

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie  
des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf  
(Direktor: Prof. Dr. med. Jakob R. Izbicki)

## Therapiestrategien und Prognosefaktoren retroperitonealer Sarkome

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg  
vorgelegt von

Claudia Wengert  
aus Waiblingen

Hamburg, 2011

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 10.08.2012**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. K. A. Gawad**

**Prüfungsausschuss, 2 Gutachter/in: PD Dr. A. Block**

**Prüfungsausschuss, 3 Gutachter/in: Prof. Dr. M. Bockhorn**

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	Seite 5
1.1	Historische Vorbemerkung	Seite 5
1.2.	Klinische Grundlagen der Weichteilsarkome	Seite 5
1.2.1.	Ätiologie	Seite 5
1.2.2	Retroperitoneale Sarkome	Seite 7
1.2.3	Epidemiologie	Seite 8
1.2.4	Klassifikation der Weichteilsarkome	Seite 8
1.2.5	Diagnosestellung	Seite 12
1.2.6	Therapie	Seite 13
1.2.7	Prognose	Seite 16
1.2.8	Prognosefaktoren	Seite 16
1.3	Fragestellung und Zielsetzung	Seite 18
2	Material und Methoden	Seite 20
2.1	Patientenkollektiv	Seite 20
2.1.1	Einschlusskriterien	Seite 20
2.1.2	Ausschlusskriterien	Seite 20
2.2	Methoden	Seite 20
2.2.1	Erhebung der Zielparameter	Seite 20
2.2.2	Follow- up	Seite 21
2.3	Begriffsdefinitionen	Seite 21
2.3.1	Primäre/ sekundäre Sarkome	Seite 21
2.3.2	Komplette/ inkomplette Resektion	Seite 22
2.3.3	Art der Operation	Seite 22
2.3.4	Morbidität und Mortalität	Seite 22
2.3.5	Malignes fibröses Histiocytom	Seite 22
2.4	Datenverarbeitung und Statistik	Seite 22
2.4.1	Subgruppenanalyse	Seite 23
2.4.2	Statistik	Seite 23
3	Ergebnisse	Seite 24
3.1	Kollektiv	Seite 24
3.2	Geschlecht	Seite 24
3.3.	Alter	Seite 25
3.4	Klinische Eigenschaften der RSTS	Seite 25
3.4.1	Tumorlokalisierung	Seite 25
3.4.2	Tumorhistologie	Seite 26
3.4.3	Tumorgröße	Seite 26
3.4.4	Malignitätsgrad	Seite 27
3.4.5	Symptome	Seite 27

3.5	Therapie	Seite 27
3.5.1	Ausmaß der Tumorresektion	Seite 27
3.5.2	Morbidität	Seite 28
3.5.3	Radikalität	Seite 28
3.5.4	Adjuvante Therapie	Seite 29
3.6	Rezidive und Metastasen	Seite 30
3.7	Überlebenszeit	Seite 31
3.8	Prognosefaktoren	Seite 33
3.8.1.	Prognosefaktoren der Primäre RSTS	Seite 33
3.8.2	Prognosefaktoren der Sekundäre RSTS	Seite 37
4	Diskussion	Seite 40
4.1	Patienten und Methoden	Seite 40
4.2	Alter und Geschlechtsverteilung	Seite 41
4.3	Tumorhistologie	Seite 41
4.4	Symptome	Seite 42
4.5	Tumorgroße	Seite 42
4.6	Malignitätsgrad	Seite 44
4.7	Therapie	Seite 45
4.8	Rezidive und Metastasen	Seite 46
4.9	Überlebenszeit	Seite 47
4.10	Prognosefaktoren	Seite 49
4.10.1	Anatomische Lage als Prognosefaktor	Seite 49
4.10.2	Prognosefaktor Malignitätsgrad	Seite 49
4.10.3	Prognosefaktor komplette Resektion	Seite 50
4.11	Schlussfolgerung	Seite 51
5.	Zusammenfassung	Seite 53
6.	Literaturverzeichnis	Seite 54
	Tabellenverzeichnis	Seite 61
	Abbildungsverzeichnis	Seite 62
	Lebenslauf	Seite 63
	Danksagung	Seite 64
	Eidesstattliche Versicherung:	Seite 65

# 1. Einleitung

## 1.1. Historische Vorbemerkung

„Nun - die histologische Untersuchung hat unwiderleglich Sarkom ergeben.“  
(Schnitzler 1926)

Im 19-ten Jahrhundert richtete sich die Aufmerksamkeit der Forschung auf die Erkrankung der Weichgewebssarkome, als im Jahre 1863 Rudolf Virchow (1821-1902) als erster eine detaillierte Klassifikation der Weichteilsarkome auf der Basis mikroskopischer Befunde veröffentlichte. Er legte damit eine Grundlage für die histologische Einteilung dieser Neoplasien (Virchow R. 1863). Doch erst im Jahre 1919 erschien eine weitere wegweisende Arbeit auf dem Gebiet. James Ewing veröffentlichte eine Monographie über die Grundlagen der Chirurgischen Pathologie von Geschwülsten (Ewing 1940; Ewing J. 1940). Er definierte in späteren Ausgaben das Sarkom als „einen malignen Tumor, der aus Zellen vom Bindegewebstyp besteht“. Dies eröffnete eine neue Richtung für die Erforschung von Sarkomen. Als einer der Hauptfaktoren für die Klassifizierung und Behandlung der Sarkome führte schließlich in den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts Broders et al. das histopathologische Grading ein (Broders A. C. 1939; Brennan M.F. 1993).

## 1.2. Klinische Grundlagen der Weichteilsarkome

### 1.2.1. Ätiologie

Das Wort Sarkoma leitet sich von dem griechischen Wort „sarkos“ ab und bedeutet übersetzt „fleischiger Wuchs.“ Es handelt sich dabei um eine heterogene Gruppe maligner Tumore, die sowohl skelettales als auch extraskellettales Gewebe und neuroektodermales Gewebe befallen. Dazu gehören Muskulatur, Fettgewebe, Bindegewebe, Gefäße und peripheres Nervengewebe. Ausnahmen bilden das zentrale Nervensystem und das retikuloendotheliale System (Wood W. C. 1994). Sarkome gelten als maligne mesenchymale bzw. bindegewebige Geschwulst (Riede U.-N. 2004). Die Ätiologie primärer Weichgewebstumoren ist größtenteils ungeklärt. Es gibt jedoch prädisponierende Faktoren, die eine Erkrankung an Weichteilsarkomen mit sich führen können. Ein Zusammenhang mit genetischen Syndromen, Strahlenschäden und chemischen Noxen konnte bislang hergestellt werden. Außerdem entdeckte man genetische Veränderungen in einigen Tumorentitäten (Sreekantaiah C. 1994; Hoos A. 2000; Taeger G. 2004; Katenkamp 2009). Mit der Entstehung von Weichteilsarkomen wurden beispielsweise die Neurofibromatose (Barken D. 1987), das hereditäre Retinoblastom, die familiäre Polyposis und das Li-Fraumeni-Syndrom (Li F.P. 1969) in Verbindung gebracht.

Ebenfalls gibt es Beobachtungen von Erkrankungen nach Anwendung ionisierender Strahlungen sowie bei einem chronischen Lymphödemleiden. Dennoch aufgrund der

geringen Datenlage gelten diese als ätiologische Faktoren für unbestimmt (Taeger G. 2004).

Chemische karzinogene Substanzen werden häufig als Kausalfaktoren angesehen. Aber auch hier sind die Daten, die für eine Assoziation bestimmter Substanzen mit der Entstehung von Sarkomen sprechen, nicht eindeutig (Hoos A. 2000). Tabelle 1 listet prädisponierende Faktoren auf, die für die Entstehung von Sarkomen verantwortlich gemacht werden.

**Tabelle 1 Prädisponierende Faktoren in Sarkomen (Hoos A. 2000)**

Prädisponierende Faktoren	Molekularer Defekt
Genetische Prädisposition <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neurofibromatose (von Recklinghausen)</li> <li>- Li-Fraumeni-Syndrom</li> <li>- Retinoblastom</li> <li>- Gardner Syndrom (FAP)</li> </ul>	Neurofibromin- Inaktivierung  p53 Deletion Rb1 Deletion
Ionisierende Strahlung	
Lymphödem	
Trauma	
Chemische Substanzen	

Viele Sarkome sind durch chromosomale Translokationen charakterisiert, die spezifisch sind, für deren histologischen Subtyp (Sreekantaiah C. 1994). Eine Auflistung der molekularen Veränderungen spezifischer Sarkomsubtypen zeigt Tabelle 2.

**Tabelle 2 Genetische Anomalien in Sarkomen (Hoos A. 2000)**

Histologie	Molekulare Veränderung
Leiomyosarkom MFH Maligner peripherer Nervenscheidentumor	RB1 Punktmutationen oder Deletionen
MFH Leiomyosarkom Liposarkom Rhabdomyosarkom	p 53 Punktmutationen oder Deletionen
High-grade-Sarkome	INK4 A/B Deletionen Überexpression von Cyclin A, D1, E

Mit Cyclin D1, INK4AB und Ki-67 wurden nicht nur Gene identifiziert, die bei der Genese von Sarkomen eine Rolle spielen, sondern auch deren Prognose beeinflussen (Sreekantaiah C. 1994; Kim S. 1998; Hoos A. 2000; Hoos A. 2003).

Bei retroperitonealen Sarkomen stellte man bisher keine spezifischen ätiologischen Faktoren fest (Neuhaus 2005). Aufgrund der Seltenheit dieser Tumore ist kaum etwas von ihrem biologischen Verhalten bekannt. Nur wenige Studien befassen sich mit einem speziellen histologischen Typ wie beispielsweise die retroperitonealen Liposarkome (Linehan D.C. 2000; Neuhaus 2005) während in der übrigen Literatur retroperitoneale Sarkome unabhängig des histologischen Typs untersucht werden (Zornig C. 1992; Marcus S.G. 1993; Jenkins M.P. 1996; Lewis J.J. 1998; Bautista N. 2000; Stoeckle E. 2001; van Dalen T. 2001; Gronchi A. 2004; Neuhaus 2005; Windham T.C. 2005).

### **1.2.2 Retroperitoneale Sarkome**

Der Retroperitonealraum erstreckt sich vorn vom Peritonealnetz nach hinten zur Bauchwand (Rosai J. 1989). Oben schließt sich das Retroperitoneum durch die Rippen und Wirbel ab, nach unten ist es durch das Os sacrum und den Beckenkamm begrenzt. Die seitlichen Grenzen bilden die Sehnen des Musculus quadratus. Es befinden sich die Nieren und Nebennieren sowie die beiden Ureter, die Aorta mit ihren Ästen und die Vena cava mit ihren Zugängen als wichtige Gefäße in diesem Raum (Rosai J. 1989; Erzen D. 2005).

Im retroperitonealen Raum können die unterschiedlichsten Tumore entstehen. Es kommen Neoplasien der Nieren, der Nebennieren und der Lymphknoten vor. Am häufigsten sind die malignen Lymphome vom Non-Hodgkin Typ (Rosai J. 1989). Mit Hilfe des Dutch Network and National Database for Pathology (PALGA) stellte die Dutch soft tissue Group unter van Dalen et al fest, dass ein Drittel der retroperitonealen Raumforderungen sich als maligne Sarkome diagnostizierten (van Dalen T. 2001). Kann ein Lymphom oder eine Raumforderung unklarer Genese bei einem verdächtigen retroperitonealen Tumor ausgeschlossen werden, handelt es sich daher mit größter Wahrscheinlichkeit um ein Weichteilsarkom.

Aufgrund der anatomischen Verhältnisse im Retroperitonealraum können Sarkome ungehindert wachsen. Dabei gehen sie meist vom angrenzenden hinteren Weichteilgewebe zum hinteren Retroperitoneum aus, seltener von spezifischen Gewebe, wie das der Nieren, der Spinalnervenwurzeln, der Vena cava inferior oder der Aorta (Compagnoni G. 1997; Mingoli A. 1997). Sie zeigen erst spät klinische Symptome. Häufig werden maligne Weichgewebstumore festgestellt, wenn sie schon eine beträchtliche Größe angenommen haben. Die Mehrzahl der Patienten kommt mit tastbaren abdominellen Tumoren und Rückenschmerzen in Behandlung. Oft geben die Patienten auch unspezifische abdominale Beschwerden oder gastrointestinale Symptome an. Die Verdachtsdiagnose wird gewöhnlich durch Abdomen –CT oder MRT gestellt (Brennan M.F. 1993; Hoos A. 2000).

### 1.2.3 Epidemiologie

Weichteilsarkome sind mit 1% aller Neoplasien bei Erwachsenen eine sehr seltene Erkrankung. In Hamburg werden jedes Jahr circa 60 neue Fälle diagnostiziert. Diese gehen einher mit einer Inzidenzrate von 5,3 für Männer und 2,4 für Frauen. Im Vergleich entspricht das in etwa der europäischen Inzidenzrate mit 4,8 für Männer und 1,9 für Frauen (Durchschnitt aus den Jahren '92-'94). Männer erkranken hiernach häufiger als Frauen (Krebsregister 1999).

Von den malignen Weichgewebstumoren machen retroperitoneal gelegene Sarkome nur etwa 10 % - 15 % aus. Den größten Teil der retroperitonealen Sarkome ergeben die Liposarkome (Rosai J. 1989; Alvarenga 1991; Neuhaus 2005). Die zweithäufigste Gruppe der Weichgewebstumore sind die malignen fibrösen Histiozytome (MFH), gefolgt von den Leiomyosarkomen (Rosai J. 1989; Erzen D. 2005; Neuhaus 2005).

Das maligne fibröse Histiozytom ist als Tumorentität schon länger umstritten (Fletcher, CDM 1992), nachdem es nach der Etablierung des Begriffes zunächst in den 70er und 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts als häufigster maligner Weichgewebstumor des höheren Erwachsenenalters angesehen worden war (Weiss SW 1978). Vielmehr hat sich gezeigt, dass der Phänotyp des häufigsten Subtyps, des „pleomorphen MFH“, durch verschiedene Weichgewebstumoren im Rahmen einer Entdifferenzierung angenommen werden kann (Fletcher CDM 2001), dass also eine eigenständige Entität vielfach nicht vorliegt. Daher erfolgt heutzutage eine Reklassifizierung. Die verbleibenden Geschwülste sollten nach den Empfehlungen der WHO allerdings nicht mehr als pleomorphe maligne fibröse Histiozytome, sondern als das bezeichnet werden, was sie sind: undifferenzierte pleomorphe Sarkome, die sich nicht weiter subtypisieren lassen (Katenkamp 2009).

### 1.2.4 Klassifikation der Weichteilsarkome

Die Einteilungen der Weichteilsarkome sind vielfältig. Sie gliedern sich in ihr unterschiedliches Erscheinungsbild, ihren Differenzierungsgrad und ihr Ausmaß (TNM-Klassifikation).

Histologisch lassen sich nach Enzinger et al Weichteilsarkome nach morphologischen Gesichtspunkten klassifizieren (Enzinger F.M. 1969; Enzinger F.M. 1995). Er richtet sich bei seiner Einteilung der Sarkome nach der Analogie zu ihrer zellulären differenzierten Tumorzelle. So heißen Weichgewebstumore der Lipozellen Liposarkome, der Rhabdomyozellen, Rhabdomyosarkome etc. Die Lokalisation des Tumors ist davon unabhängig (siehe Tabelle 3). Nach dieser Klassifikation gibt es über 50 Formen und Unterformen von Weichteilsarkomen. Die Einteilung erweist sich teilweise als schwierig und manche Sarkome sind nicht eindeutig klassifizierbar. Abgesehen von einigen wenigen Subtypen ist diese Methode in ihrer Bedeutung als Prognosefaktor der Erkrankung umstritten (Coindre J. M. 1998). Obwohl viele

histologische Untergruppen der Weichteilsarkome bekannt sind, diese teilweise aufgrund genetischer Anomalien entarten, spielt bisher diese spezielle histologische Klassifikation eine untergeordnete Rolle in der Therapieplanung (Lewis J.J. 1998; Linehan D.C. 2000). In den letzten zehn Jahren konnten jedoch verschiedene spezifische Genalterationen identifiziert werden. Mittlerweile dient eine spezifische genetische Translokation als Diagnostischer Marker speziell bei GIST Tumoren, aber auch bei Liposarkomen, epitheloide Sarkome, Schwannome etc. (J. Coindre 2008; Katenkamp 2009; Lordick 2009).

Die WHO unterteilt 15 verschiedene Hauptgruppen maligner Weichteiltumoren, die sich international durchgesetzt haben. Eine Übersicht der verschiedenen Hauptgruppen maligner Weichteilsarkome bietet Tabelle 3.

**Tabelle 3: Histologische Klassifikation der malignen Weichteilsarkome (Senn H.J. 2001)**

<b>Bezugsgewebe</b>	<b>Diagnose</b>
bindegewebige Tumoren	
	Fibrosarkom
fibrohistiozytäre Tumoren	
	malignes fibröses Histiozytom
Lipomatöse Tumoren	
	hochdifferenziertes Liposarkom
	myxoides Liposarkom
	rundzelliges Liposarkom
	pleomorphes Liposarkom
	mischzelliges Liposarkom
glattmuskuläre Tumoren	
	Leiomyosarkom
	epitheloides Leiomyosarkom
skelettmuskuläre Tumoren	
	Rhabdomyosarkom
	Ektomesenchymom
vaskuläre Tumoren	
	Angiosarkom
	Lymphangiosarkom
	Kaposi-Sarkom
perivaskuläre Tumoren	
	malignes Hämangioperizytom
	maligner Glomustumor
synoviale Tumoren	
	maligner tendosynovialer Riesenzelltumor
Mesotheliale Tumoren	
	malignes Mesotheliom (lokalisiert)
	diffuses Mesotheliom
neurale Tumoren	
	maligner peripherer Nervenscheidentumor
	maligner Granularzelltumor
	Klarzellsarkom
	malignes melanozytäres Schwannom
	Neuroblastom
	Ganglioneuroblastom
	peripherer neuroektodermaler Tumor
paraganglionäre Tumoren	
	malignes Paragangliom
chondromatöse/ossäre Tumoren	
	extraskellettales Chondrosarkom
	extraskellettales Osteosarkom
mesenchymal variante Diff.	
	malignes Mesenchymom
verschiedenartige Tumoren	
	alveoläres Weichteilsarkom
	epitheloides Sarkom
	extraskellettales Ewingsarkom
	Synovialsarkom
	maligner extrarenaler Rhabdoidtumor
	desmoplastischer kleinzelliger Tumor
unklassifizierbare Tumoren	

Der Differenzierungsgrad der Sarkome (das Grading) spielt in der Therapie und Prognose eine bedeutende Rolle (Coindre J. M. 1998). Nach dem French Grading System richtet sich der Differenzierungsgrad nach folgenden fünf Parametern: dem Zellreichtum, die Zellpleomorphie oder –anaplasie, der mitotischen Aktivität der Zellen, dem Ausmaß der Nekrose des umliegenden Gewebes und den expansiven oder infiltrativen Wachstum des Tumors. In der Klinik wird der Differenzierungsgrad mit dem Buchstaben G ausgedrückt. Dabei beurteilt G1- G4 die Sarkome von gut differenziert zu undifferenziert. Kann das Grading der Sarkome histologisch nicht erhoben werden, bezeichnet der Pathologe dies mit Gx (Coindre J. M. 1998).

Eine weitere Tumoreinteilung erfolgt nach dem TNM - System. Dieses berücksichtigt die Tumordinfiltration ins umliegende Gewebe, den Lymphknotenbefall und Fernmetastasen. Im Jahre 1943 – 1952 entwickelte P. Denoix diese Klassifikation anhand von statistischen Untersuchungen. Die Union internationale contre le cancer (UICC) führte seit 1950 diese weiter (Spiessl B. 1993; Wittekind C. 1997).

Das TNM-System spielt in der Prognose und des Therapieverlaufes von Krebserkrankungen eine wichtige Rolle. Die Abkürzung T steht für Tumor und dient der Beschreibung und Ausdehnung des Primärtumors. Die Kategorie T gliedert sich in 1a – 2b. Damit wird die Tumorausdehnung im Durchmesser mit 5 cm (T1) oder größer (T2) beschrieben. Der Zusatz a grenzt die Tumorlokalisierung oberflächlich zur Fascia superficialis ohne deren Infiltration ein. Der Buchstabe b steht dagegen für eine Lokalisation unterhalb der Fascia und /oder deren Infiltration sowie für retroperitoneale, mediastinale bzw. Beckentumore. N steht für Nodus, der Lymphknoten, und richtet sich nach dessen regionalen Befall. Bei N0 sind keine regionalen Lymphknoten befallen, während N1 ein Hinweis auf regionale Lymphknotenmetastasen gibt. Es müssen eine Mindestzahl von Lymphknoten untersucht werden, um die Entdeckung von Lymphknotenbefall in einer Region zu gewährleisten. Die Angabe der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zu den untersuchten wird der N-Kategorie hinten angefügt, z. B. N0 (0/13). Die Fernmetastasen werden durch die Kategorie M klassifiziert. Hier gilt ebenfalls M0 für keine, M1 für das Auftreten von Fernmetastasen. Zusätzlich kann die Lokalisation der Metastasen angegeben werden. Dabei stehen die aus dem Englischen abgeleiteten Abkürzungen PUL für Lunge, OSS für Knochen, HEP für Leber, BRA für Gehirn, LYM für Lymphknoten, MAR für Knochenmark, PLE für Pleura, PER für Peritoneum, ADR für Nebenniere, SKI für Haut und OTH für andere Lokalisationen. Das Suffix x ist ein Hinweis darauf, dass die gewünschte Kategorie nicht beurteilt werden kann (Wittekind C. 1997).

Es gibt sehr viele Kombinationen von T, N und M, die statistisch nicht mehr sinnvoll verwertbar sind. Daher werden abhängig vom Tumortyp Kombinationen zu Stadien zusammengefasst (Spiessl B. 1993). Die gebräuchlichste Stadieneinteilung nach AJC und UICC kombiniert das TNM- System mit dem prognostisch wichtigsten Faktor, dem histologischen Grading. Die Tabelle 4 zeigt die Stadiengruppierung der Weichteilsarkome nach dem AJCC.

**Tabelle 4: Stadiengruppierung der Weichteilsarkome (AJCC) (Williams W. 1998)**

STADIUM	Grading	TNM Staging		
Stadium IA	G1,2	T1a	N0	M0
	G1,2	T1b	N0	
Stadium IB	G1,2	T2a	N0	M0
Stadium IIA	G1,2	T2b	N0	M0
Stadium IIB	G3,4	T1a	N0	M0
	G3,4	T1b	N0	
Stadium IIC	G3,4	T2a	N0	
Stadium III	G3,4	T2b	N0	M0
Stadium IV	Jedes G	Jedes T	N1	M0
	Jedes G	Jedes T	Jedes N	M1

### 1.2.5 Diagnosestellung

Eine Diagnosesicherung Weichteilsarkome kann grundsätzlich durch Stanz- oder Feinnadelbiopsie sowie durch eine Inzisionsbiopsie erfolgen, wobei die perkutane Stanzbiopsie die Methode der 1. Wahl darstellt. Des Weiteren bedarf es einer Bildgebung zur Kenntnis über mögliche Fernmetastasierung. Dazu zählt obligat ein Röntgenthorax bzw. eine Computertomographie (CT) des Thorax zum Ausschluss von Lungenmetastasen. Weitere Staginguntersuchungen werden in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp und dem klinischen Kontext vorgenommen (Lordick 2009; Schimmack S. 2009).

Die Komplexität der Erkrankung retroperitonealer Sarkome zeigt sich schon an der Schwierigkeit der Diagnosesicherung. Eine präoperative Punktion zur histologischen Abklärung des Tumors wird beispielsweise kontrovers diskutiert (Storm K. 1991; Siewert J.R. 1993; van Dalen T. 2000; Mofid H. 2001). Einerseits wird durch die Punktion eine Tumorzellverschleppung befürchtet (van Dalen T. 2000), andererseits treten im Retroperitonealraum auch andere Tumorerkrankungen (wie z.B. Metastasen eines Hodentumors oder ein Lymphom) auf, die eine andere Therapie bedürfen. Daher ist eine Diagnosesicherung notwendig. Siewert fordert eine CT-gesteuerte Punktion aller retroperitonealen Sarkome (Siewert J.R. 1993). Mofid et al dagegen raten, andere Tumorerkrankungen mit Hilfe anamnestischer und labortechnischer Mittel sowie einer gründlichen klinischen Untersuchung auszuschließen, um das Problem der Punktion mit einer eventuellen Tumorzellverschleppung zu umgehen (Mofid H. 2001). Die histologische Aufarbeitung liefert weitere Probleme. Je größer der Tumor und je niedriger dessen

Malignitätsgrad ist, umso schwieriger ist die histologische Klassifikation. Auch ist eine präoperative Diagnosestellung bei Weichteilsarkomen meist nicht möglich, da eine Punktion aufgrund der Lage der Tumore schwierig ist.

Die besondere Komplexität von Patienten mit Weichteilsarkomen beruht unter anderem aber auch auf der großen Heterogenität dieser Tumorentität. Nicht zuletzt deshalb konnte die Prognose dieser Patienten in den vergangenen Jahren kaum verbessert werden (Weitz J 2003).

Da Sarkome generell selten sind, bedarf es eines erfahrenen Pathologen, um die richtige Diagnose stellen zu können (Coindre J. M. 1998).

Häufig erfolgt eine Zufallsdiagnose retroperitonealer Sarkome im Rahmen einer Bildgebung des Retroperitoneums aus anderer Indikation, meist haben die Tumoren zu diesem Zeitpunkt schon einen Durchmesser von über 10 cm erreicht. Unter den wichtigsten Differenzialdiagnosen finden sich Keimzelltumoren, Lymphome und metastasierte Hodentumoren. Eine Bestimmung von Laktatdehydrogenase (LDH),  $\alpha$ -Fetoprotein (AFP) und humanem Choriongonadotropin  $\beta$  ( $\beta$ -HCG) und eine Untersuchung der Hoden erscheinen daher sinnvoll. Primäre Malignome des Duodenums, des Pankreas, der Niere und Nebenniere lassen sich dagegen meist relativ gut differenzieren.

Bezüglich der Bildgebung des Retroperitoneums wird meist ein kontrastmittelverstärktes CT durchgeführt, das alle notwendigen Informationen bezüglich der weiteren Therapie liefert (Schimmack S. 2009).

### **1.2.6 Therapie**

Die klassische Therapie der Weichgewebssarkome besteht aus Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie. Das optimale Therapiekonzept richtet sich nach der Stadieneinteilung der Sarkome bei Diagnosestellung.

Die chirurgische Therapie bildet die wesentliche Säule der Behandlung der Weichteilsarkome (Alvarenga J.-C. 1991; Senn H.J. 2001; AJCC 2002; Taeger G. 2004; Ballo M.T. 2006; Chen C 2007; Gutierrez J.C. 2007; Perez E.A. 2007; J. Coindre 2008). Dabei ist die Resektion im Gesunden mit weitreichendem Sicherheitsabstand zu gewährleisten (R0- Resektion). Man spricht von einer R1-Resektion, wenn mikroskopische Residuen des Tumors bleiben, oder von einer R2 Situation bei makroskopisch sichtbarem Tumorrest.

Die Tumorsektion sollte möglichst en – bloc im Gesunden gegebenenfalls unter Mitnahme von Nachbarorganen erfolgen. Zu berücksichtigen ist dabei der Sicherheitsabstand von seitlich 4-5 cm und in die Tiefe von 2 cm (Karakousis C.P. 1995). Bei Rezidiven ist eine erneute Resektion angezeigt (Senn H.J. 2001).

Auch wenn die chirurgische Resektion die Dominante beim Erreichen der lokalen Tumorkontrolle ist, muss vor jeder chirurgischen Intervention bei Tumoren ab eines Stadiums Ib (nach AJCC) geprüft werden, ob durch Vorschaltung ergänzender

Therapien eine Verbesserung der Resektabilität erreicht werden kann (Taeger G. 2004).

Die Chemotherapie bei Weichteilsarkomen erfolgt sowohl neoadjuvant als auch adjuvant. Die wirksamsten Monosubstanzen sind Doxorubicin, Epirubicin und Ifosfamid, neuerdings auch Taxane (Senn H.J. 2001). Der histologische Subtyp kann in die Entscheidungsfindung der erfolgsversprechenden Therapie einbezogen werden, da einzelne Sarkomtypen eine überdurchschnittliche Chemosensitivität aufweisen (z. B. Synovialsarkome und rundzellige Liposarkome), andere hingegen als weitgehend chemotherapieresistent gelten (z. B. dedifferenzierte Liposarkome und alveoläres Weichteilsarkome)(Lordick 2009). Die Identifikation von KIT und PDGFRa Kinasenmutationen bei GIST-Tumoren führte zur Entwicklung gezielter Chemotherapien mit Imatinib, Sunitinib und Nilotinib, welches die Prognose dieser Erkrankung deutlich verbesserte. Weitere Erforschungen auf diesem Gebiet führen möglicherweise zu ähnlichen Erfolgen bei den Therapieoptionen der Weichteilsarkome (ESMO 2008; Lordick 2009; Schimmack S. 2009).

Bislang weisen die Kombination aus neoadjuvanter Chemotherapie und Strahlentherapie mit ca. 30- 50% PCR- und lokalen Tumorkontrollraten die besten Ergebnisse auf, auch im Hinblick auf die Reduktion von Fernmetastasen. Das krankheitsfreie Überleben und die Gesamtprognose bestätigen die Bedeutung der multimodalen neoadjuvanten hoch dosierten Radio-/Chemotherapie (Kim S. 1998; Hoos A. 2000; DeLaney T. 2003).

Zurzeit werden weitere Therapiemöglichkeiten mit immunologischen Methoden erforscht. So finden Therapieansätze mit immunmodulierenden Substanzen wie TNF-alpha, Interleukinen und Interferon große Beachtung (Linehan DC 1999). Die isolierte Extremitätenperfusion (ILP) mit TNF-alpha/Melphalan z.B. wird als neoadjuvante operative Induktionstherapie bei weit fortgeschrittenen und lokal nicht resektablen Weichteilsarkomen der Extremitäten durchgeführt (Lordick 2009).

Alvarenga et al weisen schon 1991 auf die limitierten chirurgischen Therapiemöglichkeiten bei retroperitoneal gelegenen Weichteiltumoren hin. Im Retroperitonealraum können die Tumore zunächst ungehindert wachsen. Sie zeigen aufgrund der anatomischen Beziehungen erst spät Symptome, wenn der Tumor Gefäße komprimiert oder die Nieren bzw. die Milz infiltriert (Alvarenga 1991).

Die Durchführbarkeit einer kompletten chirurgischen Entfernung gehört zu den wichtigsten prognostischen Faktoren bei Weichteiltumoren des Retroperitoneums (Brennan M.F. 1993; Mendenhall W.M. 2005; Ballo M.T. 2006; Chen C 2007; Doglietto G.B. 2007; Gutierrez J.C. 2007; van Dalen T. 2007; Lordick 2009). Einfluss auf die Resektabilität nehmen die genaue Tumorlokalisation, die Gefäßversorgung und die Abgrenzbarkeit der Tumormasse. Eine komplette retroperitoneale Resektion ist teilweise aufgrund von Infiltrationen des Sarkoms in lebenswichtige Strukturen, wie zum Beispiel große Anteile der suprarenalen Aorta und V. cava, nicht möglich (Karakousis C.P. 1995; Karakousis C.P. 1995).

Selbst bei einer weiträumigen Resektion besteht dennoch eine hohe Rezidivrate des retroperitonealen Sarkoms. Stoeckle et al zeigten in einer Studie, dass diese Rezidivrate durch weitere Therapieoptionen wie Radiotherapie verringert werden kann (Stoeckle E. 2001).

Taeger et al empfehlen für die besonders schwer angehbaren primären Weichteilsarkome von Körperstamm und Retroperitoneum als weitere multimodale Therapieoption die regionale Hyperthermie. Durch Überwärmung der Tumorregion mittels elektromagnetischer Felder auf 40- 44 ° C soll die Effektivität von neoadjuvant verabreichten Chemotherapeutika gesteigert sowie eine direkte, hitzevermittelte Zytotoxizität der Tumorregion erzielt werden (Taeger G. 2004). Wie die chirurgischen Maßnahmen ist auch die Strahlentherapie aufgrund der Nähe vitaler Strukturen im Retroperitonealraum limitiert (Zornig C. 1992). Dennoch sollte sie individuell in Erwägung gezogen werden. In einer Analyse des Florida Cancer Data Systems zeigte sich, dass retroperitoneale Sarkome bei Diagnosestellung größer sind und eine höhere Grading- Einteilung haben, als Sarkome in anderen anatomischen Regionen (Gutierrez J.C. 2007). Diese beiden Charakteristiken und die hohe Infiltrationsrate von vital wichtigen Strukturen bei retroperitonealen Sarkomen machen eine adäquate Diagnosestellung und Behandlung sehr schwierig (Lewis J.J. 1998; Linehan D.C. 2000; Windham T.C. 2005). Daher sollte die Behandlung retroperitonealer Sarkome am besten in speziellen Zentren, die sich mit aktuellem Wissenstand und einer hohen operativen Erfahrung auf diesem Gebiet auszeichnen, durchgeführt werden.

Das Tumormanagement erfordert ebenfalls Spezialisten der unterschiedlichen Abteilungen. Sämtliche Autoren sind sich einig, dass der wichtigste prognostische Faktor für die Überlebenszeit die Qualität der chirurgischen Therapie der Primärmanifestation ist (Alvarenga 1991; Siewert J.R. 1993; Karakousis C.P. 1995; van Dalen T. 2000; Mofid H. 2001; van Dalen T. 2001; Taeger G. 2004; Erzen D. 2005; Doglietto G.B. 2007; Gutierrez J.C. 2007; Perez E.A. 2007; Thomas J.M. 2007; van Dalen T. 2007; ESMO 2008; Lordick 2009; Schimmack S. 2009). Auch hier benötigt der Operateur eine gewisse Erfahrung, um optimal Arbeiten zu können. Der Einsatz einer Chemotherapie ist bei retroperitonealen Sarkomen umstritten. Nur wenige Autoren berichten von Erfolgen bezüglich der Senkung von Lokalrezidiven und Verbesserung der Überlebenszeit (Chang A.E. 1988; Brennan M.F. 1991; Youssef E. 2002). Die meisten Studien weisen eher enttäuschende Ergebnisse auf (Marcus SG 1993; Jenkins MP 1996; Lewis J 1999; Peiper M 1999; Mofid H 2001; van Dalen T 2001; Youssef E 2002). Mofid et al empfehlen den Einsatz von Chemotherapie nur im Rahmen einer Studie und ausgewählten Fällen.

Somit erfordert die Diagnosestellung sowie die Therapieplanung maligner retroperitonealer Weichgewebstumoren eine enge Zusammenarbeit der zuständigen Fachärzte für Chirurgie, Pathologie, Radiologie, Strahlentherapie und Onkologie (Alvarenga J.-C. 1991; G Taeger 2004).

## 1.2.7 Prognose

Weichgewebstumore haben keine gute Prognose. Es handelt sich um einen aggressiven Tumor, der trotz radikaler Operation eine hohe Rezidivrate aufweist. Je niedriger der Differenzierungsgrad des Sarkoms ist, desto schneller ist dessen Wachstum (Taeger G. 2004). Lymphknotenmetastasen sind mit etwa 3 % bei Sarkomen generell selten. Hämatogene Fernmetastasen werden in der Lunge über 50% der Fälle beobachtet (Taeger G. 2004). Dies gilt besonders für Sarkometastasen der Extremitäten. Resezierte isolierte Lungenmetastasen haben eine 3-Jahres Überlebensrate von 20 -30% (Hoos A. 2000). Die Lokalrezidivrate variiert abhängig von der anatomischen Lokalisation. Für die häufigeren Sarkome der Extremitäten liegt diese bei etwa 30 % mit einem medianen rezidivfreien Intervall von 18 Monaten. Bei visceralen Sarkomen beträgt die Rezidivrate 40- 50% (Hoos A. 2000).

Besonders retroperitoneal gelegene Weichgewebstumore führen eine geringe Überlebenszeit mit sich (Erzen D. 2005; Chiappa A. 2006). Sie werden aufgrund ihrer anatomischen Verhältnisse erst spät diagnostiziert und haben trotz radikaler Resektion eine schlechte Prognose. Außerdem zeichnen sich retroperitoneale Sarkome, wie oben ausgeführt, durch ein invasives Wachstum aus, das grundsätzlich eine radikale chirurgische Therapie erschwert (Erzen D. 2005). Die Rezidivrate liegt bei 40-50%. Die Rezidive äußern sich erst spät und mit unspezifischen Beschwerden (Hoos A. 2000; Erzen D. 2005). Retroperitoneale Sarkome metastasieren in die Leber und Lunge (Lewis JJ 1998; Hoos A 2000; van Dalen T 2001). Bei etwa 10 – 20 % der Patienten liegen bei Diagnosestellung Fernmetastasen vor. Weitere 25 % entwickeln nach der chirurgischen Therapie Fernmetastasen (Lewis J.J. 1998). Tabelle 5 stellt das 5-Jahresüberleben der Weichteilsarkome abhängig des histologischen Typs dar.

**Tabelle 5: Prognose der Weichteilsarkome (5-JÜR) (Senn H.J. 2001)**

<b>Histologischer Typ</b>	<b>5 Jahres Überleben (Mittelwert)</b>
Liposarkom	60%
Fibrosarkom	50%
Malignes fibröses Histiocytom (nach alter Klassifikation)	45%
Malignes Schwannom (Neurosarkom)	45%
Synovialsarkom	45%
Rhabdomyosarkom	30%
Unklassifizierbare Sarkome	30%

## 1.2.8 Prognosefaktoren

Verschiedene Prognosefaktoren spielen für den Verlauf der Erkrankung der Weichteilsarkome und deren Therapie eine Rolle. Darunter zählen das Grading, der

histologische Typ des Sarkoms, das Alter des Patienten, die Tiefe und Größe des Tumors sowohl die Umstände der Erkrankung (Rosai J. 1989; Pisters P. 1996; Coindre J. M. 1998).

Drei dieser Faktoren – die Tumorgöße, die Tiefe und das histologische Grading fließen in die Klassifikation der American Joint Committee on Cancer ein (AJCC 2002).

Das Grading kann Hinweise auf die Überlebenszeit und die Wahrscheinlichkeit einer frühen Metastasierung geben. In einer französischen Studie zeigt Coindre, dass die 5 Jahre Metastasefreie- Zeit bei Sarkomen Grad1 bei 90%, 70% bei Sarkomen mit dem Grade 2 und 30% bei Sarkomen mit dem Grad 3 liegt. Das Grading gibt jedoch keinen Aufschluss über mögliche Rezidiverkrankungen (Coindre J. M. 1998).

Die Kategorien „low grade“ (G1 oder G2) und „high grade“ (G3 oder G4) scheinen für die therapeutische Planung ausreichend zu sein (Siewert J.R. 1993; Hoos A. 2000; van Dalen T. 2001; Erzen D. 2005). A. Hoos et al zeigen, dass Low-grade-Tumore ein geringeres Risiko (15%) für spätere Metastasierung besitzen. High- grade Tumore sind dagegen mit einem Metastasierungsrisiko von über 50% assoziiert (Hoos A. 2000).

Mofid et al untersuchten in einer Studie mit 88 Patienten die Prognosefaktoren für retroperitoneale Sarkome (Mofid H. 2001). Dabei ergaben sich als statistisch signifikante Prognosefaktoren in einer multivariaten Analyse nach dem Coxschen Regressionsmodell das Grading, die Resektabilität und das Vorhandensein synchroner Metastasen. Das Alter und der histologische Typ waren nicht als signifikant entscheidend für die Prognose nachgewiesen.

Für retroperitoneale Sarkome ist die Lokalisation selbst bereits ein prognostischer Faktor (Jenkins M.P. 1996; Bautista N 2000; Weitz J 2003; Neuhaus S. J. 2005; Ballo M.T. 2006; Chen C 2007; Gutierrez J.C. 2007). In einer Studie des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, untersuchten Linehan et al unter anderen den Einfluss der anatomischen Lage von Liposarkomen auf das Überleben der Patienten. Dabei zeigte sich, dass die anatomische Lage bei histologisch gleicher Klassifikation und kompletter Resektion des Primärtumors als Prognosefaktor signifikant war. Retroperitoneale Sarkome hatten eine deutlich schlechtere Überlebenszeit als Sarkome der Extremitäten (Linehan D.C. 2000). Dies konnten auch andere Studien nachweisen (Lawrence W. 1987; Pitcher M.E. 1994; Lewis J.J. 1998; Stoeckle E. 2001; Tumorregister 2007).

In der Abbildung 1 zeigte sich das relative Überleben Sarkompatienten abhängig nach der Lokalisation aus Daten des Tumorregisters München stand 2007.

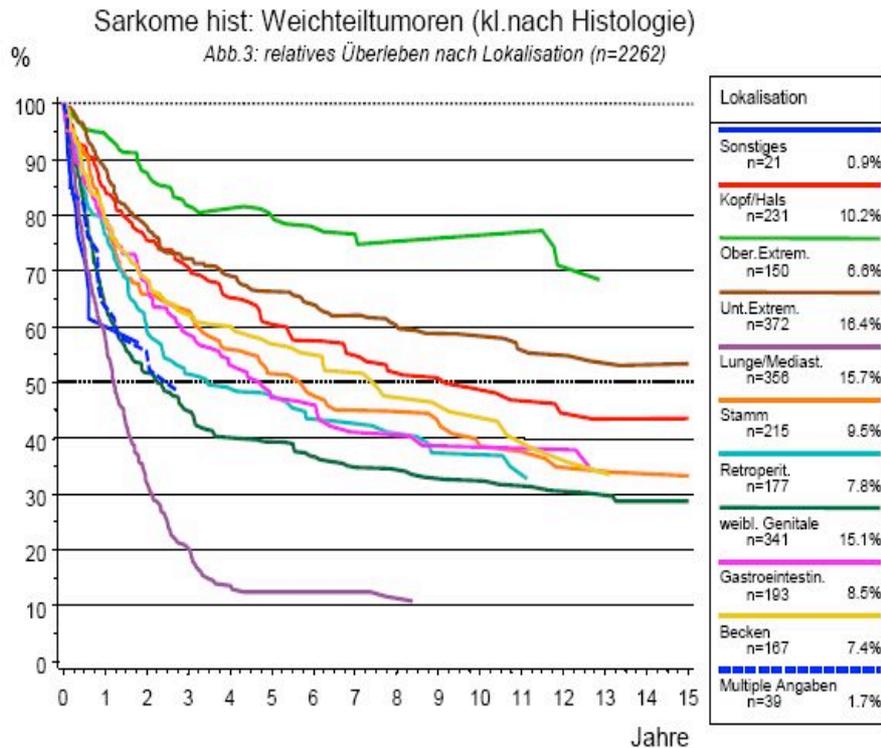


Abb.2/3: Diagnosejahrgang 1978-2005, Epidemiologisches Einzugsgebiet, ohne synchrone Tumoren

Tumorregister München

<http://tumorregister-muenchen.de>  
 Erstellungsdatum: 14.09.2006

spec\_STHISG.pdf  
 Life-Status vom: 01.08.2005

**Abbildung 1: relatives Überleben nach Lokalisation aus dem Tumorregister München (Tumorregister 2007)**

**1.3 Fragestellung und Zielsetzung**

Weichteilsarkome sind mit 1% aller Neoplasien bei Erwachsenen eine sehr seltene, aber prognostisch ungünstige Erkrankung. Gerade die Seltenheit birgt die Gefahr, trotz eines hohen operativ-technischen Niveaus, unzureichendes Wissen und Erfahrung in der Therapie der Sarkome aufzuweisen. Daher ist es wichtig, die unterschiedlichen Therapieoptionen anhand neuerer Daten regelmäßig zu überprüfen.

2004 starben 37 Menschen an einem Weichteiltumor in Hamburg, 13 Patienten litten an einem retroperitonealen Sarkom (Krebsregister 2004). Vor allem eine frühzeitige optimale Versorgung ist für das Überleben des Patienten von großer Bedeutung. Da sich die gängigen Studien meist nur auf eine geringe Patientenzahl beziehen, besteht die Pflicht einer regelmäßigen Prüfung der empfohlenen Therapieoptionen.

Das Augenmerk sollte sich vor allem auf Prognosefaktoren richten, um somit die Überlebenszeit retroperitonealer Sarkompatienten in Zukunft zu verbessern. Dies ist nur in einem operativen Zentrum möglich, welches die fachlichen und diagnostischen Voraussetzungen für eine optimale Behandlung liefert.

Das seltene Vorkommen und die große Vielfalt der Weichteilsarkome verlangt, dass die Therapie solcher Tumoren in speziellen Behandlungszentren durchgeführt wird (Alvarenga J.-C. 1991; G Taeger 2004; Chen C 2007; Gutierrez J.C. 2007; Lordick 2009). So weist eine Studie der Universität von Miami, USA, die prognostische Signifikanz eines chirurgischen Behandlungszentrums bei der Therapie von Weichgewebstumoren nach (Gutierrez 2007). Anhand klinischer Daten des Florida Cancer Data Systems stellte Gutierrez et al in einer multivariaten Analyse fest, dass spezielle Behandlungszentren ein unabhängiger Faktor sowohl für ein besseres Kurzzeit- als auch Langzeitüberleben darstellen.

Retroperitoneale Sarkome sollten laut dieser Studie ausschließlich in chirurgischen Zentren behandelt werden. Die mittlere Überlebenszeit dieser Patienten war nach Behandlung in speziellen Zentren besser als in einer kleineren Klinik (39 vs. 31 Monate,  $P = 0.011$ ) (Gutierrez 2007).

Die Universitätsklinik Hamburg Eppendorf (UKE) zählt zu solch einem operativen Zentrum. Im Jahr leistet die chirurgische Abteilung etwa 4170 Operationen (Stand 2007). In der Versorgung der Patienten wird auf eine interdisziplinäre Zusammenarbeit aller medizinischen Disziplinen vor allem bei außergewöhnlichen Krankheitsbildern geachtet. Des Weiteren bietet das UKE eine spezielle Sarkomsprechstunde an, in welcher sich gezielt um die Bedürfnisse der Patienten mit diesem Krankheitsbild gekümmert werden kann.

In unserer Studie konnten wir Patienten untersuchen, die an der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf in den letzten 23 Jahren aufgrund eines retroperitoneal gelegenen malignen Weichteiltumors behandelt wurden. Prospektive und retrospektive Daten ermöglichten uns die Analyse bestimmter Prognosefaktoren und die Ermittlung von der Überlebenszeit unserer Patienten.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

695 Patienten wurden von 1984 bis 2007 an der Klinik für Allgemein- Viszeral- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf aufgrund eines Weichteilsarkoms behandelt. Es erfolgten an 52 Patienten Operationen bei einem retroperitonealen Sarkom.

#### **2.1.1 Einschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die in unserer Abteilung zur Tumorresektion eines retroperitonealen Sarkoms aufgenommen wurden. Die histopathologische Einteilung erfolgte nach dem WHO Klassifikationssystem für Weichgewebstumore (Hajdu SI 1988; Jenkins MP 1996). Der Tumorgrad wurde als high oder low Grade eingestuft. Das Tumorstaging erfolgt nach dem TNM-System des American Joint Committee on Cancer für Weichgewebstumoren und nach der UICC (Green F 2002; Clark MA 2005).

#### **2.1.2 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Patienten mit gastrointestinalen oder germinativen Sarkomen.

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Erhebung der Zielparameter**

Es erfolgte eine prospektive Erhebung der Patientendaten in einer Tumordatenbank. Alter, Geschlecht, die klinischen Charakteristika des Primärtumors (Histologie mit Eingangshistologie, Tumorgröße, Tumortiefe, Tumorrand, Lokalisation, Grading, Staging nach der UICC), Symptome, der Residualtumorstatus (R- Klassifikation), Art der Operation, die Chemotherapie und Strahlentherapie wurden erfasst. Die Tumorgröße stufen wir in drei Gruppen von Größen zwischen < 10 cm, 11-20 cm und > 20 cm ein.

Bei Lokalrezidiven und Fernmetastasen registrierten wir den Zeitpunkt des Auftretens, die jeweilige Therapie (Operation, Bestrahlung und Chemotherapie) und das histologische Grading. Unter chirurgischer Therapie von Lokalrezidiven beziehungsweise von Fernmetastasen wurde ebenfalls die Radikalität erfasst.

## **2.2.2 Follow- up**

Die prospektive Erhebung erfolgte bei Aufnahme sowie in 3-monatigen Abständen nach der operativen Therapie innerhalb der ersten 3 Jahre. Die Nachbehandlung beinhaltete eine aktuelle Anamnese sowie eine körperliche Untersuchung und Abdomensonographie.

Patienten mit high grade Tumoren erhielten in den ersten 2-3 Jahren ein Thoraxröntgen in 4-monatigen Abständen. In den restlichen 5 Jahren nach Tumorresektion erfolgte ein Röntgen zweimal pro Jahr (ESMO 2005).

Bei allen Patienten, deren Operation länger als 3 Jahre zurück lag, wurde ein retrospektives Follow-up mit Aktualisierung der Patientendaten durchgeführt. Dieses ermittelten wir durch einen standardisierten Fragebogen, in denen Rezidive, Metastasen, postoperative Chemotherapie, postoperative Strahlentherapie, Todesart und Todesursachen erfasst wurden. Die mediane Follow-up Zeit umfasste 56 Monate.

## **2.3 Begriffsdefinitionen**

Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: die primäre retroperitoneale soft tissue sarcoma (RSTS) Gruppe und die sekundäre retroperitoneale soft tissue sarcoma Gruppe.

### **2.3.1 Primäre/ sekundäre Sarkome**

Zur primären RSTS Gruppe gehörten Patienten, die sich aufgrund ihres primären Sarkoms am UKE vorstellten. Die sekundäre RSTS beinhaltet eine Patientengruppe, die bereits operativ in einer anderen Klinik behandelt worden waren. Die Patienten stellten sich aufgrund eines Rezidivs oder Metastasen vor.

Primäre Sarkome definierten sich als Weichgewebstumore, die vor der chirurgischen Therapie noch nicht behandelt und als solche biopsiert waren.

Rezidivierende Sarkome galten als Tumore des gleichen histologischen Typs (aber nicht unbedingt des gleichen Grades) des primären Sarkoms sowie der gleichen oder nahe der gleichen Lokalisation.

### **2.3.2 Komplette/ inkomplette Resektion**

R0- Resektion ist definiert als komplette Resektion, die sowohl einen makroskopisch wie auch einen mikroskopisch freien Resektionsrand aufweist.

R1- Resektion ist definiert als inkomplette Resektion, die zwar makroskopisch tumorfrei erscheint, dessen Resektionsrand jedoch nicht mikroskopisch frei ist.

R2- Resektion ist definiert als inkomplette Resektion, die sowohl makroskopisch wie auch mikroskopisch Resttumorgewebe aufweist.

### **2.3.3 Art der Operation**

Bei den Patienten wurde eine viscerale oder multiviscerale Operation durchgeführt. Unter einer visceralen Operation versteht man eine Resektion des malignen Tumors und einem visceralen Organ. Bei der multivisceralen Operation handelt es sich um eine Resektion des malignen Tumors und zweier oder mehrerer visceraler Organe.

### **2.3.4 Morbidität und Mortalität**

Die perioperative Erkrankungsrate (Morbidität) definierten wir als postoperative Komplikation innerhalb von 30 Tagen oder als eine weitere Operationsindikation innerhalb von 6 Monaten aufgrund der chirurgischen Therapie.

Die perioperative Sterblichkeit (Mortalität) galt bei einem Tod nach bis zu 30 Tagen postoperativ.

### **2.3.5 Malignes fibröses Histiozytom**

Das maligne fibröse Histiozytom (MFH) wird als eine eigenständige Entität nicht mehr angesehen (Fletscher CDM 2001; Katenkamp 2009). Daher erfolgt heutzutage eine Reklassifizierung. Die verbleibenden Geschwülste gelten als undifferenzierte pleomorphe Sarkome, die sich nicht weiter subtypisieren lassen. Bei Abschluss unserer Studie war dieser Wissensstand noch nicht erhoben, so dass wir keine Reklassifizierung der MFH durchführten und sich diese Bezeichnung noch auf die alte Klassifizierung bezieht.

## **2.4 Datenverarbeitung und Statistik**

Die Patienten wurden nach oben genannten Kriterien in eine Gruppe von primären und eine Gruppe von sekundär behandelten retroperitonealen Sarkomen aufgeteilt.

### **2.4.1 Subgruppenanalyse**

Wir ermittelten die Häufigkeit und Verteilung von Alter, Geschlecht, histologischem Typ, Symptomen, Tumorgröße, Lokalisation, histopathologischer Gradingeinteilung, Tumorstadium nach UICC und das zeitliche Auftreten von Metastasen oder Lokalrezidiven. Ebenso wie das Resektionsausmaß, die Radikalität und adjuvante Therapie.

Die Tumorgröße ermittelten wir nach der Operation. Wir teilten die Lokalisation des retroperitonealen Sarkoms in oberes, mittleres und unteres Abdomen ein (Stoeckle E. 2001).

Die Prognosefaktoren ermittelten wir für das Gesamtkollektiv sowie beide Patientensubgruppen.

Die Überlebensraten wurden nach Kaplan / Meier berechnet (EL Kaplan 1958). Hierbei untersuchten wir das Überleben nach 1 Jahr und 5 Jahren nach Operation und ermittelten die mittlere Überlebenszeit der beiden Patientengruppen. Das Überleben der jeweiligen Gruppe stellten wir nach Alter, Geschlecht, Histologie, Tumorgröße und Lokalisation, der histologischen Gradeinteilung, Tumorstadium nach UICC, dem Resektionsausmaß und der Radikalität der Operation und der adjuvanten Therapie gegenüber.

### **2.4.2 Statistik**

Die Überlebenszeit wurde mit Hilfe von Kaplan-Meier- Überlebenskurven ermittelt. Die univariate Analyse der Prognosefaktoren erfolgte mittels Log- Rank Test mit Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p$ ).  $P < 0,5$  ist als signifikant definiert. Die multivariate Analyse erfolgte durch die Cox- Regression anhand des Cox Modells. In der Analyse wurde die Berechnung des 95% Konfidenzintervalls berücksichtigt.

Für die statistische Auswertung der Daten wurde das Programm Statistical Package for Social Sciences (SPSS Version 12.0, Chicago, IL, USA) für Windows verwendet. Schemazeichnungen und Tabellen erstellten wir mit MS-Excel Programm XP

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Kollektiv

Aus einem Gesamtkollektiv von 695 Patienten litten 68 an einem retroperitonealem Sarkom. 54 von den 68 Patienten nahmen wir in die Studie auf. Es gehörten davon 42 Patienten zur primären RSTS-Gruppe, 12 zur sekundären. Nicht mit aufgenommen hatten wir 3 Patienten, die vor der Operation starben. Bei 11 Patienten handelte es sich um ein gastrointestinales oder germinatives Sarkom, die wir nicht in unsere Studie mit aufnahmen.

Für 49 der Patienten konnten komplette Follow up Daten erhoben werden. Bei 5 Patienten (9,2%) konnte kein Kontakt mehr hergestellt werden (Lost of Follow up). Die Prognosefaktoren wurden für das Kollektiv mit vollständigem Follow up erhoben.

### 3.2. Geschlecht

Es ergab sich eine geschlechtsspezifische Verteilung von 29 Frauen (54%) und 25 Männern (46 %). Die Abbildung 2 stellt die Geschlechtsverteilung unseres Patientenkollektivs dar.

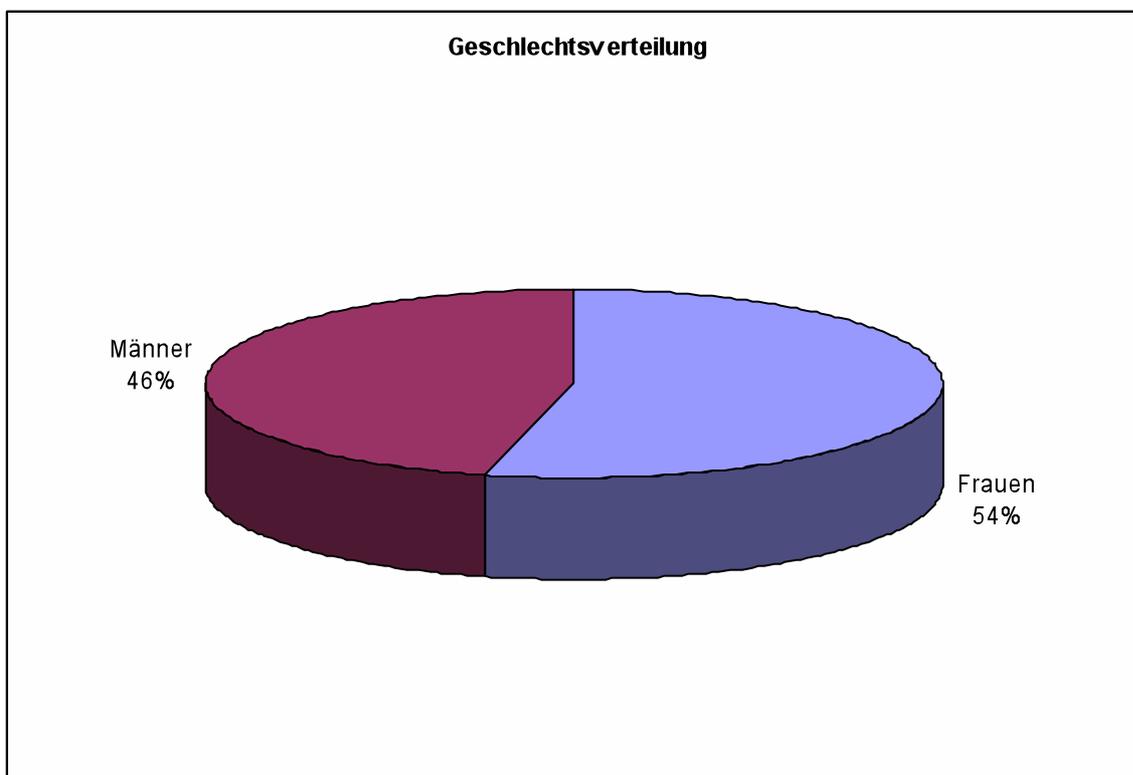


Abbildung 2: Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs

### 3.3. Alter

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag das Patientenalter zwischen 30 und 80 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 58 Jahren, wobei sich ein deutlicher Erkrankungsgipfel im 6. Lebensjahrzehnt hervorhob.

Eine schematische Darstellung der Altersverteilung unseres Kollektivs zeigt die Abbildung 3.

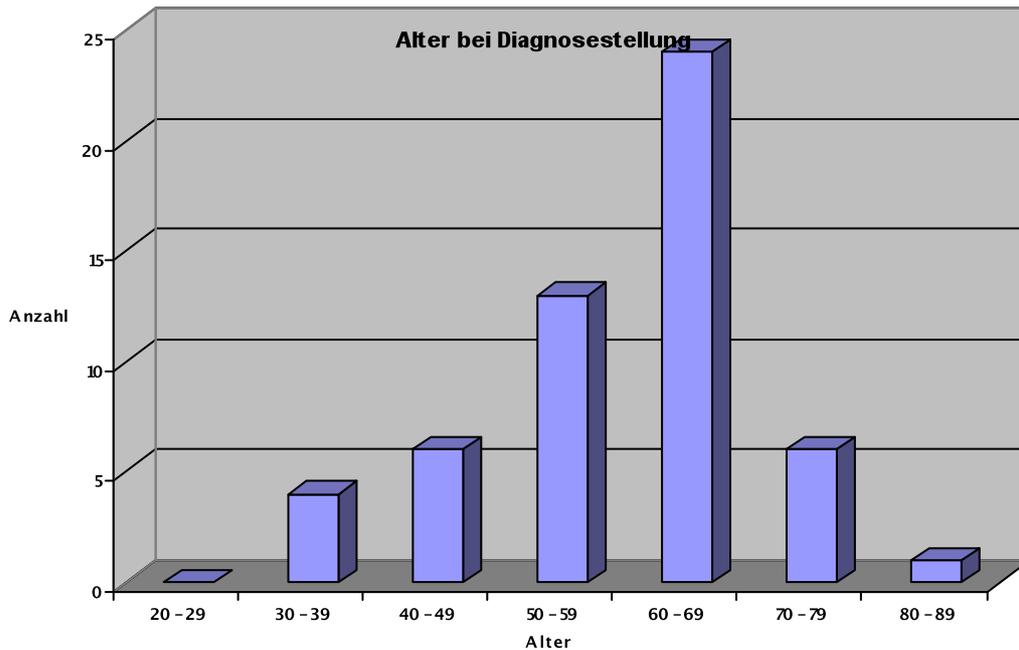


Abbildung 3: Altersverteilung

### 3.4 Klinische Eigenschaften der RSTS

#### 3.4.1 Tumorlokalisation

Bei der primären RSTS fanden sich in sieben Fällen die retroperitonealen Sarkome im oberen Abdomen (17%). 27 Weichgewebstumore wuchsen im mittleren Abdomen (64%), wobei die Tumormasse auch den oberen und unteren Teil mit eingrenzte, und zwölf Sarkome entwickelten sich im unteren Abdominalbereich (19%). Bei der sekundären RSTS war die Lage des Sarkoms in acht Fällen im mittleren Abdomen (67%) und in vier Fällen lag das Sarkom im unteren Abdominalbereich (33%).

### 3.4.2 Tumorhistologie

Der häufigste histologische Tumortyp in der primären RSTS- Gruppe war das Liposarkom (22 Patienten, 52%), gefolgt vom Leiomyosarkom (sechs Patienten, 14%) und dem MFH (sechs Patienten, 14%). In vier Fällen handelte es sich um ein malignes Schwannom (1%). Bei vier Patienten ließ sich keine eindeutige histologische Klassifizierung festlegen (1%).

In der sekundären RSTS traten ebenfalls das Liposarkom mit sechs Fällen (50%) und das Leiomyosarkom mit drei Fällen (25%) am häufigsten auf. Das MFH wurde in zwei (17%) und das maligne Schwannom bei einem (8%) Fall festgelegt. Abbildung 4 zeigt ein Tortenschema zur Darstellung der unterschiedlichen Sarkomentitäten nach ihrer Häufigkeit im Kollektiv.

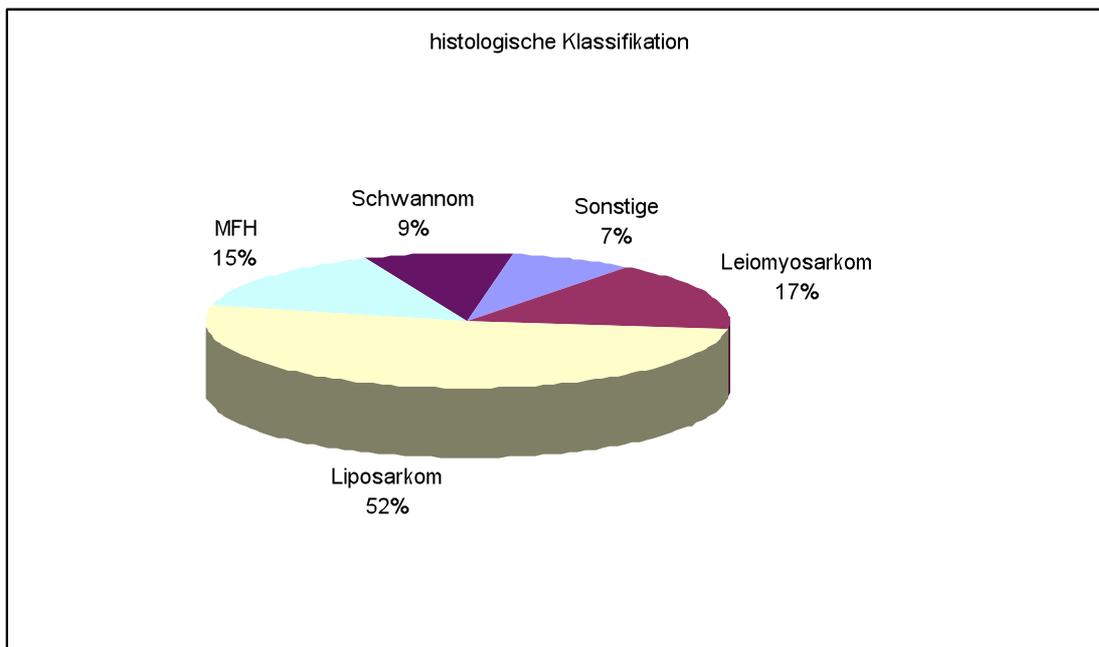


Abbildung 4: Sarkomentitäten

### 3.4.3 Tumorgröße

Die Tumorgröße nach Resektion lag zwischen 5 cm und 28 cm. Bei 18 Patienten betrug die Tumorgröße im Durchmesser unter 10 cm, bei 24 lag der Durchmesser zwischen 11 und 20 cm. Die restlichen 12 Patienten hatten einen Tumordurchmesser von über 20 cm.

### 3.4.4 Malignitätsgrad

Die histopathologische Gradingeinteilung zeigte 33 low-grade Sarkome und 20 high-grade Sarkome. In 10 Fällen handelte es sich um einen niedrigen Malignitätsgrad G1 (19%). 25 Tumore hatten den Malignitätsgrad G2 (47%) und 18 Tumore den Grad G3 (34%). Eine primäre Metastasierung bei Diagnosestellung lag bei keinem Patienten vor. In der Tabelle 6 sind die histopathologischen Gradingeinteilungen unserer Studie tabellarisch gegenübergestellt.

**Tabelle 6: Grading/ histologischer Typ**

	<b>G 1</b>	<b>G 2</b>	<b>G 3</b>
Liposarkom	8	9	6
MFH	0	3	3
Leiomyosarkom	2	6	2
Schwannom	0	5	2
Sonstige	0	2	5
Insgesamt	10	25	18

28 Sarkompatienten wiesen eine Stadiengruppierung nach der UICC-Score in die Stadien I (4) und II (24) auf, 25 Patienten erreichten bereits die Stadien III (13) bzw. IV (12).

### 3.4.5 Symptome

Symptome bei Diagnosestellung hatten 30 Patienten mit einem Primärsarkom und 9 Patienten mit einem Rezidiv. Das häufigste Beschwerdebild waren abdominelle Schmerzen oder Rückenschmerzen (n= 35), ein palpabler Tumor im Bauchraum (n = 21), Gewichtsverlust (n= 19), Verdauungsstörungen (n=27) und Fieber (n=12). Seltener traten Cholestasen (n= 2) oder Harnretensionsprobleme (n=5) auf.

## 3.5 Therapie

### 3. 5.1 Ausmaß der Tumorresektion

Die operative Therapie bestand in einer möglichst kompletten Resektion des Sarkoms. Bei allen Patienten erfolgte eine Tumorresektion.

Im Gesamtkollektiv erfolgten bei 12 Patienten eine viszerale Operation (22%), bei 42 Patienten eine multiviszerales Operation (78%). Aufgeteilt in die beiden Gruppen bestand bei der primären RSTS die Operationstechnik bei 8 der 42 Patienten aus

einer viszeralen Resektion (19%). Bei 34 Patienten musste eine multiviszzerale Operation angewendet werden (81%).

Bei der sekundären RSTS führten wir eine viszerale Operation bei 4 Patienten durch (33%). Bei 8 Patienten war eine multiviszzerale Operation notwendig (67%).

### 3.5.2 Morbidität

Perioperative Komplikationen entwickelten 4 Patienten unabhängig der primären oder sekundären RSTS-Gruppe (siehe Tabelle 3.8.1). Es traten dabei Pankreasinsuffizienz, eine Wundinfektion, eine ESBL- Sepsis und einen Pleuraerguss. Die Patienten erholten sich davon vollständig.

### 3.5.3 Radikalität

In der operativen Therapie versuchten wir möglichst radikal vorzugehen. Im Gesamtkollektiv erreichten wir eine R0 Resektion bei 26 Patienten (48%), eine R1 Resektion bei 17 (32%) und eine R2 Resektion bei 11 Patienten (20%).

In der primären RSTS Gruppe erzielten wir bei 20 Patienten eine R0 Resektion (48%). Eine R1- Resektion erfolgte bei 14 Patienten (33%). Nur noch eine palliative Tumorverkleinerung war bei 8 Patienten indiziert (19%; R2). Ursächlich hierfür waren Infiltrationen lebenswichtiger Organe wie der Aorta bzw. V. cava. Eine schematische Darstellung dieser Ergebnisse zeigt Abbildung 5.

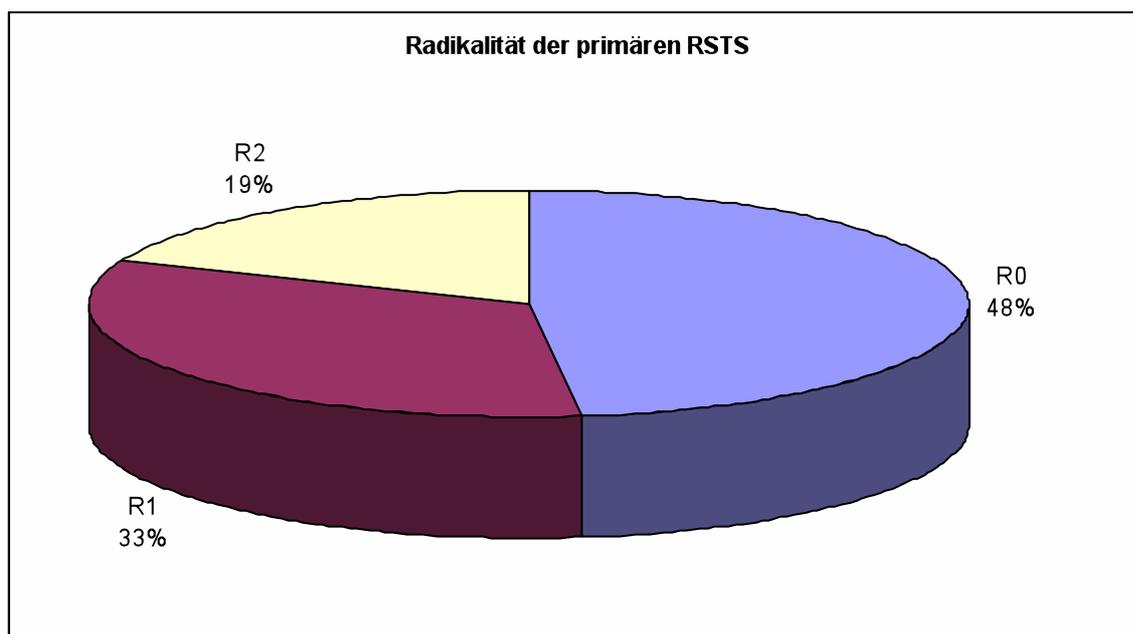
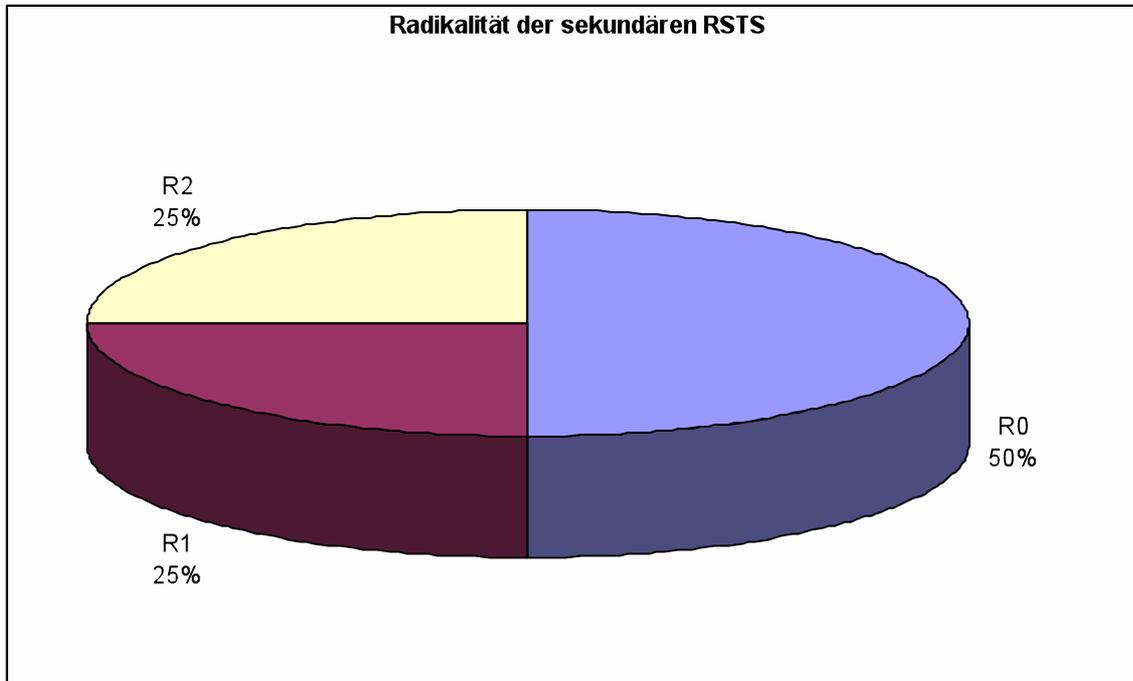


Abbildung 5: Radikalität der Resektion bei den primären RSTS

In der sekundären RSTS Gruppe erfolgte eine komplette Tumorresektion bei 6 Patienten (50%). Bei 3 Patienten konnte nur ein R1- Zustand erreicht werden (25%). Eine palliative Resektion (R2) erfolgte bei 3 Patienten (25%). Abbildung 6 stellt die Radikalität der Resektion bei den sekundären RSTS schematisch dar.



**Abbildung 6: Radikalität der Resektion bei den sekundären RSTS**

### 3.5.4 Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Therapie erhielten insgesamt 26 Patienten (48%). 12 Patienten durchliefen eine Chemotherapie, 7 Patienten eine alleinige Radiotherapie. Eine Kombination aus Chemotherapie und Radiotherapie erhielten 7 Patienten. Die Nachfolgende Graphik (Abbildung 7) stellt die adjuvante Therapie nach Stadieneinteilung gegenüber. Vor allem in den Stadien II und III wurde eine Kombination aus Chemotherapie und Radiotherapie gewählt.

### adjuvante Therapie nach Stadieneinteilung

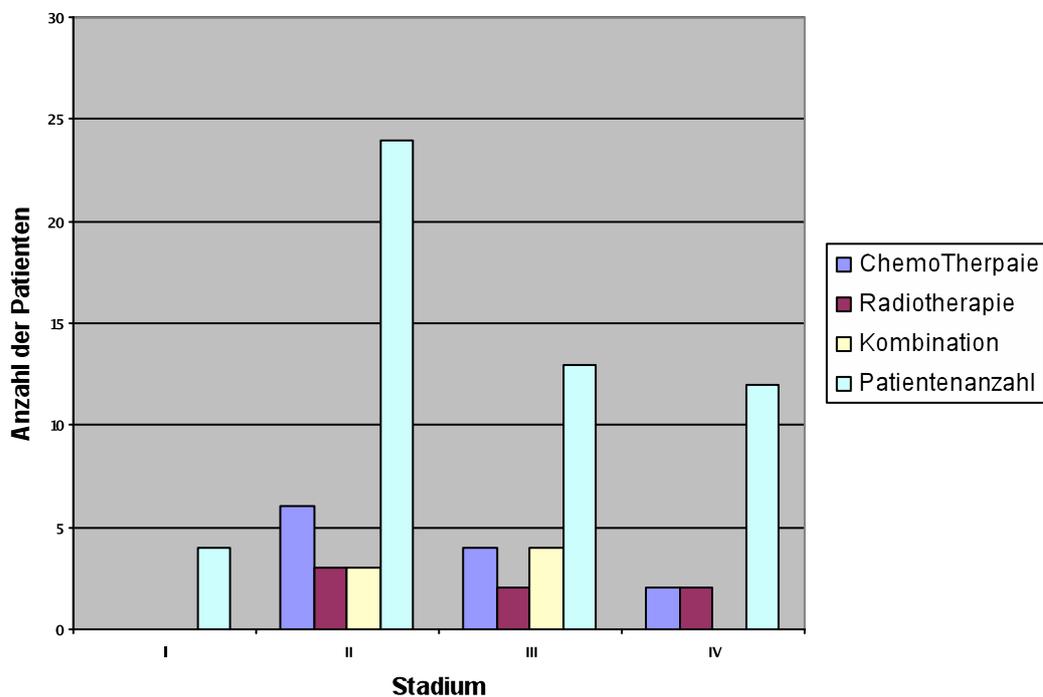


Abbildung 7: Adjuvante Therapie nach Stadieneinteilung

### 3.6 Rezidive und Metastasen

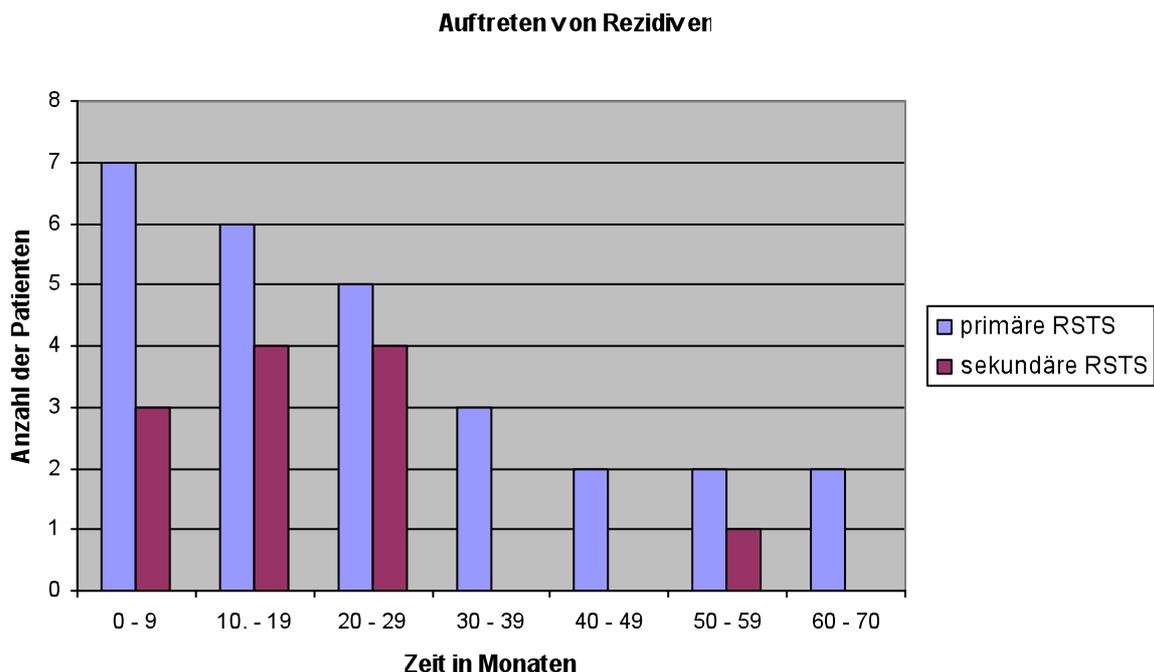
Aus dem Patientenkollektiv trat insgesamt bei 37 Patienten mindestens ein Rezidiv auf. Daraus ergibt sich eine Rezidivrate von 69 %. Metastasen traten im Gesamtkollektiv bei 31 (53%) Patienten auf.

In der primären RSTS Gruppe entwickelten sich im weiteren Krankheitsverlauf sowohl Rezidive wie auch Metastasen. Bei 28 der 42 Patienten entwickelte sich ein lokales Rezidiv (67 %). Der zeitliche Verlauf liegt zwischen 3 – 96 Monate nach der primären Operation. Es ergibt sich ein Mittelwert von 28 Monaten. 23 dieser Patienten wurden erneut in unserer Abteilung operativ behandelt. Metastasen bildeten sich postoperativ nach 5 – 37 Monaten (Mittelwert 17 Monate). Davon waren 25 Patienten betroffen (60 %). Bei 13 Patienten war eine operative Entfernung der Metastase möglich.

Die Gruppe der sekundären RSTS stellten sich aufgrund Rezidive und Metastasen in unserer Klinik vor. Es litten 3 Patienten an einem lokalen Rezidiv und 4 Patienten litten an Metastasen (2 Patienten an Lebermetastasen, 1 Patient an Leber-

pankreasmetastasen, 1 Patient an Lungenmetastasen). 2 Patienten stellten sich mit lokalem Rezidiv und Metastasen (Leber und Abdomenwand) vor und 3 Patienten hatten sowohl ein Lokalrezidiv wie auch eine peritoneale Karzinomatose.

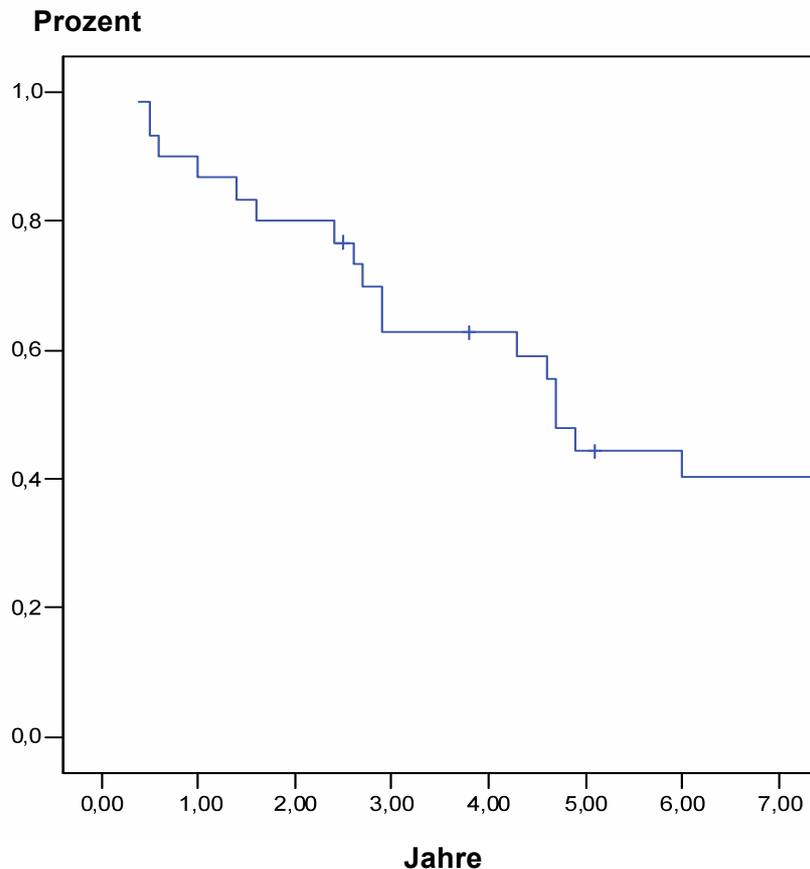
Bei der sekundären RSTS Gruppe bildeten sich zwischen 4 – 56 Monaten nach primärer chirurgischer Therapie Rezidive bzw. Metastasen (Mittelwert 22 Monate). Die Abbildung 8 stellt das zeitliche Auftreten von Rezidiven abhängig von der RSTS - Gruppe dar.



**Abbildung 8: zeitliches Auftreten von Rezidiven**

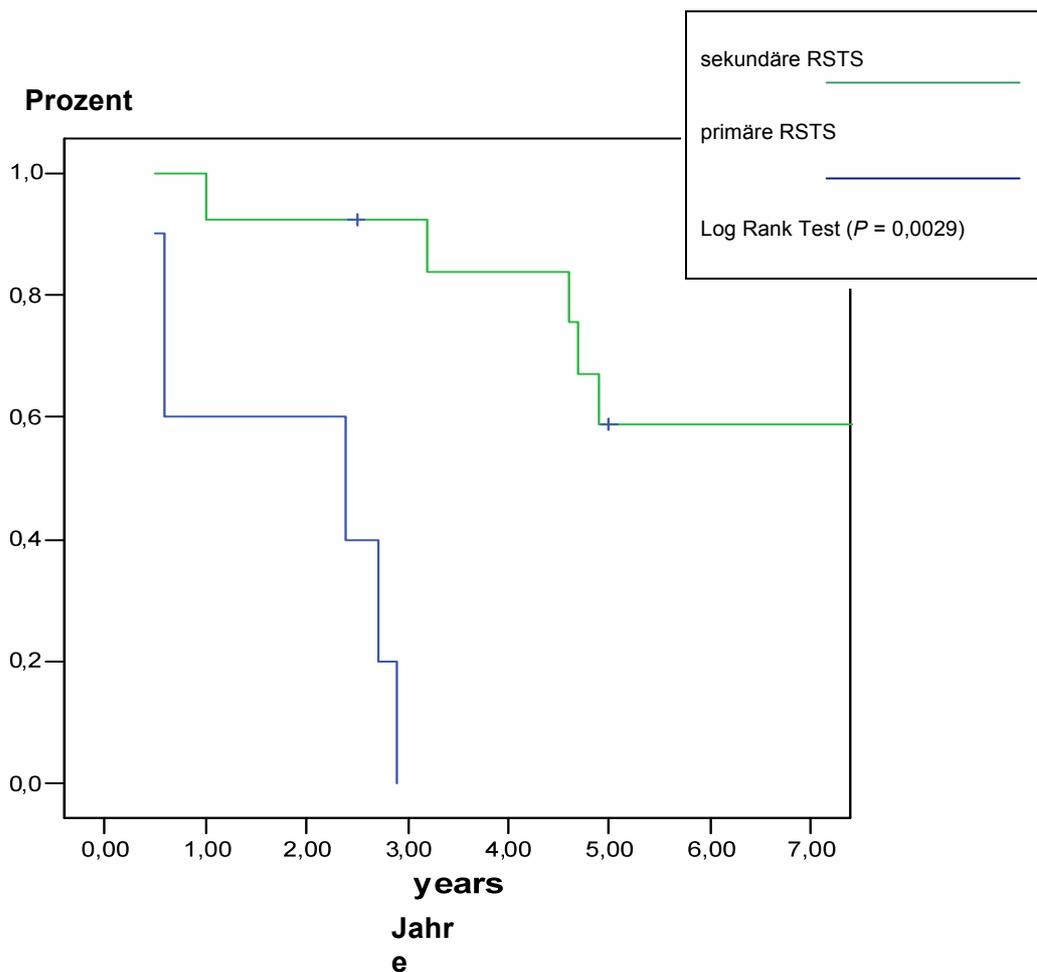
### 3.7 Überlebenszeit

Mit Hilfe der Kaplan- Meier Analyse berechneten wir eine Überlebenszeit aller Patienten nach der primären Tumorresektion. Dabei überlebten 74 % der Patienten das erste Jahr, 20 % lebten noch nach 5 Jahren (Abbildung 9). Die mittlere Überlebenszeit retroperitonealer Sarkompatienten betrug insgesamt 54 Monate. Die Abbildung 3.10.1 zeigt die Überlebenszeit abhängig von der Prozentzahl der überlebenden Patienten.



**Abbildung 9: Überlebenszeit nach der primären Operation aller Patientengruppen mit Hilfe der Kaplan Meier Kurve**

Zwischen der primären und sekundären RSTS- Gruppe unterschied sich das Langzeitüberleben nach primärer Operation deutlich (Abbildung 10). In der primären RSTS Gruppe überlebten 71 % der Patienten das erste Jahr, 36 % lebten noch nach 5 Jahren. Die mittlere Überlebenszeit betrug 58 Monate. Die sekundäre RSTS Gruppe hatte eine 1 Jahres-Überlebensrate von 83 % und eine 5 Jahres- Überlebensrate von 50 %. Die mittlere Überlebenszeit betrug nur 39 Monate. In der Abbildung 10 sind die Überlebensraten der beiden Gruppen anhand einer Kaplan-Meyer-Kurve gegenübergestellt.



**Abbildung 10: Überlebensrate der primären RSTS- Gruppe und sekundären RSTS- Gruppe**

### 3.8 Prognosefaktoren

Anhand unserer Daten untersuchten wir die Beziehung zwischen der Überlebenszeit und klinisch pathologischen Faktoren.

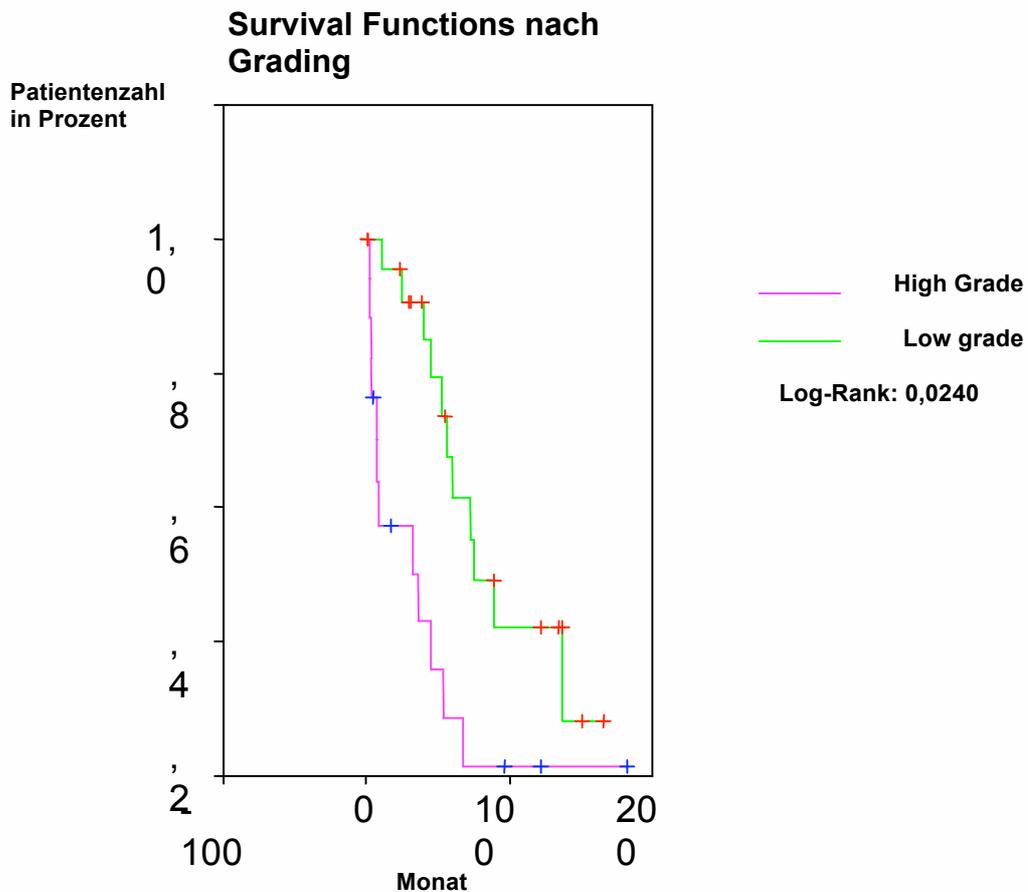
#### 3.8.1. Prognosefaktoren der Primäre RSTS

In einer univariaten und multivariaten Analyse der primären RSTS- Gruppe spielten 4 von insgesamt 11 Faktoren eine signifikante Rolle für das Überleben der Patienten. Als signifikant unabhängige Prognosefaktoren stellten sich die radikale Resektion ( $p = 0,0001$ ), der Tumorgrad ( $p = 0,0240$ ), die Tumorgröße ( $p = 0,0008$ ) und die Stadieneinteilung ( $p = 0,0216$ ) heraus. Andere Variablen wie Alter, Geschlecht, histologischer Typ, Tumorlokalisation, Art der Resektion, Symptomerscheinungen und Chemo- oder Radiotherapie waren nicht mit einer signifikanten Verkürzung der Überlebenszeit korreliert (Tabelle 3.11.1). Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Prognosefaktoren der primären RSTS.

**Tabelle 7: Prognosefaktoren der primären RSTS**

	N	medianes ÜL (Monate)	1-J-ÜL (%)	5-J-ÜL (%)	P *
<b>Geschlecht</b>					0,680
W	23	56,23	16 (69,6)	9 (39,1)	
M	19	60,26	14 (73,7)	6 (31,6)	
<b>Alter</b>					0,948
<=60	19	56,23	15 (78,9)	8 (42,1)	
>60	23	73,25	15 (65,2)	7(30,4)	
<b>Histologie</b>					0,163
Liposarkom	22	53,48	15 (68,2)	5 (22,7)	
MFH	6	67,15	5 (83,3)	4 (66,7)	
Leiomyosarkom	6	53,45	6 (100)	5 (83,3)	
Sonstige	4	7,11	2 (50)	1 (25)	
malignes Schwannom	4	11,41	2 (50)	0 (0)	
<b>Tumorlokalisation</b>					0,91
Oberbauch	7	56,23	6 (85,7)	3 (42,9)	
Mittelbauch	27	67,15	18 (66,7)	9 (33,3)	
Unterbauch	8	60,26	6 (75)	3 (37,5)	
<b>primäres Tumorstadium (UICC)</b>					0,0216
I	2	40,2	2 (100,0)	0 (0,0)	
II	18	88,79	16 (88,9)	9 (50,0)	
III	11	7,93	4 (36,4)	2 (18,2)	
IV	10	74,88	8 (80,0)	4 (40,0)	
<b>Symtome</b>					0,28
Ja	30	74,89	21 (70)	11(36,7)	
Nein	12	53,08	9 (75)	4 (33,3)	
<b>Radikalität</b>					0,0001
komplett (R0)	20	88,79	16 (80,0)	9 (45,0)	
inkomplett (R1)	14	53,48	11 (78,6)	5 (35,7)	
inkomplett (R2)	8	7,11	3 (37,5)	1 (12,5)	
<b>Grade</b>					0,0240
Low	24	74,89	21 (87,5)	11 (45,8)	
High	17	36,75	9 (52,9)	4 (23,5)	
<b>Resektionsausmaß</b>					0,631
viszerale Resektion	8	53,08	6 (75)	3 (37,5)	
multiviszzerale Resektion	34	60,26	24 (70,6)	12 (35,3)	
<b>Chemo und/oder Radiatio</b>					0,915
Ja	25	74,89	19 (76)	9 (36,0)	
Nein	17	60,26	11 (64,7)	6 (35,3)	

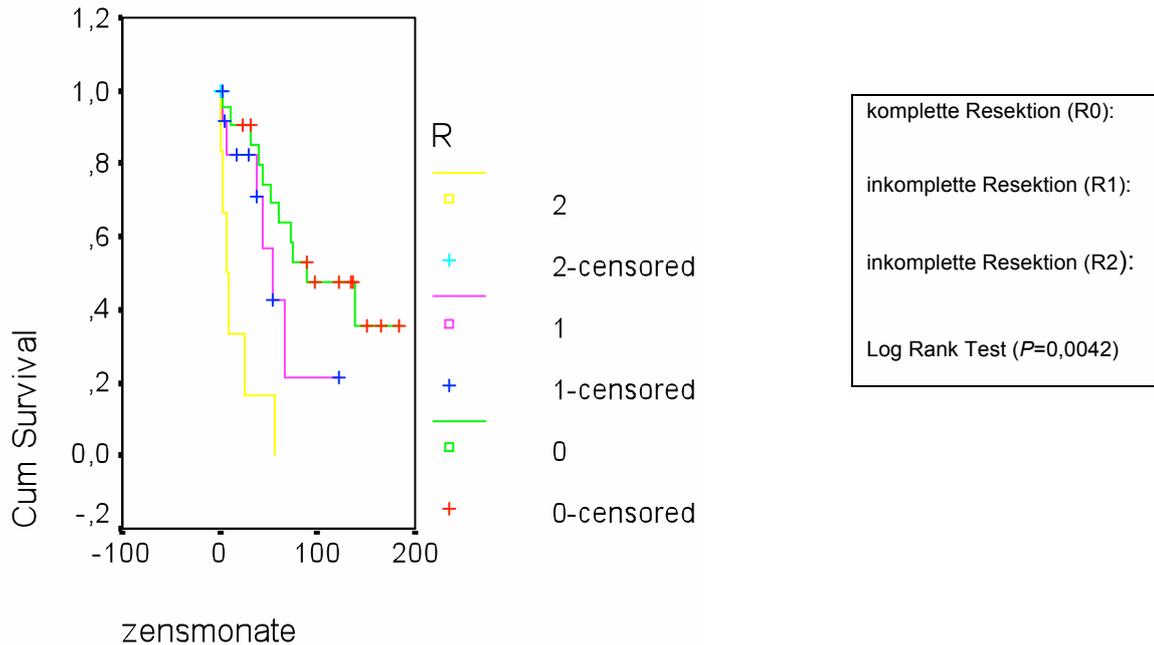
Der Differenzierungsgrad erwies sich als prognostisch signifikanter Faktor. Während 46 % der Patienten mit einer low grade Einteilung die 5 Jahresrate erreichten, überlebten nur 24% der Patienten mit high grade Sarkomen innerhalb der ersten 5 Jahre (Abbildung 11). Die Abbildung 11 zeigt die Überlebensrate der primären RSTS-Gruppe in Abhängigkeit des histologischen Grades.



**Abbildung 11: Überlebensrate der primären RSTS-Gruppe in Abhängigkeit des histologischen Grades.**

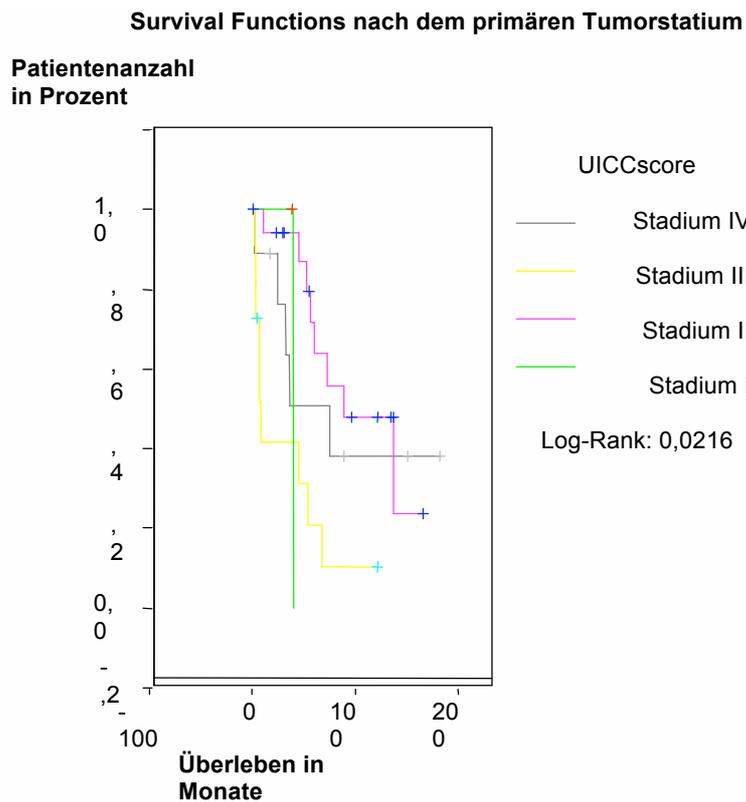
Auch die Radikale Resektion spielte eine signifikante Rolle für das Überleben der Patienten. Bei einer R0- Resektion überlebten 45 % der Patienten die ersten 5 Jahre nach Operation. Konnte kein histologisch tumorfreier Resektionsrand erreicht werden (R1) überlebten nur noch 36%, bei einem R2- Status nur noch 13%. Die Abbildung 12 zeigt das Überleben der primären RSTS-Gruppe in Abhängigkeit von der Art der chirurgischen Resektion.

## Survival Functions



**Abbildung 12: Überleben der primären RSTS- Gruppe Abhängig von der kompletten/inkompletten chirurgischen Resektion**

Die primäre Stadieneinteilung nach UICC war ebenfalls ein prognostisch signifikanter Faktor ( $p= 0,0216$ ). 45% der Patienten mit der Einteilung in die Stadien I und II überlebten 5 Jahre, während in den Stadien III und IV nur 29% überlebten. Die Abbildung 13 stellt die Überlebensrate der primären RSTS-Gruppe abhängig vom UICC Score dar.



**Abbildung 13: Überlebensrate der primären RSTS- Gruppe abhängig vom primären Tumorstadium (UICC)**

### 3.8.2. Prognosefaktoren der Sekundäre RSTS

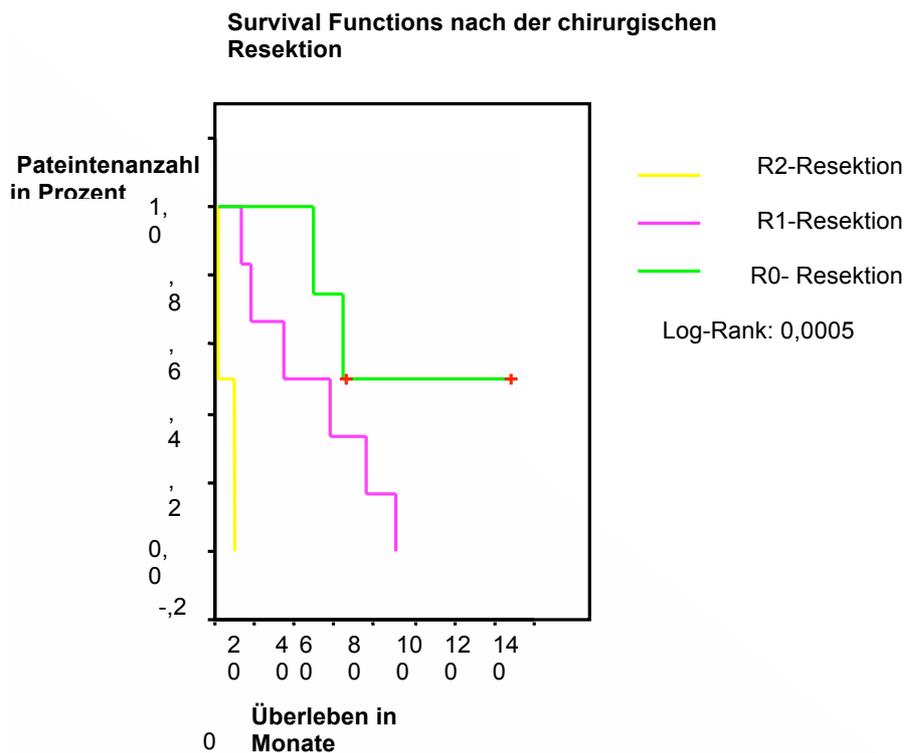
In der sekundären RSTS- Gruppe berechneten wir 1 von 11 Faktoren sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse als unabhängige Prognosefaktoren.

Die radikale Resektion (R- Status) stellte sich als unabhängiger signifikanter Faktor ( $p = 0,0005$ ) heraus. Für andere Marker konnte kein Einfluss gefunden werden. Die Tabelle 8 spiegelt die Prognosefaktoren der sekundären RSTS wieder.

**Tabelle 8: Prognosefaktoren der sekundären RSTS**

	N	medianes ÜL (Monate)	1-J-ÜL (%)	5-J-ÜL (%)	P *
<b>Geschlecht</b>					0,129
w	6	58,46	5 (83,3)	4 (66,7)	
m	6	18,89	5 (83,3)	2 (33,3)	
<b>Alter</b>					0,196
<=60	10	58,46	8 (80,0)	6 (60,6)	
>60	2	18,89	2 (100,0)	0 (0,0)	
<b>Histologie</b>					0,213
Liposarkom	6	34,82	4 (66,7)	3 (50,0)	
MFH	2	18,89	2 (100,0)	1 (50,0)	
Leiomyosarkom	3	91,48	3 (100,0)	2 (66,7)	
sonstige	0				
malignes Schwannom	1	12,89	1 (100,0)	0 (0)	
<b>Tumorlokalisation</b>					0,75
Oberbauch	0				
Mittelbauch	8	18,89	6 (75,0)	4 (50,0)	
Unterbauch	4	50,1	4 (100,0)	2 (50,0)	
<b>primäres Tumorstadium (UICC)</b>					0,185
I	2	12,89	2 (100,0)	1 (50,0)	
II	6	58,46	6 (100,0)	4 (66,7)	
III	2	1,44	1 (50,0)	1 (50,0)	
IV	2	10,52	1 (50,0)	0 (0,0)	
<b>Symptome</b>					0,326
ja	9	64,6	7 (77,8)	5 (55,6)	
nein	3	50,1	3 (100)	1 (33,3)	
<b>Radikalität</b>					0,0005
komplett (R0)	6	64,59	5 (83,3)	3 (50,0)	
inkomplett (R1)	3	34,82	3 (100,0)	1 (33,3)	
inkomplett (R2)	3	1,44	2 (66,7)	2 (66,7)	
<b>Grade</b>					0,60
low	9	58,46	8 (88,9)	5 (55,6)	
high	3	18,89	2 (66,7)	1 (33,3)	
<b>Resektionsausmaß</b>					0,75
viszerale Resektion	4	50,1	4 (100,0)	2 (50,0)	
multiviszzerale Resektion	8	18,89	6 (75,0)	4 (50,0)	
<b>Chemo und/oder Radiatio</b>					0,146
ja	1	12,89	1 (100,0)	0 (0,0)	
nein	11	58,46	9 (81,8)	6 (54,5)	

Prognostisch ungünstig erwies sich eine inkomplette Resektion der Sarkome der sekundären RSTS- Gruppe. Bei einer R0 – Resektion überlebten 50 % der Patienten die ersten 5 Jahre nach Operation. 33 % der Patienten mit einem R1 und 67% der Patienten mit einem R2 Status überlebten die ersten 5 Jahre nach der Tumoreroperation (Abbildung 14). In der folgenden Graphik zeigt sich die Überlebensrate der sekundären RSTS-Gruppe in Abhängigkeit von der Art der chirurgischen Resektion.



**Abbildung 14: Überlebensrate der sekundären RSTS – Gruppe abhängig von der kompletten/ inkompletten chirurgischen Resektion**

## 4. Diskussion

Weichteilsarkome gehören zu den seltenen malignen Erkrankungen. Sie machen nur etwa 1% der neoplastischen Erkrankungen aus. Sarkome treten in Hausarztpraxen bzw. kleinen Kliniken kaum auf, womit sich die Diagnosefindung für den unerfahrenen Arzt erschwert. Auch ein Therapieerfolg steht in engen Zusammenhang mit der Patientenzahl. Es besteht eine Korrelation zwischen dem Behandlungserfolg und der jährlichen Fallzahl der behandelnden Klinik. Studien, die sich auf die chirurgische Therapie von Krebserkrankungen konzentrieren, zeigen einen steigenden Behandlungserfolg mit der Größe der Patientenzahl (Hoos A. 2000; Clark M.A. 2005; Erzen D. 2005; Mendenhall W.M. 2005; Thomas J.M. 2007; van Dalen T. 2007; Lordick 2009; Schimmack S. 2009). Die Erfahrung der Ärzte ist ein wichtiger prognostischer Faktor (Alvarenga 1991; Taeger G. 2004; Gutierrez J.C. 2007). Maligne Weichgewebstumore sollten deshalb in speziellen Behandlungszentren versorgt werden.

Die Erforschung des Verhaltens und der Prognose einer Erkrankung benötigt eine große Fallzahl, um aussagekräftige Ergebnisse liefern zu können. Durch die Seltenheit und Vielfalt der Sarkomerkrankungen beziehen sich die gängigen Studien meist nur auf eine geringe Patientenzahl (Cheifetz R. 2001; Ballo 2006; Chiappa A. 2006; Chen C. 2007). Um mögliche Fehler der statistischen Erhebungen aufzudecken, sollte eine regelmäßige Prüfung der empfohlenen Therapieoptionen erfolgen.

Durch die 20-jährige Erfahrung unserer Klinik in der Behandlung maligner Weichgewebstumoren des Retroperitoneums, stellten wir folgende Prognosefaktoren auf, die das Überleben unserer Patienten erheblich beeinflussten. Anhand der Daten von 54 Patienten ermittelten wir die Radikale Resektion ( $p = 0,0001$ ), der Tumorgrade ( $p = 0,0240$ ) und die Stadieneinteilung ( $p = 0,0216$ ) als signifikante Faktoren.

### 4.1 Patienten und Methoden

Unser Patientenkollektiv ist mit 54 Sarkompatienten relativ klein. Die Zahl entspricht dennoch den Standards der Behandlung retroperitonealer Sarkome eines operativen Zentrums. Aufgrund der Seltenheit besonders retroperitonealer Sarkome lassen sich größere Studien kaum umsetzen. Die Patientenzahlen in den gängigen Studien variieren zwischen 30 -80 Fällen (Cheifetz R 2001; Ballo MT 2006; Chiappa Antonio 2006; Chen C 2007). Spezielle Sarkom-Gruppen wie z.B. die „Dutch Soft Tissue Sarcoma Group“ der Niederlanden oder die „French Cancer Federation Sarcoma Group“ in Frankreich bedienen sich einer länderweiten Datenbank und weisen eine deutlich höhere Patientenzahl auf (van Dalen T 2000; Mendenhall WM 2005). Unsere Ergebnisse sind kritisch zu beurteilen, da sie aufgrund der geringen Patientenzahl mögliche statistische Fehler beinhalten können.

Wir konzentrierten uns bei der Erhebung der Zielparameter auf epidemiologische Daten, die Symptome der Erkrankung, die Charakteristika des Primärtumors, die Therapieoptionen und den Residualtumorstatus (R- Klassifikation). Diesem Prinzip gingen auch andere Studien nach (Ballo 2006; Chiappa A. 2006; Chen C. 2007; Doglietto G.B. 2007; Gutierrez J.C. 2007; Perez E.A. 2007; Thomas J.M. 2007; van Dalen T. 2007). Prognostische Parameter untersuchten wir in einer univariaten Analyse.

## **4.2 Alter und Geschlechtsverteilung**

Maligne Weichteilsarkome können in jedem Lebensalter auftreten. Der Altersgipfel liegt dabei im 5. – 6 Lebensjahrzehnt. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (Meister M 1999; ESMO 2005). In einer Studie von 2005 des Royal Marsden Hospital ergaben sich ähnliche epidemiologische Daten speziell für primäre und sekundäre retroperitoneale Liposarkome. 119 Patienten wurden untersucht. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung betrug 56 Jahre, es waren geringfügig mehr Männer als Frauen betroffen (Neuhaus S. J. 2005).

In unserer Studie ergab sich ein mittleres Alter von 58 Jahren, mit deutlichem Erkrankungsgipfel im 6. Lebensjahrzehnt. Die geschlechtsspezifische Verteilung von 29 Frauen (54%) und 25 Männern (46 %) entspricht nicht den Daten der aktuellen Literatur. Diese Unstimmigkeit lässt sich jedoch durch die geringe Patientenzahl als nicht repräsentativ erklären.

## **4.3 Tumorhistologie**

Die Histopathologie der Weichteilsarkome korreliert mit der anatomischen Lokalisation (Hoos A 2000). Im Retroperitonealraum treten gehäuft Liposarkome und Leiomyosarkome auf (G Taeger 2004). Eine Studie des Institutes für Onkologie in Ljubljana untersuchte 102 Patienten von 1975 - 2000, die an einem retroperitonealen Sarkom litten. Der häufigste histologische Typ entsprach den Leiomyosarkomen, gefolgt von Liposarkomen und Schwannomen (Erzen Darja 2005). In anderen Studien überwiegt der Teil an Liposarkomen (Lewis JJ 1998; Stoeckle E 2001; van Dalen T 2001; Gronchi A 2004). Auch unsere Ergebnisse zeigen ein Überwiegen des Liposarkoms (28 Patienten, 52 %), gefolgt vom Leiomyosarkom (9 Patienten, 17%). In 5 Fällen (10%) handelt es sich um ein Schwannom (siehe Tabelle 4.5.1).

Perez et al verglichen das Überleben von 312 Patienten die an retroperitonealen Sarkomen oder Sarkomen des Stamms erkrankten. Dabei fanden sie heraus, dass nicht die Lokalisation sondern der histologische Typ für das Langzeitüberleben eine Rolle spielt (Perez EA 2007). Auch Chen et al wiesen einen signifikanten Einfluss des histologischen Typs auf das Überleben der Patienten nach (Chen C 2007). So berechneten sie bei Liposarkompatienten eine mittlere Überlebenszeit von 29 Monaten nach der Operation, während Patienten mit Leiomyosarkomen im Mittel 11 Monate und Sarkompatienten anderer Histologien 22 Monate überlebten.

## 4.4 Symptome

Bei retroperitonealen Sarkomen leiden Patienten meist an unspezifischen Symptomen, die erst auftreten, wenn der Tumor bereits sehr groß ist (Karakousis CP 1995; Erzen Darja 2005; Neuhaus S. J. 2005; Chen C 2007; Doglietto GB 2007). Die Patienten berichten über Schmerzen, tastbare Schwellungen und gastrointestinale Beschwerden.

In unserer Studie haben 30 Patienten mit einem Primärsarkom und 9 Patienten bei einem Rezidiv Symptome bei Diagnosestellung. Das häufigste Beschwerdebild waren abdominale Schmerzen oder Rückenschmerzen (n= 35), ein palpabler Tumor im Bauchraum (n = 21), Gewichtsverlust (n= 19), Verdauungsstörungen (n=27) und Fieber (n=12). Seltener traten Cholestasen (n= 2) oder Harnretensionsprobleme (n= 5) auf.

## 4.5 Tumorgröße

Ein Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und der Überlebenszeit ist in der gängigen Literatur umstritten. Die meisten Studien zeigen, dass die Tumorgröße kein signifikanter Prognosefaktor ist (Marcus SG 1993; Jenkins MP 1996; Stoeckle E 2001). Bautista et al und Stojadinovic et al sehen dagegen eine Beziehung zwischen der Größe der Sarkome und dem Überleben ihrer Patienten (Bautista N 2000; Stojadinovic A 2002).

Eine vollständige radikale Resektion ist bei größeren Tumoren deutlich schwerer zu erreichen, als bei kleineren. Darin sehen Doglietto et al einen Grund für die Unstimmigkeit der Tumorgröße als Prognosefaktor in der Literatur. Die komplette Resektion gilt als unabhängiger Prognosefaktor, so ist es nicht verwunderlich, dass aktuelle Studien einem großen Tumor als negativen Prognosefaktor in Verbindung bringen, obwohl dies statistisch nicht signifikant ist (Doglietto GB 2007).

18 Patienten, die an der Universitätsklinik Eppendorf primär an ihrem retroperitonealen Sarkom behandelt wurden, erwiesen, dass die Größe ein unabhängiger Prognosefaktor ( $P = 0,0008$ ) für ihr Überleben ist. Um diesbezüglich eine relevante Aussage zu machen, ist jedoch das Patientenkollektiv unserer Studie zu klein.

Die Tumorgröße wurde zwar bislang als ein wenig bedeutender Parameter für die Beurteilung der Tumorbiologie angesehen, doch zeigt sich zunehmend, dass große Tumore später vermehrt mit Progression einhergehen (Hoos A 2000).

Tabelle 9 stellt unsere Daten epidemiologischem Patientendaten aus verschiedenen größeren Studien gegenüber.

**Tabelle 9: Epidemiologische Patientendaten aus verschiedenen Studien**

Parameter	Studien				
	Unsere Daten	Stoeckle et al 2001(Stoeckle E 2001)	Van Dalen et al 2001(van Dalen T 2001)	Lewis et al 1998(Lewis JJ 1998)	Gronchi et al 2004(Gronchi A 2004)
Anzahl der Patienten	54	165	142	500	167
männlich : weiblich	1.0: 1.16	1.0 : 1.2	1.0 : 1.22	1.34 : 1.0	1.2 : 1.0
Alter (Jahre)					
mittleres Alter	58	54	60	58	53
Altersverteilung	30 – 80	16 – 82	18 – 88	16 – 88	15 – 82
Lokalisation (%)					
Abdomen	-	70	-	-	-
Pelvis	-	30	-	-	-
Tumorgröße (cm)					
Mittel (Größenverteilung)	(5 - > 20)	15 (2 – 70)	-	-	-
AJCC Stadium (%)					
T1	9	6	-	6	-
T2	41	94	-	85	-
NS	-	-	-	9	-
N0	39	-	3	-	-
N1	9	5	-	-	-
Histologie (%)					
Liposarkom	52	26	38	41	57
Leiomyosarkom	17	23	29	27	17
MFH	15	17	-	7	8
Rhabdomyosarkom	-	7	-	-	-
Andere	16	27	33	22	10

## 4.6 Malignitätgrad

Da fast alle Sarkome bei Diagnosestellung sehr groß sind (T2, N0 und M0) richtete sich die Stadieneinteilung größtenteils nur nach dem Grading des Tumors (Mendenhall WM 2005). In der Festlegung des Grading der Weichteiltumoren herrschen jedoch Unstimmigkeiten. Während sich einige Autoren des three-grade Systems bedienen (Coindre 1998; Stoeckle E 2001; Youssef E 2002; Erzen Darja 2005), wird in anderer Literatur das four-grade System benützt (Fischer A 1997; Peiper M 1999; Hoos A 2000; G Taeger 2004). Um dennoch die Ergebnisse vergleichen zu können, richtet man sich nach dem TNM two-grade system des American Joint Comitee on Cancer (Cancer 2002).

In der Tabelle 10 werden die verschiedenen Gradingssysteme anhand von Low vs. High Grade verglichen.

**Tabelle 10: Vergleich der Gradingssysteme anhand Low vs. High Grade (Cancer 2002)**

TNM two-grade systems	Three-grade systems	Four-grade systems
Low grade	Grade 1	Grade 1 Grade 2
High grade	Grade 2 Grade 3	Grade 3 Grade 4

Der Differenzierungsgrad maligner Weichteilsarkome beeinflusst signifikant das Überleben der Patienten (Marcus S 1993; Lewis JJ 1998; Lewis J 1999; Hoos A 2000; Stoeckle E 2001; Erzen Darja 2005; Chiappa Antonio 2006; Chen C 2007; Thomas 2007). Eine Studie des European Institute of Oncology in Mailand zeigte, dass die Einteilung in ein „high grade tumor“ eine schlechte Prognose für das Überleben retroperitonealer Sarkompatienten bedeutet. So lag die 5 Jahres Überlebensrate der „low-grade“ Patienten bei 100 %, während „high grade“ Patienten keine 5 Jahre überlebten ( $p = 0,0004$ ).

Auch in unserer Studie zeigte die Gruppe der primären RSTS eine 5-Jahres Überlebensrate für low-grade Tumore mit 46 % und high-grade Sarkome mit 24% ( $p = 0,0240$ ) (Abbildung 3.10.1). In der sekundären RSTS – Gruppe konnte der Tumorgrad nicht als Prognosefaktor gewertet werden ( $p = 0,06$ ).

## 4.7 Therapie

Eine komplette chirurgische Resektion (R0- Resektion) ist oft schwierig oder sogar unmöglich, da der Tumor nahe an vitalen Strukturen wächst bzw. diese infiltriert (Karakousis CP 1995; Erzen Darja 2005). In der Literatur variieren die Erfolgsraten einer kompletten Resektion bei retroperitonealen Sarkomen zwischen 38% - 95% (Alvarenga J.-C. 1991; Karakousis CP 1995; Lewis JJ 1998; Stoeckle E 2001; Erzen Darja 2005; Mendenhall WM 2005; Neuhaus S. J. 2005; Chiappa Antonio 2006). Eine komplette Resektion erfolgte in unserer Studie bei 48% (PRG) bzw. 50% (SRG) der Erkrankten und liegt damit im Durchschnitt zu anderen Häusern.

Bei retroperitonealen Sarkomen besteht nach der Operation im Vergleich zu Sarkomen anderer Lokalisation eine hohe Rate an mikroskopisch positiven Resektionsrand. Welche Faktoren spielen dafür eine Rolle? Stojadinovic et al vermuteten einen Zusammenhang vom Ausmaß des Tumors, dessen Tiefe und seiner Nähe an vitalen Organen. In ihrer Studie zeigte sich die retroperitoneale Lage der Sarkome als unabhängiger Faktor eines positiven histologischen Resektionsrands. Die Rate der histologischen positiven Randsäume wächst signifikant mit der primären Tumorgroße ( $P < 0.001$ ) (Stojadinovic A 2002).

In einer Studie des Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers, New York, USA, untersuchten Stojadinovic et al primäre Sarkome der unterschiedlichsten Lokalisation nach pathologischen Gesichtspunkten, vor allem auch nach Rezidivfreiheit und Langzeitüberleben der Patienten. Überraschenderweise zeigten Ihre Ergebnisse, dass eine tumorrandfreie Resektion retroperitonealer Sarkome im Gegensatz zu Sarkomen anderer Lokalisation keine Sicherheit vor Lokalrezidiven bietet (Stojadinovic A 2002). Eine komplette Resektion aber hat einen prognostischen Wert für das Gesamtüberleben der Patienten. Bisher haben sich keine weiteren Studien mit dieser Beobachtung beschäftigt. Zwar machten Chiappa et al auf die radikale Resektion als Prognosefaktor ( $P = 0,04$ ) aufmerksam (Chiappa Antonio 2006). Sie erhielten in ihrer Studie ein 5-Jahres-Überleben bei kompletter Resektion von 71 %, während das Überleben nach inkompletter Resektion 0% ergab. Doch in Bezug auf die Rezidivfreiheit retroperitonealer Sarkome nach radikaler Operation stellten sie keine Daten auf.

Auch unsere Ergebnisse beschäftigen sich nur mit dem Langzeitüberleben nach radikaler Operation. Wir stellten ein 5-Jahres- Überleben von 45% bzw. 50% (PRG/ SRG) nach R0- Resektion fest, während das 5-Jahres-Überleben bei inkompletter Resektion (R1) nur noch 36% bzw. 33% (PRG/ SRG) ausmachte. Bei einer palliativen Tumorsektion (R2) betrug das 1-Jahres-Überleben 13% (PRG) und 67% (SRG). Den hohen Prozentsatz in der sekundären RSTS-Gruppe werten wir aufgrund der geringen Patientenzahl als statistischen Fehler. Eine univariate Analyse der kompletten versus inkompletten Resektion zeigte letztlich, dass die radikale Resektion ein signifikanter Prognosefaktor in beiden Gruppen ist (PRG:  $P = 0,0001$ ; SRG:  $P = 0,0005$ ).

In vielen Fällen ist eine visceral oder multiviscerale Resektion notwendig, um einen tumorfreien Resektionsrand zu erreichen. Alle unserer Patienten erhielten eine viscerale- oder multiviscerale Resektion (100%). Die Häufigkeit in der Literatur variiert zwischen 57% - 80% (Linehan DC 2000; Erzen Darja 2005; Mendenhall WM 2005; Neuhaus S. J. 2005; Chiappa Antonio 2006). Am häufigsten wird eine Nephrektomie mit eingeschlossen, gefolgt von Dünn- und Dickdarmresektion. Obwohl die Nephrektomie eine der häufigsten visceralen Resektionen bei retroperitonealen Sarkomen ist, infiltriert der Tumor das Organ nur selten. Russo et al stellte fest, dass nur bei etwa 3% ihrer Patienten die Niere vom Sarkom infiltriert wurde. Die häufigste Ursache für die Nephrektomie war eine Umhüllung der Niere durch das Sarkom (53%), gefolgt von Verwachsungen des Tumors mit der Niere (28%) (Russo P 1997). Dagegen wiesen bei Chiappa et al 71% ihrer Patienten infiltrierte Organe auf (Chiappa Antonio 2006). Dieser Widerspruch mag auf die unterschiedlichen Größen der beiden Studien zurück zu führen sein (371 Patienten vs. 34 Patienten).

Die Fortschritte sowohl der chirurgischen Techniken als auch der Intensivmedizin haben in den letzten 20 Jahren die Mortalität der Patienten nach multivisceraler Resektion gesenkt (Neuhaus S. J. 2005). Diese Operation ist teilweise notwendig, um eine komplette Resektion des retroperitonealen Sarkoms zu erreichen. 81 % unserer Patienten der primären RSTS erhielten eine multiviscerale Resektion. Ihr 1-Jahres-Überleben lag bei 71% (nicht signifikant).

#### **4.8 Rezidive und Metastasen**

Retroperitoneale Sarkome gelten als aggressive Tumore, die eine hohe Zahl an Rezidiven haben. Nach Lewis et al versterben die meisten Patienten mit retroperitoneal gelegenen Weichteilsarkomen, im Gegensatz zu Weichteilsarkomen anderer Lokalisation, an ihrem lokalem Rezidiv (Lewis JJ 1998). Chiappa et al zeigen, dass Rezidive das Überleben beeinflussen. So hatten Patienten ihrer Studie, die kein Rezidiv entwickelten, eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate als Rezidivpatienten ( $P = 0,003$ ).

Bei uns entwickelten im weiteren Verlauf 28 der 42 Patienten, die eine primäre Resektion erhielten, ein lokales Rezidiv (67%), 25 Patienten entwickelten Metastasen (70%). Dies entspricht den Daten der gängigen Literatur, die von einer Rezidivrate bei retroperitonealen Sarkomen von 40 – 60% ausgehen (Hoos A 2000). In der SRG erhielten 4 der 12 Patienten eine wiederholte Re-Resektion von lokalen Rezidiven (33%). Im Verlauf entwickelten Patienten mit primären RSTS im Mittel nach 28 Monaten ein Rezidiv bzw. Metastasen, die Patienten der SRG entwickelten diese schon nach 22 Monaten.

Stojadinovic et al vertreten, dass eine Re-Resektion primärer Weichteilsarkome (unabhängig der anatomischen Lage) keinen Einfluss auf das lokalrezidivfreie Überleben nach dem Primäreingriff hat ( $P > 0.05$ ). Den mikroskopisch gesicherten

Resektionsrandstatus sehen sie dagegen als einen unabhängigen Faktor für das Überleben. Dies gilt jedoch nicht allgemein für Sarkome. Gerade primäre Sarkome des Retroperitoneums zeigten keinen nennbaren Erfolg in der rezidivfreien Zeit nach mikroskopisch gesichertem freien Resektionsrand (Stojadinovic A 2002).

Da das Risiko lokale Rezidive zu entwickeln bei retroperitonealer Sarkompatienten sehr hoch ist, empfehlen Mendenhall et al eine adjuvante Radiotherapie (RT)(Mendenhall WM 2005). Eine RT verringert die Lokalrezidivrate, beeinflusst aber nicht das Gesamtüberleben (Catton CN 1994; Fein DA 1995; Clark JA 1996; Jones JJ 2002; Pisters PWT 2003; Thomas J.M. 2007). Außerdem ist die Dosis der adjuvanten RT auf 45 – 50 gray reduziert, da das umliegende Gewebe, vor allem der Darm, keine höheren Werte toleriert (Pisters P.W.T. 2003; Thomas J.M. 2007). In unserer Studie erhielten insgesamt 46 Patienten eine adjuvante Therapie (85%). 10 Patienten durchliefen eine Chemotherapie, 23 Patienten eine alleinige Radiotherapie. Eine Kombination aus Chemotherapie und Radiotherapie erhielten 23 Patienten.

Aus dem Patientenkollektiv trat insgesamt bei 37 Patienten mindestens ein Rezidiv auf. Daraus ergibt sich eine Rezidivrate von 69 %. Eine aggressive chirurgische Resektion der Rezidive retroperitonealer Sarkome verbessert das Langzeitüberleben der Patienten und wird von der gängigen Literatur empfohlen (Erzen Darja 2005; Neuhaus S. J. 2005; Chiappa Antonio 2006; Doglietto GB 2007).

#### **4.9 Überlebenszeit**

Weichteilsarkome haben eine schlechte Prognose. Tabelle 4.8.1 zeigt eine Übersicht der 5- Jahresüberlebensraten (5-JÜR) maligner Weichgewebstumore. Es handelt sich um Mittelwerte, denn die 5-JÜR ist abhängig von Histologie und Grading des entsprechenden Weichteilsarkoms.

Tabelle 11 zeigt die Prognose der Weichteilsarkome abhängig vom histologischen Typ.

**Tabelle 11: Prognose der Weichteilsarkome (5-JÜR) (Senn H.J. 2001)**

<b>Histologischer Typ</b>	<b>Erwachsen</b>
Liposarkom	60%
Fibrosarkom	50%
Malignes fibröses Histiozytom	45%
Malignes Schwannom (Neurosarkom)	45%
Synovialsarkom	45%
Rhabdomyosarkom	30%
Unklassifizierbare Sarkome	30%

Es zeigt sich, dass im Vergleich zu Sarkomen der Extremitäten retroperitoneale Sarkome eine deutlich schlechtere Überlebenszeit haben (5-Jahres-Überleben ca. 30% vs. 65%) (Thomas 2007). Van Dalen et al stellten in einem 10-jährigen Follow-up fest, dass nur noch 20 % ihrer retroperitonealen Sarkompatienten lebten (van Dalen T 2007).

Nach dem 5-Jahres-Follow-up unserer Patienten lebten bei der primären RSTS-Gruppe 15 Patienten (36 %), aus der sekundären RSTS- Gruppe lebten noch 6 Patienten (50%).

Dabei überlebten 74 % der Patienten das erste Jahr, 39 % lebten noch nach 5 Jahren (Abbildung 3.9.1). Die mittlere Überlebenszeit retroperitonealer Sarkompatienten betrug 54 Monate. In der aktuellen Literatur schwankt die mittlere Überlebenszeit zwischen 31 Monaten - 74 Monaten (Chen C 2007; Perez EA 2007; van Dalen T 2007; Lordick 2009; Schimmack S. 2009). Somit liegen wir mit unseren Behandlungserfolgen im Mittel der aktuellen Datenlage.

Die Entwicklung von Rezidiven verschlechtert die Prognose retroperitonealer Sarkome (Lewis JJ 1998; Hoos A 2000; Erzen Darja 2005; Chiappa Antonio 2006). Da unsere Datenlage diesbezüglich mit 12 Patienten sehr klein ist, schwanken die Ergebnisse. Die sekundäre RSTS Gruppe hatte eine 1 Jahres-Überlebensrate von 83 % und eine 5 Jahres- Überlebensrate von 50 %. Die mittlere Überlebenszeit betrug dennoch nur 39 Monate. Im Vergleich dazu lag die mittlere Überlebenszeit der primären RSTS-Gruppe bei 58 Monaten.

## 4.10 Prognosefaktoren

### 4.10.1 Anatomische Lage als Prognosefaktor

Die Lage der Sarkome ist ein umstrittener Prognosefaktor. So meinen einige Autoren, dass retroperitoneal gelegene Weichteilsarkome aufgrund ihrer Lage schon eine schlechtere Prognose als Weichteilsarkome der Extremitäten haben (Lawrence W 1987; Pitcher ME 1994; Thomas J.M. 2007; Tumorregister 2007). Dagegen sprechen die Datenlage von Perez et al. Sie vergleichen aus dem Floridatumregister den Therapieerfolg nach radikaler Operation der Sarkome der Extremitäten und des Retroperitonealraums. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass nicht die Lokalisation das Überleben beeinflusst, sondern der histologische Typ (Perez EA 2007). Auch Chen et al sehen die Histologie der retroperitonealen Sarkome als signifikanter Prognosefaktor ( $P < 0,05$ ) (Chen C 2007). Linehan et al untersuchten Liposarkome nach ihrem biologischen Verhalten und ihrer anatomischen Lokalisation. Dabei zeigte sich, dass retroperitoneale Sarkome eine deutlich schlechtere Prognose aufwiesen als Sarkome der Extremitäten. Eine Erklärung sahen sie in den unterschiedlichen Bedingungen, die aufgrund der Lage, für die Tumore bestehen und der damit verbundenen Todesursachen der Patienten. 69 % der Liposarkompatienten des Retroperitoneums starben aufgrund von Lokalrezidiven ohne Anzeichen klinischer Metastasen. Der Tod erfolgte meistens als Antwort auf dem enormen Wachstum des retroperitonealen Tumors, welcher zur progressiven Kachexie und in manchen Fällen zu Darmobstruktionen führte. Dagegen verstarben Liposarkompatienten der Extremitäten durch pulmonale Metastasen und nicht aufgrund eines Rezidivs (Linehan DC 2000).

### 4.10.2 Prognosefaktor Malignitätsgrad

Als signifikant abhängige Prognosefaktoren der primären RSTS stellten sich die Radikale Resektion ( $p = 0,0001$ ), der Tumorgrade ( $p = 0,0240$ ) und die Stadieneinteilung ( $p = 0,0216$ ) heraus. Dalen et al zeigten, dass zwar viele Faktoren mit dem Langzeitüberleben verbunden sind, aber in der multivariaten Analyse der Malignitätsgrad und die radikale Operation die bedeutendsten unabhängig prognostische Faktoren sind (van Dalen T 2007). Andere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse (Alvarenga J.-C. 1991; Singer S 1995; Lewis JJ 1998; Stoeckle E 2001; Gronchi A 2004).

Auch unsere Ergebnisse zeigen, dass der Malignitätsgrad der retroperitonealen Sarkome ein wichtiger prognostischer Faktor ist. Während 46% der Patienten mit einer low grade Einteilung die 5 Jahresrate erreichten, waren dies nur noch 23% der Patienten mit high grade Sarkomen (Abbildung 3.11.1). Ein niedriger Malignitätsgrad korreliert also mit einem guten Langzeitüberleben, er hat aber keine prognostische Bedeutung für eine Rezidivfreiheit. Dies stellten auch van Dalen et al in einer multivariablen Analyse fest. Das langsamere Wachstum low-grade Tumore im Gegensatz zu einem schnellen Wachstum der high-grade Tumore mag den Unterschied des Langzeitüberlebens erklären (van Dalen T 2007).

Der Tumorgrad ist ebenfalls assoziiert mit der Entwicklung von Fernmetastasen und Rezidiven. So neigen low-grade Tumore eher zu Lokalrezidiven, während high-grade Tumore metastasieren (van Dalen T 2001; Youssef E 2002; Gronchi A 2004). Dieses unterschiedliche Verhalten könnte ebenfalls ein Grund für den Einfluss auf das Überleben sein.

#### **4.10.3 Prognosefaktor komplette Resektion**

Eine komplette chirurgische Resektion gilt als wichtiger Prognosefaktor für das Überleben der Patienten (Singer S 1995; Stojadinovic A 2002; Gronchi A 2004; Ballo MT 2006; Chiappa Antonio 2006; Chen C 2007; Doglietto GB 2007; Thomas 2007; van Dalen T 2007). Auch in unserer Studie spielte die radikale Resektion eine signifikante Rolle für das Langzeitüberleben. Bei einer R0- Resektion überlebten 46 % der Patienten die ersten 5 Jahre nach Operation. Konnte kein histologisch tumorfreier Resektionsrand erreicht werden (R1 bzw. R2), lag die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten bei 32 % (Abbildung 3.11.2). Die Art der Tumorresektion ergab keine prognostisch signifikanten Ergebnisse ( $p = 0,9945$ ). Prognostisch ungünstig erwies sich eine inkomplette Resektion der Sarkome der sekundären RSTS- Gruppe. Bei einer R0 – Resektion betrug die mittlere Überlebenszeit der Patienten 65 Monaten. Bei Patienten mit einem R1 oder R2 Status lag diese nur noch bei 35 bzw. 1 Monaten (Abbildung 3.11.4).

Der Erfolg einer radikalen Resektion hängt laut Thomas nicht von der Tumorgröße, des histologischen Subtyps oder der Gradeinteilung ab, sondern von der Erfahrung des Chirurgen (Thomas 2007). Eine komplette Resektion bietet die einzige Chance der Heilung, doch ist es in jeder Phase der Erkrankung schwierig einen histologisch tumorfreien Resektionsrand zu erreichen. Da trotz radikaler Operation in unseren Daten eine Sterblichkeit von 46 % nach 5 Jahren auftritt, ist die Chance auf Heilung durch eine radikale Operation der retroperitonealen Sarkomerkrankung zu bezweifeln. Auch andere Zentren weisen trotz optimaler chirurgischer Intervention eine höhere Sterblichkeitsrate der Patienten innerhalb von 5 Jahren im Vergleich mit der Normalbevölkerung auf (Chen C. 2007; Doglietto G.B. 2007).

Die Erfolgsrate einer Klinik korreliert mit ihrer Anzahl von Operationen. Daher sollte die Behandlung retroperitonealer Sarkome auf Zentren mit multidisziplinären Fachabteilungen limitiert werden. So werden nicht nur die Erfahrungen des behandelnden Teams erweitert, sondern es bieten sich auch bessere Möglichkeiten zur Erforschung retroperitonealer Sarkome (Thomas 2007).

#### 4.11 Schlussfolgerung

Retroperitoneale Sarkome sind ein komplexes Krankheitsbild, dessen Verlauf von einer frühzeitigen fachgerechten Behandlung abhängig ist. Vor allem durch die Seltenheit und späte Symptomatik der Erkrankung ist ein zügiger geregelter Diagnostik- und Therapieablauf bedeutend. Kleinere Kliniken sind damit meist überfordert, da ihnen die Erfahrung und der aktuelle Wissenstand fehlen. So zeigt eine Studie der University of Miami Miller School of Medicine, Miami (USA), die sich mit den Therapieerfolgen der Sarkombehandlung zwischen großen Zentren und kleineren Kliniken befassen, dass die Überlebensrate der Sarkompatienten eines operativen Zentrums deutlich besser ist als in den peripheren Häusern (Gutierrez J.C. 2007). Retroperitoneale Sarkome werden gehäuft in kleineren Kliniken behandelt, obwohl sie in größeren Zentren ein längeres mittleres Überleben erreichen. So empfehlen Guitierrez et al, dass Patienten mit großen (>10cm), high-grade und retroperitonealen Sarkomen nur in Zentren behandelt werden sollten (Gutierrez J.C. 2007).

Eine Chemo- und/bzw. Radiotherapie bietet sich als Therapieoption. Hier ist eine enge Zusammenarbeit mit den Onkologen gefordert. Aufgrund der retroperitonealen Lage mit ihren angrenzenden vitalen Strukturen ist eine hohe Grayzahlbestrahlung nicht möglich. Meist erfolgt eine adjuvante Therapie, die individuell zu erwägen ist. Es benötigt somit auch hier an einen erfahrenen Onkologen in dem Gebiet, um eine entsprechende Therapie aufzustellen. Eine adjuvante Therapie erhielten in unserer Studie insgesamt 19 Patienten (63%, Abbildung 3.7.1). Die Datenlage der Miami Miller School Studie zeigt ein zögerliches Verhalten der kleineren Kliniken einer adjuvanten Therapie gegenüber. Danach erhielten eine Strahlen- bzw. Chemotherapie in den großen Zentren 43% bzw. 14%, in den kleineren Häusern 24,2% bzw. 6,3% (Gutierrez J.C. 2007). Der Erfolg einer adjuvanten Chemo- bzw. Radiationtherapie nach chirurgischer Therapie hat sich bisher nicht eindeutig nachweisen lassen (Chen C. 2007; Doglietto G.B. 2007; Perez E.A. 2007; Thomas J.M. 2007; van Dalen T. 2007).

Die regionale Hyperthermie setzt sich in den letzten Jahren als neues Therapiekonzept durch. Zurzeit bieten vereinzelt große Zentren solch eine Möglichkeit an und es wird auch bisher nur im Rahmen von Studien eingesetzt (Taeger G. 2004; Thomas J.M. 2007).

Die chirurgische Therapie bei retroperitonealen Sarkomen ist meist die einzig erfolgsversprechende Behandlungsoption (Gutierrez J.C. 2007; Perez E.A. 2007; van Dalen T. 2007; J. Coindre 2008; Lordick 2009; Schimmack S. 2009). Entscheidend für die Prognose dabei sind eine frühe fachgerechte Behandlung und eine radikale Operation. Da das weitere Krankheitsbild des Patienten vor allem durch den Erfolg der ersten Operation entscheidend beeinflusst wird, sollte die Therapie in speziellen Behandlungszentren erfolgen. Auch unsere Studie zeigt, dass die Überlebensrate der primären RSTS-Gruppe deutlich besser ist als die der sekundären RSTS (siehe Tabelle 3.10.2). Ein Team an erfahrenen Chirurgen kann das Ziel einer aggressiven kompletten Tumorsektion vor allem bei großen Sarkomen erreichen. Die

Schwierigkeit einer R0-Resektion bei retroperitonealen Sarkomen zeigt sich an der Breite der Erfolgsraten in der Literatur. Sie variieren zwischen 38% - 95%, wobei wir in unserer Studie mit 72% (PRG) bzw. 50% (SRG) im Durchschnitt zu anderen Häusern liegen.

Ein operatives Zentrum bietet die fachlichen und diagnostischen Voraussetzungen für eine optimale Behandlung retroperitonealer Sarkome. Vor allem die reichhaltigere Erfahrung der Ärzte auf dem Gebiet Sarkomkrankungen spielt dabei eine Rolle. Unsere Studie wies unter anderen den Tumorgade und die Tumorgöße als Prognosefaktoren für ein besseres Langzeitüberleben der Patienten nach. Diese lassen sich durch eine frühe konkrete Diagnosestellung beeinflussen. Die Histologie großer Tumore ist meist schwierig und hängt sehr von der Erfahrung des Pathologen ab. Nach der Staginginteilung, ein weiterer Prognosefaktor, richtet sich die Option einer adjuvanten Chemo- bzw. Strahlentherapie. Die mögliche Zusammenarbeit unterschiedlicher Fachdisziplinen vor Ort, zählt ebenfalls zu den Vorteilen eines Zentrums gegenüber kleineren Häusern, in denen nicht unbedingt jede Fachrichtung vertreten ist. Weiterhin liegt die Aufgabe der Forschung in den Bereich eines operativen Zentrums, dessen Nutzen sich vor allem für seltene Erkrankungen, wie retroperitonealer Sarkome, mit sich ziehen. Der wichtigste Prognosefaktor ist die radikale Operation. Bisher zeigte sich eine frühzeitige und komplette chirurgische Therapie als bestes Behandlungskonzept. Der Erfolg einer radikalen Resektion hängt wiederum viel von den Erfahrungen des Chirurgen ab. Es verbessert nicht nur das Langzeitüberleben sondern verbessert auch die Lebensqualität des Patienten.

## 5. Zusammenfassung

Weichteilsarkome sind mit ihren 1% aller Neoplasien bei Erwachsenen eine sehr seltene Erkrankung. Gerade dieser Seltenheit birgt die Gefahr, trotz eines hohen operativ-technischen Niveaus, unzureichendes Wissen und Erfahrung in der Therapie der Sarkome auf zu weisen. Daher ist es wichtig, die unterschiedlichen Therapieoptionen anhand neuerer Daten regelmäßig zu überprüfen. Vor allem retroperitoneale Sarkome, die etwa 10 % aller malignen Weichgewebstumoren ausmachen, haben eine schlechte Überlebensprognose.

In unserer Studie wurden 54 Patienten mit retroperitonealen Sarkomen untersucht. Die Patientendaten erhielten wir aus einer prospektiven Datenbank mit einem Pool an 1200 Sarkompatienten, die an der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf operiert wurden. Zwischen August 1984 und Mai 2007 unterzogen sich 54 Patienten einer Resektion ihres retroperitonealen Sarkoms in unserer Abteilung. Dabei teilten wir das Kollektiv in zwei Gruppen: die primäre RSTS stellte sich aufgrund eines primären retroperitonealen Sarkoms vor, die sekundäre RSTS kam mit einem Rezidiv bzw. Metastasen in Behandlung. Die prospektive Datenerhebung konzentrierte sich auf das Alter, das Geschlecht, die präoperativen Symptome, die Tumorhistologie, der Tumorgrad, die Tumorgöße, die Tumorlokalisierung und die chirurgische Intervention. Es erfolgte ein Follow-up des Patientenkollektivs über 3 Jahre. Anhand eines standardisierten Fragebogens evaluierten wir die adjuvante Therapie (Radiotherapie/Chemotherapie), Rezidive und Metastasen sowie Todeszeitpunkt und –ursache. Mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode errechneten wir das Überleben sämtlicher Patienten vom Zeitpunkt der ersten Operation bis zum letzten Follow-up bzw. dessen Tod. Eine univariate Analyse durch den Log-rank Test gab Aufschluss auf Prognosefaktoren der einzelnen Gruppen (P-Value Wert  $p < 0,05$ ).

Retroperitoneale Sarkome haben im Vergleich zu Sarkomen der Extremitäten eine deutlich schlechtere Überlebenszeit (5-Jahres-Überleben ca. 30% vs. 65%). Bei unseren Patienten lag das mittlere Überleben bei 58 Monaten der primären RSTS und sogar nur 39 Monaten bei der sekundären RSTS. Wir ermittelten die radikale Resektion ( $p = 0,0001$ ), der Tumorgrade ( $p = 0,0240$ ) und die Stadieneinteilung ( $p = 0,0216$ ) als signifikante Prognosefaktoren. In der Literatur spielen viele Faktoren eine Rolle für das Langzeitüberleben, doch sind der Malignitätsgrad und die radikale Operation die bedeutendsten.

Ein niedriger Malignitätsgrad korreliert mit einem besseren Langzeitüberleben Sarkome höherer Malignität. Erklärungsansätze bietet das unterschiedliche Verhalten der Tumore. Low-grade Sarkome neigen zu einem langsamen Wachstum während high-grade Tumore schnell wachsen. Außerdem ist der Tumorgrad mit der Entwicklung von Fernmetastasen und Rezidiven assoziiert. Zu Lokalrezidiven neigen eher low-grade Tumore, während high-grade Tumore metastasieren.

Eine komplette chirurgische Resektion retroperitonealer Sarkome ist aufgrund der anatomischen Lage und der späten Diagnosestellung sehr schwierig. In unserer Studie erreichten wir dies bei 48 % (PRG) bzw. 50% (SRG) der Erkrankten. Trotzdem ist die chirurgische Therapie meist die einzig erfolgsversprechende Behandlungsoption. Entscheidend für die Prognose dabei sind eine frühe fachgerechte Behandlung und eine radikale Operation. Da das weitere Krankheitsbild des Patienten vor allem durch den Erfolg der ersten Operation entscheidend beeinflusst wird, sollte die Therapie in speziellen Behandlungszentren erfolgen. Nur ein Team an erfahrenen Chirurgen kann das Ziel einer aggressiven kompletten Tumorresektion vor allem bei großen Sarkomen erreichen.

## Literaturliste

- AJCC, A. J. C. o. C. (2002). Soft tissue sarkoma. AJCC cancer staging manual. P. D. L. Green F.L., Fleming I.D. New York, Springer- Verlag. **6th edition**: 193 - 200.
- Alvarenga, J.-C. B., A. B. S.; Fischer, C.; Fryatt, I.; Jones, L.; Meirion, T.,J. (1991). "Limitations of surgery in the treatment of retroperitoneal sarcoma." Br. J. Surg **78**(August): 912- 916.
- Alvarenga J.-C., B. A. B. S., Fischer C., Fryatt I., Jones L., Meirion Thomas J. (1991). "Limitations of surgery in the treatment of retroperitoneal sarcoma." Br. J. Surg **78**(August): 912- 916.
- Ballo M.T., Z. G. K., Pollock R.E., Benjamin R.S., Feig B.W., Cormier J.N., Hunt K.K., Patel S.R., Trent J.C. (2006). "Retroperitoneal soft tissue sarcoma: An analysis of radiation and surgical treatment." Sarkoma **6**: 15 - 27.
- Ballo MT, Z. G., Pollock RE, Benjamin RS, Feig BW, Cormier JN, Hunt KK, Patel SR, Trent JC (2006). "Retroperitoneal soft tissue sarcoma: An analysis of radiation and surgical treatment." Sarkoma **6**: 15 - 27.
- Ballo, M. T. Z. G. K., Pollock R.E., Benjamin R.S., Feig B.W., Cormier J.N., Hunt K.K., Patel S.R., Trent J.C. (2006). "Retroperitoneal soft tissue sarcoma: An analysis of radiation and surgical treatment." Sarkoma **6**: 15 - 27.
- Barken D., W. E., Nguyen K. (1987). "Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17." Science **236**: 1100 - 1102.
- Bautista N, S. W., O'Connell TX (2000). "Retroperitoneal soft-tissue sarcomas: prognosis and treatment of primary and recurrent disease." Am Surg **9**(66): 832 - 836.
- Bautista N., S. W., O'Connell T.X. (2000). "Retroperitoneal soft-tissue sarcomas: prognosis and treatment of primary and recurrent disease." Am Surg **9**(66): 832 - 836.
- Brennan M.F., C. E. S., Harrison L.B., Shiu N.M., Gaynor J., Hajdu S.I. (1991). "The role of multimodality therapy in soft tissue sarcoma." Ann Surg **214**: 328.
- Brennan M.F., e. a. (1993). "Chirurgische Therapie und Prognose des Weichteilsarkoms." Der Chirurg **64**: 449- 454.
- Broders A. C., H. R., Meyerding H.W. (1939). "Pathologic features of soft tissue fibrosarcoma." Surg. Gynecol. Obstet. **69**: 267.
- Cancer, A. J. C. o. (2002). Soft tissue sarkoma. AJCC cancer staging manual. P. D. Green FL, Fleming ID. New York, Springer- Verlag. **6th edition**: 193 - 200.
- Catton CN, O. S. B., Kotwall C, Cummings B, Hao Y, Fornasier V (1994). "Outcome and prognosis in retroperitoneal soft tissue sarcoma." Int J Radiat Oncol Biol Phys **29**: 1005 - 1010.
- Chang A.E., K. T., Glatstein E. (1988). "Adjuvant chemotherapy for patients with high grade soft tissue sarcoma of the extremity." J. Clin Oncol **6**: 1491 - 1500.
- Cheifetz R, C. C., Kandel R, O'Sullivan B, Couture J, Swallow CJ (2001). "Recent progress in the management of retroperitoneal sarcoma." Sarkoma **5**: 17 - 26.
- Cheifetz R., C. C. N., Kandel R., O'Sullivan B., Couture J., Swallow C.J. (2001). "Recent progress in the management of retroperitoneal sarcoma." Sarkoma **5**: 17 - 26.
- Chen C, Y. L., Peng C, Cai Y, Li Y, Zhao R, Zhou H, Li H (2007). "Prognostic factors of retroperitoneal soft tissue sarcomas: analysis of 132 cases." Chinese Medical Journal **120**(12): 1047 - 1050.
- Chen C., Y. L., Peng C., Cai Y., Li Y., Zhao R., Zhou H., Li H. (2007). "Prognostic factors of retroperitoneal soft tissue sarcomas: analysis of 132 cases." Chinese Medical Journal **120**(12): 1047 - 1050.
- Chiappa A., Z. P., Bertani E., Biffi R., Luca F., Crotti C., Testori A., Lazzaro G., De Pas Tommaso, Ugo P., Andreoni B. (2006). "Primary and Recurrent Retroperitoneal Soft

- Tissue Sarcoma: Prognostic Factors Affecting Survival." Journal of Surgical Oncology(93): 456-463.
- Chiappa Antonio, Z. P., Bertani Emilio, Biffi Roberto, Luca Fabrizio, Crotti Cristiano, Testori Alessandro, Lazzaro Gianluca, De Pas Tommaso, Ugo Pace, Andreoni Bruno (2006). "Primary and Recurrent Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma: Prognostic Factors Affecting Survival." Journal of Surgical Oncology(93): 456-463.
- Clark JA, T. J. (1996). "Role of radiation therapy in retroperitoneal sarcomas." Oncology (Huntingt) **10**: 1867 - 1872.
- Clark M.A., F. C., Judson I., Thomas J.M. (2005). "Soft tissue sarcomas in adults." N Engl J Med **353**(7): 701 - 711.
- Clark MA, F. C., Judson I, Thomas JM (2005). "Soft tissue sarcomas in adults." N Engl J Med **353**(7): 701 - 711.
- Coindre J. M., e. a. (1998). "Histologic Grading of Adult Soft Tissue Sarcomas." Verh. Dtsch. Ges. Path. **82**: 59-63.
- Coindre, J. M. (1998). "Histologic Grading of Adult Soft Tissue Sarcomas." Verh. Dtsch. Ges. Path. **82**: 59-63.
- Compagnoni G., M. J. S., Nemcek A., Mc Carthy W.J. (1997). "Sarcoma arising from an abdominal aortic aneurysm." Ann Vasc Surg **11**: 183 - 185.
- DeLaney T., S. I., Suit H., et al (2003). "Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft tissue sarcomas." Int J Radiat Int J Oncol Biol Phys **56**: 1117 - 1127.
- Doglietto G.B., T. A. P., Papa V., Rosa F., Bossola M., Prete F.P., Covino M., Pacelli F. (2007). "Giant Retroperitoneal Sarcomas: A single institution experience." World J Surg **31**: 1047 - 1054.
- Doglietto GB, T. A., Papa V, Rosa F, Bossola M, Prete FP, Covino M, Pacelli F (2007). "Giant Retroperitoneal Sarcomas: A single institution experience." World J Surg **31**: 1047 - 1054.
- EL Kaplan, P. M. (1958). "Nonparametric estimation from incomplete observation." Journal of the American Statistical Association **53**: 457 - 481.
- Enzinger F.M., L. R., Torloni H. (1969). Histological typing of soft tissue tumors. Geneva, World Health Organisation.
- Enzinger F.M., W. S. W. (1995). Soft tissue sarkoma. USA, St. Louis: CV Mosby Company.
- Erzen D., S. M., Novak J. (2005). "Retroperitoneal Sarcoma: 25 years of experience with aggressive surgical treatment at the institute of oncology, Ljubljana." Journal of Surgical Oncology(91): 1- 9.
- Erzen Darja, S. M., Novak Janez (2005). "Retroperitoneal Sarcoma: 25 years of experience with aggressive surgical treatment at the institute of oncology, Ljubljana." Journal of Surgical Oncology(91): 1- 9.
- ESMO (2005). "Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of soft tissue sarcoma." Annals of Oncology **16**(16): i69 - i70.
- ESMO (2008). "advances in soft tissue sarcoma, GIST and beyond." Annals of Oncology **19**: vii30.
- Ewing, J. (1940). A treatise on tumors. Neoplastic diseases. Philadelphia, Saunders: 268.
- Ewing J. (1940). A treatise on tumors. Neoplastic diseases. Philadelphia, Saunders: 268.
- Fein DA, C. B., Lanciano RM, Herbert SH, Hoffman JP, Coia LR (1995). "Management of retroperitoneal sarcomas: does dose escalation impact on locoregional control?" Int J Radiat Int J Oncol Biol Phys **31**: 129 - 134.
- Fischer A, L. M., Schulte-Mönting J, Finke J, Imdahl A, Farthmann EH (1997). "Therapieergebnisse von Patienten mit Weichteilsarkom: Retrospektive Analyse zur Identifizierung unabhängiger Prognosefaktoren." Zentralblatt für Chirurgie **122**: 901 - 908.

- Fletcher, CDM (1992). "Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma - fact or fiction? A critical reappraisal based on 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcoma." Am J Surg Pathol **16**: 213- 228.
- Fletcher CDM, G. P., Rydholm A et al (2001). "Clinicopathologic re-evaluation of 100 malignant fibrous histiocytomas: prognostic relevance of subclassification." J Clin Oncol **19**: 3045–3050.
- G Taeger, S. R., J Schütte, D Nast-Kolb (2004). "Diagnostik und Therapiestrategie bei Weichteilsarkomen." Unfallchirurg: 601-618.
- Green F, P. D., Fleming I (2002). AJCC cancer staging manual. New York, New York: Springer.
- Gronchi A, C. P., Fiore M, et al (2004). "Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution." Cancer **100**: 2448 - 2455.
- Gronchi A, C. P., Fiore M, et al (2004). "Retroperitoneal tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution." Cancer **100**(100): 2448 - 2461.
- Gronchi A., C. P. G., Fiore M., et al (2004). "Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution." Cancer **100**: 2448 - 2455.
- Gutierrez J.C., P. E. A., Moffat F.L., Livingstone A.S., Franceschi D., Koniaris L.G. (2007). "Should soft tissue sarcoma be treated at high-volume centers?" Ann- Surg **245**(6): 952 -958.
- Gutierrez, J. C. M. P., Eduardo A. MD; Moffat, Frederick L. MD; Livingstone, Alan S. MD; Franceschi, Dido MD; Koniaris, Leonidas G. MD (2007). "Should soft tissue sarcoma be treated at high-volume centers?" Ann- Surg **245**(6): 952 -958.
- Hajdu SI, S. M., Brennan MF (1988). "The role of the pathologist in the management of soft tissue sarcomas." World J Surg **12**(3): 326 - 331.
- Hoos A, L. J., Brennan MF (2000). "Weichgewebssarkome- prognostische Faktoren und multimodale Therapie." Der Chirurg **71**: 787 - 794.
- Hoos A., L. J. J., Brennan M.F. (2000). "Weichgewebssarkome- prognostische Faktoren und multimodale Therapie." Der Chirurg **71**: 787 - 794.
- Hoos A., S. A., Mastorides S., Marshall J., Urist B.S., Polsky D., Di Como C.J., Brennan M.F., Cordon-Cardo C. (2003). "High Ki-67 proliferative index predicts disease specific survival in patients with high-risk soft tissue sarcomas." Cancer Res **61**: 3171 - 3175.
- J. Coindre, P. R., J. Blay, A. Dufresne, P. Cassier, H. El Sayadi, I. Ray-Coquard (2008). "ESMO special symposium: advances in soft tissue sarcoma, GIST and beyond." Annals of Oncology.
- Jenkins M.P., A. J. C., Thomas J.M. (1996). "The management of retroperitoneal soft tissue sarcomas." Eur J Cancer **32A**(4): 622 - 626.
- Jenkins MP, A. J., Thomas JM (1996). "The management of retroperitoneal soft tissue sarcomas." Eur J Cancer **32A**(4): 622 - 626.
- Jones JJ, C. C., O'Sullivan B, et al. (2002). "Initial results of a trial of preoperative external beam radiation therapy and postoperative brachytherapy for retroperitoneal sarcoma." Ann Surg Oncol **9**: 346 - 354.
- Karakousis C.P., e. a. (1995). "Die chirurgische Therapie der Weichteilsarkome." der Chirurg **66**: 905 - 913.
- Karakousis C.P., G. R., Kontzoglou K. (1995). "Retroperitoneal sarcomas and their management." Arch Surg(130): 1104 - 1109.
- Karakousis CP, G. R., Kontzoglou K (1995). "Retroperitoneal sarcomas and their management." Arch Surg(130): 1104 - 1109.
- Katenkamp, D. K. K. (2009). "Moderne morphologische Diagnostik und aktuelle Klassifikation von Weichteilsarkomen." Der Chirurg **80**: 186- 193.

- Kim S., L. J., Brennan M., Woodruff M. et al (1998). "Overexpression of cyclin D1 is associated with poor prognosis in extremity soft tissue sarcomas." Clin Cancer **4**: 2377.
- Krebsregister, H. (1999). Krebsregister Hamburg, Online im Internet.
- Krebsregister, H. (2004). Hamburgisches Krebsregister, [www.krebsregister-hamburg.de](http://www.krebsregister-hamburg.de).
- Lawrence W, D. W., Natarajan N, et al (1987). "Adult soft tissue sarcoma. A pattern of care survey of the American College of Surgeons." Ann Surg(200): 349 - 359.
- Lawrence W., D. W. L., Natarajan N., et al (1987). "Adult soft tissue sarcoma. A pattern of care survey of the American College of Surgeons." Ann Surg(200): 349 - 359.
- Lewis J, L. D., Casper E, Woodruff J (1999). "Multifactorial analysis of long-term follow-up of primary extremity sarcoma." Arch Surg **134**: 190.
- Lewis J.J., L. D. H. Y., Woodruff J.M., Brennan M.F. (1998). "Retroperitoneal soft tissue sarcoma - analysis of 500 patients treated and followed at a single institution." Ann Surg: 228 - 335.
- Lewis JJ, L. D., Woodruff JM, Brennan MF (1998). "Retroperitoneal soft tissue sarcoma-analysis of 500 patients treated and followed at a single institution." Ann Surg: 228 - 335.
- Li F.P., F. J. F. (1969). "Soft tissue sarcomas, breast cancer and other neoplasms: a familial syndrom?" Annals of Internal Medicine **71**: 747 - 752.
- Linehan D.C., L. J. J., Leung D., et al (2000). "Influence of biologic factors and anatomic site in completely resected liposarcoma." J Clin Oncol **18**: 1637 - 1643.
- Linehan DC, B. W., Lewis JJ (1999). "Immunotherapeutic approaches to sarcoma." Sem Surg Oncol **17**: 72.
- Linehan DC, L. J., Leung D, et al (2000). "Influence of biologic factors and anatomic site in completely resected liposarcoma." J Clin Oncol **18**: 1637 - 1643.
- Lordick, F. (2009). "Multimodale Therapie bei Weichteilsarkomen des Erwachsenen." Der Chirurg **80**: 209- 215.
- Marcus S, M. M., Glatsein E, et al (1993). "Long term outcome of 87 patients with low grade soft tissue sarcoma." Arch Surg **128**: 1336 - 1343.
- Marcus S.G., M. M. J., Glatstein E., et al (1993). "Long-term outcome in 87 patients with low-grade soft-tissue sarcoma." Arch Surg **128**(12): 1336 - 1343.
- Marcus SG, M. M., Glatstein E, et al (1993). "Long-term outcome in 87 patients with low-grade soft-tissue sarcoma." Arch Surg **128**(12): 1336 - 1343.
- Meister M, H. D. (1999). "Knochentumoren- Weichteilsarkome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge." Tumorzentrum München.
- Mendenhall W.M., Z. R. A., Hochwald S.N., Hemming A.W., Grobmyer S.R., Cance W.G. (2005). "Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma." Cancer **104**(4): 669 - 676.
- Mendenhall WM, Z. R., Hochwald SN, Hemming AW, Grobmyer SR, Cance WG (2005). "Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma." Cancer **104**(4): 669 - 676.
- Mingoli A., S. P., Cavallaro A., et al (1997). "The effect of extended caval resection in the treatment of inferior vena cava leiomyosarcoma." Anticancer Res **17**: 3877- 3881.
- Mofid H, E. A., Peiper M, Zornig C (2001). "Retroperitoneale Sarkome im Erwachsenenalter." Viszeralchirurgie **36**: 222 - 228.
- Mofid H., E. A., Peiper M., Zornig C. (2001). "Retroperitoneale Sarkome im Erwachsenenalter." Viszeralchirurgie **36**: 222 - 228.
- Neuhaus S. J., B. P., Clark M.A., Hayes A. J., Fisher C., Thomas J. M. (2005). "Surgical management of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma." British Journal of Surgery **92**: 246- 252.
- Neuhaus, S. J. B., P.; Clark, M.A.; Hayes, A. J.; Fisher, C.; Thomas, J. M. (2005). "Surgical management of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma." British Journal of Surgery **92**: 246- 252.

- Peiper M, H.-B. S., Langwieler TE, Bloechle C, Izbicki JR (1999). "Aktuelle Diagnostik und Therapie bei Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter." Schweizer Med. Wochenschrift **129**: 1545 - 53.
- Perez E.A., G. J. C., Moffat F.L. Jr., Franceschi D., Livingstone A.S., Spector S.A., Levi J.U., Sleeman D., Koniaris L.G. (2007). "Retroperitoneal and truncal sarcomas: prognosis depends upon type not location." Ann Surg Oncol **14**(3): 1114 - 1122.
- Perez EA, G. J., Moffat FL Jr, Franceschi D, Livingstone AS, Spector SA, Levi JU, Sleeman D, Koniaris LG (2007). "Retroperitoneal and truncal sarcomas: prognosis depends upon type not location." Ann Surg Oncol **14**(3): 1114 - 1122.
- Pisters P., L. D., Woodruff J., et al (1996). "Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcoma of the extremity." J. Clin Oncol **14**: 1679 - 1689.
- Pisters P.W.T., B. M. T., Fenstermacher M.J., et al. (2003). "Phase I trial of preoperative concurrent doxorubicin and radiation therapy, surgical resection and intraoperative electron-beam radiation therapy for patients with localized retroperitoneal sarcoma." J Clin Oncol **21**: 3092 - 3097.
- Pisters PWT, B. M., Fenstermacher MJ, et al. (2003). "Phase I trial of preoperative concurrent doxorubicin and radiation therapy, surgical resection and intraoperative electron-beam radiation therapy for patients with localized retroperitoneal sarcoma." J Clin Oncol **21**: 3092 - 3097.
- Pitcher M.E., F. S., Thomas J.M. (1994). "Management of soft tissue sarcoma." Br. J. Surg(81): 1136 - 1139.
- Pitcher ME, F. S., Thomas JM (1994). "Management of soft tissue sarcoma." Br. J. Surg(81): 1136 - 1139.
- Riede U.-N., W. M., Schäfer H.-E. (2004). maligne Tumore. Allgemeine und spezielle Pathologie.
- Rosai J. (1989). Chapter: 26 Peritoneum, retroperitoneum and related structures. Ackerman's Surgical Pathologie. Auflage. USA, New York. **Volume 2**: 1649- 1664.
- Russo P, K. Y., Ravindran S, Huang W, Brennan MF (1997). "Nephrectomy during operative management of retroperitoneal sarcoma." Ann Surg Oncol **4**: 421 - 424.
- Schimmack S., B. M. W., Weitz J. (2009). "Chirurgische Therapie der Weichteilsarkome des Stammes und der Körperhöhlen." Chirurg **80**: 202–208.
- Schnitzler, A. (1926). Die Traumnovelle. Düsseldorf, Patmos Verlag GmbH & Co. KG Albatros Verlag.
- Senn H.J. (2001). Weichteilsarkome. Checkliste Onkologie. t. ed. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Siewert J.R., R. J. D., Fink U. (1993). "Operative Therapie retroperitonealer Weichteilsarkome." Chirurg **64**: 449 - 454.
- Singer S, C. J., Demetri GD, Healey EA, Marcus K, Eberlein TJ (1995). "Prognostic factors predictive of survival for truncal and retroperitoneal soft tissue sarcoma." Ann Surg **221**: 185 - 195.
- Spiessl B., B. O. H., Hermanek P., Hutter R.V.P., Scheibe O., Sobin L.H., Wagner G. (1993). Illustrated Guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumors TNM. Berlin, Heidelberg, New York, UICC, International Union against Cancer, Springer.
- Sreekantaiah C., L. M., Rodriguez E., Chaganti R.S.K. (1994). "Chromosomal aberrations in soft tissue tumors. Relevance to diagnosis, classification and molecular mechanisms." Am J Pahtol **144**: 1121.
- Stoeckle E, C. J., Bonvalot S, Kantor G, Terrier P, Bonichon F, Bui B N (2001). "Prognostic Factors in Retroperitoneal Sarcoma." Cancer **92**: 359 - 368.
- Stoeckle E., C. J. M., Bonvalot S., Kantor G., Terrier P., Bonichon F., Bui B. N. (2001). "Prognostic Factors in Retroperitoneal Sarcoma." Cancer **92**: 359 - 368.

- Stojadinovic A, L. D., Allen P, et al (2002). "Primary adult soft tissue sarcoma: Time dependent influence of prognostic variables." J Clin Oncol **20**(20): 4344 - 4352.
- Stojadinovic A, L. D., Hoos A, Jaques D, Lewis J, Brennan M (2002). "Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas." Ann Surg **235**(3): 424 - 434.
- Storm K., M. D. M. (1991). "Diagnosis and management of retroperitoneal soft tissue sarcoma." Ann Surg **214**: 2- 10.
- Taeger G., R. S., Schütte J., Nast-Kolb D. (2004). "Diagnostik und Therapiestrategie bei Weichteilsarkomen." Unfallchirurg: 601-618.
- Thomas, J. (2007). "Retroperitoneale Sarkome." British Journal of Surgery **94**: 1057 - 1058.
- Thomas J.M., e. a. (2007). "Retroperitoneale Sarkome." British Journal of Surgery **94**: 1057 - 1058.
- Tumorregister, M. (2007). Weichteiltumor (klassif. nach Histologie), [www.tumorregister-muenchen.de](http://www.tumorregister-muenchen.de).
- van Dalen T, C. J.-W., Casparie M, Gimer RE, Hoekstra HJ, van Geel BN, van Coevorden F, Hennipman A (2001). "Soft tissue sarcoma: the predominant primary malignancy in the retroperitoneum." Sarcoma **5**: 5 - 8.
- van Dalen T, H. H., van Geel AN, et al (2001). "Dutch Tissue Sarcoma Group. Locoregional recurrence of retroperitoneal soft tissue sarcoma: second chance of selected patients." Eur J Surg Oncol **27**(27): 564 - 568.
- van Dalen T, H. H., van Geel BN, van Coevorden F (2000). "Soft tissue sarcoma in retroperitoneum: an often neglected diagnosis." Euro J Sur Oncol **27**: 64 - 79.
- van Dalen T, P. J., van Coevorden F, van Geel AN, Hoekstra HJ, Albus-Lutter Ch, Slootweg PJ, Hennipman A (2007). "Long-term prognosis of primary retroperitoneal soft tissue sarcoma." Eur-J-Surg-Oncol **33**(2): 234 - 238.
- van Dalen T., C. J.-W., Casparie M., Gimer R.E., Hoekstra H.J., van Geel B.N., van Coevorden F., Hennipman A. (2001). "Soft tissue sarcoma: the predominant primary malignancy in the retroperitoneum." Sarcoma **5**: 5 - 8.
- van Dalen T., H. H. J., van Geel A.N., et al (2001). "Dutch Tissue Sarcoma Group. Locoregional recurrence of retroperitoneal soft tissue sarcoma: second chance of selected patients." Eur J Surg Oncol **27**: 564 - 568.
- van Dalen T., H. H. J., van Geel B.N., van Coevorden F. (2000). "Soft tissue sarcoma in retroperitoneum: an often neglected diagnosis." Euro J Sur Oncol **27**: 64 - 79.
- van Dalen T., P. J. M., van Coevorden F., van Geel A.N., Hoekstra H.J., Albus-Lutter C., Slootweg P.J., Hennipman A. (2007). "Long-term prognosis of primary retroperitoneal soft tissue sarcoma." Eur-J-Surg-Oncol **33**(2): 234 - 238.
- Virchow R. (1863). Die krankhaften Geschwülste. Berlin, Reimer. **3**: 1 - 15.
- Weiss SW, E. F. (1978). "Malignant fibrous histiocytoma. An analysis of 200 cases." Cancer **41**: 2250-2266.
- Weitz J, A. C., Brennan MF (2003). "Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time." J Clin Oncol **21**: 2719-2725.
- Williams W., W. (1998). AJCC cancer staging manual. Soft tissue sarcoma. t. ed. Philadelphia, Lippincott: 140 - 146.
- Windham T.C., P. P. W. (2005). "Retroperitoneal sarcomas." Cancer Control **12**: 35 - 43.
- Wittekind C., W. G. (1997). TNM- Klassifikation maligner Tumoren. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
- Wood W. C. (1994). Soft tissue tumours. Oxford Textbook of Surgery. R. A. M. Peter J. Morris. New York, Oxford University Press, New York. **Volume 2**: 1495-1503.
- Youssef E, F. J., Mott M, Kraut M, Luca MD, Mekhael H, Ben-Josef E (2002). "Long-Term Outcome of combined modality therapy in retroperitoneal and deep-trunk soft-tissue

- sarcoma: analysis of prognostic factors." Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys **54**(2): 514 - 519.
- Youssef E., F. J., Mott M., Kraut M., Luca M.D., Mekhael H., Ben-Josef E. (2002). "Long-Term Outcome of combined modality therapy in retroperitoneal and deep-trunk soft-tissue sarcoma: analysis of prognostic factors." Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys **54**(2): 514 - 519.
- Zornig C., W. H.-J., Krüll A., Schwarz R., Emmermann A., Peiper M., Schröder S. (1992). "Retroperitoneale Sarkome im Erwachsenenalter." Arzt und Krankenhaus **12**: 426 - 433.

## Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Prädisponierende Faktoren in Sarkomen	Seite 6
Tabelle 2: Genetische Anomalien in Sarkomen	Seite 6
Tabelle 3: Histologische Klassifikation der malignen Weichteilsarkome	Seite 10
Tabelle 4: Stadiengruppierung der Weichteilsarkome	Seite 12
Tabelle 5: Grading/ histologischer Typ	Seite 16
Tabelle 6: viszerale oder multiviszzerale Resektion	Seite 27
Tabelle 7: Prognosefaktoren der primären RSTS	Seite 34
Tabelle 8: Prognosefaktoren der sekundären RSTS	Seite 38
Tabelle 9: Epidemiologische Patientendaten aus verschiedenen Studien	Seite 43
Tabelle 10: Vergleich der Gradingssysteme anhand Low vs. High Grade	Seite 44
Tabelle 11: Prognose der Weichteilsarkome (5-JÜR) (Senn H.J. 2001)	Seite 48

## Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: relatives Überleben nach Lokalisation	Seite 18
Abbildung 2: Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs	Seite 24
Abbildung 3: Altersverteilung	Seite 25
Abbildung 4: Sarkomentitäten	Seite 26
Abbildung 5: Adjuvante Therapie nach Stadieneinteilung	Seite 28
Abbildung 6: Resektion der primären RSTS	Seite 29
Abbildung 7: Resektion der sekundären RSTS	Seite 30
Abbildung 8: zeitliches Auftreten von Rezidiven	Seite 31
Abbildung 9: Überlebenszeit nach der primären Operation aller Patientengruppen mit Hilfe der Kaplan Meier Kurve	Seite 32
Abbildung 10: Überlebensrate der primären RSTS- Gruppe und sekundären RSTS- Gruppe	Seite 33
Abbildung 11: Überlebensrate der primären RSTS-Gruppe in Abhängigkeit des histologischen Grades	Seite 35
Abbildung 12: Überlebensrate der primären RSTS- Gruppe abhängig von der Resektionsart	Seite 36
Abbildung 13: Überlebensrate der primären RSTS – Gruppe abhängig von der chirurgischen Resektion	Seite 37
Abbildung 14: Überlebensrate der sekundären RSTS- Gruppe abhängig von der Resektionsart	Seite 39

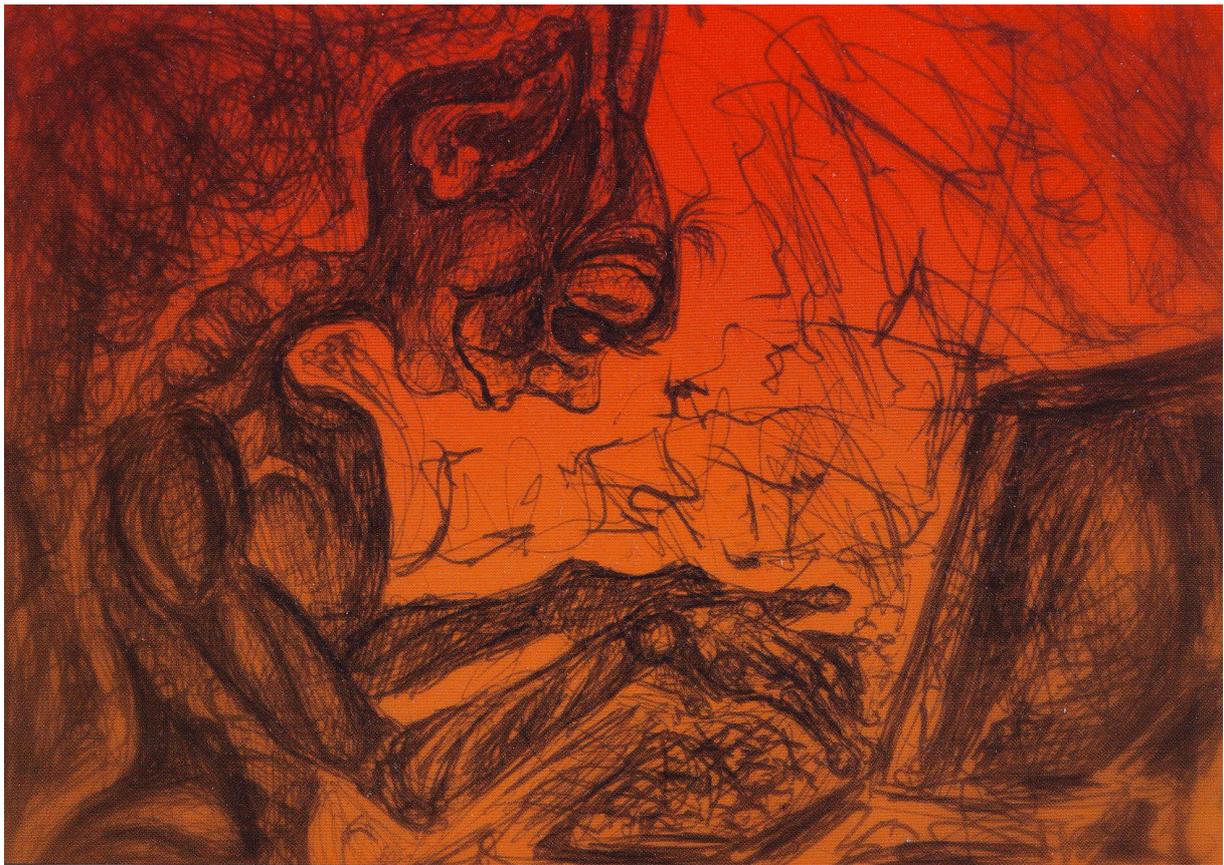
## **Lebenslauf**

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

## Danksagung

Danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Dr. Gawad, der diese Arbeit erst möglich gemacht hat. Ebenso danke ich meinen Betreuern Dr. Jussuf Kaifi und Dr. Georg Laaff, die mich in den ersten Zügen der Doktorarbeit begleitet haben. Meinen besonderen Dank gilt vor allem meiner Betreuerin Dr. Lena Deutsch, die mich tatkräftig weiter unterstützt hat, gute Anregungen gab und mir bei Fragen immer zur Seite stand.

Danken möchte ich auch meinen Eltern und meinen Geschwistern, die mich immer wieder zum Weitermachen ermutigten; Dr. Heike Jörn für ihre Ratschlägen bei diversen Computerproblemen; Dr. Mareike Koch, Anna Klein und Dr. Andrea Süße für die Gesellschaft bei gemeinsamen mühevollen Stunden in der Bibliothek, Katja Seckerdieck und Maggie Winnicki, die immer ein offenes Ohr für meine Klagen bei Problemen hatten, meinen Kollegen Dr. Kristian Menke und Henning Vellguth und natürlich all den anderen, die ich jetzt vergessen habe.



„contact“ created by carmen [www.platinumlocation.net](http://www.platinumlocation.net)

## **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.

Unterschrift: .....