading ²	.960	.924 / .997	.033
Resektionsstatus			
R0 vs. R1	1.324	.617 / 2.841	
R0 vs. R2	3.722	1.162 / 11.919	.027
Multiviszzerale Resektion	6.169	1.267 / 30.043	.024
Zeit*Multiviszzerale Resektion ²	.943	.892 / .996	.034
Gefäßresektion	1.353	.577 / 3.173	
Re-Operation während Primäraufenthalt	2.852	1.261 / 6.451	.012
Patient intern/extern primäroperiert	.586	.291 / 1.180	

¹Resektion mindestens eines/einer zusätzlichen Organs/Struktur, die über die übliche onkologische Resektion hinausgeht.

² Mit jeder Zeiteinheit (Monat) verringert sich die Signifikanz des zugrundeliegenden Parameters.

Die Ergebnisse zeigen, dass das Grading einen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate hat. Patienten mit G3-Tumoren hatten im Vergleich zu Patienten mit G1 Tumoren ein dreifach höheres Risiko für Rezidive (HR 3.002, $p = .002$). Es wurden keine nachweisbaren Einflüsse auf die Rezidivrate durch andere Variablen beobachtet.

Zusammengefasst ist das Grading bei retroperitonealen/viszeralen Sarkomen der einzige tumorspezifische Prognosefaktor. Therapiespezifisch wird die Prognose durch den Resektionsstatus und davon, ob eine multiviszerele Resektion notwendig war, beeinflusst.

Tabelle 35

Cox-Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf die Rezidivrate

	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall für Hazard Ratio	p-Wert
Geschlecht	.813	.464 / 1.424	
Alter			
18-35 vs. 35-50 Jahre	.512	.512 / 11.867	
18-35 vs. 50-65 Jahre	.323	.323 / 7.096	
18-35 vs. >65 Jahre	.469	.469 / 9.416	
Grading			.001
G1 vs. G2	1.110	.464 / 2.653	
G1 vs. G3	3.002	1.507 / 5.978	.002
Resektionsstatus			
R0 vs. R1	1.527	.771 / 3.024	
R0 vs. R2	3.996	.629 / 25.386	
Multiviszerele Resektion ¹	1.718	.884 / 3.338	
Gefäßresektion	.965	.434 / 2.147	
Re-Operation während Primäraufenthalt	1.066	.417 / 2.721	
Patient intern / extern primäroperiert	1.290	.754 / 2.207	

¹Resektion mindestens eines/einer zusätzlichen Organs/Struktur, die über die übliche onkologische Resektion hinausgeht.

5 Diskussion

5.1 Patienten

In den Jahren von 2014 bis 2020 wurden an unserer Klinik 111 Patienten mit retroperitonealen und viszerale Sarkomen operiert. In der Geschlechterverteilung zeigte sich ein leicht höherer Anteil an Frauen von 52,3% zu 47,7% Männern. Brennan et. al berichteten in ihrer Studie über einen weiblichen Anteil von 51% (Brennan et al. 2014), wohingegen die Studie von Lewis et. al. zu 57% aus Männern bestand (Lewis et al. 1998). Die Prävalenz scheint nicht durch das Geschlecht beeinflusst zu sein. Das Durchschnittsalter für die Erstdiagnose von Weichgewebstumoren wird in der Literatur mit 58 Jahren angegeben (Clark et al. 2005; Lewis et al. 1998), was unserem Kollektiv entspricht. Es ist jedoch interessant zu sehen, dass sich 9% der Patienten in der Altersgruppe 18-35 Jahre befanden und damit sehr jung für Krebserkrankungen waren. Auffällig war auch, dass mehr übergewichtige Patienten (47%) als normalgewichtige Patienten (45%) operiert wurden. Dies liegt jedoch unter der durchschnittlichen Übergewichtsrate von 54% in Deutschland (Schienkiewitz A 2017). Nur ein geringer Anteil der Patienten berichtete über Symptome wie Schmerzen (31,5%) oder B-Symptomatik (18%). Dies unterstreicht die These, dass Sarkome des Retroperitoneums meist entweder als Zufallsbefunde oder erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden. Des Weiteren hatten nur 20,7% eine dokumentierte chronische Erkrankung. Eine Umfrage von Statista im Jahr 2021 ergab, dass 45% der Befragten eine oder mehrere lang andauernde Erkrankungen haben, die regelmäßig behandelt werden müssen (Statista 2021). Zwar bestand unser Kollektiv zu einem Teil aus jüngeren Patienten, der Großteil (42,3%) war jedoch über 65 Jahre alt und sollte statistisch zu einem größeren Anteil eine chronische Erkrankung haben. Der naheliegendste Schluss wäre, dass eine mangelnde Dokumentation in der chirurgischen Aufarbeitung stattgefunden hat. Besonders wenn man den Anteil der Patienten, die bereits eine Tumorerkrankung durchgemacht haben, gegenüberstellt. Dieser war mit 21,6% erstaunlich hoch, im Vergleich dazu ist in den letzten 20 Jahren bei 4.4 Millionen Menschen in Deutschland eine Krebserkrankung diagnostiziert worden (Robert Koch-Institut 2021). Das sind ungefähr 5% der Gesamtbevölkerung in Deutschland. Dieser überdurchschnittlich hohe Anteil an weiteren Malignomen legt eine ursächliche genetische Komponente nahe. Hier sind weiterführende Analysen der betroffenen Sarkome notwendig, um entsprechende Risikokonstellationen zu identifizieren. Analysen einer entsprechenden Biobank wären aufgrund dieser Erkenntnis der folgerichtige Schritt. Eine humangenetische Beratung dieser Patienten sollte unbedingt empfohlen werden. Auch der Einfluss von durchgeführten Bestrahlungen und/oder Systemtherapien ist hier als möglicher Risikofaktor zu diskutieren.

5.2 Tumor

Bei den Tumoreigenschaften fällt auf, wie groß Sarkome im Bauchraum werden können. Nur 11% der Sarkome waren unter 5cm groß. Dagegen waren 27% zwischen 10 und 15cm und 32,4% über 15cm groß. Bei 6 Patienten konnten keine Daten bezüglich der Tumorgroße erhoben werden. Letzteres betrifft besonders Patienten, die mit einem Rezidiv zu uns gekommen sind und in deren Akte es keine Informationen über die primäre Operation gab. In einem Fall ist das Operationspräparat ungeklärt auf dem Weg in die Pathologie verloren gegangen. Lewis et. al. differenzieren nur bis >10cm und berichten, dass über 60% der retroperitonealen Sarkome die 10cm Größe überschreiten (Lewis et al. 1998). Addiert man die Prozentsätze unserer Sarkome mit über 10cm Größe zusammen, so ergibt sich in unserem Kollektiv ein identischer Anteil von 59,4%. Der chirurgische Zugang zum Retroperitoneum ist durch die davor liegenden Organe und die dort lokalisierten Strukturen wie den großen Gefäßen ohnehin von erhöhtem Schwierigkeitsgrad. Unter diesen Bedingungen einen Tumor zu entfernen, der über 10cm groß ist, bleibt aufgrund der schwierigen Exposition eine große Herausforderung. Doglietto et. al. konnten zwar keinen signifikanten Nachweis erbringen, dass sehr große Sarkome einen negativ-prognostischen Faktor darstellen, sie betonen dennoch die erhöhte Schwierigkeit einer vollständigen Resektion (Doglietto et al. 2007).

Das Grading gilt allgemein als wichtige Einflussgröße auf das Gesamtüberleben und die Rezidivrate, was auch durch unsere multivariate Analyse bestätigt wurde. In der englischsprachigen Literatur werden die mittelgradigen und hochgradigen Sarkome gerne als hochgradig zusammengefasst und den niedriggradigen Sarkomen gegenübergestellt. So berichten Brennan et. al. in ihrer Studie über 64% hochgradige Tumore (Brennan et al. 2014). Damit verliert man jedoch den differenzierten Blick darauf, wie unterschiedlich die Prognosen von G2 und G3 klassifizierten Sarkomen sind. Wir haben uns daher für das 3-stufige Gradingssystem entschieden, und unsere multivariate Analyse ergab, dass ein G2-Grading mit einem 6,871-fach erhöhtem Sterberisiko assoziiert ist. Bei G3 war das Sterberisiko sogar 44,7-fach erhöht. Betrachtet man den Einfluss auf die Rezidivrate, so erhöht ein G3-Grading das Risiko ein Rezidiv zu entwickeln um das 3-fache. Für G2 hingegen wurde kein signifikanter Einfluss ermittelt. Gronchi et. al. konnten ebenfalls einen Unterschied im Verhalten der unterschiedlichen Tumorgrade feststellen. So zeigt sich bei G1 und G2 Tumoren eine klare Empfehlung zur ausgedehnten Resektion, um die Lokalrezidivrate und das Gesamtüberleben zu verbessern. Bei den analysierten Patienten lagen zu 29% G2 und zu 39% G3 Sarkome vor (Gronchi et al. 2012). In unserem Kollektiv befanden sich 26,1% mittelgradige (G2) und 44,1% hochgradige (G3) Sarkome. Somit kann das Grading auch in unserer Arbeit als einer der Hauptgründe für die hohe Rezidivrate und die hohe Gesamtmortalität angesehen werden.

Die Literatur betont die Dominanz von zwei Sarkomentitäten im Retroperitoneum. In der Arbeit von Bonvalot et. al. machten die Liposarkome einen Anteil von 50% aus, welche in 28% gut-differenzierte sowie 22% myxoide oder dedifferenzierte Liposarkome unterteilt wurden. Die Leiomyosarkome machten einen Anteil von 18% aus. Die dritthäufigste Entität der Studie waren die undifferenzierten Sarkome (dort noch malignes fibröses Histiozytom genannt) mit 9% (Bonvalot et al. 2009). Auch bei MacNeill et. al. waren die Liposarkome mit 62% (36,7% dedifferenziert, 26,1% gut-differenziert) eindeutig häufigste Entität, gefolgt von den Leiomyosarkomen mit 19%. Die dritthäufigste Entität waren mit 6% die solitär fibrösen Tumore (MacNeill et al. 2018). Wir haben die Liposarkome auch in gut (17,1%) und dedifferenziert (25,2%) aufgeteilt. Dadurch kamen die Liposarkome zusammen auf 42,3% aller behandelten Sarkome. Die Leiomyosarkome kamen bei uns in 22,5% der Fälle vor. Damit entspricht das Bild der in der Literatur berichteten Verteilung.

5.3 Operation

Von unseren Patienten haben 71,2% eine multiviszzerale Resektion erhalten. Das bedeutet, dass 32 Patienten einen vermeintlich einfach zu operierenden Tumor hatten, bei dem es nicht notwendig war, anliegende Strukturen zu entfernen. Die vollständige Entfernung des Tumors ist das Ziel jeder kurativen Operation und kann einen Einfluss auf die weitere Prognose haben. Bonvalot et. al. berichten über eine R0-Resektionsrate von 47%. In 26% der Fälle wurde eine R1- und in 10% der Fälle eine R2-Resektion durchgeführt. Bei 15% konnte der Resektionsstatus nicht ermittelt werden (Bonvalot et al. 2009). Einige Autoren differenzieren in ihren Arbeiten nur zwischen makroskopisch vollständiger Resektion und unvollständiger Resektion. So berichten Gronchi et. al. über 90% makroskopisch vollständige Resektionen (R0 und R1) sowie 10% R2 Resektionen (Gronchi et al. 2012). Wir haben uns entschieden, das 3-stufige System zu nutzen und konnten bei 71 Patienten (64%) eine Operation mit tumorfreien Resektionsrändern (R0) erreichen. 27% der Sarkome wurden R1 und 9% R2 reseziert. Bei Letzteren wurde jedoch nicht aufgeschlüsselt, ob es sich um einen kurativen Ansatz handelte oder die Operation als palliatives Debulking durchgeführt wurde. Letztlich stimmen hier unsere Daten mit der Arbeit Gronchis überein. In unserer multivariaten Analyse konnten wir zeigen, dass eine R2-Resektion mit einem 3,722-fach erhöhtem Sterberisiko einhergeht. Für die R1-Resektion konnte kein Unterschied zur R0-Resektion gezeigt werden. Für die Rate an Lokalrezidiven zeigten weder R1 noch R2 einen signifikanten Unterschied zu den R0-Resektionen. Auch Stoeckle et. al. sowie Bonvalot et. al. konnten in ihrer multivariaten Analyse keinen Einfluss des Resektionsstatus auf die Lokalrezidivrate nachweisen (Stoeckle et al. 2001; Bonvalot et al. 2009). Diese Ergebnisse sind widersprüchlich zu dem Ansatz, dass ausgeprägte Resektionen mit negativen Resektionsrändern ausschlaggebend für eine niedrige Lokalrezidivrate sind. Ein Erklärungsversuch ist, dass sich die einzelnen Sarkomentitäten unterschiedlich verhalten und es individuelle Therapieansätze benötigt, um diese Unterschiede zu adressieren und ein besseres Ergebnis bezüglich der Rezidivrate zu erlangen (Dingley, Fiore, and Gronchi 2019).

Man darf nicht außer Acht lassen, welchen Einfluss solch große Operationen auf den Patienten haben. Als Konsequenz der 79 durchgeführten multiviszzeralen Resektionen folgt eine hohe Anzahl entnommener Organe bzw. Strukturen. Im Durchschnitt wurden 3 Strukturen reseziert, wobei die Spanne von 1, also nur der Tumor bzw. das befallene Organ, bis hin zu 11 Strukturen reicht. Auch wenn die radikale Resektion unter der Prämisse läuft, das Gesamtüberleben durch eine Reduktion der Rezidivrate zu steigern, lohnt es sich, sich die physiologischen Konsequenzen einer Organresektion zu vergegenwärtigen. Bonvalot et. al. gehen in ihrer Behandlungsempfehlung auf diese Problematik ein. So könne die Resektion einer Niere, des Pankreaskorpus und -schwanzes sowie die Splenektomie mit einem relativ geringen Risiko für

kurzzeitige Morbidität durchgeführt werden. Für die Resektion anderer Strukturen, besonders der großen Gefäße und Nerven sowie dem Pankreaskopf, besteht aufgrund des höheren Risikos für Komplikationen keine Empfehlung, solange keine makroskopische Infiltration vorliegt (Bonvalot et al. 2012).

Die häufigsten entnommenen Organe in unserem Patientenkollektiv waren die Gallenblase und der Dickdarm (42 Fälle / 37,8%). In anderen Studien wurde das Kolon in 30-55% der Fälle reseziert (Gronchi et al. 2016; Bonvalot et al. 2009). Das terminale Ileum und das Colon ascendens, also die Anteile, die bei einer rechten Hemikolektomie entfernt werden, haben eine wichtige resorptive Funktion. Zum einen findet im rechten Kolon der Großteil der Wasserresorption statt, zum anderen werden dort Gallesäuren wieder dem enterohepatischen Kreislauf zugeführt. Die Resektion führt somit zu einer Malabsorption von Gallesäuren und gleichzeitig üben diese einen osmotischen Druck in das Darmlumen aus. Somit kommt es, in Verbindung mit der herabgesetzten Wasserresorption, zu flüssigerem Stuhlgang und gehäufte Stuhlfrequenz, zumindest vorübergehend in der initialen postoperativen Phase. Einer von fünf Patienten berichtet nach einer Hemikolektomie rechts über erhöhte Darmtätigkeit sowie über nächtlichen Stuhldrang (Hope et al. 2020). Auch nach der Entfernung des linken Kolons können Veränderungen des Stuhlgangs auftreten. 44% der Patienten nach linker Hemikolektomie berichten über Durchfall in den ersten 6 Monaten nach Operation. 18% berichten, dass der Durchfall das ganz erste postoperative Jahr vorkam. Neben der objektiven Konsistenz des Stuhls, traten bei 33% der Patienten auch anorektale Funktionsstörungen auf, bei denen nicht zwischen Gas und Stuhl sowie Harndrang oder Tenesmen unterschieden werden konnten (Sarli et al. 2006). Bei den 42 Kolonresektionen in unserem Kollektiv handelte es sich um 15 Hemikolektomien links, 12 Hemikolektomien rechts sowie zwei subtotale Kolektomien und damit schweren Eingriffen in die Verdauungsfunktionen des Patienten. Dazu birgt jede Resektion des Darmes das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz. Die Häufigkeit wird in der Literatur mit 1.8% bis zu 19.2% angegeben, abhängig von einigen Risikofaktoren (Gessler, Eriksson, and Angenete 2017). Die Insuffizienz kann sich klinisch als gedeckte Leckage bis hin zu einer fäkalen Peritonitis mit Multiorganversagen präsentieren und ist eine absolute Indikation für eine erneute Operation und Re-Interventionen (van Workum et al. 2021).

Das Pankreas hat als Drüse endokrine und exokrine Funktionen und so Einfluss auf die Verdauung und Verstoffwechselung von Nahrungsmitteln. Selbst partielle Resektionen können bereits zu Verringerungen des Insulins führen. Die komplette Entfernung des Pankreas führt zu einem absoluten Mangel an Insulin und funktionalem Glukagon und mündet somit in einer besonderen Form des Diabetes mellitus, der besonders schwierig einzustellen ist. In

einer Studie konnte gezeigt werden, dass 79% der Patienten nach einer Pankreatektomie schwer einstellbare Hypoglykämien hatten, 41% berichteten über schwere Hypoglykämien mit Bewusstseinsverlust und 4% erlitten eine diabetische Ketoazidose. Auch die exokrine Funktion des Pankreas geht verloren und macht eine lebenslange Einnahme von Pankreasenzymen notwendig (Thomas et al. 2022; Maker, Sheikh, and Bhagia 2017). Das Pankreas wurde in 15,3% unserer Fälle reseziert. Die meisten Resektionen erfolgten partiell, in wenigen Fällen wurde jedoch eine Operation nach Whipple (3 Fälle) oder sogar eine totale Pankreatektomie (2 Fälle) durchgeführt. Gronchi et. al. berichten in ihrer Arbeit über eine Beteiligung des Pankreas in 11% ihrer Operationen (Gronchi et al. 2016).

Bei onkologischen Operationen wird die Milz häufig mitreseziert. Bei 15 unserer Resektionen (13,5%) wurde die Milz entfernt, bei Gronchi et. al. waren es 16% (Gronchi et al. 2016). Die Milz ist ein sekundär lymphatisches Organ und aktiv in hämatologischen und infektiösen Prozessen beteiligt, wodurch die meisten Komplikationen auch infektiöser Natur sind. Besonders in der Abwehr bekapselter Bakterien wie Pneumokokken, Meningokokken und H. influenzae B stellt für den Körper nach einer Splenektomie ein großes Problem dar. Es kann zu einer schnell progressiven Infektion, der „Overwhelming post-splenectomy infection“ (OPSI) kommen, die nach diffusen Symptomen zu einer rapiden Schockentwicklung mit einer Mortalität um die 50% führen kann. Diese schwerste Komplikationsform nach einer Entfernung der Milz kommt bei 3-5% der Patienten vor. Dazu besteht nach einer Splenektomie durch eine erhöhte Thrombozytenzahl und einer Hyperkoagulabilität ein erhöhtes Risiko für Thrombosen der Portalvene und der Vena Cava sowie für Lungenarterienembolien (Buzelé et al. 2016; Weledji 2014).

Gronchi et. al. konnten mit einem Wechsel von einem zurückhaltenden Resektionsverhalten zu ausgedehnten Resektionen mit angrenzenden Organen eine klare Verbesserung des Langzeitoutcomes erreichen. So hat sich die Rate an Lokalrezidiven der Klinik um 21% verringert und das Gesamtüberleben nach 5 Jahren konnte um 18% verbessert werden (Gronchi et al. 2012). Dies zeigt, wie wichtig der Ansatz der multiviszeralen Resektion für die Behandlung von retroperitonealen Sarkomen ist. Bonvalot et. al. betonen aber auch, dass für jeden Patienten individuell eine Balance gefunden werden muss zwischen der idealen Resektion der potenziell betroffenen Strukturen sowie dem Risiko einer erhöhten Morbidität und der Einschränkung der Lebensqualität (Bonvalot et al. 2012). Einen möglichen Ansatz bieten Lahat et. al. In ihrer Arbeit. Sie schlagen vor, die Resektion an die Aggressivität des Tumors anzupassen. So könnte hochgradigen Tumoren, wie dem dedifferenzierten Liposarkom, mit einer radikaleren Operation begegnet werden. Im Vergleich könnten gut-differenzierte Liposarkome eher zurückhaltend marginal reseziert werden. (Lahat et al. 2008).

5.4 Post-Operativ

Erfreulich ist, dass der Großteil der Patienten (67,6%) einen komplikationsfreien Verlauf hatte. Nur bei 18 Patienten (16,2%) traten schwere Komplikationen auf, die eine erneute Operation notwendig machten. Dabei kam es bei 6 (5,4%) Patienten zum Versterben im Krankenhaus. Der überwiegende Anteil (84%) konnte jedoch in die ambulante Betreuung entlassen werden. Zum Vergleich berichten Bonvalot et. al. in einer Studie, dass es bei 22% der Patienten zu einer Komplikation >2 Grad nach Clavien-Dindo kam (Bonvalot et al. 2009). Gronchi et. al. berichten, dass 11% ihrer Patienten erneut operiert werden mussten (Gronchi et al. 2016). In unserer multivariaten Analyse haben wir die schweren Komplikationen im Sinne einer Re-Operation während des Primäraufenthaltes einfließen lassen. Es hat sich gezeigt, dass eine Re-Operation einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. So haben diese Patienten ein 2.852-fach erhöhtes Sterberisiko.

Die häufigste von uns dokumentierte Komplikation war mit 9% das akute Nierenversagen. In der Literatur wird diese mit einer Inzidenz von ca. 12% angegeben und ist eine typische Komplikation nach großen Operationen des Bauchraumes. Das Auftreten eines akuten Nierenversagens postoperativ ist mit einer erhöhten Morbidität sowie auch Mortalität assoziiert (Chaudery et al. 2019). Dabei kommt es auch zu einer erhöhten Anzahl von Aufnahmen auf die Intensivstation, längeren Krankenhausaufenthalten und einer erhöhten Rate an Wiederaufnahmen in den ersten 30 Tagen. Neben dem direkten Auswirken des akuten Nierenversagens haben diese Patienten auch ein erhöhtes Risiko, eine chronische Niereninsuffizienz zu entwickeln (Boyer et al. 2022; McKinlay, Tyson, and Forni 2018). Blutungen sind eine potenzielle Komplikation eines jeden Eingriffs und bei unseren Patienten kam es bei 8,1% zu behandlungsbedürftigen Blutungen. Diese könnten in einem Zusammenhang mit den 9% mit akutem Nierenversagen zusammenhängen.

37,8% der Patienten erhielten eine Resektion des Kolons und 14,4% der Patienten eine Resektion des Dünndarms. Jede Resektion des Darmes erfordert eine anschließende Anastomose der Darmanteile. Die typischen Komplikationen einer solchen Anastomose sind Blutungen, Fisteln, Strikturen oder die Insuffizienz mit dem Austreten von Darminhalt in den Bauchraum. Diese sehr ernstzunehmende Komplikation kann in einer diffusen Peritonitis und Sepsis münden und stellt eine Notfallindikation zur sofortigen chirurgischen Intervention dar. Die Anastomoseninsuffizienz ist somit assoziiert mit zum Teil multiplen Re-Operationen und verlängerten Krankenhausaufenthalten (Jesus et al. 2004). Mirnezami et. al. konnten interessanterweise sogar eine erhöhte Rate an Lokalrezidiven und eine erhöhte Mortalität nach einer Anastomoseninsuffizienz bei Resektionen von kolorektalen Karzinomen aufzeigen (Mirnezami et al. 2011). Bei unseren 111 Operationen kam es bei 7,2% zu einer

Anastomoseninsuffizienz und 6,3% erlitten eine Sepsis. In einer Studie von Bonvalot et. al. kam es bei 18% der Fälle zu behandlungsbedürftigen Komplikationen. Bei 9% der Patienten lag eine Anastomoseninsuffizienz vor, bei 4% kam es zu Infektionen im Retroperitoneum und bei 2,4% kam es zu postoperativen Blutungen. Dabei war bei 12% der Patienten eine operative Re-Intervention notwendig (Bonvalot et al. 2010).

Auch die Lymphfistel war mit 6,3% eine häufige Komplikation in unserer Arbeit. Das Auftreten einer Lymphfistel ist mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt assoziiert. Auch hier konnte eine erhöhte Rezidivrate bei Kolonkarzinomen festgestellt werden (Weniger et al. 2016). Ob es einen ähnlichen Zusammenhang zwischen Komplikationen und Rezidivrate bei Sarkomen gibt, ist unklar. Es handelt sich jedoch um eine interessante Randnotiz, wenn man bedenkt, dass der Schwerpunkt dieser Arbeit sich mit dem Einfluss auf die Rezidivrate beschäftigt.

5.5 Gefäßresektion

Es ist keine Seltenheit, dass Gefäße im Rahmen der Operation eines retroperitonealen Sarkoms reseziert werden. In einer Studie mit über 1000 primären retroperitonealen Sarkomen wurde bei 14% ein größeres Gefäß reseziert (Gronchi et al. 2016). In unserem Kollektiv war die Resektionsrate mit 18% etwas höher, die Ergebnisse sind jedoch durch die geringe Fallzahl von nur 20 Sarkomen mit Gefäßbeteiligung stark beeinflusst.

Wie in Abbildung 5 dargestellt, ist das Gesamtüberleben der Patienten mit einer Gefäßresektion über den Großteil des Verlaufs der Kaplan-Meier Kurve signifikant verringert. Nach 5 Jahren sind in dieser Gruppe 55% der Patienten verstorben, im Vergleich dazu nur 37% in der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung. Dabei zeigt sich, dass besonders die ersten 3 Jahre kritisch sind. In Bezug auf die Rezidivrate zeigte sich in unserer Analyse erfreulicherweise kein Unterschied in der Kaplan-Meier-Kurve. In der Gruppe mit Gefäßresektion entwickelten 55,5% der Patienten in den ersten 5 Jahren ein Rezidiv, in der Vergleichsgruppe waren es 59%. Dies zeigt, dass durch den radikalen Ansatz der Gefäßresektion durchaus eine Verbesserung der lokalen Kontrolle erreicht werden kann. Besonders wenn man bedenkt, dass die Alternative ein palliatives Therapiekonzept wäre. Die erhobenen Daten passen sich den Zahlen anderer Arbeiten zu Gefäßresektionen an. Die folgende Tabelle gibt einen ausgewählten Überblick.

Tabelle 32

Gesamtüberleben und Rezidivrate im Literaturvergleich

	Unsere Daten	Palacios et al. 2022	Spolverato et al. 2021	Homsy et al. 2020	Bertrand et al. 2016
Anzahl der Patienten	20	55	24	17	22
5- Jahres Überleben	45%	50-61% ¹	60%	71%	61% ²
5- Jahres Rezidivrate	58%	-	65%	53% ²	-

¹ Je nach Art der Rekonstruktion.

² Beobachtungszeitraum von 3 Jahren.

In ihrer multivariaten Analyse konnten Spolverato et al. aufzeigen, dass die Gefäßresektion mit einem verminderten Überleben (HR = 5.17) und einer verminderten rezidivfreien Zeit (HR = 6.60) korreliert. Die Autoren betonen, dass in dieser Arbeit bei 80% der Sarkome eine direkte Infiltration des Gefäßes nachgewiesen wurde und dies ein wichtiger Faktor bei der Entscheidungsfindung sein sollte (Spolverato et al. 2021).

Um zu verstehen, warum die Überlebensdaten bei Gefäßresektionen signifikant schlechter sind als bei Sarkomen ohne Gefäßbeteiligung, sollte man einen Blick in unsere deskriptive Aufarbeitung werfen. Bei allen Patienten mit einer Gefäßbeteiligung wurde eine multiviszerales

Resektion durchgeführt, 80% wurden auf die Intensivstation verlegt und 75% erhielten Bluttransfusionen (im Vergleich dazu 65% Multiviszerale Resektion, 33% auf Intensivstation und 25% Bluttransfusionen im restlichen Kollektiv). Interessant ist auch, dass im Vergleich fast doppelt so viele Strukturen entfernt (5 ± 3 im Gegensatz zu 3 ± 2), im Durchschnitt ein Vielfaches mehr Blutkonserven verabreicht wurden (9 ± 9 im Gegensatz zu 2 ± 5) und die Operationen durchschnittlich fast doppelt so lange gedauert haben ($6:25 \pm 1:37$ im Gegensatz zu $3:39 \pm 1:39$). Der Vergleich mit anderen Arbeiten bestätigt die Komplexität der Operationen. Bei Homsy et. al. betrug die mediane Operationsdauer 7 Stunden und im Median wurde ein Blutverlust von 3,7 Liter berichtet, welcher im Durchschnitt mit 5 Blutkonserven behandelt wurde. Bis auf einen Patienten wurden alle postoperativ intensivmedizinisch für durchschnittlich 3 Tage betreut (Homsy et al. 2020). Andere berichten über mediane Operationszeiten von 240 Minuten (4 Stunden) oder 330 Minuten (5:30 Stunden) und im Median 4 resezierte Organe (Spolverato et al. 2021; MacNeill et al. 2018). In ihrer Analyse konnten Spolverato et. al. zeigen, dass die Gefäßresektion mit einer längeren Operationsdauer sowie mehr verabreichten Bluttransfusionen assoziiert war. Auch hatte die Gruppe der Gefäßresektionen einen höheren Anteil an Komplikationen (54% im Vergleich zu 25%) (Spolverato et al. 2021). MacNeill et. al. berichten in ihrer multivariaten Analyse, dass die Wahrscheinlichkeit, schwere Komplikationen zu erleiden, mit der Anzahl an resezierten Organen steigt. Auch die Notwendigkeit von Bluttransfusionen konnte als Prognosefaktor für Komplikationen analysiert werden. So haben Patienten, die 1-3 Transfusionen erhalten haben, ein 2.56-faches Risiko für schwere Komplikationen. Bei über 3 Transfusionen erhöht sich das Risiko auf das 5.59-fache (MacNeill et al. 2018). Bei Resektionen mit betroffenen Gefäßen handelt es sich also unabhängig von der Entität des Sarkoms oder von der Lokalisation um wesentlich schwerwiegendere Fälle mit einem großen Operationsaufwand. Die Schwere des Eingriffs zeigt sich auch in der postoperativen Versorgung. In unserer Patientengruppe mit Gefäßresektion konnten nur 40% der Patienten ohne Komplikationen entlassen werden. Bei 35% trat eine Komplikation < Grad 3a und bei 25% eine Komplikation > Grad 3b auf. Ein Vergleich mit der Literatur bestätigt die hohe Rate an Komplikationen bei dieser Art von Operation.

Tabelle 33

Komplikationen im Literaturvergleich

	Unsere Daten	Spolverato et al. 2021	Ferraris et al. 2019	Bertrand et. al 2016
Anzahl der Patienten	20	24	67	22
Keine Komplikation	40%	- ¹	- ¹	63%
Clavien Dindo <3a	35%	46% ¹	78% ¹	23%
Clavien Dindo >3b	25%	54%	22%	14%
Anzahl Krankenhaustage	23	-	-	17

¹ Keine Unterteilung zwischen Komplikationsfreiheit und leichten Komplikationen.

Bei der Schwere der Operationen und Komplikationen könnte man leicht davon ausgehen, dass es sich um besonders aggressive oder große Sarkome handelt. Unser Vergleich der Sarkome in der Gruppe mit Gefäßresektion und dem Gesamtkollektiv (siehe Tabelle 24) zeigt jedoch, dass die Tumore mit Gefäßresektion keine schlechteren Eigenschaften vorweisen. Es wurden in etwa gleich viel Prozent G3 klassifiziert (45% und 44%) und die Sarkome mit Gefäßresektion waren tendenziell kleiner. Dies könnte darauf zurückgeführt werden, dass diese Sarkome durch ihre kritische Lokalisation eventuell früher Symptome durch Verdrängung und Infiltration verursachen. Der Vergleich des Resektionsstatus zeigt dabei, dass Sarkome mit befallenen Gefäßen deutlich weniger R0 reseziert wurden (50% im Vergleich zu 67%). Die Resektionen bestanden zu 40% aus Leiomyosarkomen und zu jeweils 10% aus dedifferenzierten und gut-differenzierten Liposarkomen sowie Angiosarkomen und NOS. Die Daten anderer Arbeiten (siehe Tabelle 34) zeigen eine ähnliche Verteilung von Tumorgrad und Resektionsstatus. Auch die Verteilung der Entitäten mit überwiegend Leiomyosarkomen und Liposarkomen wird bestätigt.

Tabelle 34

Tumormerkmale im Literaturvergleich

	Unsere Daten	Bertrand et. al 2016	Blair et al. 2018	Spolverato et al. 2021
Anzahl der Patienten	20	31	32	24
Grading G1	15%	6,5%	6%	25%
Grading G2	40%	42%	31%	75% ²
Grading G3	45%	42%	63%	75% ²
Resektionsstatus R0	50%	58%	44%	96% ²
Resektionsstatus R1	35%	29%	47%	96% ²
Resektionsstatus R2	15%	-	9%	4%
Tumorgröße <5cm	5%	6,5%	-	-
Tumorgröße 5-10cm	35%	42%	-	-
Tumorgröße >10cm	60%	52%	-	-
Tumorgröße median	- ¹	- ¹	11,3cm	23cm
Leiomyosarkome	40%	32%	81%	-
Dedifferenziert Liposarkome	10%	45%	19%	75% ³
Gut-differenzierte Liposarkome	10%	10%	-	25% ³
Undifferenziertes Sarkom (NOS)	10%	10%	-	-

¹ In der Subgruppe nicht ermittelt.

² Die Autoren haben G2/G3 und R0/R1 zusammengefasst.

³ Die Publikation befasst sich nur mit Liposarkomen.

Diese Aspekte zusammen können bedeuten, dass die Tumore nicht aggressiver oder größer waren, sondern die kritische Lokalisation an den großen Gefäßen der Hauptfaktor der schlechteren Prognose war. In ihrer multivariaten Analyse konnten Blair et al. zeigen, dass ein positiver Resektionsstatus (HR für R1 = 3.66, HR für R2 = 5.07) mit einer verminderten rezidivfreien Zeit assoziiert ist. Die R2-Resektion zeigte ebenfalls ein 6.51-fach erhöhtes Sterberisiko (Blair et al. 2018). Positive Resektionsränder sind unabhängig von der Lokalisation und der beteiligten Strukturen ein negativer prognostischer Faktor. Der einzige Unterschied bei den Sarkomen mit Gefäßbeteiligung ist, dass es bedeutend schwieriger oder gar unmöglich ist, einen ausreichenden Sicherheitsabstand einzuhalten. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, sollte die Entscheidung, ob ein solcher Tumor operiert werden kann, immer individuell in einem interdisziplinären Tumorboard gefällt werden. Wir konnten zeigen, dass die Resektionen mit Gefäßbeteiligung eine ähnliche Rezidivrate hatten wie die Kontrollgruppe. Die höhere Gesamtmortalität kann auf die Komplexität der Eingriffe zurückgeführt werden. Unsere Daten unterstützen den Ansatz, dass eine Beteiligung eines großen Gefäßes keine prinzipielle Kontraindikation für eine Resektion darstellt.

5.6 Gesamtüberleben und Rezidivrate

Die hohe Mortalität bei Patienten mit retroperitonealen und viszeralen Sarkomen ist nach wie vor ein Problem. So berichten Bonvalot et. al. in ihren Studien über eine 5-Jahres Überlebensrate von 57% und 65,4% (Bonvalot et al. 2009; Bonvalot et al. 2010). Gronchi et. al berichten über ein 5-Jahres Gesamtüberleben von 60% (Gronchi et al. 2009). Unser Kollektiv besteht zu zwei Dritteln aus Patienten, die ihre primäre Operation am UKE erhalten haben und zu einem Drittel aus Patienten, die ihre erste Versorgung extern erhalten haben und mit einem Lokalrezidiv bei uns behandelt wurden. Unsere Aufarbeitung hat gezeigt, dass in den ersten 5 Jahren 40,54% der Patienten verstorben sind. Somit hat unser Kollektiv ein 5-Jahres Gesamtüberleben von 59,46% und fügt sich damit gut in die Angaben der vorherrschenden Literatur ein.

Es ist bekannt, dass ein Großteil der Patienten im Verlauf ein Rezidiv entwickeln werden und, dass Lokalrezidive die häufigste Todesursache dieser Tumorerkrankung sind (Lewis et al. 1998). Nach 5 Jahren haben 58,42% unserer Patienten ein Rezidiv entwickelt. Darunter waren 72,9% Lokalrezidive, 20,3% Metastasierungen, 6,8% der Patienten entwickelten sowohl ein Lokalrezidiv als auch eine metastasierte Erkrankung. Im Vergleich dazu berichten Bonvalot et al. über 49% abdominale Rezidive nach 5 Jahren (Bonvalot et al. 2009). In der Studie von Stoeckle et. al. wird eine Lokalrezidivrate von 48% angegeben. Metastasierte Sarkome wurden hier extern behandelt und sind nicht mit inbegriffen (Stoeckle et al. 2001).

Das ausgeschriebene Ziel in der Behandlung retroperitonealer Sarkome ist die Senkung dieser hohen Lokalrezidivrate und so das Gesamtüberleben zu verbessern. Besonders die Ergebnisse von Gronchi et. al., die durch ihren Wechsel auf ausgedehntere Resektionen einen Rückgang der Lokalrezidive um 21%, von 49,3% auf 27,8% erreichen und so das Gesamtüberleben um 18% steigern konnten, sind sehr eindrücklich (Gronchi et al. 2012). Auch Bonvalot et. al. berichten in ihrer multivariaten Analyse über eine 3.29-fache Verringerung der Lokalrezidivrate nach kompletter Kompartimentresektion im Vergleich zu einer zurückhaltenden Resektion (Bonvalot et al. 2009). Dieser Ansatz ausgedehnter Resektionen wird auch in unserer Klinik verfolgt, 71,2% der behandelten Patienten erhielten eine multiviszerales Resektion. Unsere Überlebenszeitanalyse bezüglich der Rezidivrate (siehe Abbildung 9) zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit multiviszeraler Resektion und den Patienten mit Einzelorganresektion. Dies kann als positives Zeichen für die multiviszerales Resektion gewertet werden. Die Patienten bzw. die Tumorkonstellationen, die einen radikaleren Operationsansatz erfordern, sind tendenziell komplexer als die Tumore, bei denen sich für eine Einzelorganresektion entschieden wurde. Dass beide Gruppen trotzdem ähnliche Rezidivraten vorweisen (61% im Vergleich zu 55%, $p = .179$) ist somit ein Erfolg und

unterstreicht die These, dass eine Verbesserung der lokalen Kontrolle auch bei ausgedehnten Befunden möglich ist.

Auch in Bezug auf das Gesamtüberleben zeigt unsere Überlebenszeitanalyse (siehe Abbildung 4) keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Das bedeutet, dass es auf lange Sicht keine erhöhte Mortalität nach einer radikalen Tumoresektion gibt. Auch MacNeill et. al. betonen, dass ihre Ergebnisse keinen Anhalt für erhöhte Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit ausgedehnteren Resektionen bei retroperitonealen Sarkomen liefern. Das chirurgische Outcome sei vergleichbar oder in manchen Fällen sogar besser als bei weniger radikalen Eingriffen (MacNeill et al. 2018). Letzteres können wir mit unseren Daten nicht bestätigen, denn in unserer multivariaten Analyse hat die Durchführung einer multiviszeralen Resektion einen Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt. So haben diese Patienten ein 6.17-fach erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu Patienten, bei denen weniger Strukturen reseziert wurden. Das Hazard-Ratio ist dabei jedoch nicht konstant mit der Zeit und nimmt pro Monat um den Faktor .057 ab. Das bedeutet, dass es in den ersten Monaten einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen gibt. Im ersten Jahr sind in der Gruppe mit multiviszeraler Resektion 20% mehr Patienten verstorben ($n = 16$) als in der Vergleichsgruppe ($n = 0$) ($p = .007$). Nach drei Jahren ist der Unterschied nicht mehr signifikant, ab Monat 40 gleichen sich die Kurven an und insgesamt sind nach 5 Jahren in beiden Gruppen 40% der Patienten verstorben. Die Grundlage dieser anfänglichen Differenz kann in der unterschiedlichen Komplexität der Fälle gefunden werden. In der Analyse der Gefäßresektionen (siehe Abschnitt 5.5) wurde bereits ausführlich gezeigt, welche Unterschiede es bezüglich der Morbidität und Mortalität geben kann, wenn die Resektion durch sensible Strukturen erschwert ist. Es wurde auch diskutiert, welchen Einfluss eine höhere Anzahl an resezierten Strukturen hat. Eine multiviszerale Resektion durchzuführen kann aus verschiedenen Gründen entschieden werden. Wichtige Einflussfaktoren dabei sind zum Beispiel eine hochgradige Dedifferenzierung des Tumors, eine fortgeschrittene Größe oder auch die Adhärenz zu umliegenden Strukturen bei einem notwendigen Sicherheitsabstand im Gesunden. Eine Einzelorganresektion, bzw. die Resektion nur des Tumors, wird hingegen nur durchgeführt, wenn der Tumor niedriggradig und einfach zu resezieren ist. Somit wird eine anfänglich erhöhte Morbidität und Mortalität durch die ausgedehnte Resektion akzeptiert, um die Rezidivrate zu reduzieren und somit auf längere Sicht das Gesamtüberleben zu verbessern. Die chirurgische Therapie kommt jedoch auch mit ausgedehnten En-bloc Resektionen nicht zu befriedigenden Ergebnissen. Dass nach 5 Jahren 56% ein Rezidiv entwickelt haben und 59% verstorben sind, ist zwar mit publizierten Daten anderer Zentren vergleichbar, verdeutlicht aber, dass noch viel zu tun ist in der Therapie von Sarkompatienten.

5.7 Limitation

Sich mit Sarkomen zu beschäftigen, heißt Kompromisse schließen. Selbst in einem großen operativen Zentrum wie dem UKE, welches mittlerweile sogar als Sarkom-Zentrum zertifiziert wurde, kommen über die Jahre wenig Fälle zusammen. Dies merkt man besonders, sobald man die Fragestellung präzisieren möchte. Der größte Teil der Sarkome tritt an den Extremitäten auf und stellt in den meisten Fällen weniger komplexe Fälle dar. Sarkome, die im Retroperitoneum auftreten, machen einen Anteil von ungefähr 20% aller Sarkome aus (Clark et al. 2005). Für viszerale Sarkome gibt es keine offiziellen Zahlen, sie sind jedoch tendenziell seltener. Die Eingrenzung auf diese beiden Lokalisationen sowie die insgesamt niedrige Inzidenz bedingt die geringe Fallzahl von 111 Patienten in 6 Jahren. Neben der Limitierung auf eine Lokalisation ist die Vielzahl an verschiedenen Entitäten ein Problem. Bei der Forschung der häufigeren Karzinome wird sich gezielt auf eine Entität konzentriert, werden genetische Subgruppen analysiert und gezielte Therapien entwickelt. Durch die geringen Fallzahlen werden in der Sarkomforschung meist alle oder zumindest einige Entitäten gemischt. Dass diese von Grund auf unterschiedliche biologische Eigenschaften haben und sich nicht identisch verhalten, wird dabei selten berücksichtigt. Auch wir haben mangels Alternativen diesen Ansatz verfolgt. Besonders bei der Auswertung der Gefäßresektionen stehen nur 20 Fälle zur Verfügung.

Ein weiterer Aspekt ist die retrospektive Erhebung von Daten. Fehlende oder ungenau erhobene Daten können sich negativ auf die Ergebnisse auswirken oder dazu führen, dass Fälle nicht ausgewertet werden können. Rückwirkend kann jedoch kein Einfluss auf die Qualität und Vollständigkeit der Daten genommen werden. Da die ausgewerteten Daten maßgeblich aus den jeweiligen Patientenakten stammen, sind sie somit nur so gut wie die erfolgte Dokumentation. Um dem entgegenzuwirken haben wir durch das Schreiben von SOPs und regelmäßigen Besprechungen versucht, Fehler zu minimieren.

5.8 Ausblick

Seit einigen Jahren formen sich internationale Forschungsgruppen wie die „Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group“, welche durch multizentrische Datenerhebung wesentlich größere Fallzahlen generieren können. So entstehen groß angelegte retro- und prospektive Studien, die die Forschung vorantreiben und Empfehlungen für die Behandlung von retroperitonealen Sarkomen aussprechen können (Callegaro et al. 2021). In der Einleitung wurde erläutert, dass die konventionelle Strahlen- und Systemtherapie bei retroperitonealen Sarkomen in ihrem Einsatz limitiert sind. Somit besteht ein Bedarf, weiterführende, multimodale Therapiekonzepte zu entwickeln, um die Prognose weiter zu verbessern. Ansätze wie die intraoperative Strahlentherapie (IORT) oder die hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion (HIPEC) könnten im Vergleich zu einer transkutanen Bestrahlung oder einer Systemtherapie mit weniger Nebenwirkungen einhergehen, indem die Wirkung im Tumorgebiet konzentriert wird. Auch der Fortschritt auf dem Gebiet der Immuntherapie könnte in Zukunft eine gezieltere Therapie der unterschiedlichen Entitäten möglich machen.

Für unsere Klinik war diese Arbeit und die zugrundeliegende Datenbank ein erster Schritt, um die chirurgische Versorgung dieser Sarkome besser zu verstehen und zu identifizieren, wie wir unseren Patienten die beste Behandlung anbieten können. Durch die Zertifizierung des UKE zum Sarkomzentrum im Jahre 2022 ergeben sich neue Möglichkeiten und ein stetig wachsendes Operationsvolumen. Auf der Grundlage, die diese Arbeit geschaffen hat, werden im Verlauf weitere retrospektive und auch prospektive Studien aufgestellt. Bereits jetzt werden im Rahmen der Sarkomsprechstunde weitere Daten erhoben. Darunter fällt auch die Aushändigung des „EORTC QLQ-30“-Fragebogens (European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire) zur Beurteilung der Lebensqualität unserer onkologischen Patienten. Durch die stetig wachsende Anzahl an Patienten und die Verbesserung unserer Expertise sind wir zuversichtlich, in naher Zukunft mehr Ergebnisse liefern zu können.

6 Zusammenfassung / Summary

6.1 Deutsch

Das Ziel dieser Arbeit ist, die chirurgische Behandlung retroperitonealer und viszeraler Sarkome besser zu verstehen. Dabei sollen Parameter identifiziert werden, die die langfristige Prognose bzw. die Rate an Lokalrezidiven sowie das Gesamtüberleben der Patienten beeinflussen. Nicht nur die Heterogenität der über 100 verschiedenen Sarkomentitäten und die geringen Fallzahlen machen diese Tumore zu komplexen Herausforderungen. Auch die enorme Größe der retroperitoneal liegenden Sarkome und der schwierige chirurgische Zugang sorgen dafür, dass viele Patienten ein Rezidiv entwickeln und an ihrer Erkrankung versterben. Die vollständige Resektion des Sarkoms stellt den einzigen kurativen Ansatz dar und multiviszerales Resektionen sind zum Standard der Behandlung geworden. Dabei galt die Beteiligung eines großen Gefäßes lange als Kontraindikation für einen operativen Eingriff. In dieser Arbeit wurde ein besonderes Augenmerk auf Patienten geworfen, bei denen eine multiviszerales Resektion oder eine Gefäßresektion durchgeführt wurde. Für die Bearbeitung haben wir eine ausführliche Datenbank zur retrospektiven Analyse der allgemeinchirurgischen Patienten mit retroperitonealen und viszeralen Sarkomen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) angelegt. Im Beobachtungszeitraum 2014-2020 wurden 111 Patienten identifiziert, die wegen eines retroperitonealen (73 Fälle) oder viszeralen Sarkoms (38 Fälle) operiert wurden. Von diesen Patienten haben 71,2% eine multiviszerales Resektion erhalten und bei 18% war eine Gefäßresektion notwendig. Mit dem Ansatz der multiviszeralen Resektion zum Erreichen eines suffizienten Sicherheitsabstandes konnten wir 5 Jahre nach der Operation ein Gesamtüberleben von 59,46% bei einer Rezidivrate von 58,42% erreichen. Unsere multivariate Analyse hat gezeigt, dass das Grading einen negativen Einfluss sowohl auf die Rezidivrate als auch auf das Gesamtüberleben hat. Außerdem zeigten auch der randbildende Resektionsstatus sowie schwere Morbidität in Form von Re-Operationen einen signifikant negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten. Neben diesen Ergebnissen gibt die deskriptive Aufarbeitung des Kollektivs einen guten Überblick über die wichtigsten Aspekte unserer Sarkompatienten. Die große Schwierigkeit dieser Arbeit ist die geringe Anzahl an Patienten. Dies führt, gemeinsam mit den Schwächen einer retrospektiven Datenbearbeitung dazu, dass die meisten Ergebnisse nicht signifikant oder repräsentativ sind. Dieser Schwierigkeit könnte in Zukunft mit prospektiven Modellen und längeren Beobachtungszeiträumen begegnet werden. Auch die Beurteilung der Lebensqualität bei multiviszeralen Resektionen im Rahmen der Sarkomkrankungen ist eine interessante und wichtige Thematik, die im Zuge einer prospektiven Befragung angegangen werden könnte.

6.2 English

The aim of this study is to enhance the understanding of the surgical treatment of retroperitoneal and visceral sarcomas. The objective is to identify parameters that influence the rate of local recurrences, distant metastasis and the overall survival of patients. The complexity of these tumors arises not only from the heterogeneity of over 100 different sarcoma entities but also from the limited case numbers. Additionally, the considerable size of retroperitoneally located sarcomas and the challenging surgical access contribute to the development of recurrences and mortality in afflicted patients. Complete resection of the sarcoma remains the sole curative approach, with multivisceral resections becoming the standard treatment. The involvement of a major vessel was traditionally considered a contraindication for surgical intervention. This study specifically focuses on patients who underwent multivisceral resection or vascular resection. An extensive database for the retrospective analysis of general surgical patients with retroperitoneal and visceral sarcomas at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE) was established for this purpose. During the observation period from 2014 to 2020, 111 patients were identified who underwent surgery for retroperitoneal (73 cases) or visceral sarcomas (38 cases). Among these patients, 71.2% underwent multivisceral resection, and 18% required vascular resection. Employing the approach of multivisceral resection to achieve an adequate safety margin, we achieved an overall survival of 59,46% and a recurrence rate of 58,42% five years post-operation. Our multivariate analysis revealed that tumor grading negatively influenced both the recurrence rate and overall survival. Furthermore, margin-negative resection status and severe morbidity in the form of reoperations also significantly negatively impacted patient survival. In addition to these findings, the descriptive analysis of the cohort provides a comprehensive overview of the key aspects of our sarcoma patients. The major challenge of this study lies in the limited number of patients. Together with the limitations of retrospective data processing, this results in many outcomes being non-significant or not representative. Addressing this challenge in the future could involve prospective models and longer observation periods. Evaluating the quality of life in the context of multivisceral resections for sarcoma diseases is also an interesting and important theme that could be explored through a prospective survey.

7 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GIST	Gastrointestinale Stromatumore
HIPEC	Hypertherme Intraperitoneale Chemoperfusion
HR	Hazard Ratio
IORT	Intraoperative Strahlentherapie
KI	Konfidenzintervall
KIS	Krankenhausinformationssystem
M.	Musculus
NOS	Not Other Specified / Undifferenziertes Sarkom
OPSI	Overwhelming Post-Splenectomy Infection
QLQ	Quality of Life Questionnaire
UKE	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
V.	Vena
WHO	World Health Organisation

8 Literaturverzeichnis

- Bertrand, M. M., S. Carrère, L. Delmond, S. Mehta, P. Rouanet, L. Canaud, P. Alric, and F. Quénet. 2016. 'Oncovascular compartmental resection for retroperitoneal soft tissue sarcoma with vascular involvement', *J Vasc Surg*, 64: 1033-41.
- Blair, A. B., B. N. Reames, J. Singh, F. Gani, H. N. Overton, R. J. Beaulieu, Y. W. Lum, J. H. Black, 3rd, F. M. Johnston, and N. Ahuja. 2018. 'Resection of retroperitoneal sarcoma en-bloc with inferior vena cava: 20 year outcomes of a single institution', *J Surg Oncol*, 118: 127-37.
- Blay, J. Y., P. Soibinet, N. Penel, E. Bompas, F. Duffaud, E. Stoeckle, O. Mir, J. Adam, C. Chevreau, S. Bonvalot, M. Rios, P. Kerbrat, D. Cupissol, P. Anract, F. Gouin, J. E. Kurtz, C. Lebbe, N. Isambert, F. Bertucci, M. Toumonde, A. Thyss, S. Piperno-Neumann, P. Dubray-Longeras, P. Meeus, F. Ducimetière, A. Giraud, J. M. Coindre, I. Ray-Coquard, A. Italiano, and A. Le Cesne. 2017. 'Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients', *Ann Oncol*, 28: 2852-59.
- Bonvalot, S., R. Miceli, M. Berselli, S. Causeret, C. Colombo, L. Mariani, H. Bouzaïene, C. Le Péchoux, P. G. Casali, A. Le Cesne, M. Fiore, and A. Gronchi. 2010. 'Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control', *Ann Surg Oncol*, 17: 1507-14.
- Bonvalot, S., C. P. Raut, R. E. Pollock, P. Rutkowski, D. C. Strauss, A. J. Hayes, F. Van Coevorden, M. Fiore, E. Stoeckle, P. Hohenberger, and A. Gronchi. 2012. 'Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG', *Ann Surg Oncol*, 19: 2981-91.
- Bonvalot, S., M. Rivoire, M. Castaing, E. Stoeckle, A. Le Cesne, J. Y. Blay, and A. Laplanche. 2009. 'Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control', *J Clin Oncol*, 27: 31-7.
- Boyer, N., J. Eldridge, J. R. Prowle, and L. G. Forni. 2022. 'Postoperative Acute Kidney Injury', *Clin J Am Soc Nephrol*, 17: 1535-45.
- Brennan, M. F., C. R. Antonescu, N. Moraco, and S. Singer. 2014. 'Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma', *Ann Surg*, 260: 416-21; discussion 21-2.
- Brierley, JD, MK Gospodarowicz, and Wittekind CW. 2017. *TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition* (Wiley-Blackwell, New Jersey, 124-126).
- Burningham, Z., M. Hashibe, L. Spector, and J. D. Schiffman. 2012. 'The epidemiology of sarcoma', *Clin Sarcoma Res*, 2: 14.
- Buzel , R., L. Barbier, A. Sauvanet, and B. Fantin. 2016. 'Medical complications following splenectomy', *J Visc Surg*, 153: 277-86.
- Callegaro, D., C. P. Raut, C. J. Swallow, and A. Gronchi. 2021. 'Retroperitoneal sarcoma: the Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group Program', *Curr Opin Oncol*, 33: 301-08.
- Cananzi, F. C. M., L. Ruspi, M. Fiore, F. Sicoli, V. Quagliuolo, and A. Gronchi. 2021. 'Major vascular resection in retroperitoneal sarcoma surgery', *Surgery*, 170: 848-56.
- Casali, P. G., N. Abecassis, H. T. Aro, S. Bauer, R. Biagini, S. Bielack, S. Bonvalot, I. Boukovinas, Jvmg Bovee, T. Brodowicz, J. M. Broto, A. Buonadonna, E. De  lava, A. P. Dei Tos, X. G. Del Muro, P. Dileo, M. Eriksson, A. Fedenko, V. Ferraresi, A. Ferrari, S. Ferrari, A. M. Frezza, S. Gasperoni, H. Gelderblom, T. Gil, G. Grignani, A. Gronchi, R. L. Haas, B. Hassan, P. Hohenberger, R. Issels, H. Joensuu, R. L. Jones, I. Judson, P. Jutte, S. Kaal, B. Kasper, K. Kopeckova, D. A. Kr korov , A. Le Cesne, I. Lugowska, O. Merimsky, M. Montemurro, M. A. Pantaleo, R. Piana, P. Picci, S. Piperno-Neumann, A. L. Pousa, P. Reichardt, M. H. Robinson, P. Rutkowski, A. A. Safwat, P. Sch ffski, S. Sleijfer, S. Stacchiotti, K. Sundby Hall, M. Unk, F. Van Coevorden, W. T. A. van der Graaf, J. Whelan, E. Wardelmann, O. Zaikova, and J. Y. Blay. 2018. 'Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up', *Ann Oncol*, 29: iv51-iv67.
- Chaudery, H., N. MacDonald, T. Ahmad, S. Chandra, A. Tantri, V. Sivasakthi, M. Mansor, R. Matos, R. M. Pearse, and J. R. Prowle. 2019. 'Acute Kidney Injury and Risk of Death After Elective Surgery: Prospective Analysis of Data From an International Cohort Study', *Anesth Analg*, 128: 1022-29.
- Clark, M. A., C. Fisher, I. Judson, and J. M. Thomas. 2005. 'Soft-tissue sarcomas in adults', *N Engl J Med*, 353: 701-11.
- Coindre, J. M. 2006. 'Grading of soft tissue sarcomas: review and update', *Arch Pathol Lab Med*, 130: 1448-53.

- Constantinidou, A., and R. L. Jones. 2018. 'Systemic therapy in retroperitoneal sarcoma management', *J Surg Oncol*, 117: 87-92.
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. 2014. '131. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie: Multiviszerale Resektionen bei fortgeschrittenen Tumoren im Abdominalbereich – Risikofaktoren für Morbidität, Mortalität und Langzeitüberleben', Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Accessed 27.20.2023. <https://www.egms.de/static/en/meetings/dgch2014/14dgch209.shtml>.
- Dingley, B., M. Fiore, and A. Gronchi. 2019. 'Personalizing surgical margins in retroperitoneal sarcomas: an update', *Expert Rev Anticancer Ther*, 19: 613-31.
- Doglietto, Giovanni B., Antonio P. Tortorelli, Valerio Papa, Fausto Rosa, Maurizio Bossola, Francesco P. Prete, Marcello Covino, and Fabio Pacelli. 2007. 'Giant Retroperitoneal Sarcomas: A Single Institution Experience', *World Journal of Surgery*, 31: 1047-54.
- Ferrari, A., I. Sultan, T. T. Huang, C. Rodriguez-Galindo, A. Shehadeh, C. Meazza, K. K. Ness, M. Casanova, and S. L. Spunt. 2011. 'Soft tissue sarcoma across the age spectrum: a population-based study from the Surveillance Epidemiology and End Results database', *Pediatr Blood Cancer*, 57: 943-9.
- Gessler, B., O. Eriksson, and E. Angenete. 2017. 'Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery', *Int J Colorectal Dis*, 32: 549-56.
- Gronchi, A., S. Lo Vullo, M. Fiore, C. Mussi, S. Stacchiotti, P. Collini, L. Lozza, E. Pennacchioli, L. Mariani, and P. G. Casali. 2009. 'Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients', *J Clin Oncol*, 27: 24-30.
- Gronchi, A., R. Miceli, C. Colombo, S. Stacchiotti, P. Collini, L. Mariani, C. Sangalli, S. Radaelli, R. Sanfilippo, M. Fiore, and P. G. Casali. 2012. 'Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low- to intermediate-grade soft tissue sarcomas', *Ann Oncol*, 23: 1067-73.
- Gronchi, A., D. C. Strauss, R. Miceli, S. Bonvalot, C. J. Swallow, P. Hohenberger, F. Van Coevorden, P. Rutkowski, D. Callegaro, A. J. Hayes, C. Honoré, M. Fairweather, A. Cannell, J. Jakob, R. L. Haas, M. Szacht, M. Fiore, P. G. Casali, R. E. Pollock, and C. P. Raut. 2016. 'Variability in Patterns of Recurrence After Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS): A Report on 1007 Patients From the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group', *Ann Surg*, 263: 1002-9.
- Homsy, P., C. Blomqvist, I. Heiskanen, L. Vikatmaa, E. Tukiainen, K. Numminen, M. Sampo, A. Leppäniemi, A. Albäck, I. Kantonen, and P. Vikatmaa. 2020. 'Multidisciplinary Oncovascular Surgery is Safe and Effective in the Treatment of Intra-abdominal and Retroperitoneal Sarcomas: A Retrospective Single Centre Cohort Study and a Comprehensive Literature Review', *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 60: 752-63.
- Hope, C., J. Reilly, J. Lund, and H. Andreyev. 2020. 'Systematic review: the effect of right hemicolectomy for cancer on postoperative bowel function', *Support Care Cancer*, 28: 4549-59.
- Jesus, E. C., A. Karliczek, D. Matos, A. A. Castro, and A. N. Atallah. 2004. 'Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery', *Cochrane Database Syst Rev*, 2004: Cd002100.
- Kalisch, A. K., A. Dunst, and J. Dunst. 2021. '[Preoperative radiotherapy for primary retroperitoneal sarcomas: results from the EORTC-STRASS study]', *Strahlenther Onkol*, 197: 455-57.
- Lahat, G., D. A. Anaya, X. Wang, D. Tuvin, D. Lev, and R. E. Pollock. 2008. 'Resectable well-differentiated versus dedifferentiated liposarcomas: two different diseases possibly requiring different treatment approaches', *Ann Surg Oncol*, 15: 1585-93.
- Lambdin, J., C. Ryan, S. Gregory, K. Cardona, J. M. Hernandez, W. J. van Houdt, and A. Gronchi. 2023. 'A Randomized Phase III Study of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Patients with High-Risk Retroperitoneal Sarcoma (STRASS2)', *Ann Surg Oncol*, 30: 4573-75.
- Lewis, J. J., D. Leung, J. M. Woodruff, and M. F. Brennan. 1998. 'Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution', *Ann Surg*, 228: 355-65.
- MacNeill, A. J., A. Gronchi, R. Miceli, S. Bonvalot, C. J. Swallow, P. Hohenberger, F. Van Coevorden, P. Rutkowski, D. Callegaro, A. J. Hayes, C. Honoré, M. Fairweather, A. Cannell, J. Jakob, R. L. Haas, M. Szacht, M. Fiore, P. G. Casali, R. E. Pollock, F. Barretta, C. P. Raut, and D. C. Strauss. 2018. 'Postoperative Morbidity After Radical Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma: A Report From the Transatlantic RPS Working Group', *Ann Surg*, 267: 959-64.
- Maker, A. V., R. Sheikh, and V. Bhagia. 2017. 'Perioperative management of endocrine insufficiency after total pancreatectomy for neoplasia', *Langenbecks Arch Surg*, 402: 873-83.
- Mastrangelo, G., J. M. Coindre, F. Ducimetière, A. P. Dei Tos, E. Fadda, J. Y. Blay, A. Buja, U. Fedeli, L. Cegolon, A. Frasson, D. Ranchère-Vince, C. Montesco, I. Ray-Coquard, and C. R. Rossi.

2012. 'Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: a population-based prospective study in 3 European regions', *Cancer*, 118: 5339-48.
- McKinlay, J., E. Tyson, and L. G. Forni. 2018. 'Renal complications of anaesthesia', *Anaesthesia*, 73 Suppl 1: 85-94.
- Mirnezami, A., R. Mirnezami, K. Chandrakumaran, K. Sasapu, P. Sagar, and P. Finan. 2011. 'Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis', *Ann Surg*, 253: 890-9.
- Nathan, H., C. P. Raut, K. Thornton, J. M. Herman, N. Ahuja, R. D. Schulick, M. A. Choti, and T. M. Pawlik. 2009. 'Predictors of survival after resection of retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis and critical appraisal of the AJCC staging system', *Ann Surg*, 250: 970-6.
- National Cancer Institute. 2020. 'SEER Cancer Stat Facts: Soft Tissue Cancer', Accessed 25.11.21. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/soft.html>.
- Nussbaum, D. P., C. N. Rushing, W. O. Lane, D. M. Cardona, D. G. Kirsch, B. L. Peterson, and D. G. Blazer, 3rd. 2016. 'Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database', *Lancet Oncol*, 17: 966-75.
- Pervaiz, N., N. Colterjohn, F. Farrokhyar, R. Tozer, A. Figueredo, and M. Ghert. 2008. 'A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma', *Cancer*, 113: 573-81.
- Robert Koch-Institut. 2021. "Krebs in Deutschland für 2017/2018." In. Berlin.
- Sarcoma Meta-analysis Collaboration. 2000. 'Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC)', *Cochrane Database Syst Rev*: Cd001419.
- Sarli, L., F. G. Ciniéri, C. Pavlidis, G. Regina, G. Sansebastiano, L. Veronesi, M. Ferro, V. Violi, and L. Roncoroni. 2006. 'Anorectal function problems after left hemicolectomy', *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 16: 565-71.
- Schienkiewitz A, Mensink GBM, Kuhnert R et al. . 2017. 'Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland ', *Journal of Health Monitoring*, 2(2): 21 – 28.
- Spolverato, G., V. Chiminazzo, G. Lorenzoni, M. Fiore, S. Radaelli, R. Sanfilippo, C. Sangalli, M. Barisella, D. Callegaro, and A. Gronchi. 2021. 'Oncological outcomes after major vascular resections for primary retroperitoneal liposarcoma', *Eur J Surg Oncol*, 47: 3004-10.
- Statista. 2021. 'Sind Sie von einer chronischen Krankheit betroffen?', Accessed 02. Juli 2023. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/707617/umfrage/umfrage-zur-verbreitung-von-chronischen-krankheiten-in-deutschland/>.
- Statistisches Bundesamt. 2021. 'Anzahl der Gestorbenen nach Kapiteln der ICD-10 und nach Geschlecht für 2020', Accessed 18.11.21. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/gestorbene_anzahl.html?view=main.
- Stiller, C. A., A. Trama, D. Serraino, S. Rossi, C. Navarro, M. D. Chirlaque, and P. G. Casali. 2013. 'Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project', *Eur J Cancer*, 49: 684-95.
- Stoeckle, E., J. M. Coindre, S. Bonvalot, G. Kantor, P. Terrier, F. Bonichon, and B. Nguyen Bui. 2001. 'Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group', *Cancer*, 92: 359-68.
- Thomas, A. S., Y. Huang, W. Kwon, B. A. Schrope, K. Sugahara, J. A. Chabot, J. D. Wright, and M. D. Kluger. 2022. 'Prevalence and Risk Factors for Pancreatic Insufficiency After Partial Pancreatectomy', *J Gastrointest Surg*, 26: 1425-35.
- Thomas, D. M., and M. L. Ballinger. 2015. 'Etiologic, environmental and inherited risk factors in sarcomas', *J Surg Oncol*, 111: 490-5.
- Trans-Atlantic RPS Working Group. 2015. 'Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group', *Ann Surg Oncol*, 22: 256-63.
- Trovik, C. S., H. C. Bauer, T. A. Alvegård, H. Anderson, C. Blomqvist, O. Berlin, P. Gustafson, G. Saeter, and A. Wallöe. 2000. 'Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register', *Eur J Cancer*, 36: 710-6.
- van Workum, F., K. Talboom, G. Hannink, A. Wolthuis, B. F. de Lacy, J. H. Lefevre, M. Solomon, M. Frasson, N. Rotholtz, Q. Denost, R. O. Perez, T. Konishi, Y. Panis, C. Rosman, R. Hompes, P. J. Tanis, and J. H. W. de Wilt. 2021. 'Treatment of anastomotic leakage after rectal cancer resection: The TENTACLE-Rectum study', *Colorectal Dis*, 23: 982-88.
- Weledji, E. P. 2014. 'Benefits and risks of splenectomy', *Int J Surg*, 12: 113-9.

- Weniger, M., J. G. D'Haese, M. K. Angele, A. Kleespies, J. Werner, and W. Hartwig. 2016. 'Treatment options for chylous ascites after major abdominal surgery: a systematic review', *Am J Surg*, 211: 206-13.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. 2020. *Soft Tissue and Bone Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 3* (International Agency for Research on Cancer, Lyon, France).
- Wittekind, C., C. C. Compton, F. L. Greene, and L. H. Sobin. 2002. 'TNM residual tumor classification revisited', *Cancer*, 94: 2511-6.

9 Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde in der Zeit von April 2020 bis Februar 2024 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie angefertigt.

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich auf dieser akademischen Reise begleitet haben. Beginnen möchte ich mit Prof. Dr. med. Mann in der Funktion meines Doktorvaters sowie meiner Arbeitsgruppenleiterin PD Dr. med. Anna Duprée für die Bereitstellung des Themas und Schaffung der Rahmenbedingungen. Besonderer Dank gilt Dr. med. Jonas Wakker für die intensive Zusammenarbeit und Betreuung meiner Arbeit. Von den ersten Schritten unserer Datenbank bis hin zur inhaltlichen Korrektur dieser Monografie, ohne sein unermüdliches Engagement wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich möchte auch dem Rest der Sarkom-Arbeitsgruppe für die harmonische Zusammenarbeit danken. Besonders meiner Co-Doktorandin Elisa Hendreich für den regen Austausch und die moralische Unterstützung in den guten und besonders in den schwierigen Phasen.

Für die abschließende sprachliche Korrektur danke ich Werner Kleine.

Darüber hinaus möchte ich dem Universitären Cancer Center Hamburg und der E. W. Kuhlmann-Stiftung für das Vertrauen in meine Arbeit und der Verleihung des Promotionsstipendiums der E. W. Kuhlmann-Stiftung für Tumorbilogie, Krebsforschung und -therapie 2021 danken.

10 Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: