

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie

(Prof. Dr. med. M. Ghadimi)

der Universitätsmedizin Göttingen

**Therapie von Patienten mit retroperitonealen Sarkomen (RPS): Daten aus der prospektiven deutschen PROSa-Studie im Vergleich zu internationalen Sarkomzentren und Umfrageergebnissen aus deutschen chirurgischen Kliniken**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der medizinischen Fakultät

der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Inga Annette Kreisel**

aus

Oldenburg (Oldb)

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

**Betreuungsausschuss**

Betreuer: Univ.-Prof. Dr. med. J. Jakob

Zweitbetreuer: Univ.-Prof. Dr. med. S. Ahyai

**Prüfungskommission:**

Referent/in: Univ.-Prof. Dr. med. J. Jakob

Ko-Referent/in:

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel " Therapie von Patienten mit retroperitonealen Sarkomen (RPS): Daten aus der prospektiven deutschen PROSa-Studie im Vergleich zu internationalen Sarkomzentren und Umfrageergebnissen aus deutschen chirurgischen Kliniken" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....

.....

(Inga Annette Kreisel)

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	III
Tabellenverzeichnis .....	IV
Abkürzungsverzeichnis .....	V
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie, Klinik und histologische Subtypen von Weichgewebesarkomen .....	1
1.2 Symptomatik und Diagnostik retroperitonealer Sarkome .....	2
1.3 Multimodale Therapie von RPS .....	4
1.3.1 Operation .....	4
1.3.2 Chemotherapie .....	5
1.3.3 Strahlentherapie .....	5
1.4 Prognose .....	9
1.5 TransAtlantic RetroPeritoneal Sarcoma Working Group (TARPSWG) .....	10
1.6 DGAV-Umfrage .....	11
1.7 PROSa-Studie .....	12
1.8 Herleitung der Fragestellung und Ziele der Arbeit .....	13
<b>2. Methode .....</b>	<b>14</b>
2.1a Patientenselektion aus PROSa .....	14
2.1b Erhebung der Lebensqualität .....	16
2.2 Extraktion der Behandlungsdaten .....	17
2.3 Vergleich mit der TARPSWG-Kohorte .....	17
2.4 Vergleich mit der DGAV-Umfrage .....	18
2.5 Statistische Verfahren .....	18
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>19</b>
3.1 Häufigkeitsverteilung hinsichtlich der Patienten- und Tumorcharakteristika in PROSa und in der TAPRSWG-Studie .....	19
3.2 Diagnostik von RPS in PROSa und DGAV-Umfrage .....	20
3.3 Therapie, Lokalrezidivrate und Metastasierung von RPS anhand der PROSa-Daten ....	21

3.4 QoL von RPS-Patienten .....	25
4. Diskussion.....	29
4.1 Methodischer Vergleich (TARPS/PROSa/DGAV) .....	29
4.2 Häufigkeitsverteilung der Histologie von RPS .....	31
4.3 Diagnostik von RPS im nationalen und internationalen Vergleich .....	32
4.4 Therapie von RPS im nationalen und internationalen Vergleich.....	34
4.5 QoL von RPS-Patienten im Vergleich zu anderen Malignomen .....	35
4.6 QoL von RPS-Patienten im Vergleich zu anderen Sarkomen .....	38
5. Zusammenfassung .....	44
6. Literaturverzeichnis .....	46

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1: Patientenselektion aus den PROSa-Daten.....</b>	<b>16</b>
<b>Abbildung 2: HRQoL aller PROSa-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung.....</b>	<b>28</b>
<b>Abbildung 3: HRQoL aller PROSa-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung</b>	
<b>(Fortsetzung). .....</b>	<b>28</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lokalisationsangaben für RPS in PROSa. ....	15
Tabelle 2: Patientenverteilung, histologische Subtypen und Tumorstadien. ....	19
Tabelle 3: RPS-Diagnostik.....	21
Tabelle 4: Auftreten von Metastasen in Bezug zum grading in PROSa.....	22
Tabelle 5: Tabellarische Gegenüberstellung von Daten aus PROSa, TARPSWG-Studie und DGAV-Umfrage. ....	25
Tabelle 6: Lebensqualität von RPS-Patienten aus PROSa analog EORTC QLQ-C30.....	26
Tabelle 7: Angst und Depression bei RPS-Patienten aus PROSa analog PHQ-2 und GAD-2.	27
Tabelle 8: Vergleich der Lebensqualität von RPS-Patienten mit anderen Sarkomen der Gesamtkohorte aus PROSa.....	38
Tabelle 9: HRQoL-Vergleich von RPS-Patienten mittels EORTC-QLQ-C30. ....	41
Tabelle 10: Patientencharakteristika im Vergleich von HRQoL in RPS. ....	43

## Abkürzungsverzeichnis

AJCC	The American Joint Committee on Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BPI	Schmerzfragebogen, <i>brief pain inventory</i>
CRF	Prüfbogen, <i>case report form</i>
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
DDLPS	dedifferenziertes Liposarkom, <i>dedifferentiated liposarcoma</i>
DFS	krankheitsfreies Überleben, <i>disease free survival</i>
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Stiftung Deutsche Krebshilfe
DM	Fernmetastasen, <i>distant metastasis</i>
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FNCLCC	Fédération Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer
GAD	Generalisierte Angststörung, <i>generalized anxiety disorder</i>
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität, <i>health-related quality of life</i>
ISEL	Skala der wahrgenommenen interpersonalen Unterstützung, <i>interpersonal support evaluation list</i>
k. A.	Keine Angabe
LMS	Leiomyosarkom
LPS	Liposarkom
LR	Lokalrezidiv



MC	Mehrfachauswahl, <i>multiple choice</i>
MPNST	maligner peripherer Nervenscheidentumor
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Gesamtüberleben, <i>overall survival</i>
PHQ	Gesundheitsfragebogen für Patienten, <i>patient health questionnaire</i>
QLQ	Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität, <i>quality of life questionnaire</i>
QoL	Lebensqualität, <i>quality of life</i>
RFS	rezidivfreies Überleben, <i>recurrence free survival</i>
RPS	retroperitoneales Sarkom
RTx	Radiotherapie
SDM-Q-9	Messung der partizipativen Entscheidungsfindung, <i>9-item shared decision making questionnaire</i>
SFT	solitärer fibröser Tumor
STS	Weichgewebesarkom, <i>soft tissue sarcoma</i>
TARPSWG	Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group
TESS	Toronto Extremity Salvage Score
UPS	undifferenziertes pleomorphes Sarkom
WDLPS	gut differenziertes Liposarkom, <i>well differentiated liposarcoma</i>

## 1. Einleitung

### 1.1 Epidemiologie, Klinik und histologische Subtypen von Weichgewebesarkomen

Weichgewebesarkome (*soft tissue sarcoma*, STS), die ca. 75% der Sarkome ausmachen (davon ca. 15% gastrointestinale Stromatumoren (GIST) und ca. 10% Knochensarkome), sind seltene, mesenchymale Tumoren und treten mit einer Inzidenz von 4 – 5/100.000/Jahr auf. Sie machen weniger als 1% aller Malignome bei Erwachsenen aus (Casali et al. 2018). Risikofaktoren für STS sind beispielweise eine genetische Prädisposition (z. B. Neurofibromatose Typ I – maligner peripherer Nervenscheidentumor), radioaktive Strahlung bzw. Zustand nach Bestrahlung (z. B. Angiosarkome der Brust nach bestrahltem Mamma-Ca), infektiöse Agenzien (z. B. Epstein-Barr-Virus – Leiomyosarkome), oder auch Umweltgifte und Chemikalien (z. B. Vinylchlorid – Angiosarkome der Leber) (Brownstein und DeLaney 2020; Petersen 2017).

Bei den Weichteilsarkomen existieren > 80 histologische Subtypen, wovon Liposarkome (LPS) und Leiomyosarkome (LMS) die häufigsten Histologien insgesamt ausmachen. Im Bereich der Extremitäten finden sich am häufigsten Liposarkome, gefolgt von Fibrosarkomen und pleomorphen Sarkomen. 60% aller STS sind an den Extremitäten lokalisiert (15% obere und 45% untere Extremität), 15% treten als retroperitoneale Sarkome (RPS) auf, 5% bzw. 8% finden sich im Kopf-Hals-Bereich bzw. im Thorax. Das 5-Jahres *overall survival* (OS) für *high-grade* STS liegt bei 62%, das von *low-grade* STS immerhin bei 87%. Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsrate ist abhängig vom histologischen Subtyp, beispielsweise finden sich bei ca. 10% der Extremitätensarkome bei Diagnosestellung bereits Lungenmetastasen (Brownstein und DeLaney 2020; Cananzi et al. 2019; Casali et al. 2018; Dingley et al. 2019; Malinka et al. 2019; Tattersall et al. 2018; Wang et al. 2018).

Allgemein metastasieren STS hämatogen, z. B. in die Lunge, nur selten finden sich Lymphknotenmetastasen. Die Symptome sind oftmals nur unspezifisch, beispielsweise eine palpable, größenprogrediente Schwellung im Bereich der Extremitäten bzw. Schwellungszustände, die länger als 4 Wochen anhalten. Schmerzen treten in der Regel erst später auf, wenn der Tumor auf Nerven und/oder das Periost drückt bzw. infiltriert (Brownstein und DeLaney 2020; Casali et al. 2018).

RPS im Speziellen treten mit einer Inzidenz vom 0,5 – 1/100.000/Jahr auf. Es existieren mehr als 50 histologische Subtypen, die jeweils unterschiedliche Krankheitsverläufe und damit verschiedene Prognosen aufweisen (Cananzi et al. 2019; Dingley et al. 2019; Schwartz et al. 2019; Tattersall et al. 2018; Wang et al. 2018).

Bei 90% der RPS findet sich einer der folgenden 5 histologischen Subtypen: dedifferenzierte Liposarkome (DDLPS), gut differenzierte Liposarkome (*well differentiated Liposarcoma*, WDLPS), Leiomyosarkome (LMS), solitäre fibröse Tumoren (SFT) und maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST). Davon machen die Liposarkome (LPS) ca. 50% aus, LMS ca. 20%, SFT ca. 6% und MPNST ca. 3% (Tattersall et al. 2018). Das 10-Jahres *overall survival* (OS) aller RPS liegt bei ca. 46%, wobei es hier deutliche Unterschiede gibt, abhängig vom histologischen Subtyp (Dingley et al. 2019; Gronchi et al. 2016; Tattersall et al. 2018).

## 1.2 Symptomatik und Diagnostik retroperitonealer Sarkome

RPS verursachen in der Regel nur unspezifische Symptome (z. B. Bauchschmerzen, Verdauungsprobleme), daher werden sie in der Regel erst spät diagnostiziert. Nicht selten stellen sie Zufallsbefunde dar, die im Rahmen einer aus anderen Gründen durchgeführten Diagnostik auffallen. Entsprechend haben sie bei Diagnosestellung im Mittel bereits eine Größe von 20 – 30cm (Gronchi et al. 2016; Schwartz et al. 2019; Wang et al. 2018).

Die Diagnostik zum *staging* und zur Therapieplanung eines RPS sollte eine Schnittbildgebung des Primärtumors mittels Kontrastmittel-CT des Abdomens und Beckens umfassen. Optional kann ergänzend ein Kontrastmittel-MRT von Abdomen und Becken durchgeführt werden, insbesondere bei Tumoren im Becken ist dies zur besseren Planung der Op-Strategie zu empfehlen. Die thorakale Ausbreitungsdiagnostik sollte durch ein Kontrastmittel-CT des Thorax erfolgen (Casali et al. 2018; Dumitra und Gronchi 2018; Ghadimi und Bruns 2019; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2022; Wang et al. 2018). Weiterhin wird empfohlen, die Fälle der Patienten mit einem RPS in einem speziellen Sarkom-Board zu diskutieren (Casali et al. 2018; Ghadimi und Bruns 2019). Das mitunter wichtigste diagnostische Instrument ist die prätherapeutische Tumorbiospie, um sowohl das chirurgische Vorgehen, als auch die Anwendung einer zusätzlichen Therapie (Radiotherapie, Chemotherapie) festlegen zu können. Dabei sollten mindestens 4 – 6 Biopsien, möglichst aus *high-grade*-Arealen, entnommen werden. Empfohlen wird die Verwendung einer mind. 16G-Koaxial-Nadel und die Vermeidung eines transabdominellen Zugangsweges, um eine Tumorzellstreuung nach intraabdominell zu verhindern (Jakob et al., 2018, Gronchi et al., 2016, Ghadimi and Bruns, 2019, Dumitra and Gronchi, 2018, Casali et al., 2018, Bonvalot et al., 2019, Wang et al., 2018).

Berger-Richardson et al. zeigten 2019 mit ihrer retrospektiven Studie von 358 Biopsien bei 214 Patienten, dass die Komplikationsrate von Biopsien mit 3,1% sehr gering ist. Zudem waren auftretende Komplikationen mit Blutungen und Schmerzen in der Regel selbstlimitierend und

daher als Minor-Komplikationen (nach Clavien-Dindo-Klassifikation) einzustufen. Als häufigste Frühkomplikation zeigten sich kleine Blutungen in den Tumor (2%), die allerdings keiner Transfusion oder sonstigen Therapie bedurften. Biopsie-assoziierte Infektionen traten überhaupt nicht auf. Als späte Komplikation wurde bei einem Patienten ein Rezidiv, welches möglicherweise aufgrund der zuvor durchgeführten Biopsie entstanden sein könnte, gesehen. In diesem Fall war der Primarius aber bereits in einem fortgeschrittenen Stadium bei histologisch nachgewiesenem *high-grade* Tumor. Initial als nicht-resektabel eingestuft, wurde der Tumor mit einer Radiochemotherapie behandelt, sprach an und wurde sekundär schließlich reseziert. Daraus ergibt sich in der Studie das Risiko einer Tumorzellverschleppung von  $< 0,5\%$  (Berger-Richardson et al. 2019). Dabei hilft die Biopsie nicht nur bei der Diagnosefindung (maligner vs. benigner Tumor, Sarkom vs. Lymphom oder metastasierter Keimzelltumor), sondern auch bei der vorläufigen Klassifizierung des Sarkoms (histologischer Subtyp, *high-grade* vs. *low-grade*).

Almond et al. werteten 2019 Daten biopsierter Patienten hinsichtlich der Genauigkeit von Biopsieergebnissen von 2005 – 2016 aus. Dabei zeigte sich in 67,2% der Fälle eine Übereinstimmung zwischen dem histologischen Ergebnis der Biopsie mit dem späteren Resektat. Diese mutmaßlich geringe Trefferquote lässt sich allerdings darauf zurückführen, dass hier ein Scheitern im Auffinden dedifferenzierter Tumorareale vorliegt. Wurden nämlich die DDLPS und WDLPS als eine Gruppe zusammengefasst, stieg die Übereinstimmung auf 81,1% an, da viele DDLPS zuvor fälschlich als WDLPS klassifiziert wurden. Bei allen Tumoren, die in der Biopsie als *intermediate-* oder *high-grade* identifiziert wurden, bestätigte sich dies letztlich auch am Op-Präparat. Es zeigt sich also, dass die Fehlerquote aufgrund der heterogenen Morphologie dedifferenzierter Areale und die damit verbundene Schwierigkeit, diese zu identifizieren, in die Höhe getrieben wird. Ein Umstand, der zu der Empfehlung führt, dass die Diagnostik und Therapie von RPS an ein Sarkom-Zentrum übergeben werden sollte. Almond et al. (2019) zeigten, ebenso wie Berger-Richardson et al. (2019), nur eine geringe Komplikationsrate, wobei kleinere Blutungen mit 1,7% am häufigsten auftraten. Eine Biopsie-bezogene Tumorzellverstreung konnte hier bei keinem Patienten gefunden werden. (Almond et al., 2019).

## 1.3 Multimodale Therapie von RPS

### 1.3.1 Operation

Die einzige potentiell kurative Therapie primärer, lokalisierter RPS ist die chirurgische Resektion. Aufgrund der Größe stellen sie eine chirurgische Herausforderung dar, da sie häufig in engem Kontakt zu neurovaskulären Strukturen und den umgebenden Organen stehen bzw. diese bereits infiltriert oder ummauert haben. Bei der Resektion ist strikt darauf zu achten, dass eine intraoperative Tumorruptur vermieden und eine makroskopisch komplette Resektion (R0/R1) erreicht wird, um ein bestmögliches onkologisches *outcome* zu erreichen. Der Zusammenhang zwischen einer kompletten Resektion und dem *outcome* wurde mehrfach nachgewiesen und es zeigt sich, dass mit zunehmender Radikalität der Resektion über die letzten Jahre sich das OS zwar nur gering, aber stetig verbessert hat (Adam et al. 2019; Bonvalot S. et al. 2019; Cananzi et al. 2019; Casali et al. 2018; Dingley et al. 2019; Dumitra und Gronchi 2018; Judge et al. 2019; Leiting et al. 2018; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2022; Schwartz et al. 2019; Tattersall et al. 2018; Villano et al. 2019b; Wang et al. 2018).

Dabei hängt die Radikalität, mit der der Tumor reseziert werden sollte, vom histologischen Subtyp des RPS ab. Dingley et al. beschrieben 2019, wie wichtig die Anpassung des Resektionsmaßes an die Histologie des Tumors ist. Dabei gingen sie nicht nur genauer auf die 5 häufigsten histologischen RPS-Typen ein (LPS, LMS, SFT, MPNST), sondern auch gesondert auf Sarkome des Beckens und Psoas-Sarkome. Beispielsweise müssen SFT nicht so radikal reseziert werden wie LPS, adhärenente Strukturen müssen nicht reseziert werden, nur infiltriertes Gewebe, sodass R0 erreicht werden kann (Dingley et al. 2019). WDLPS und G2 DDLPS neigen stark zu Lokalrezidiven (LR), metastasieren aber nur selten in die Ferne, wohingegen LMS eine geringe Neigung zu LR aufweisen, hingegen aber eine hohe Fernmetastasierungsrate. G3 DDLPS wiederum weisen sowohl hohe LR-Raten, als auch Fernmetastasierungsraten auf. Folglich sollten WDLPS, G2 und G3 DDLPS radikal operiert werden, in Form einer Kompartimentresektion mit kompletter Entfernung des retroperitonealen Fettgewebes und den adhärenenten Organen. Hingegen reicht bei LMS die Resektion in toto (R0/R1) aus, die Mitresektion lediglich adhärenenter Organe ist hierbei nicht erforderlich (Almond et al. 2019; Cananzi et al. 2019; Dingley et al. 2019; Dumitra und Gronchi 2018; Gronchi et al. 2016; Haas et al. 2019; Wang et al. 2018).

### 1.3.2 Chemotherapie

Unklar und Gegenstand zahlreicher Studien ist die Rolle der neoadjuvanten/adjuvanten Anwendung von Radio- und/oder Chemotherapie für das Auftreten von Lokalrezidiven, Fernmetastasen bzw. das Gesamtüberleben. Die Entscheidung, ob und wenn ja, zu welchem Zeitpunkt eine zusätzliche Therapie in Form von Radio- und/oder Chemotherapie durchgeführt werden sollte, ist abhängig vom histologischen Subtyp, denn klare Beweise für den Nutzen einer Chemo- oder Strahlentherapie bei RPS liegen zurzeit nicht vor (Almond et al. 2018; Bonvalot Sylvie et al. 2020; Cananzi et al. 2019; Casali et al. 2018; Chouliaras et al. 2019a; Dumitra und Gronchi 2018; Gronchi et al. 2016; Leiting et al. 2018; Schwartz et al. 2019; Wang et al. 2018). Nussbaum et al. (2016) führten eine retrospektive Datenanalyse von Daten aus der National Cancer Data Base aus den USA durch. Insg. wurden 9068 Patienten mit einem RPS eingeschlossen, deren Diagnose zwischen 2003 und 2011 gestellt wurde. Ziel der Analyse war, den Nutzen von präoperativer oder postoperativer RTx im Vergleich zu Patienten, die nur operiert wurden, herauszufinden. Es zeigte sich, dass die Patienten, die eine RTx erhalten hatten, ein verbessertes OS aufwiesen, unabhängig davon, zu welchem Zeitpunkt diese appliziert wurde. Allerdings war das Ausmaß des verbesserten OS bei den präoperativ bestrahlten Patienten größer, als bei denen, die postoperativ bestrahlt wurden. Jedoch verweisen die Autoren klar darauf, dass die in ihrer Analyse gestellten Ergebnisse in Zusammenschau mit den Ergebnissen der STRASS-Studie gewertet werden sollten und ggf. die Studienergebnisse unterstützen könnten. Allerdings standen die Ergebnisse der STRASS-Studie zum Zeitpunkt dieser retrospektiven Analyse noch aus (Nussbaum et al. 2016).

Die Standard-Chemotherapeutika sind bereits seit mehreren Jahren Doxorubicin und/oder Ifosfamid und kommen insbesondere bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung zum Einsatz. Für nicht resektable oder metastasierte STS gibt es mit Pazopanib, Trabectedin und Eribulin weitere zugelassene Therapeutika (Cananzi et al. 2019; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2022)).

### 1.3.3 Strahlentherapie

Eine gewisse Klärung der insgesamt sehr kontrovers geführten Diskussion bzgl. des Einsatzes von Strahlentherapien könnte die aktuell noch laufende STRASS-Studie bringen. Diese randomisierte Phase-II-Studie der EORTC/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) in Zusammenarbeit mit der EORTC/Radiation Oncology Group (ROG) untersucht als primären Endpunkt das Rezidiv-freie Überleben (RFS) von Patienten mit operablem, primären RPS nach Anwendung von neoadjuvanter Radiotherapie und anschließender Resektion im Vergleich zur Patienten, die keine Vorbehandlung, sondern nur eine Operation erhalten. Insgesamt wurden

in die STRASS-Studie 266 Patienten aus Europa, den USA und Kanada von 2012 – 2017 eingeschlossen. Es zeigte sich schließlich ein 3-Jahres Rezidiv-freies Überleben von 66% bei den neoadjuvant bestrahlten Patienten vs. 58,7% bei den alleinig operierten Patienten. Statistisch signifikant war allerdings nur das Ergebnis in der LPS-Subgruppe mit 71,6% vs. 60,4% RFS in der Radiotherapie + Op-Gruppe vs. nur Op-Gruppe, sodass man zu dem Schluss gekommen ist, dass lediglich LPS von einer neoadjuvanten Strahlentherapie profitieren (Haas et al. 2019; Kasper 2019). Bonvalot et al. (2020) zeigten anhand der Daten aus der STRASS-Studie, dass eine präoperative Radiotherapie nicht als Standardtherapie für alle RPS empfohlen werden kann, aber durchaus bei Liposarkomen einen Vorteil bringen könnte. Diesbezüglich seien aber weitere prospektive Studien erforderlich (Bonvalot Sylvie et al. 2020).

Casali et al. (2018) beschreiben in den ESMO-*Guidelines*, dass bei einem gut ausgesuchten Patientengut eine neoadjuvante Vortherapie, beispielweise Chemotherapie, *external beam radiotherapy* (EBRT) und/oder Hyperthermie, dazu führen kann, dass primär nicht resektable bzw. nur grenzwertig resektable Tumoren verkleinert werden was wiederum eine Resektabilität ermöglicht (Casali et al. 2018). Die Entscheidung über eine neoadjuvante Therapie sollte idealerweise in einem interdisziplinären Sarkom-Tumorboard diskutiert werden. Die Neoadjuvanz kann aber allenfalls als nützlich zur Optimierung der Qualität der Resektionsränder angesehen werden, nicht aber zur Verringerung des Operationsausmaßes. Eine adjuvante Therapie mittels Bestrahlung hat nur einen geringen Wert für den Preis einer hohen Toxizität, der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie ist nicht bewiesen (Casali et al. 2018).

Brownstein et.al. zeigen in ihrer Veröffentlichung von 2019/2020 ein besseres OS bei der Anwendung von neoadjuvanter oder adjuvanter Radiotherapie, wobei präoperativ eine höhere Strahlendosis appliziert werden kann. Des Weiteren kommen sie zu dem Ergebnis, dass nach Applikation einer adjuvanten Radiotherapie die Rate an Lokalrezidiven vermindert und Rezidiv-freie Intervalle verlängert werden. Insgesamt kommen sie zu dem Schluss, dass eine neoadjuvante und/oder adjuvante Therapie risikoadaptiert erfolgen sollte mit der Einschränkung, dass die Behandlung aufgrund der Rarität von RPS sinnvollerweise durch ein multidisziplinäres Team an einem Sarkomzentrum erfolgen muss (Brownstein und DeLaney 2020).

Dumitra und Gronchi geben in ihrer Untersuchung von 2018 ebenfalls keine generelle Empfehlung zu einer neoadjuvanten/adjuvanten Radiotherapie. Hinsichtlich der Chemotherapie profitieren *high-grade* Tumoren, DDLPS, LMS und undifferenzierte pleomorphe Sarkome noch am meisten von einer Chemotherapie, aber dennoch nimmt sie in der Behandlung von RPS nur eine limitierte Rolle ein. Zusammenfassend kommen aber auch sie zu dem Schluss, dass

die Resektion die einzige kurative Therapie von RPS darstellt und eine Behandlung an spezialisierten Zentren erfolgen sollte (Dumitra und Gronchi 2018).

Zu einem sehr ähnlichen Ergebnis kommen Wang et al. (2018). Auch hier ergeht die Empfehlung, dass die Anwendung von Radio- und/oder Chemotherapie in einem Tumorboard individuell diskutiert werden sollte, beides zum aktuellen Zeitpunkt aber nicht Gegenstand der Standardtherapie von RPS zählt. Eine Radiotherapie sollte, wenn überhaupt neoadjuvant appliziert werden. Eine postoperative Radiotherapie hat aufgrund der hohen Strahlendosis starke Nebenwirkungen auf den Darm, dies kann mit Applikation einer präoperativen Bestrahlung entsprechend vermieden werden. Ähnlich wie Dumitra und Gronchi kommen sie zu dem Schluss, dass für *high-grade* Tumoren oder Tumoren mit hohem Metastasierungspotential (z. B. LMS) ein mutmaßlicher Benefit von einer adjuvant durchgeführten Chemotherapie vorliegt (Wang et al. 2018).

Cananzi et al. beschreiben 2019 ebenfalls, dass die Rolle von Radio- und Chemotherapie unklar und Gegenstand von Studien ist. Dennoch treffen sie eine Aussage darüber, dass Chemotherapien, angepasst an den histologischen Subtyp, Anwendung finden können. Entsprechend sind hochdifferenzierte myxoide und dedifferenzierte Liposarkome durchaus chemosensibel, insbesondere das myxoide LPS reagiere sehr gut auf Doxorubicin. Alle anderen LPS oder LMS hingegen reagieren nicht effektiv auf die Applikation von Chemotherapeutika. Eine generelle Empfehlung zur Radiotherapie können aber auch sie nicht geben, es könne einen Benefit hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle geben, sodass Radiotherapien als Individualkonzept eingesetzt werden können (Cananzi et al. 2019).

Leiting et al. kommen 2018 zu dem Schluss, dass eine neoadjuvant applizierte Radiotherapie die Rate an R0-Resektionen erhöht. Einen Nutzen von einer Bestrahlung sehen sie für kleine RPS, *high-grade* RPS und LMS (Leiting et al. 2018). Chouliaras et al. (2019) hingegen konnten keinen Unterschied im OS, LR und RFS durch die Anwendung einer Radiotherapie belegen und entsprechend die Anwendung einer Radiotherapie bei RPS nicht unterstützen (Chouliaras et al. 2019a).

Haas et al. haben 2019 die Anwendung der Radiotherapie bei retroperitonealen LPS untersucht. Sie beschreiben, dass der Nutzen einer Bestrahlung, sowie der optimale Zeitpunkt ihrer Anwendung weiterhin unklar ist, eine neoadjuvante Applikation aber aufgrund der geringeren Toxizität zu bevorzugen sei. Eine Radiotherapie könne aber möglicherweise zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle beitragen. Insgesamt können sie nach angepassten Analysen ihrer Ergebnisse keinen Zusammenhang zwischen Radiotherapie und besserer lokaler Tumorkontrolle beweisen. Zwar findet sich eine Assoziation zwischen angewendeter Radiotherapie und



besserem *outcome*, dies könnte aber eine Folge von Patientenselektion und keine Kausalität sein (Haas et al. 2019).

Letzen Endes bedarf es aber noch weiterer Studien und Entwicklung neuer Medikamente, um das OS von Patienten mit RPS weiter zu verbessern. Das Vorgehen bei Patienten, die nach zunächst erfolgreicher Operation ein LR erleiden, ist ebenfalls noch nicht abschließend geklärt, da es nach Resektion des LR häufig zu Re-Rezidiven kommt. Raut et al. (2019) und Dumitra et al. (2018) haben aber gezeigt, dass für ausgesuchte Patienten eine erneute komplette Resektion einen Überlebensvorteil bringt, diese aber an einem Sarkom-Zentrum erfolgen sollte. Die Entscheidung, welches Therapieregime erfolgen sollte, sollte multidisziplinär und in jedem Fall an einem Zentrum erfolgen (Dumitra und Gronchi 2018; Raut et al. 2019). Aufgrund ihrer Seltenheit existierten über einen langen Zeitraum keine nationalen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von RPS. Die ersten S3-Leitlinien für Deutschland wurden schließlich im September 2021 fertiggestellt und veröffentlicht, was die Erstellung eines optimalen, individuell angepassten Therapieregimes in Zukunft hoffentlich verbessern wird.

Ihre geringe Inzidenz, Heterogenität und die Komplexität ihrer Therapie machen eine Behandlung in einem Sarkom-Zentrum unabdingbar, um das onkologische *outcome* und damit das OS zu maximieren (Adam et al. 2019; Bagaria et al. 2018; Blay et al. 2019; Cananzi et al. 2019; Ghadimi und Bruns 2019; Gronchi et al. 2016; Jakob et al. 2018; Keung et al. 2018; Villano et al. 2019a; Villano et al. 2019b). Studien haben gezeigt, dass eine Fallzahl von mindestens 10 RPS/Jahr in einem Krankenhaus vorliegen sollte, da dann von einer entsprechenden Expertise im Management dieser Tumoren ausgegangen werden kann (Adam et al. 2019; Bagaria et al. 2018; Jakob et al. 2018; Keung et al. 2018; Villano et al. 2019a; Villano et al. 2019b).

## 1.4 Prognose

Das mediane OS bei Patienten mit fortgeschrittenem Erkrankungsstadium wird mit 15 – 18 Monaten angegeben (Kasper 2019). Bezüglich prognostischer Prädiktoren für OS, Auftreten von Lokalrezidiven (LR) und Fernmetastasen (*distant metastasis*, DM) konnten in den letzten Jahren mehrere Faktoren identifiziert werden. Für das OS haben sich Resektionsstatus, Histologie, Tumorgröße, Tumorgrad, Multifokalität, Patientenalter und in wenigen Studien auch der Lymphknotenstatus als signifikant erwiesen. Bezüglich des Auftretens von LR waren ebenfalls Histologie, Resektionsstatus, Tumorgröße, Tumorgrad und Patientenalter signifikant, zusätzlich auch noch intraoperative Tumorruptur, die Anwendung einer Radiotherapie, Organinfiltration und die Therapie in einem Sarkomzentrum. Das Auftreten von DM wurde signifikant durch die Histologie, den Tumorgrad, die Tumorgröße und Multifokalität beeinflusst (Almond et al. 2019; Bonvalot S. et al. 2019; Cananzi et al. 2019; Chouliaras et al. 2019b; Gronchi et al. 2013; Gronchi et al. 2016; Haas et al. 2019; Malinka et al. 2019; Schwartz et al. 2019; Villano et al. 2019a; Wang et al. 2018).

Ein Hilfsmittel zur individuellen Prognoseberechnung von RPS-Patienten stellen die 2013 von Gronchi et al. konzipierten Nomogramme zum OS und *disease free survival* (DFS) dar, welche ebenfalls in Form einer App („Sarculator“) für Smartphones und Tablets verfügbar sind. Diese Nomogramme sind aktuell die einzig verfügbaren, welche auch in externen Sarkomzentren angewendet und validiert wurden. Anwendbar sind sie bei Patienten, die in kurativer Intention reseziert und bei denen eine makroskopisch vollständige Resektion (R0/R1) erreicht wurde. Mittels der Nomogramme lassen sich 7-Jahres OS und 7-Jahres DFS berechnen. (Casali et al. 2018; Gronchi et al. 2013; Tattersall et al. 2018; Wang et al. 2018).

Raut et al. haben 2019 ein weiteres Nomogramm erstellt, welches das 6-Jahres OS und DFS bei Patienten, die am erstmals aufgetretenen LR nach RPS-Resektion operiert wurden, berechnet. Eine Einschränkung dieses Nomogramms ist, dass es nicht für Patienten mit metastasierter Erkrankung oder einem Re-Rezidiv anwendbar ist. Auch diese Nomogramme hat man der „Sarculator“-App hinzugefügt, womit sie im klinischen Alltag noch weitflächiger angewendet werden kann (Raut et al. 2019).

## 1.5 TransAtlantic RetroPeritoneal Sarcoma Working Group (TARPSWG)

2013 wurde die TransAtlantic RetroPeritoneal Sarcoma Working Group (TARPSWG) ins Leben gerufen, ein Zusammenschluss von initial 9 Sarkom-Zentren (6 aus Europa, 3 aus Nordamerika). Sinn hinter diesem Zusammenschluss war die Ausarbeitung einer Standardisierung der Therapie von RPS und darüber Verbesserung des *outcomes* der entsprechenden Patienten. Diesbezüglich hat die TARPSWG nicht nur an der Überarbeitung der ESMO-*Guidelines* mitgewirkt, sondern auch Veröffentlichungen zum Management von RPS und metastasierten RPS bei Erwachsenen erstellt. Auch die Erstellung eines Sarkom-Registers hat die TARPSWG begonnen, um das Verständnis von RPS weiter zu definieren (Gronchi et al. 2016; Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group . Electronic address 2018; Trans-Atlantic 2015).

Weiterhin haben sie die 2013 von Gronchi et al. erstellten Nomogramme zur Berechnung des OS und DFS von Patienten mit primär lokalisiertem RPS dahingehend ergänzt, dass sich damit nun auch das 6-Jahres OS und –DFS von Patienten mit einem Lokalrezidiv eines RPS abschätzen lässt (Raut et al. 2019). Aufgrund dessen, dass die TARPSWG aus Sarkom-Zentren verschiedener Länder und Kontinente besteht, ergibt sich mit diesem Zusammenschluss die Möglichkeit, RPS und ihr biologisches Verhalten besser zu erforschen und zu verstehen. Da diese Tumoren nur eine sehr geringe Inzidenz aufweisen, ist es für einzelne Kliniken mitunter schwer, eine genügend große Fallzahl zu generieren, um prospektive Studien durchzuführen und valide Aussagen aus diesen ziehen zu können. Dieses Problem entfällt, wenn eine große Vereinigung mehrerer Zentren besteht, sodass in Zukunft Raum für prospektive Studien besteht.

Für diese Arbeit haben wir uns zum Vergleich mit unseren Daten eine 2016 herausgebrachte Studie der TARPSWG herausgesucht. Dabei wurde retrospektiv ein Datensatz von 1007 Patienten, die im Zeitraum von Januar 2002 – Dezember 2011 an einem primären, lokalisierten RPS an 6 europäischen und 2 nordamerikanischen Sarkom-Zentren (Mailand, London, Paris, Mannheim, Amsterdam, Warschau, Toronto und Boston) operiert wurden, untersucht. Die hauptsächlich primären Endpunkte waren das 5-, 8- und 10-Jahres OS, LR und DM. Entsprechend wurden für diese Variablen multivariable Analysen durchgeführt (Gronchi et al. 2016).

TARPS bildet also die Darstellung dessen, welches Patienten Klientel derzeit in Spitzenzentren behandelt wird und welche Therapie die Patienten erhalten.

## 1.6 DGAV-Umfrage

2017 führten die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), die Deutsche Interdisziplinäre Studiengruppe Sarkome und die Patientenorganisation „Das Lebenshaus“ eine Umfrage an deutschen Kliniken zur Behandlung retroperitonealer Sarkome in Deutschland durch. Diese erfolgte von Dezember 2015 – August 2016. Ziel der Studie war, mittels einer Online-Umfrage herauszufinden, welche primäre Diagnostik und Therapie von RPS durchgeführt wird. Zu diesem Zweck wurde ein Fragenkatalog aus 29 Fragen erstellt, der sich in zwei verschiedene Teile gliederte. Im 1. Teil wurde die Diagnostik erfragt – durchgeführte Bildgebung, Fallbesprechung in einem Tumorboard, Durchführung einer prätherapeutischen Biopsie etc. Das Therapieregime inkl. Op-Strategie und Applikation von Radio- oder Chemotherapie wurde schließlich im 2. Teil abgefragt. Am Ende des Fragebogens wurden noch Angaben zur eigenen Klinik (z.B. ob es sich um eine Universitätsklinik handelt und die durchschnittliche RPS-Fallzahl/Jahr), Möglichkeiten der Patienteninformation und Mitarbeiterfortbildungen erhoben.

Insgesamt wurden 976 chirurgische Abteilungen in Deutschland angeschrieben und gebeten, an der Umfrage in Form eines Onlinesurveys teilzunehmen. Dabei wurden die verschlüsselte Datenübermittlung sowie eine anonymisierte Auswertung garantiert. Letztlich nahmen 191 Kliniken teil (entsprechend einer 20%igen Rücklaufquote). Zur Auswertung erfolgte zum einen die Einteilung der Kliniken nach geographischer Lage der Bundesländer, in denen sich die Kliniken befanden, in „Nord“, „Ost“, „Süd“ und „West“, um eventuelle Unterschiede des Managements von RPS eruieren zu können. Zum anderen wurden die teilnehmenden Kliniken anhand ihrer Angaben in *high-* und *low-volume* Zentren eingeteilt, je nachdem, ob weniger als 10 RPS/Jahr oder mindestens 10 RPS/Jahr behandelt wurden. Hintergrund dieser Umfrage war, dass es in Deutschland derzeit weder eine S3-Leitlinie für RPS, noch eine Zentralisierung dieser Patienten in Sarkom-Zentren gab, wodurch sich mitunter deutliche Unterschiede in der Diagnostik und Therapie dieser Tumoren ergaben. Mit Hilfe dieser Studie zeigte sich zudem die Sinnhaftigkeit der Zentrumsbildung, sodass die Behandlungsqualität und damit schließlich das *outcome* von RPS in Zukunft gesteigert werden könnten (Jakob et al. 2018).

Die DGAV-Umfrage spiegelt somit die Annahme deutscher Chirurgen wider, wie RPS-Patienten diagnostiziert und therapiert werden.

## 1.7 PROSa-Studie

PROSa ist eine prospektive, multizentrische Studie zur Erhebung der Lebensqualität von Sarkompatienten. Aktuell befindet sich die Studie in der Auswertung der *follow-up* Ergebnisse, welche nach sechs bzw. zwölf Monaten erhoben wurden. In die Studie wurden Daten von 1113 Sarkom-Patienten aus 39 Zentren in Deutschland (Kliniken und niedergelassene Praxen) eingeschlossen. Die zentralen *outcomes* der Studie waren a) die Erhebung der Lebensqualität mittels der Itembank der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), b) die Evaluation der psychischen Belastung mittels *hospital anxiety and depression scale*, c) die Abfrage des Vorhandenseins von Schmerzen über *brief pain inventory*, d) die partizipative Entscheidungsfindung u. a. anhand von SDM-Q-9 (9-item Shared Decision Making Questionnaire) sowie e) die Erhebung folgender *outcomes* bei betroffenen Personen im Anschluss an die Erhebung der Basisdaten: TESS (Toronto Extremity Salvage Score) und ISEL (Interpersonal Support Evaluation List).

Es wurden somit unter anderem standardisierte Patientenfragebögen hinsichtlich der Lebensqualität verwendet (EORTC-30 und CRF (*case report form*)), die die Patienten zu Beginn des Einschlusses in die Studie (*baseline*), nach sechs Monaten und schließlich nach zwölf Monaten ausfüllen mussten (Papierform oder online). Zusätzlich wurden für die behandelnden Ärzte im RedCap-System der Universität Dresden auszufüllende Online-Fragebögen bzgl. Diagnostik, Therapien, Tumorstadien und Komorbiditäten der Patienten, sowie Informationen über die Charakteristika der Institution (Universitätsklinik, niedergelassene onkologische Praxis etc.) erstellt. Auch diese mussten nach 6 und 12 Monaten neuerlich ausgefüllt werden hinsichtlich Kompletierung der *follow-up*-Daten. Der Rekrutierungszeitraum belief sich auf September 2017 – Februar 2019, die statistische Auswertung erfolgte mittels multivariater linearer Regressionen.

Damit ist PROSa die erste Studie, die nicht nur Diagnostik und Therapie von Sarkomen, sondern auch die Lebensqualität der Patienten erhebt. Folglich wird aufgrund dieser Studie eine Abbildung der aktuellen Versorgungssituation von Sarkom-Patienten in Deutschland möglich sein aufgrund derer man nicht nur das diagnostische und therapeutische Vorgehen möglicherweise standardisieren kann, sondern es ergibt sich die Möglichkeit, die Therapie bedarfsgerecht und zielgruppenspezifischer anzupassen (Schuler et al. 2019).

Zusammengefasst zeigt die PROSa-Studie somit den tatsächlichen Diagnostik- und Therapie-stand von RPS-Patienten in Deutschland zusätzlich zur Lebensqualität der Patienten.

## 1.8 Herleitung der Fragestellung und Ziele der Arbeit

In dieser Arbeit wollen wir die in Deutschland tatsächlich durchgeführte Diagnostik und Therapien von RPS mit der internationalen Vorgehensweise vergleichen. Davon erhoffen wir uns, dass möglicherweise die Therapie von RPS entsprechend der häufigsten Probleme angepasst und dadurch die Lebensqualität dieser Patienten gesteigert werden kann. Kurz zusammengefasst ergeben sich somit folgenden drei Ziele dieser Arbeit:

- Aspekte der Lebensqualität von RPS-Patienten anhand einer Subgruppenanalyse von PROSa-Daten
- Prüfung, ob die Patientenzahl repräsentativ ist für die Patienten, die international als RPS-Patienten gesehen werden und ob die Behandlung vergleichbar ist mit Hilfe der TARPSWG-Studie
- Vergleich zwischen den Annahmen hinsichtlich Diagnostik und Therapie aus der DGAV-Umfrage mit der tatsächlich vorherrschenden Situation anhand der PROSa-Daten

## 2. Methode

Für diese Arbeit erfolgte die Auswertung von PROSa-Daten der *baseline* bzgl. der Lebensqualität inklusive der Einschränkungen und postoperativ bestehenden Problemen anhand eines Datensatzes von 263 RPS-Patienten ( $n = 124$  weiblich,  $n = 139$  männlich). Diese Subgruppenanalyse lässt sich einerseits in die Extraktion der Patienten (s. Abschnitt 2.1a) und andererseits in die Erhebung der Lebensqualität (s. Abschnitt 2.1b) gliedern. Weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit lag auf der Analyse der Diagnostik und der Therapie von RPS. Hierfür wurden die Behandlungsdaten von PROSa aus unserem Datensatz extrahiert (s. Abschnitt 2.2) und schließlich mit den diesbezüglichen Ergebnisdaten der TAPRSWG (s. Abschnitt 2.3) und der DGAV-Umfrage verglichen (s. Abschnitt 2.4).

### 2.1a Patientenselektion aus PROSa

Bei PROSa wurden Sarkompatienten im Allgemeinen eingeschlossen, sodass sich hier schlussendlich ein Datensatz von  $n = 1113$  Patienten mit Sarkomen jeglicher Lokalisationen und Histologien ergab. Für unseren Datensatz wurden die Patienten herausgefiltert, bei denen im Rahmen der Dateneintragung als Lokalisation „Rumpf“ angegeben wurde. Zur exakteren Auswahl wurden dann nur die Patienten extrahiert, bei denen in der spezifischeren Lokalisationsangabe „Retroperitoneum“ eingetragen worden war. Weiterhin wurde der gesamte Patientensatz von PROSa nach den entsprechenden Histologien gefiltert, die typisch für RPS sind. So wurde sichergestellt, dass auch die RPS-Patienten, bei denen die Dateneintragung möglicherweise ungenau war (z. B. wurde statt „Retroperitoneum“ „Abdomen“ als Lokalisation angegeben) und die Anhand der Filterung nach „Retroperitoneum“ nicht angezeigt wurden, in die Kohorte miteingeschlossen werden konnten. Das führte allerdings dazu, dass hinsichtlich der Lokalisation breiter gefächerte Angaben bei unseren Patienten zu finden sind, wie die folgende Tabelle zeigt:

Tabelle 1: Lokalisationsangaben für RPS in PROSa.

<b>alle PROSa-Patienten</b>		1113	
<b>generelle Lokalisation STS</b>			
1	Rumpf	263	100 %
<b>spezielle Lokalisation STS</b>			
1	Abdomen	74	28,1%
2	Retroperitoneum	115	43,7%
4	Becken	74	28,1%
<b>detaillierte Lokalisation STS</b>			
1	Magen	5	1,9%
2	Dünndarm	13	4,9%
3	Dickdarm	9	3,4%
5	Omentum	1	< 1%
6	Peritoneum	36	13,7%
7	Niere	30	11,4%
8	Leber	10	3,8%
9	Milz	1	< 1%
10	Abdomen & Retroperitoneum – <i>other &amp; unspecified</i>	83	31,6%
18	Harnblase	4	1,5%
19	Samenstrang	8	3%
20	unteres Becken	21	8%
22	Becken – <i>other &amp; unspecified</i>	41	15,6%

Hinweis: Analog der Histologie und Lokalisationsangaben für Krebsregister (z. B. ICD-O) werden in PROSa die Tumore jeweils exakt zugeordnet, auch wenn dies in der Realität für RPS kaum möglich ist.



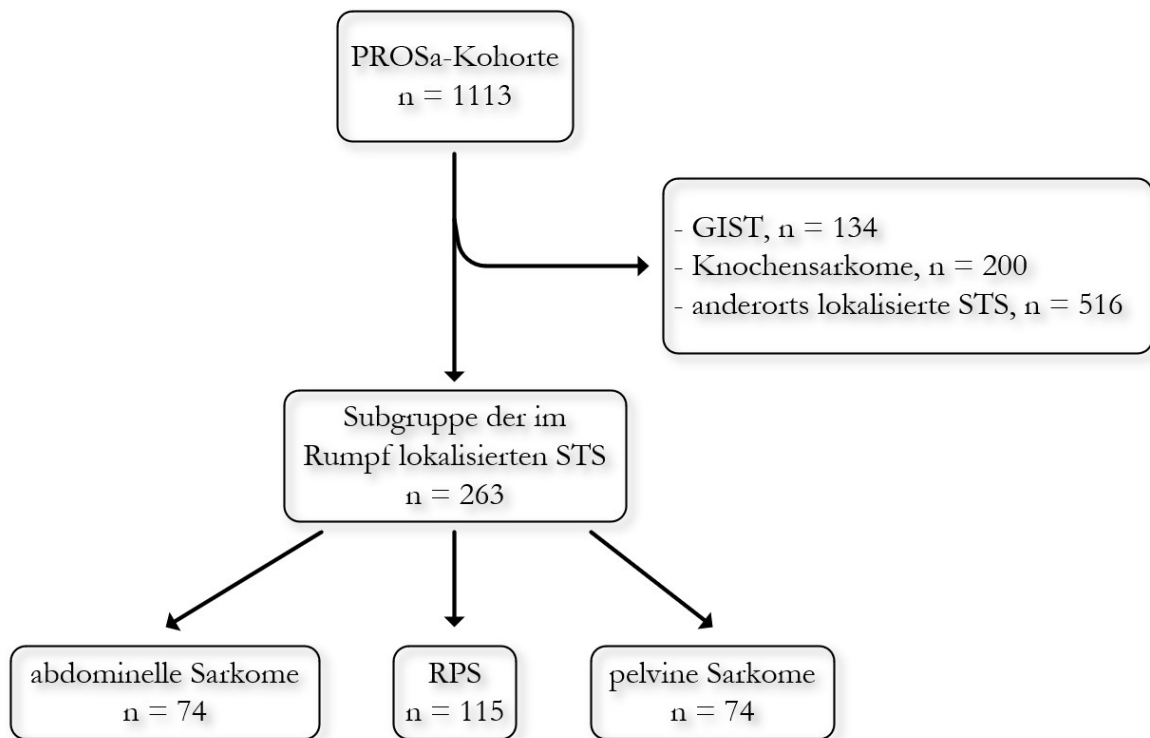


Abbildung 1: Patientenselektion aus den PROSα-Daten

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Extremitätensarkomen, Knochensarkomen, GIST, pädiatrische Sarkome und uterine Sarkome. Anhand der gewählten Kriterien ergab sich somit ein Datensatz von 263 RPS-Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren, 47,2% der Patienten waren weiblich, entsprechend waren die restlichen 52,8% der Patienten männlich.

### 2.1b Erhebung der Lebensqualität

Für PROSα wurden die Patienten insgesamt dreimal zu ihrer Lebensqualität befragt (bei Studieneinschluss, nach 6 und 12 Monaten). Für diese Arbeit erfolgte lediglich die Auswertung der *baseline*-Daten, da sich die *follow-up*-Daten nach sechs und zwölf Monaten noch in der Auswertung befinden, welche zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen ist. Die Patientenfragebögen umfassten Fragen nach der allgemeinen Lebensqualität (analog EORTC QLQ-C30), sowie nach Angst und Depression (analog PHQ-2 und GAD-2). Entsprechend wurden die verschiedenen Punkte jeweils mittels mehrerer Fragen erhoben, sodass wir diejenigen Fragen herausgesucht haben, bei denen eine generelle Aussage getroffen werden musste. Fragen, die auf Abstufungen der jeweiligen Variablen abzielten (z. B. hinsichtlich der Häufigkeit auftretender Symptome), haben wir somit nicht ausgewertet. Nicht ausgewertet wurden zudem

Fragen hinsichtlich Sozialschichtenindex (Winkler-Index), Bewältigung von speziellen Alltagsaufgaben (wie z. B. Körperpflege und Ankleiden), Freitext-Antworten, familiäre Angaben (z. B. Anzahl der Familienmitglieder) und Fragen nach der subjektiv empfundenen Qualität der eigenen ärztlichen Betreuung. Unser Ziel hinsichtlich der Untersuchung der Lebensqualitätsdaten war die Abbildung der QoL von RPS-Patienten bzw. mit welchen Problemen zu rechnen ist, um die Therapie von RPS in Zukunft individueller anpassen und die Patienten besser auf mögliche Probleme vorbereiten zu können.

## 2.2 Extraktion der Behandlungsdaten

Anhand der PROSa-Daten wollten wir die tatsächlich durchgeführte Diagnostik und Therapie von RPS in Deutschland untersuchen und auf internationaler Ebene vergleichen, um möglicherweise die Diagnostik und Therapie optimieren und damit das *outcome* der Patienten vielleicht verbessern zu können. Entsprechend konzentrierten wir uns hinsichtlich der Diagnostik auf die prätherapeutisch durchgeführte Bildgebung (Primarius/abdominell und Ausbreitungsdiagnostik thorakal, welche Art der Bildgebung) und histologische Sicherung vor Therapiebeginn (Tumorbiopsie). Bezüglich der RPS-Therapie wurde die Durchführung operativer und konservativer Therapien ausgewertet (Chemotherapie, Radiatio), wobei die Anwendung von Hormontherapien, Impfungen und Tyrosinkinaseinhibitoren nicht in die Auswertung mit einbezogen wurden, da diese Therapien für RPS keine Relevanz haben. Weiter haben wir uns darauf konzentriert, zu welchem Zeitpunkt die konservativen Therapien durchgeführt wurden (neoadjuvant und/oder adjuvant) und in welcher Kombination (nur Chemotherapie, nur Radiatio oder kombinierte Radiochemotherapie).

## 2.3 Vergleich mit der TARPSWG-Kohorte

TARPSWG erstellte eine retrospektive Auswertung von RPS-Patientendaten aus initial 6 amerikanischen und 2 europäischen Sarkomzentren mit einem Datensatz von  $n = 1007$  Patienten (Gronchi et al. 2016). Die Daten umfassten Patientenalter, Geschlecht, Tumorhistologie, Therapie, Mitresektion angrenzender Organe (welche Organe und wie viele Organe wurden mitreseziert), Resektionsstatus, Tumorstadium, Tumorgröße, Tumorruptur, Multifokalität, Auftreten von Lokalrezidiven und Metastasen sowie das *overall survival*. Zum Vergleich mit PROSa wurden nur die zu PROSa analogen Daten verwendet (Alter, Geschlecht, Histologie, Therapie, Resektionsstatus, Tumorstadium, Rezidive, Metastasen), um herausfinden zu können, ob die

PROSa-Ergebnisse mit denen der TARPSWG – also mit Ergebnissen von Expertenzentren – vergleichbar sind.

## 2.4 Vergleich mit der DGAV-Umfrage

Bei der für den Vergleich verwendeten Arbeit der DGAV handelte es sich um eine Umfrage von Behandlern in Deutschland, bei der unter anderem die Therapie und Diagnostik von RPS, Operationsstrategie, die Anzahl der jährlich behandelten RPS-Patienten, Einbeziehung von Sozialdienst und Psychoonkologie, geschätzte Überlebens- und Rezidivrate, Resektionsstatus und mögliche postoperative Probleme der Patienten erfragt wurden. Analog zum Vorgehen beim Vergleich mit den Daten der TARPSWG wurden für diese Arbeit auch von der DGAV-Umfrage die Daten für den Vergleich mit PROSa herausgefiltert. Dadurch erhoffen wir uns, Probleme bzw. Defizite aufzeigen zu können und herauszufinden, wo Verbesserungsmöglichkeiten zu finden sind.

Die jeweils extrahierten Daten wurden deskriptiv ausgewertet und in einer Tabelle gegenübergestellt mit dem Ziel, die generellen Diagnostik- und Therapiestrategien, das histologische Verteilungsmuster und das *outcome* (Rezidive, Metastasen) von retroperitonealen Sarkomen auf nationaler und internationaler Ebene darzustellen und zu vergleichen (Vgl. Ergebnis-Teil, Tabelle 3 und 5).

## 2.5 Statistische Verfahren

Für die Datenauswertung wurde mit Microsoft Excel 2010 und IBM SPSS Statistics 26 gearbeitet. Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem *R-package* der Statistik-Software R (Version 3.6.0; R Core Team 2018). Zum Vergleich der verschiedenen Gruppen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für ordinale Variablen verwendet, der Zweistichproben-t-Test für kontinuierliche Variablen und der exakte Fisher-Test für kategoriale Variablen. Mittels Bonferroni-Korrektur erfolgte die Anpassung bei multiplen Vergleichen. Die Datenauswertung erfolgte deskriptiv.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Häufigkeitsverteilung hinsichtlich der Patienten- und Tumorcharakteristika in PROSa und in der TARPSWG-Studie

In unserer Kohorte zeigte sich eine zur Literatur vergleichbare histologische Verteilung mit 23,6% LMS, 4,9% SFT und 1,5% MPNST. Größere Abweichungen zu den in der Literatur beschriebenen Angaben und den Ergebnissen bei TARPSWG zeigten sich jedoch hinsichtlich der Liposarkome mit insg. 41,1% LPS (davon 1,1% WDLPS, 15,2% DDLPS und 24,7% LPS *not other specified*). Hinsichtlich der Tumorstadien ergeben sich ebenfalls sehr ähnliche Verteilungsmuster, jeweils mehr als 50% der eingeschlossenen Patienten hatte ein höhergradiges Tumorstadium (T2-T4 und *high grade* in PROSa bzw. *grade II* und *III* nach FNCLCC bei TARPS) (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Patientenverteilung, histologische Subtypen und Tumorstadien.

	<b>PROSa-Daten</b>	<b>TARPSWG-Studie</b>
Patientenanzahl	n = 263	n = 1007
Geschlecht	47% weiblich 53% männlich	48% weiblich 52% männlich
Patientenalter	median 53,96 Jahre (18 – 81 Jahre)	median 58 Jahre (48 – 67 Jahre)
Histologie	41,1% LPS 23,6% LMS 4,9% SFT 1,5% MPNST 4,2% UPS 24,7% andere	62,8% LPS 19,3% LMS 5,9% SFT 3,3% MPNST 2,2% UPS 6,6% andere
Tumorstadium	8% T1 (bis 5cm*) 54,4% T2 – T4 (>5cm*) 1,1% Tx  15,2% <i>low-grade</i> (G1) 61,6% <i>high-grade</i> (G2 + G3)  68,4% M0 12,6% M1	<i>median size</i> 20cm ( <i>range</i> 12,9 – 30cm)  FNCLCC-Stadium: <i>grade I</i> 34,1% <i>grade II</i> 38,3% <i>grade III</i> 27,6%  alle M0

\*AJCC 8th edition: T1 = bis 5cm, T2 = > 5cm – 10cm, T3 = > 10cm – 15cm, T4 = > 15cm

### 3.2 Diagnostik von RPS in PROSa und DGAV-Umfrage

In der untersuchten Kohorte wurde lediglich bei 49,8% eine präoperative histologische Sicherung mittels Biopsie vorgenommen. Eine Auswertung hinsichtlich einer Zentrumsunterscheidung zeigt statistisch signifikante Unterschiede, ob ein Patient in einem Sarkomzentrum oder nicht in einem Sarkomzentrum behandelt wird.

Bei Patienten, die in einem Zentrum behandelt wurden, wurde in 75,6% der Fälle eine prätherapeutische Biopsie entnommen, jedoch nur bei 36,6% ( $p$  value  $< 0,01$ ) der Patienten, die nicht an einem Zentrum behandelt wurden. Unterscheidet man anstatt nach der Behandlung in einem Sarkomzentrum nach Behandlung in einem Krankenhaus anhand der jährlichen Fallzahlen, zeigten sich vergleichbare Ergebnisse. Krankenhäuser mit  $> 100$  Sarkompatienten/Jahr führten in  $> 60\%$  der Fälle eine prätherapeutische Biopsie durch, bei Fallzahlen mit  $> 500$  Sarkompatienten/Jahr waren es sogar 78%. Wurden nur max. 25 Sarkome/Jahr behandelt, erfolgte eine histologische Sicherung vor Therapiebeginn schon nur bei 44,4% der Patienten. Auch in der Gruppe mit 26 – 100 Sarkompatienten/Jahr wurden in 60% der Fälle prätherapeutische Biopsien entnommen ( $p$  value 0,02). Ein prätherapeutisches CT des Thorax wurde nur bei 58,9% der Patienten durchgeführt, ein Röntgen nur bei 14,1%. Die abdominelle Bildgebung erfolgte in 75,3% mittels CT und/oder MRT, nur bei 1,9% wurde eine röntgenologische, szintigraphische und/oder endoskopische Diagnostik durchgeführt (s. Tabelle 3). Die Unterscheidung zwischen Sarkomzentrum bzw. jährlichen Fallzahlen ergab keine statistische Signifikanz bezogen auf die präoperative thorakale und abdominelle Bildgebung.

Es zeigte sich eine deutliche Diskrepanz hinsichtlich der Besprechung der Patienten in einem Tumorboard. In der DGAV-Umfrage gaben 99% der Befragten an, dass sie die Fälle der Patienten in einem Tumorboard diskutieren wollen würden. Tatsächlich zeigten die PROSa-Daten aber, dass nur in 38,8% der Fälle wirklich eine Besprechung der Patienten in einem Tumorboard erfolgte (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: RPS-Diagnostik

	PROSa-Daten	DGAV-Umfrage
Prätherapeutische Biopsie	49,8% Ja 29,7% Nein 20,5% keine Angabe	54% Ja 46% Nein
Thorakale Bildgebung prätherapeutisch	58,9% CT 14,1% kein Scan o. nur Röntgen Rest unbekannt	43% Röntgen 96% CT 0% Keine 4% Sonstiges
Abdominelle Bildgebung prätherapeutisch	75,3% CT u./o. MRT 1,9% Röntgen u/o. Szintigraphie u./o. Endoskopie Rest unbekannt	19% MRT 28% CT 71% MRT + CT 16% PET/CT 11% Sonstiges
Tumorboard-Beschluss	38,8% Ja 36,9% Nein Rest unbekannt	99% Ja 1% Nein

### 3.3 Therapie, Lokalrezidivrate und Metastasierung von RPS anhand der PROSa-Daten

Von 263 RPS-Patienten wurden 85,2% operiert ( $n = 224$ ), davon erhielten 69,2% ( $n = 155$ ) nur 1 Operation und 30,8% ( $n = 69$ ) mind. 2 Operationen. Bzgl. der Resektionsränder ergab sich bei diesen 224 Patienten in 46,4% ein R0-Status ( $n = 104$ ), bei 22,3% ein R1-Status ( $n = 50$ ) und bei 3,6% ein R2-Status ( $n = 8$ ). Bei den restlichen Patienten war der R-Status unbekannt oder nicht erhoben worden.

Hinsichtlich des Zentrumsvergleiches zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, wohingegen beim Auftreten von Fernmetastasen ( $p\text{ value} < 0,01$ ) und Lokalrezidiven ( $p\text{ value } 0,02$ ) unter Betrachtung des R-Status durchaus statistisch signifikante Unterschiede zu verzeichnen waren.

Von 263 Patienten in der Kohorte traten bei 28,9% ( $n = 76$ ) Metastasen auf, bei 67,3% ( $n = 177$ ) gab es keine Metastasen, bei den restlichen 3,8% ( $n = 10$ ) war unbekannt, ob Metastasen aufgetreten sind, oder es bestand der V. a. Metastasen ohne, dass diese bisher gesichert waren. In der Gruppe der Patienten ohne Metastasen ( $n = 177$ ) zeigte sich bei 19,8% ( $n = 35$ ) ein *low-grade* Tumor, bei 55,4% ( $n = 98$ ) ein *high-grade* Tumor und bei 9% ( $n = 16$ ) ein intermediärer Tumor. Bei den restlichen 15,8% ( $n = 28$ ) war das *grading* unbekannt oder nicht anwendbar. In

der Gruppe der Patienten mit metastasierter Tumorerkrankung (n = 76) zeigte sich, dass nur bei 6,6% (n = 5) der Patienten ein *low-grade* Tumor vorlag, bei 3,9% (n = 3) ein intermediärer Tumor bestand und bei 17,1% (n = 13) das *grading* unbekannt bzw. nicht anwendbar war. Der deutlichen Mehrheit der metastasierten Tumoren lag histologisch ein *high-grade* Tumor zugrunde (72,4% (n = 55)) (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Auftreten von Metastasen in Bezug zum *grading* in PROSa

	<i>grading</i>	Patientenanzahl	Anteil in %
<b>Keine Metastasen (n = 177)</b>	<i>low grade</i>	35	19,8%
	<i>high grade</i>	98	55,4%
	intermediärer Tumor	16	9%
	unbekannt/nicht anwendbar	28	15,8%
<b>Metastasen (n = 76)</b>	<i>low grade</i>	5	6,6%
	<i>high-grade</i>	55	72,4%
	intermediärer Tumor	3	3,9%
	unbekannt/nicht anwendbar	13	17,1%
<b>V. a. Metastasen (n = 8)</b>	<i>high grade</i>	7	87,5%
	unbekannt	1	12,5%
<b>unbekannt (n = 2)</b>	<i>high-grade</i>	2	100%

Für die Patienten mit einem Lokalrezidiv zeigte sich ein ähnliches Verteilungsmuster. Von 263 Patienten traten bei 35,4% (n = 93) Lokalrezidive auf und bei 63,9% (n = 168) entwickelte sich kein Lokalrezidiv, bei 0,8% (n = 2) war unbekannt, ob sich ein lokales Rezidiv entwickelt hat. Von insg. 168 rezidivfreien Patienten waren 43,7% (n = 73) R0 reseziert, 17,4% (n = 29) R1 und 1,8% (n = 3) R2, bei den restlichen rezidivfreien Patienten war kein R-Status erhoben worden. Bei insg. 103 R0-Patienten waren 70,9% (n = 73) rezidivfrei, bei den R1-Patienten (n = 50) hatten 58% (n = 29) kein Lokalrezidiv und bei den R2-Patienten (n = 8) waren es nur noch 37,5% (n = 3) rezidivfreie Patienten. Entsprechend zeigt sich bei insg. 93 Patienten in der untersuchten Kohorte eine Lokalrezidivrate von 29,13% (n = 30) nach einer R0-Resektion, 42% (n = 21) nach R1-Resektion und 62,5% (n = 5) nach R2-Resektion.

Hinsichtlich Radio- und Chemotherapie zeigte sich, dass 51,3% ( $n = 135$ ) der RPS-Patienten mindestens 1 Chemotherapie erhalten haben und 47,5% ( $n = 125$ ) nicht chemotherapiert wurden. Die Durchführung der Chemotherapie war, gesehen auf die gesamte Kohorte von 263 Patienten, bei 12,9% neoadjuvant ( $n = 34$ ) und bei 17,1% adjuvant ( $n = 45$ ) erfolgt. Eine Radiotherapie wurde bei 42,2% der RPS-Patienten durchgeführt, 55,1% erhielten keine Radiotherapie. Auf die Gesamtkohorte betrachtet wurden 16,7% ( $n = 44$ ) der Bestrahlungen neoadjuvant appliziert und 19,4% adjuvant ( $n = 51$ ).

Um nun eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den PROSa-Daten und der TARPSWG-Studie zu ermöglichen, wurden unsere Daten bzgl. Radio- und Chemotherapie zusätzlich hinsichtlich Sarkomzentrum ja/nein und Fallzahl/Jahr ausgewertet, da es sich bei der TARPSWG-Studie um eine Auswertung von Patienten, die nur in Sarkomzentren therapiert wurden, handelt, bei PROSa hingegen auch Nicht-Sarkomzentrum-Patienten erfasst wurden. Für die daraus resultierenden Ergebnisse ergab sich eine statistische Signifikanz mit einem  $p$  value von  $< 0,01$  (Ausnahme: hinsichtlich der neoadjuvanten/adjuvanten Radiotherapie lag  $p$  value für das Sarkomzentrum ja/nein bei 0,02).

Insg. wurden von 263 Patienten 47,9% ( $n = 97$ ) der Patienten in einem Sarkomzentrum behandelt und 36,9% ( $n = 126$ ) nicht, bei den restlichen 15,2% ( $n = 40$ ) war keine Angabe gemacht worden, ob sie an einem Zentrum behandelt worden sind, oder nicht. Von den 97 im Sarkomzentrum behandelten Patienten erhielten 22,1% ( $n = 21$ ) eine neoadjuvante und 14,7% ( $n = 14$ ) eine adjuvante Chemotherapie, hingegen erhielten nur 4,8% ( $n = 6$ ) der Patienten, die nicht in einem Sarkomzentrum therapiert wurden, eine neoadjuvante und 24,2% ( $n = 30$ ) eine adjuvante Chemotherapie.

Bezogen auf eine Radiotherapie wurden in einem Sarkomzentrum 25,8% ( $n = 25$ ) der dort behandelten Patienten neoadjuvant und 21,6% ( $n = 21$ ) adjuvant radiotherapiert. In Nicht-Sarkomzentren wurden 10,5% ( $n = 13$ ) neoadjuvant und 24,2% ( $n = 30$ ) adjuvant radiotherapiert. Für die Anwendung einer neo-/adjuvanten Chemotherapie waren die Ergebnisse hinsichtlich Lokalrezidiven ( $p$  value 0,02) und Fernmetastasen ( $p$  value  $< 0,02$ ) jeweils statistisch signifikant. Die Auswertung hinsichtlich des Auftretens von Lokalrezidiven nach Applikation einer neo-/adjuvanten Radiotherapie zeigte mit  $p$  value  $< 0,01$  eine statistische Signifikanz, bzgl. der Entwicklung von Metastasen zeigte sich hingegen keine statistische Signifikanz ( $p$  value 0,72).

In der gesamten Kohorte ( $n = 263$ ) waren bei 63,9% ( $n = 168$ ) keine Rezidive aufgetreten, bei 35,4% ( $n = 93$ ) ein Lokalrezidiv nachgewiesen und bei 0,8% ( $n = 2$ ) war es unbekannt, ob ein Rezidiv aufgetreten war.



Bei 253 Patienten der Kohorte war, wie bereits erwähnt, der Metastasenstatus bekannt mit 177 metastasenfremen Patienten und 76 Patienten mit nachgewiesenen Metastasen. Insg. 12,4% (n = 31) der 253 Patienten erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. Von den 76 Patienten mit Metastasen waren 12,3% (n = 9) neoadjuvant und 23,3% (n = 17) adjuvant chemotherapiert worden. Daraus ergibt sich insg. für die gesamte Kohorte (n = 253, n = 10 mit unbekanntem Metastasenstatus) eine Metastasenrate nach neoadjuvanter Chemotherapie von 3,6% (n = 9) und nach adjuvanter Chemotherapie von 6,8% (n = 17).

Hinsichtlich der Lokalrezidive nach Anwendung einer Radiotherapie zeigt sich, dass insg. 17,0% (n = 44) neoadjuvant und 19,7% (n = 51) adjuvant bestrahlt wurden. 15,5% (n = 26) der rezidivfreien Patienten (n = 168) erhielten eine neoadjuvante und 13,1% (n = 22) eine adjuvante Radiotherapie. Von den Patienten mit einem Lokalrezidiv (n = 93) waren 18,8% (n = 18) neoadjuvant und 31,9% (n = 29) adjuvant bestrahlt worden. Somit ergibt sich für die gesamte Kohorte (n = 261, n = 2 mit unbekanntem Lokalrezidivstatus) eine Lokalrezidivrate nach neoadjuvanter Radiotherapie von 6,9% (n = 18) und 11,1% (n = 29) nach adjuvanter Radiotherapie.

Tabelle 5: Tabellarische Gegenüberstellung von Daten aus PROSa, TARPSWG-Studie und DGAV-Umfrage.

	<b>PROSa-Daten</b>	<b>TARPSWG-Studie</b>	<b>DGAV-Umfrage</b>
Lokalrezidiv	63,9% kein Rezidiv 35,4% Rezidiv < 1% V.a. Rezidiv	insg. 31,4% Rezidive  Rezidive nach 5, 8 und 10 Jahren 25,9%, 31,3% und 35%  Rezidive nach 5, 8 und 10 Jahren nach Ausschluss von R2-Resektionen 24%, 29,2% und 33,1%	geschätzte 5-Jahres-Lokalrezidivrate  1 – 25%: 40% 26 – 50%: 38% 51 – 75%: 13% 76 – 100%: 4% k. A. 4%
Metastasen	67,3% ohne Metastasen 28,9% mit Metastasen 3% V.a. Metastasen	Metastasenrate aller RPS nach 5, 8 und 10 Jahren 21%, 21,6% und 21,6%	Nicht erfragt.
R-Status	46,4% R0 22,3% R1 3,6% R2 7,6% RX 20,1% R-Status nicht erhoben*  (berechnet auf alle 224 operierten Patienten, 39 nicht operiert)	95,3% R0/R1 4,7% R2	0 – 1%: 24% 1 – 2%: 23% 3 – 5%: 43% 6 – 10%: 11%  (Anteil der Patienten, bei denen R0 nicht möglich ist und R2 durchgeführt wird)
Erste CTx adjuvant o. neoadjuvant	12,9% neoadj. CTx 17,1% adj. CTx	14,2% neoadj. CTx 13,0% adj. CTx 0,9% neoadj. + adj. CTx 81,8% keine CTx	11% neoadj. CTx 59% adj. CTx 30% neoadj. + adj. CTx
Erste RTx adjuvant o. neoadjuvant	16,7% neoadj. RTx 19,4% adj. RTx	20,4% neoadj. RTx 8,9% adj. RTx 7,2% neoadj. + adj. RTx 67% keine RTx	31% neoadj. RTx 86% adj. RTx 6% intraop RTx

\*fehlende Daten in PROSa zum R-Status führen evtl. zu Verzerrung der Daten; anders aufgeteilt: R2 = 3,6%, kein R2 = 96,4% und damit mit den TARPSWG-Daten vergleichbar.

### 3.4 QoL von RPS-Patienten

Zur besseren Übersicht über die Ergebnisse hinsichtlich der Lebensqualität erstellten wir von den entsprechenden Variablen nachfolgende Tabellen. Die Antwortmöglichkeiten des Fragebogens waren jeweils mit einem Punktwert versehen, sodass eine Endpunktzahl ermittelt werden konnte. Diese wurde anschließend auf einer 100er Skala ausgestreckt, von dem wir zum Schluss den Medianwert aller Patienten errechnet haben. Zusätzlich stellten wir die Ergebnisse unserer Kohorte mit denen der gesamten PROSa-Kohorte und der Normalbevölkerung gegenüber (Vgl. Tabelle 6 und 7, vgl. Abbildung 2 und 3).

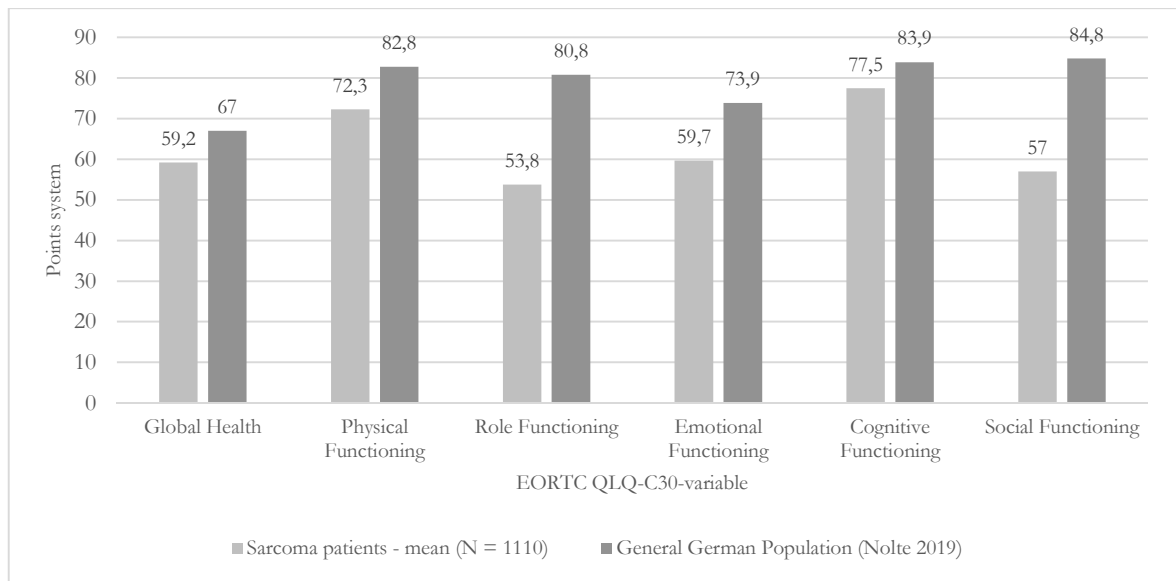
Tabelle 6: Lebensqualität von RPS-Patienten aus PROSa analog EORTC QLQ-C30.

<b>Variable</b>	<b>Patienten</b> (Anzahl der Patienten, die eine Angabe gemacht haben)	<b>Punktewertung/Wichtung</b> (niedrige Zahl $\hat{=}$ 0, hohe Zahl $\hat{=}$ 100)	<b>medianer Wert der RPS-Patienten</b> (Punkte aus dem Fragebogen, auf einer 100er Skala ausgedrückt)	<b>medianer Wert aller PROSa-Patienten</b>
t0_c30_ql (allgemeine QoL)	223	0 $\hat{=}$ sehr schlecht 100 $\hat{=}$ sehr gut	58,9	59
t0_c30_pf (körperliche Funktionsfähigkeit)	224	0 $\hat{=}$ sehr gut 100 $\hat{=}$ sehr schlecht	73,1	59,5
t0_c30_rf (Funktionieren im Alltag)	224	0 $\hat{=}$ gut 100 $\hat{=}$ schlecht	55,4	50,7
t0_c30_ef (emotionale Funktionsfähigkeit)	224	0 $\hat{=}$ sehr gut 100 $\hat{=}$ schlecht	58,5	62,7
t0_c30_cf (kognitive Funktionsfähigkeit)	224	0 $\hat{=}$ sehr gut 100 $\hat{=}$ sehr schlecht	76,9	39
t0_c30_sf (soziale Funktionsfähigkeit)	224	0 $\hat{=}$ sehr gut 100 $\hat{=}$ sehr schlecht	56,3	45,7
t0_c30_fa (Erschöpfung)	224	0 $\hat{=}$ gar nicht 100 $\hat{=}$ sehr	44,2	50,9
t0_c30_nv (Übelkeit & Erbrechen)	224	0 $\hat{=}$ gar nicht 100 $\hat{=}$ sehr	8	27,5
t0_c30_dy (Dyspnoe)	223	0 $\hat{=}$ gar nicht 100 $\hat{=}$ sehr	31,1	49,2
t0_c30_sl (Schlafstörungen)	224	0 $\hat{=}$ gar nicht 100 $\hat{=}$ sehr	42,6	35,3
t0_c30_ap (Appetitverlust)	224	0 $\hat{=}$ gar nicht 100 $\hat{=}$ sehr	19,3	15,8
t0_c30_co (Obstipation)	224	0 $\hat{=}$ gar nicht 100 $\hat{=}$ sehr	19,6	13,6
t0_c30_di (Diarrhoe)	224	0 $\hat{=}$ gar nicht 100 $\hat{=}$ sehr	15,6	26
t0_c30_fi (finanzielle Auswirkungen)	223	0 $\hat{=}$ gar nicht 100 $\hat{=}$ sehr	27,1	45,1
t0_c30_pa (Schmerzen)	224	0 $\hat{=}$ gar nicht 100 $\hat{=}$ sehr	32,7	35

Tabelle 7: Angst und Depression bei RPS-Patienten aus PROSa analog PHQ-2 und GAD-2.

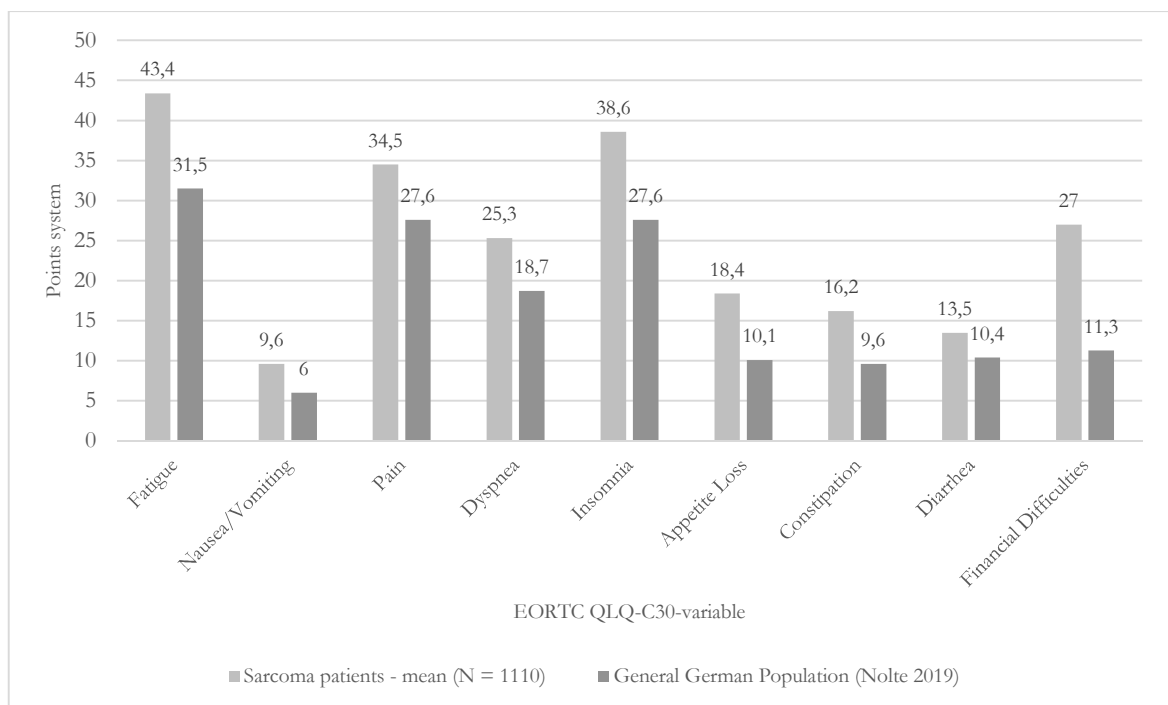
<b>t0_phq2 (Depression)</b>	<b>Patientenzahl</b>	<b>Angabe</b> (nein $\hat{=}$ keine Depression/Angst ja $\hat{=}$ Depression/Angst vorhanden)	<b>Prozentsatz</b>
0	180	nein	68,4 %
1	44	ja	16,7 %
	39	k. A.	14,8 %
<b>t0_gad2 (Angst)</b>			
0	179	nein	68,1 %
1	44	ja	16,7 %
	40	k. A.	15,2 %

Es zeigt sich, dass RPS-Patienten hauptsächlich Probleme mit der kognitiven und körperlichen Funktionsfähigkeit haben (mediane Werte 76,9 und 73,1), jedoch wenig Therapie-assoziierte Symptome wie Verdauungsprobleme (Diarrhoe 15,6, Obstipation 19,6, Übelkeit & Erbrechen 8,0), Appetitlosigkeit (19,3) oder Dyspnoe (31,1). Im Vergleich zur gesamten PROSa-Kohorte zeigt sich, dass die RPS-Patienten im Bereich der körperlichen und kognitiven Funktionsfähigkeit deutlich schlechtere Werte aufweisen. Hingegen finden sich bei Übelkeit/Erbrechen, Dyspnoe und finanziellen Auswirkungen bessere Ergebnisse als bei der Gesamtkohorte von PROSa. Die folgenden Abbildungen von Eichler et al. zeigen die QoL-Ergebnisse im Vergleich zur Normalbevölkerung. Wie in der Abbildung zu sehen, sind die Ergebnisse für die globale Lebensqualität und Funktionsfähigkeit von Sarkompatienten durchgehend schlechter als bei der normalen Bevölkerung. Hinsichtlich körperlicher Symptome zeigt sich ebenfalls, dass die Sarkompatienten stärker als die Normalbevölkerung beeinträchtigt ist (vgl. Abbildung 2 und 3) (Eichler et al. 2020). Psychische Probleme wie Angst und Depressionen kommen anhand der Datenauswertung nicht oft vor, wie Tabelle 7 zeigt (jeweils 16,7% der Patienten bestätigten das Vorhandensein von Angst bzw. Depressionen).



**Abbildung 2: HRQoL aller PROSa-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung.**

Die Skalierung entspricht den Punkten aus dem Fragebogen, welche auf einer 100er-Skala ausgedrückt wurden. Je höher der angegebene Wert, desto stärker ist die entsprechende Variable ausgeprägt. Die Abbildung wurde einer Veröffentlichung unter CC BY 2.0 DE Lizenz entnommen. Modifizierung und Wiedergabe der Tabelle mit freundlicher Genehmigung des Autors (Eichler et al. 2020).



**Abbildung 3: HRQoL aller PROSa-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung (Fortsetzung).**

Die Skalierung entspricht den Punkten aus dem Fragebogen, welche auf einer 100er-Skala ausgedrückt wurden. Je höher der angegebene Wert, desto stärker ist die entsprechende Variable ausgeprägt. Die Abbildung wurde einer Veröffentlichung unter CC BY 2.0 DE Lizenz entnommen. Modifizierung und Wiedergabe der Tabelle mit freundlicher Genehmigung des Autors (Eichler et al. 2020).

## 4. Diskussion

### 4.1 Methodischer Vergleich (TARPS/PROSa/DGAV)

Ziel dieser Arbeit war es, die aktuelle Situation hinsichtlich Diagnostik und Therapie von RPS in Deutschland mit der international angewendeten Vorgehensweise zu vergleichen. Zu diesem Zweck wurden Ergebnisse aus der prospektiven QoL-Studie PROSa, der TARPSWG und einer DGAV-Umfrage miteinander verglichen. Im Folgenden soll hier kurz auf einige Vor- und Nachteile der jeweiligen Studientypen eingegangen werden.

Bei der Studie der TARPSWG handelt es sich um eine retrospektive, multizentrische Kohortenstudie. Retrospektiv ausgewertete Daten bringen den Nachteil mit sich, dass kein Einfluss auf Qualität und Vollständigkeit der Daten genommen werden kann. Fehlende oder ungenau erhobene Daten können sich somit negativ auf die erhobenen Ergebnisse auswirken, da die Patientengruppen dadurch uneinheitlich werden. Dazu kommt, dass die meisten statistischen Tests einen lückenhaften Datensatz nicht auswerten können. Steht das Fehlen von Daten nun auch noch mit dem *outcome* in Zusammenhang, ergibt sich zudem ein negativer Einfluss auf die Signifikanz der Ergebnisse. Allerdings bedient sich die TARPSWG eines sehr großen Datensatzes mit einer entsprechend großen Datenmenge, woraus sich eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Erkennen von Einflussfaktoren ergibt. Daraus ergibt sich eine hohe statistische *power*, sodass dann eventuell fehlende Daten nicht mehr hoch ins Gewicht fallen. Ein weiterer Vorteil der Studie ist die Fokussierung auf wenige Fragestellungen, sodass hier konkrete Thesen formuliert und mit konkreten Tests überprüft werden und Signifikanztests sinnvoll angewendet werden konnten, was weit über eine deskriptive Statistik hinausgeht. Idealerweise sollte man, wenn man wie in dieser Studie ähnliche Hypothesen mehrfach überprüft, korrigierte p-Werte (*adjusted p-value*) berechnen, sind diese dann immer noch kleiner als 0,05, liegt trotz mehrfachen Testens noch immer eine Signifikanz vor und somit wird die Fehlerwahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (sog. Alpha-Fehler) reduziert. Darauf hat man in dieser Studie allerdings verzichtet, wodurch man ein höheres Risiko für eine Fehlerhaftigkeit der Ergebnisse unterstellen könnte. Da in dieser Studie allerdings nur auf drei Dinge getestet wurde (*overall survival*, *distant metastasis* und *local recurrence*), ist dieses Risiko vernachlässigbar. Zudem wurde ein multivariates Modell verwendet, was ein Korrigieren für multiples Testen überflüssig macht. Zusätzlich wurde die Sinnhaftigkeit der Cox-Regression überprüft, was zeigt, dass hier großer Wert auf die Überprüfung der eigenen Ergebnisse gelegt wurde (Hedderich und Sachs 2020b).

Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der DGAV-Umfrage um eine prospektive Studie, bei der die Behandler von RPS-Patienten danach befragt wurden, was sie hinsichtlich der Behandlungs-

situation in Deutschland annehmen. Daraus ergeben sich keine objektiv erhobenen Daten, sondern eine subjektive Einschätzung bzw. Vermutung der Behandler, wie RPS-Patienten in Deutschland diagnostiziert und behandelt werden. Der Fragebogen wurde entsprechend der eigenen Vorstellung zielgerichtet erstellt, sodass am Ende einheitliche Daten erhoben wurden. Die Rücklaufquote von unter 50% weist bereits auf einen Datenverlust hin. Eine solche geringe Rücklaufquote ist für Umfrage in medizinischen Zentren nicht ungewöhnlich und schränkt die Aussagekraft ein. Dennoch stellen solche Umfragen bei fehlenden Daten aus Krebsregistern und anderen Versorgungsstudien häufig die besten Daten zur Behandlungsintention bei spezifischen Krankheitsbildern dar. Daher wurde hier auch offensichtlich bewusst eine rein deskriptive Statistik im Sinne einer explorativen Studie gewählt. Das sollte jedoch nicht zwangsläufig als Nachteil ausgelegt werden, da hiermit ein guter Überblick geschaffen wird und zur Generierung von Hypothesen herangezogen werden kann. (Hedderich und Sachs 2020b; Wübbenhorst et al.)

PROSa ist eine prospektive multizentrische Studie, was den Vorteil mit sich bringt, dass eine große Datenmenge generiert werden konnte und aufgrund des prospektiven Charakters eine hohe Aussagekraft vorliegt. Zudem ist im Falle multizentrischer Studien die erforderliche Datenmenge in kürzerer Zeit generierbar, als wenn die Daten von nur wenigen oder nur einem Zentrum erhoben werden. Entsprechend konnte die Patientenauswahl sehr konkret gestaltet und ein einheitlicher Datensatz erhoben sowie Datenverlust vermieden werden. Nachteil ist, dass die unterschiedlichen Zentren eine unterschiedliche Menge an Daten beisteuern, was zu ungleichmäßiger Einflussverteilung beiträgt (Zentren, die viele Patienten in die Studie einschleusen haben entsprechend einen größeren Einfluss auf die Ergebnisse, als Zentren, die nur eine geringe Patientenzahl einschleusen). Wurden die Daten eines großen Zentrums weniger genau eingegeben, wirkt sich das entsprechend stärker auf die Ergebnisse aus, als wenn dies bei einem kleinen Zentrum passierte. Die HRQoL wurde subjektiv erfasst, da objektive Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität kaum zur Verfügung stehen. Dies geht unter Umständen damit einher, dass negative Symptome (z. B. Depressionen) nicht aktiv angegeben werden bzw. die Angabe vermieden wird und somit in zu geringem Ausmaß erfasst werden. Dennoch muss in diesem Zusammenhang betont werden, dass die PROSa-Daten hinsichtlich der HRQoL die besten aktuell verfügbaren Daten darstellen, da die Datenerhebung im Rahmen einer prospektiven und kontrollierten Studie erhoben wurden. Zudem liegt aufgrund der simultanen Erhebung von Therapiedaten eine ausgezeichnete Vergleichsgruppe vor, da diese als sehr zuverlässig angesehen werden dürfte. Zu guter Letzt bringt PROSa den Vorteil mit sich, dass die statistische Auswertung mittels multivariater linearer Regressionen erfolgte, entsprechend

also mehrere Einflussfaktoren untersucht wurden (Hedderich und Sachs 2020a; Rohrig et al. 2009; Wübbenhorst et al.).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass ein Vergleich der beiden Studien von TARPSWG und DGAV durchaus anspruchsvoll ist, da hier die Fragestellungen sehr unterschiedlich waren (retrospektive Auswertung von Patientendaten vs. prospektiv erstellter Fragebogen für Behandler ohne Angaben von Patientendaten). PROSa kann als Brücke zwischen den beiden anderen Studien angesehen werden, da sie – wie TAPRSWG – Patientendaten erhoben hat, diese wurden von Behandlern in Deutschland eingegeben, sodass sie die Realität der Diagnostik und Behandlung von RPS in Deutschland wiederspiegelt. Hier lässt sich nun der Vergleich zur DGAV-Umfrage ziehen, ob die in Deutschland vorherrschende Realität von Diagnostik und Therapie mit den Vermutungen, die in der Umfrage diesbezüglich erhoben wurden, übereinstimmt. Schlussendlich konnten aber wegen der Unterschiede zwischen den drei Studien aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden.

## 4.2 Häufigkeitsverteilung der Histologie von RPS

In der verfügbaren Literatur zur retroperitonealen Sarkomen finden sich 5 histologische Subtypen, die zusammen ca. 90% aller RPS ausmachen: WDLPS (~ 25%), DDLPS (~ 36%), LMS (~ 20%), SFT (~ 6%) und MPNST (~ 3%), wovon aber die Liposarkome (LPS) und Leiomyosarkome (LMS) die deutliche Mehrheit ausmachen (Almond et al. 2019; Dingley et al. 2019; Gronchi et al. 2016; Tattersall et al. 2018). Die Differenzen in der LPS-Subtypisierung zwischen den Angaben in der Literatur und unserer Kohorte sind möglicherweise damit zu erklären, dass fast 25% der Liposarkome und damit mehr als 50% der eingeschlossenen LPS als „*not other specified*“ angegeben wurden. Dies kann somit zu einem „Verlust“ an DDLPS und WDLPS geführt haben. Dennoch zeigt sich auch in unserer Studie, dass LPS und LMS die vorherrschenden histologischen Subtypen bei RPS sind, mit Abstand gefolgt von MPNST und SFT – vergleichbar mit den Angaben in der Literatur. Somit ergibt sich eine gute Repräsentativität für die RPS-Kohorte in PROSa und ermöglicht eine Übertragung der Daten auf RPS-Patienten im Allgemeinen.



### 4.3 Diagnostik von RPS im nationalen und internationalen Vergleich

Die Fertigstellung der ersten deutschen Leitlinien bzgl. Diagnostik und Therapie von RPS erfolgte im September 2021, ihr Fehlen führte bisher durchaus zu Unklarheiten bei deutschen Behandlern, welche Diagnostik bei RPS sinnvoll und unabdingbar ist bzw. welche Untersuchungen nicht zielführend und somit verzichtbar sind.

Befasst man sich aber genauer mit der Literatur gibt es international bereits klare Leitlinien für STS, auf welche diagnostischen Hilfsmittel zurückgegriffen werden sollte (Vgl. Abschnitt 1,2 Klinik und Diagnostik retroperitonealer Sarkome (Casali et al. 2018; von Mehren et al. 2020)). Die ESMO-*guidelines* (European Society for Medical Oncology) beispielsweise erläutern klar die Wichtigkeit der prätherapeutischen Schnittbildgebung und histologischen Sicherung mittels Biopsie (Letzteres insb. bei RPS) (Casali et al. 2018).

Die Therapie von RPS richtet sich nach dem vorliegenden histologischen Subtyp, sodass eine Biopsie mittels Koaxial-Nadel durchzuführen ist, um somit eine optimale Therapieplanung und -durchführung gewährleisten zu können. Da die Bildgebung nicht sicher zwischen den einzelnen Subtypen differenzieren kann (Almond et al. 2019; Bonvalot S. et al. 2019; Brownstein und DeLaney 2020; Casali et al. 2018; Dumitra und Gronchi 2018; Ghadimi und Bruns 2019; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2022; Wang et al. 2018).

Auch hinsichtlich der Bildgebung gibt es eine eindeutige Empfehlung, es sollte ein CT mit Kontrastmittel, ergänzend auch ein MRT mit Kontrastmittel des Primarius (entsprechend eines CT Abdomen/Becken und MRT Abdomen/Becken) durchgeführt werden. Zum Ausschluss von Metastasen wird ergänzend noch ein CT des Thorax empfohlen (Brownstein und DeLaney 2020; Casali et al. 2018; Dumitra und Gronchi 2018; Ghadimi und Bruns 2019; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2022; Wang et al. 2018). Im Rahmen der DGAV-Umfrage wurde auch die präoperativ durchgeführte Diagnostik erhoben, wobei sich zeigt, dass nur etwas mehr als die Hälfte (54%) der befragten Behandler eine präoperative Biopsie des Tumors durchführen. Die prätherapeutische thorakale Bildgebung erfolgt laut der DGAV-Umfrage zu 96% mittels CT und 43% mittels Röntgen – unklar ist, wie viele Behandler beides durchführen. Auf die Frage nach der prätherapeutischen abdominalen Bildgebung gaben im Rahmen der DGAV-Umfrage 71% der Behandler an, ein CT und ein MRT durchzuführen, ein alleiniges CT bzw. MRT war bei 28% bzw. 19% der Fall (Jakob et al. 2018). 16% würden sogar ein PET-CT durchführen, was nur in Ausnahmefällen und nur als Zusatzdiagnostik empfohlen ist (Brownstein und DeLaney 2020; Ghadimi und Bruns 2019; Jakob et al. 2018). Die S3-Leitlinie unterstützt die Anwendung eines PET-CTs nur insofern, als dass sie bei Vorliegen von Kontraindikationen für ein Kontrastmittel-MRT bei Weichgewebesarkomen

als alternative Bildgebung angewendet werden kann. Für die RPS im Speziellen liegt hier allerdings keine Empfehlung vor (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2022)).

PROSa bestätigt, dass insbesondere in Sarkomzentren bzw. Kliniken mit hoher jährlicher Fallzahl zu > 75% prätherapeutische Biopsien durchgeführt werden. Für sich genommen ist dies ein hoher Wert, bedenkt man aber die Auswirkungen auf die Therapie in Abhängigkeit des histologischen Subtyps eines RPS, ist eine Verbesserung nach oben unbedingt anzustreben (Vgl. Abschnitt 1.3 Multimodale Therapie von RPS). Insbesondere wenn man sich die allgemeinen Biopsiezahlen ohne genauere Aufschlüsselung anschaut. Insgesamt gesehen wurden nur bei 49,8%, also nicht einmal der Hälfte der Patienten, eine Biopsie vor Therapiebeginn entnommen. Dieser geringe Wert unterstreicht, dass Patienten mit einem Sarkom bzw. dem geringsten Verdacht auf ein Sarkom obligat in die Betreuung durch ein entsprechendes Zentrum gehören. Nur so kann eine optimale Diagnostik, eine darauf basierende Therapieplanung und letztlich die bestmögliche Therapie gewährleistet und das bestmögliche Ergebnis für die Patienten erzielt werden (Adam et al. 2019; Bagaria et al. 2018; Ghadimi und Bruns 2019; Keung et al. 2018; Villano et al. 2019a; Villano et al. 2019b).

Hinsichtlich der präoperativen Diagnostik wurden bei TARPSWG leider keine Angaben gemacht, sodass hier kein direkter Vergleich möglich ist. Da es sich aber bei der Studie der TARPSWG um eine Auswertung von Daten aus Sarkomzentren handelt, ist davon auszugehen, dass die präoperative Diagnostik mindestens 1 Art der Schnittbildgebung des Primärtumors beinhaltet (CT oder MRT), eine Ausbreitungsdiagnostik des Thorax mittels Röntgen oder CT durchgeführt wurde und zudem eine histologische Sicherung vor Therapiebeginn mittels Tumorbiopsie angestrebt worden ist (Gronchi et al. 2016).

#### 4.4 Therapie von RPS im nationalen und internationalen Vergleich

Die deutsche S3-Leitlinie, ebenso wie die internationalen Leitlinien (ESMO- und NCCN-*guidelines*), geben hinsichtlich der Therapie von RPS eine klare und einheitliche Empfehlung: die Operation mit dem Ziel der R0-Resektion, sie gilt als zwingend erforderlicher Standard, um eine Kuration zu erreichen und das Risiko für Lokalrezidive auf ein Minimum reduzieren zu können (Brownstein und DeLaney 2020; Cananzi et al. 2019; Casali et al. 2018; Chouliaras et al. 2019a; Dumitru und Gronchi 2018; Leiting et al. 2018; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2022; Wang et al. 2018). Hinsichtlich der Rolle der neoadjuvanten/adjuvanten Anwendung von Radio- und/oder Chemotherapie sei an dieser Stelle auf den Absatz 1.3 „Multimodale Therapie von RPS“ in der Einleitung dieser Arbeit verwiesen.

Die Ergebnisse in der internationalen Literatur spiegeln sich auch in der Studie der TAPRSWG wider, eine Chemotherapie erhielten nur 18,2% der RPS-Patienten, davon 78,1% neoadjuvant, 16,9% adjuvant und 4,9% sowohl neoadjuvant als auch adjuvant. Keine Chemotherapie hingegen erhielten 81,8% der 1007 Patienten. Für die Bestrahlung zeigen sich andere Zahlen, eine Radiotherapie wurde immerhin bei 32% der Patienten angewendet (63,7% neoadjuvant, 28% adjuvant und 8,4% sowohl neoadjuvant als auch adjuvant). 68% der Patienten wurde nicht radiotherapiert (Gronchi et al. 2016).

Wie die Ergebnisse der DGAV-Umfrage zeigten, gaben zusammengefasst 78% der Befragten an, bei bis zu 50% der RPS-Patienten eine Chemotherapie durchzuführen. Ähnliches zeigte sich auch hinsichtlich der Anwendung einer Radiotherapie, hier würden insg. 27% der Behandler bei > 51% eine Radiotherapie applizieren (Jakob et al. 2018). PROSa hingegen gibt die Rate an real durchgeführten Chemotherapien mit 30% und Radiotherapien mit 36,3% an. Diese Zahlen spiegeln eine klare Diskrepanz zwischen Vermutung und Realität wider: die befragten Kollegen nehmen eine deutlich höhere Therapieintensität an, als es tatsächlich der Fall ist (Vgl. Absatz 3.3 „Therapie, Lokalrezidivrate und Metastasierung von RPS anhand der PROSa-Daten“).

Verglichen mit der TARPSWG werden in Deutschland somit etwas häufiger Chemotherapien angewendet als es auf internationaler Ebene der Fall ist und in etwa gleich häufig Strahlentherapien.

#### 4.5 QoL von RPS-Patienten im Vergleich zu anderen Malignomen

Bauer et al (2018) definieren die Lebensqualität als ein multidimensionales Konzept aus individuell angepasstem Wohlbefinden und Funktionieren unter Einbezug psychischer, physischer, sozialer und sexueller Faktoren (Bauer et al. 2018).

PROSa hat zur Evaluation der QoL von Sarkompatienten einen Fragebogen verwendet, der neben den genannten Punkten weitere Bereiche des Lebens mit einbezieht (u. a. finanzielle Einbußen durch die Erkrankung und körperliche Symptome). Die jeweiligen Antwortmöglichkeiten dieses Fragebogens sind mit einer Punktezahl versehen, aus denen sich letztlich, ausgestreckt auf einer 100er Skala, ein entsprechender Wert ergibt, wobei hohe Zahlen eine entsprechend starke Ausprägung des Erfragten darstellen.

Für unsere Kohorte der RPS-Patienten zeigt sich, dass diese Patientengruppe relativ wenige körperliche Probleme im Sinne von Verdauungsproblemen (Obstipation und Diarrhoe), Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Dyspnoe oder Schlafprobleme aufweisen, beispielsweise aber ihre körperliche und kognitive Belastbarkeit und das Funktionieren im Alltag durchaus beeinträchtigt sind, sodass sich eine nur mittlere allgemeine Lebensqualität ergibt (s. Tabelle 6). Im Vergleich zu den anderen Sarkompatienten zeigt sich für die RPS-Patienten der, wenn auch immer noch niedrige, schlechteste Wert hinsichtlich des Vorliegens von Dyspnoe (s. Tabelle 8). Dies könnte auf die Größe der Tumoren bei Diagnosestellung zurückzuführen sein, da diese sich unter Umständen vom Zwerchfell bis hin zur Psoas-Muskulatur ausgedehnt haben. Die Operation kann somit eine Einschränkung der Atemmuskulatur und damit entsprechend Dyspnoe zur Folge haben. Die physischen Einschränkungen lassen sich ebenfalls auf die Folgen einer ausgedehnten Operation zurück zurückführen, wenn z. B. aufgrund der Tumorgroße die Resektion des Psoas-Muskels oder der Bauchwand erforderlich sind oder der N. femoralis mitbetroffen ist. Patienten mit einem GIST-Tumor zeigen hier bessere Werte (s. Tabelle 8), obwohl es sich ebenfalls um abdominelle Tumoren und somit um abdominelle Operationen handelt. Im Gegensatz zu den RPS ist aber das Resektionsausmaß bei GIST-Tumoren weit weniger ausgedehnt, eine Resektion in toto mit geringem Sicherheitsabstand ist ausreichend. Entsprechend ist das operative Trauma mit entsprechenden postoperativen Symptomen deutlich geringer. Verglichen mit anderen Sarkompatienten (Knochensarkome, alle STS und GIST) zeigt sich, dass GIST-Patienten von allen Gruppen die höchste Lebensqualität angeben mit einem Wert von 63,3, die Knochensarkompatienten mit 57 die geringste QoL aufweisen und die Gruppe der STS mit 59,5 in der Mitte angesiedelt sind. Aus unseren Daten ergibt sich für die Gruppe der RPS ein Wert von 58,6 (s. Tabelle 8). Generell zeigt sich aber kein wesentlicher Unterschied. Im Einzelnen betrachtet finden sich die meisten Beeinträchtigungen aber bei den Patienten mit

Knochensarkomen, was mitunter darauf zurückzuführen ist, dass deutliche Bewegungseinschränkungen durch eine Operation, ggf. eine Amputation der betroffenen Extremität, zustande kommt. Die finanziellen Auswirkungen hingegen halten sich in der Gesamtkohorte bei PROSa im Rahmen, sind also von geringerem Ausmaß (s. Tabelle 8).

Es fällt in unserer Kohorte allerdings auf, dass die Patienten wenig psychische Probleme wie Angst und Depressionen aufweisen (s. Tabelle 7). Schließt man aber nun einmal die Patienten, die keine Angabe gemacht haben, aus, ergibt sich für „Depressionen“ eine auszuwertende Anzahl von nun 224 Patienten und für „Angst“ von 223 Patienten. Entsprechend dieser „neuen“ Gesamt-Patientenzahl zeigt sich nun eine Depressionsrate von 19,6% ( $n = 44$ ) sowie eine Angst-Rate von 19,7% ( $n = 44$ ). Postuliert man nun noch, dass diejenigen, die keine Angabe bei diesen Fragen gemacht haben, durchaus auch unter Angst und Depressionen leiden, ergäbe sich für Depressionen nun eine Rate von 31,6% ( $n = 83$ ) und für Angst 31,9% ( $n = 84$ ). Da die Dunkelziffer ggf. noch höher liegen könnte, wird in Zentren nahezu allen Patienten eine psychoonkologische Betreuung angeboten.

Vergleicht man nun die Ergebnisse der RPS-Patienten mit abdominellen Karzinomerkrankungen, zeigt sich in der Zentrums-Studie von Kunitake et al. (2017), dass Patienten, die an einem kolorektalen Karzinom erkrankt sind, durchaus eine signifikant höhere physische und mentale Gesundheit als die gesunde Kontrollgruppe angaben. Eine Ausnahme fand sich hinsichtlich des Optimismus. Da gaben die Karzinompatienten an, weniger optimistisch zu sein, als es bei der Kontrollgruppe der Fall war. Ebenso waren die Karzinompatienten mehr von Fatigue betroffen. Auch gab die Patientengruppe insgesamt nur wenige abdominelle Schmerzen oder Meteorismus an und fühlten sich in Ihrem Körperbild auch nicht durch die Krebserkrankung beeinträchtigt (Kunitake et al. 2017).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Hart et al. (2018). Auch in ihrer Studie zu Symptomen und Lebensqualität von Patienten mit kolorektalen Karzinomen zeigte sich für die Patientengruppe eine signifikant höhere Gesamt-QoL (92,17 bei den Überlebenden vs. 88,70 in der Kontrollgruppe,  $p$ -value 0,004) und soziales Wohlbefinden (23,7 bei den Überlebenden vs. 21,33 in der Kontrollgruppe,  $p$ -value 0,001) als in der Kontrollgruppe. Keine wesentlichen Unterschiede in den untersuchten Gruppen fanden sich bzgl. emotionalem, funktionellem oder physischem Wohlbefinden, Fatigue oder Miktionsproblemen. Allerdings fiel einschränkend auf, dass sich in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung noch deutliche Unterschiede hinsichtlich Schmerzen und physischer Funktionsfähigkeit ergeben, was sich entsprechend negativ auf die Lebensqualität auswirkt. Diese Beeinträchtigungen gleichen sich aber nach diesen 5 Jahren wieder aus,

wobei als Ausnahme genannt werden muss, dass die Patientengruppe häufiger Verdauungsprobleme angibt, als die Kontrollgruppe (Hart et al. 2018).

Anders sieht es bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom im Vergleich zur Normalbevölkerung aus. Hier ergeben sich für die Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse für alle Lebensbereiche, wie sich in den Studien von Bauer et al. (2018) und Carrato et al. (2015) zeigt, insbesondere hinsichtlich psychischem Wohlbefinden (Patienten mit Pankreaskarzinom weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich höhere Levels an Depressionen und Angst auf) und Funktionieren im Alltag. In der Studie von Bauer et al. (2018) zeigen sich aber keine signifikanten Unterschiede der QoL im Vergleich zu anderen Krebspatienten (Bauer et al. 2018; Carrato et al. 2015).

Bei Patienten mit Magenkarzinom und stattgehabter Operation/Resektion ergeben sich postoperativ hauptsächlich körperliche Einschränkungen, insbesondere in den ersten 6 Monaten nach einer Operation, wie die Studien von Avery et al. (2010) und McCall et al. (2016) zeigen. Einschränkungen der kognitiven und emotionalen Funktion werden hingegen nicht beschrieben. Mehr als 50% der Patienten aus den Studien geben auch nach 6 Monaten noch deutliche Beeinträchtigungen im Sinne von Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, Diarrhoe, Reflux, Probleme bei der Nahrungsaufnahme und Schlafprobleme an. Über 70% der Patienten beklagen persistierende Fatigue und Probleme der Nahrungsaufnahme (Avery et al. 2010; McCall et al. 2016).

Zusammengefasst schneiden Patienten mit einem kolorektalen Karzinom im Vergleich zu den genannten Krebserkrankungen deutlich am besten ab, da sich im Vergleich zur Normalbevölkerungen kaum Nachteile auf die Lebensqualität ergeben (Hart et al. 2018; Kunitake et al. 2017). Bei Magen- und Pankreas-Ca ergeben sich zum Teil deutlich Einschränkungen, insbesondere stehen hier die körperlichen Auswirkungen im Vordergrund, bei der Pankreasgruppe zeigen sich zudem auch signifikant größere psychische Probleme (Avery et al. 2010; Bauer et al. 2018; Carrato et al. 2015; McCall et al. 2016). Gegensätzlich dazu stehen kognitive/psychische Probleme und das eingeschränkte alltägliche Funktionieren bei unserer RPS-Kohorte im Vordergrund, körperliche Symptome, die beispielsweise auf eine Operation zurückzuführen sind, spielen eher eine untergeordnete Rolle (s. Tabelle 6, 7 und 8).

Tabelle 8: Vergleich der Lebensqualität von RPS-Patienten mit anderen Sarkomen der Gesamtkohorte aus PROSa.

<i>score</i>	<i>all sarcomas</i> (n = 1003 – 1100)	<i>STS</i> (inkl. RPS) (n = 775 – 780)	<i>bone sarcoma</i> (n = 195 – 197)	<i>GIST</i> (n = 129 – 130)	<i>RPS</i> (n = 263)
QoL (0 – 100 = sehr schlecht – sehr gut)	59.5	59.5	57	63.3	58.6
<i>physical functioning</i> (0 – 100 = sehr gut – sehr schlecht)	<b>72.2</b>	<b>72.9</b>	<b>66</b>	<b>78.4</b>	<b>73.1</b>
<i>role functioning</i> (0 – 100 = sehr gut – sehr schlecht)	54.3	54.8	45.8	64.6	55.4
<i>emotional functioning</i> (0 – 100 = sehr gut – sehr schlecht)	60	59.8	59.9	61.8	58.5
<i>cognitive functioning</i> (0 – 100 = sehr gut – sehr schlecht)	77,4	77.6	76.4	78.2	76.9
<i>social functioning</i> (0 – 100 = sehr gut – sehr schlecht)	57.9	58.2	52.5	64.6	56.3
Fatigue (0 – 100 = gar nicht – sehr)	48.2	43	44.6	41.2	44.2
<i>nausea/vomiting</i> (0 – 100 = gar nicht – sehr)	9	7.4	12.7	12.4	8.0
<i>pain</i> (0 – 100 = gar nicht – sehr)	34.1	32.8	40.1	32.6	32.7
<i>dyspnoea</i> (0 – 100 = gar nicht – sehr)	25.4	26.6	20.8	24.1	<b>31.1</b>
<i>insomnia</i> (0 – 100 = gar nicht – sehr)	38.5	39.2	34.2	41.3	42.6
<i>appetite loss</i> (0 – 100 = gar nicht – sehr)	18.1	17.3	18.9	20.5	19.3
<i>constipation</i> (0 – 100 = gar nicht – sehr)	16.3	15.8	18.4	16.2	19.6
<i>diarrhoea</i> (0 – 100 = gar nicht – sehr)	13.2	11.4	12	26.4	15.6
<i>financial difficulties</i> (0 – 100 = gar nicht – sehr)	25.7	25	31.5	21.5	27.1

#### 4.6 QoL von RPS-Patienten im Vergleich zu anderen Sarkomen

Ilse van Eck et al. (2020) haben anhand der Daten der SURVSARC-Studie die Lebensqualität von Sarkompatienten anhand der Lokalisation des Primärtumors mittels der Hauptdomänen des EORTC-QLQ-C30 verglichen. Dabei zeigte sich, dass Patienten, die an einem Sarkom im Bereich des Achsenskelettes erkrankt waren, in nahezu allen Domänen signifikant schlechte *outcomes* hinsichtlich der HRQoL aufwiesen. Ausnahmen waren *cognitive functioning*, wo die Tumore des Kopf-Nacken-Bereiches die schlechtesten Ergebnisse erbrachten, und die gastrointestinalen Symptome – hier wiesen die RPS und abdominellen Sarkome vergleichsweise schlechte Ergebnisse auf (van Eck et al. 2020).

Wong et al. (2017) untersuchten die Langzeit-QoL bei RPS-Patienten, die mit präoperativer RTx und nachfolgender Operation behandelt worden sind. In ihrer Studie zeigte sich, dass 96% der Patienten Probleme in den ersten 6 Monaten ab Therapiebeginn angeben. Zwar sind die Komplikationen als geringgradig beschrieben, letztlich wirkt sich dann aber die Summe der Probleme auf die Lebensqualität aus. Die schlechteste Lebensqualität von RPS-Patienten zeigt sich jedoch bei Diagnosestellung. Ein Jahr nach der Therapie geben die Patienten an, dass ihre Lebensqualität besser sei als sie es initial war. Auch bei Wong et al. dominierten die gastrointestinalen Probleme der Patienten, die allerdings nur von kurzfristiger Natur waren (Wong et al. 2017).

Lim et al. (2020) führten eine retrospektive Analyse von RPS-Patienten in der asiatischen Population durch. Sie zeigten, dass sich die globale Lebensqualität und Funktionalität signifikant in Abhängigkeit von Patientenalter und -geschlecht unterscheidet. Jüngere Patienten haben bessere Werte für den EORTC-QLQ-C30 erreicht als ältere Patienten. Im Geschlechtervergleich wiesen die weiblichen Patienten bessere Ergebnisse für globale QoL, *physical*, *emotional* und *social functioning* sowie *fatigue*, *pain* und *financial difficulties* auf. Auch Lim et al. (2020) zeigten, ähnlich wie Wong et al. (2017), dass die Lebensqualität von RPS-Patienten bei Diagnosestellung schlechter ist, als nach 3 Jahren rezidivfreiem Überleben. Generell ergaben sich für die Gruppe der Patienten, deren Operation mehr als 2 Jahre zurücklag bessere Lebensqualitätswerte als für die Gruppe der Patienten, deren Operation weniger als 2 Jahre zurücklag. So zeigte sich die negative Assoziation zwischen QoL und Symptomen wie Dyspnoe, Diarrhoe, Schmerzen und Erbrechen deutlich verbessert in der Gruppe der Patienten länger als 2 Jahre postoperativ (Lim et al. 2020).

Fiore et al. (2020) führten eine prospektive Studie bei Patienten mit einer Multiviszeralresektion bei RPS im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung durch. Verglichen mit anderen Studien ergibt sich hier die Besonderheit, dass man sich nicht auf den EORTC QLQ-C30-Fragebogen und BPI-SF (*brief pain inventory-short form*) zur Datenerhebung beschränkt hat, sondern zur weiteren Spezifizierung der Probleme, die mit einer Multiviszeralresektion einhergehen können, auch neuropathische Schmerzen mittels des DN4-Fragebogens (Doleur Neuropathique 4) und Beeinträchtigungen der unteren Extremität mittels LEFS (*lower extremity functional scale*) erhoben hat. Es wurden an drei Zeitpunkten Daten erhoben (*baseline*, 4 Monate postoperativ und 12 Monate postoperativ) mit dem primären Endpunkt der Veränderung der globalen QoL zwischen der Baseline und 12 Monaten postoperativ. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung der Nierenfunktion, die anderen Domänen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens, chronische Schmerzen (mittels BPI-SF), neuropathische Schmerzen (anhand DN4) und die Funktion der unteren



Extremität (anhand LEFS). Auch hier zeigte sich, dass sich die im EORTC-QLQ-C30 abgefragten Domänen nach 4 Monaten deutlich eingeschränkt waren, sich aber nach insg. 12 Monaten postoperativ deutlich verbesserten. Ausnahmen hiervon waren die finanziellen Probleme, die durchgehend schlechter abschnitten als bei der Normalbevölkerung und die physische Funktionalität, die ebenfalls stetig schlechter wurde als zu Beginn der Studie. Besonders erwähnenswert ist die Entwicklung neuropathischer Schmerzen infolge einer Multiviszeralresektion, die immerhin bei 41,4% der Patienten vorlagen (meistens in der unteren Extremität lokalisiert). Diese Patienten gaben mehr durchschnittliche und auch bewegungsabhängige Schmerzen an, als solche, die keine neuropathischen Schmerzen hatten. Der DN4-Score zeigte eine signifikante Assoziation mit einer erfolgten Psoas-Resektion, wohingegen keine Korrelation zwischen einer Psoas-Resektion und durchschnittlichen Schmerzen, *physical functioning*, der Funktion der unteren Extremität und der globalen QoL bestand. Mögliche Ursachen für die neuropathischen Schmerzen infolge einer Psoas-Resektion vermuten Fiore et al. (2020) darin, dass der auf dem Muskel gelegen N. genitofemoralis im Zuge der Resektion des M. psoas durchtrennt werden muss und der hinter dem Muskel liegende N. femoralis eine intraoperative Manipulation erfährt. Fiore et al. zeigten zudem, dass sich die Funktion der unteren Extremität postoperativ signifikant verschlechterte, eine klinische Relevanz lag hier aber nicht vor (Fiore et al. 2020).

In der nachfolgenden Tabelle wurden die EORTC-QLQ-C30-Ergebnisse von van Eck et al. (2020), Wong et al. (2017), Lim et al. (2020) und Fiore et al. (2020) mit unseren Ergebnissen aus dem PROSa-Datensatz gegenübergestellt. Insgesamt zeigen sich hier zum Teil deutliche Unterschiede bei den einzelnen Domänen. Insbesondere für *emotional functioning*, *social functioning*, *dyspnoea*, *financial difficulties* und *pain* gibt die PROSa-Kohorte schlechtere Ergebnisse an, als die Vergleichsstudien. Hinsichtlich der *global QoL*, *physical functioning*, *cognitive functioning*, *fatigue*, *nausea/vomiting*, *sleep/insomnia*, *appetite loss* und *constipation* sind die Werte ähnlich. Bessere Werte der PROSa-Patienten als bei den meisten anderen Vergleichsstudien ergaben sich für *role functioning*, *emotional functioning* und *social functioning*. Insgesamt sind die Daten unserer Kohorte auf internationaler Ebene aber gut vergleichbar mit nur wenigen, sich deutlich unterscheidenden Ausnahmen. Mögliche Ursachen, die zu unterschiedlichen Ergebnissen führen, könnten die jeweils unterschiedlichen Auffassungen hinsichtlich der „Notwendigkeit des Funktionierens“ und das Äußern von körperlichen „Schwächen“ in den unterschiedlichen Gesellschaften sein. Ein weiterer Grund für die teils deutlich voneinander abweichenden Ergebnisse könnte der Zeitpunkt der Datenerhebung sein. Im Falle unserer PROSa-Daten lagen uns die *baseline*-Daten vor, also jene Daten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erhoben wurden. Das wiederum bedeutet, dass bei manchen Patienten noch keine Therapie stattgefunden hatte, sich andere Patienten mitten in der Therapie befanden, andere ihre Therapie abgeschlossen hatten und ein Teil der

Patienten bei Studieneinschluss an einem Rezidiv und/oder an Metastasen erkrankt war. Ilse van Eck et al. (2020) haben die Daten der SURVSARC-Studie verwendet, also Daten von Patienten, die ihre Therapie bereits abgeschlossen hatten – also von Überlebenden (van Eck et al. 2020). Die verwendeten Daten von Wong et al. (2017) und Fiore et al. (2020) wurden prätherapeutisch erhoben, wohingegen Lim et al. (2020) eine posttherapeutische Datenerhebung durchgeführt haben (Fiore et al. 2020; Lim et al. 2020; Wong et al. 2017).

Tabelle 9: HRQoL-Vergleich von RPS-Patienten mittels EORTC-QLQ-C30.

EORTC-QLQ-C30	Punktespanne *	PROSa	SURVSARC van Eck et al. (2020)	Wong et al. 2017	Lim et al. 2020	Fiore et al. 2020
<i>global QoL</i>	0 – 100	58,85	76	48,5	79,9	58,6
<i>physical functioning</i>	0 – 100	73,06	81	66,1	87,3	84,4
<i>role functioning</i>	0 – 100	55,43	77	43,9	91,7	83,9
<i>emotional functioning</i>	0 – 100	58,48	85	71,2	87,2	65,7
<i>cognitive functioning</i>	0 – 100	76,86	86	69,7	93,6	87,6
<i>social functioning</i>	0 – 100	56,25	87	71,2	84,9	84,8
<i>fatigue</i>	0 – 100	44,22	27	44,4	18,3	25,3
<i>nausea/vomiting</i>	0 – 100	8,04	6	13,6	2,6	6,6
<i>dyspnoea</i>	0 – 100	31,09	13	24,2	8,3	10,9
<i>sleep/insomnia</i>	0 – 100	42,55	21	k. A.	10,1	25,2
<i>appetite loss</i>	0 – 100	19,34	9	45,4	6,2	17,8
<i>constipation</i>	0 – 100	19,64	14	12,1	5,2	17,8
<i>diarrhea</i>	0 – 100	15,62	10	18,2	8,1	5,9
<i>financial difficulties</i>	0 – 100	27,05	8	39,4	13,7	16,1
<i>pain</i>	0 – 100	32,66	16	48,5	8,6	15,8

Die Werte der Studien entsprechen den jeweiligen Mittelwerten und beziehen sich auf die Gruppe der RPS (inkl. der abdominalen Sarkome im Falle der SURVSARC-Studie). \* Bei den einzelnen Domänen entspricht die 0 jeweils dem bestmöglichen Wert und die 100 dem schlechtesten Wert, sodass Patienten mit hohen Punktwerten entsprechend auch mehr Probleme haben.

Auch die Ergebnisse des Literaturvergleichs von den Hollander et al. (2020) zeigen, dass die Lebensqualität von RPS-Patienten nach abgeschlossener Therapie besser ist, als zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Zudem wurde von Patienten, die über einen langen Zeitraum hinweg rezidivfrei waren, ebenfalls eine bessere globale QoL angegeben. Vergleichbar zu den anderen genannten QoL-Studien bei Sarkompatienten zeigen auch den Hollander et al. (2020), dass ausgedehnte Chirurgie, mit oder ohne zusätzliche Radiotherapie, Langzeitmorbidity mit sich bringt (neurologische, funktionelle, sexuelle und gastrointestinale Probleme). Der Literaturvergleich zeigt, dass Sarkompatienten insbesondere während der Therapiephase über eine verminderte HRQoL berichten, sich dies aber nach Therapieende im Falle von einer lokalisierten Sarkomkrankung soweit verbessern kann, dass Gesundheitsstatus, Funktionsfähigkeit und Symptome wie bei der Normalbevölkerung sein kann (den Hollander et al. 2020).

Callegaro et al. (2015) untersuchten in ihrer Studie die Langzeitmorbidity nach Multiviszeralresektion bei RPS. Hierbei zeigte sich, insbesondere bei Patienten, bei denen eine Psoas-Resektion durchgeführt werden musste, dass die sensorische Funktion hauptsächlich eingeschränkt war. So waren bei 62% der Patienten auch über einen langen Zeitraum hinweg Sensibilitätsstörungen in Form von Anästhesie, Parästhesie und Schmerzen vorhanden. Mehr als die Hälfte der Patienten mit sensorischen Problemen hatten eine Psoas-Resektion erhalten. Entsprechend war auch die motorische Funktion nach Psoas-Resektion schlechter, als bei Patienten, bei denen der M. psoas nicht mitbetroffen war. Weitere häufige Probleme nach einer Multiviszeralresektion waren eine veränderte Darmtätigkeit (hauptsächlich Obstipation) und Narbenhernien (Callegaro et al. 2015).

Zur Überprüfung der Vergleichbarkeit der Ergebnisse von PROSa, TAPRSWG, van Eck et al. (2020), Callegaro et al. (2015), Wong et al. (2017), Lim et al. (2020) und Fiore et al. (2020) haben wir in der nachfolgenden Tabelle die Patientencharakteristika der genannten Studien gegenübergestellt (s. Tabelle 10). Es zeigen sich insbesondere für die Geschlechterverteilung, das mediane Patientenalter und die Tumorgöße (in cm) gut übereinstimmende Angaben. Ebenso hinsichtlich der Verteilung der histologischen Subtypen und des Resektionsstatus. Wobei sich bei letzterem eine deutliche Abweichung bei unserer PROSa-Kohorte zeigt, da die R0/R1-Rate nur bei 68,8% liegt und bei den jeweils anderen Studien mit knapp unter 100% angegeben wurde. Allerdings gab es im PROSa-Datensatz mit 27,7% einen hohen Anteil an Patienten, bei denen der Resektionsstatus nicht bekannt war. Es ist also davon auszugehen, dass der tatsächliche Anteil an R0/R1 durchaus höher ist. Zusammenfassend lässt sich aber sagen, dass hier aufgrund der gut übereinstimmenden Patientencharakteristika eine aussagekräftige Vergleichbarkeit gegeben ist.

Tabelle 10: Patientencharakteristika im Vergleich von HRQoL in RPS.

	PROSa	TARPS	van Eck et al.	Callegaro et al.	Wong et al.	Lim et al.	Fiore et al.
<b>Patientenanzahl</b>	263	1007	106	95	25	32	58
<b>Geschlecht</b>							
weiblich	47,2%	48%	46%	53,7%	40%	46,9%	60,3%
männlich	52,9%	52%	54%	46,3%	60%	53,1%	39,7%
<b>medianes Patientenalter in Jahren</b>	53,9 (18 – 81)	58 (48 – 67)	63	55 (44,5 – 64)	59 (43 – 82)	59 (35 – 84)	62,5 (54 – 72)
<b>Tumorgröße in cm</b>	-	20 (12,9 – 30)	-	16 (10 – 26)	18 (5 – 41)	-	22,5 (18 – 30)
<b>Tumorstadium</b>							
I	-	34,1%	49%	48%	-	-	29,3%
II	-	38,3%	19%	39%	-	-	48,3%
III	-	27,6%	20%	13%	-	-	22,4%
IV	-	-	6%	-	-	-	-
unbekannt	-	-	6%	-	-	-	-
<b>histol. Subtyp</b>							
LMS	23,6%	19,3%	-	15%	-	6,3%	12,1%
all LPS	41,1%	62,8%	-	58%	-	87,5%	84,5%
WDLPS		36,7%	-	34%	-	-	29,3%
DDLPS		26,1%	-	24%	-	-	55,2%
MPNST	1,5%	3,3%	-	8%	-	-	-
SFT	4,9%	5,9%	-	11%	-	-	-
UPS	4,2%	2,2%	-	-	-	-	-
<i>other</i>	24,7%	6,6%	-	8%	-	6,2%	3,5%
<b>Komplettheit der Resektion</b>							
R0/R1	68,8%	95,3%	-	99%	-	-	98,3%
R2	3,6%	4,7%	-	1%	-	-	1,7%
unbekannt	27,7%	-	-	-	-	-	-
<b>Therapie (zusätzl. zur Op)</b>							
RTx		17,11%	25%	28%	100%	25%	17,2%
CTx		19,77%	11%	38%	-	6,3%	29,1%
RCTx		20,53%	11%	-	-	--	-

## 5. Zusammenfassung

Retroperitoneale Sarkome gehören zu den seltenen Tumorentitäten. Es gibt verschiedene histologische Subtypen mit zum Teil deutlichen Unterschieden hinsichtlich der therapeutischen Optionen und der Prognose. Die am häufigsten vorkommenden Subtypen sind Liposarkome, Leiomyosarkome, solitäre fibröse Tumoren und maligne periphere Nervenscheidentumoren. Aufgrund ihrer Seltenheit gibt es wenige Leitlinien und randomisierte Studien zur Diagnostik und Therapie. Dies führte zu unterschiedlichen Ansätzen hinsichtlich der Diagnosestellung und des Therapieregimes. Die deutsche S3-Leitlinie wurde z.B. erst zum Zeitpunkt der abschließenden Fassung dieser Dissertation veröffentlicht.

Ziel der Arbeit war der Vergleich der in Deutschland tatsächlich durchgeführten Diagnostik und Therapie von retroperitonealen Sarkomen mit der internationalen Vorgehensweise sowie die Analyse der Lebensqualität von Patienten mit retroperitonealen Sarkomen. Zu diesem Zweck haben wir die 2016 veröffentlichte Studie der internationalen Arbeitsgruppe TARPSWG mit der 2017 erfolgten deutschen DGAV-Umfrage und den Daten der prospektiven deutschen Lebensqualitätsstudie PROSa verglichen.

Im Vergleich mit der multizentrischen Kohorte aus international renommierten Sarkomzentren zeigt sich, dass die Kohorte der Patienten mit retroperitonealen Sarkomen aus der deutschen Lebensqualitätsstudie PROSa vergleichbar ist hinsichtlich der demografischen Daten, der Tumor- sowie der Behandlungsparameter, sodass bei PROSa von repräsentativen Daten ausgegangen werden kann. Auf nationaler Ebene (PROSa vs. DGAV-Umfrage) fiel eine deutliche Diskrepanz zwischen der tatsächlich vorherrschenden Situation der RPS-Behandlung (Teilergebnis PROSa) und der angenommenen Situation (Umfrage DGAV) auf. Besonders ausgeprägt waren die Differenzen hinsichtlich der Therapieregimes (z. B. Durchführen einer neoadjuvanten bzw. adjuvanten Therapie). Dies verdeutlicht die Relevanz der kürzlich veröffentlichten S3-Leitlinien für Weichgewebesarkome.

Bei der Analyse der Lebensqualitätsdaten von Patienten mit retroperitonealen Sarkomen aus der PROSa-Studie fiel auf, dass RPS-Patienten posttherapeutisch relevant in ihrem Alltagsleben eingeschränkt sind, insb. in Bezug auf ihre körperliche und kognitive Funktionsfähigkeit. Infolgedessen geben die Patienten nur eine mittelmäßige Lebensqualität an, sodass sich hier ein wichtiger Angriffspunkt für Verbesserungen der Rehabilitationsmaßnahmen ergibt. Zusätzlich zeigen sich auch durchaus ernstzunehmende psychische Probleme, welche mit Hilfe eines gut geschulten psychoonkologischen Dienstes frühzeitig angegangen werden

Zusammenfassend zeigen wir durch unsere Analyse, dass die Kohorte der Patienten mit retroperitonealen Sarkomen aus der PROSa Studie repräsentativ hinsichtlich der demografischen und Behandlungsparameter ist (Vgl. TARPSWG), dass es in deutschen Kliniken deutliche Unterschiede in der angenommenen und der tatsächlichen Behandlung (Vgl. DGAV) gibt und dass Patienten mit retroperitonealen Sarkomen dezidiert Einschränkungen in der Lebensqualität haben, die in Studien zur Rehabilitation und in der Organisation von Sarkomzentren konstruktiv aufgegriffen werden können.

## 6. Literaturverzeichnis

- Adam MA, Moris D, Behrens S, Nussbaum DP, Jawitz O, Turner M, Lidsky M, Blazer D, 3rd (2019): Hospital Volume Threshold for the Treatment of Retroperitoneal Sarcoma. *Anticancer Res* 39, 2007-2014
- Almond LM, Gronchi A, Strauss D, Jafri M, Ford S, Desai A (2018): Neoadjuvant and adjuvant strategies in retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 44, 571-579
- Almond LM, Tirotta F, Tattersall H, Hodson J, Cascella T, Barisella M, Marchiano A, Greco G, Desai A, Ford SJ, et al. (2019): Diagnostic accuracy of percutaneous biopsy in retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg* 106, 395-403
- Avery K, Hughes R, McNair A, Alderson D, Barham P, Blazeby J (2010): Health-related quality of life and survival in the 2 years after surgery for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 36, 148-154
- Bagaria SP, Neville M, Gray RJ, Gabriel E, Ashman JB, Attia S, Wasif N (2018): The Volume-Outcome Relationship in Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma: Evidence of Improved Short- and Long-Term Outcomes at High-Volume Institutions. *Sarcoma* 2018, 3056562
- Bauer MR, Bright EE, MacDonald JJ, Cleary EH, Hines OJ, Stanton AL (2018): Quality of Life in Patients With Pancreatic Cancer and Their Caregivers: A Systematic Review. *Pancreas* 47, 368-375
- Berger-Richardson D, Burtenshaw SM, Ibrahim AM, Gladdy RA, Auer R, Beecroft R, Dickson BC, Purgina B, Ambacher K, Nessim C, et al. (2019): Early and Late Complications of Percutaneous Core Needle Biopsy of Retroperitoneal Tumors at Two Tertiary Sarcoma Centers. *Ann Surg Oncol* 26, 4692-4698
- Blay JY, Honore C, Stoeckle E, Meeus P, Jafari M, Gouin F, Anract P, Ferron G, Rochwerger A, Ropars M, et al. (2019): Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. *Ann Oncol* 30, 1143-1153
- Bonvalot S, Gaignard E, Stoeckle E, Meeus P, Decanter G, Carrere S, Honore C, Delhorme JB, Fau M, Tzanis D, et al. (2019): Survival Benefit of the Surgical Management of Retroperitoneal Sarcoma in a Reference Center: A Nationwide Study of the French Sarcoma Group from the NetSarc Database. *Ann Surg Oncol* 26, 2286-2293
- Bonvalot S, Gronchi A, Le P echoux C, Swallow CJ, Strauss D, Meeus P, van Coevorden F, Stoldt S, Stoeckle E, Rutkowski P, et al. (2020): Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 21, 1366-1377
- Brownstein JM, DeLaney TF (2020): Malignant Soft-Tissue Sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 34, 161-175

Callegaro D, Miceli R, Brunelli C, Colombo C, Sanfilippo R, Radaelli S, Casali PG, Caraceni A, Gronchi A, Fiore M (2015): Long-term morbidity after multivisceral resection for retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg* 102, 1079-1087

Cananzi FCM, Ruspi L, Sicoli F, Minerva EM, Quagliuolo V (2019): Did outcomes improve in retroperitoneal sarcoma surgery? *Surg Oncol* 28, 96-102

Carrato A, Falcone A, Ducreux M, Valle JW, Parnaby A, Djazouli K, Alnwick-Allu K, Hutchings A, Palaska C, Parthenaki I (2015): A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer* 46, 201-211

Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee J, Brodowicz T, et al. (2018): Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 29, iv51-iv67

Chouliaras K, Senehi R, Ethun CG, Poultsides G, Grignol V, Clarke CN, Roggin KK, Fields RC, Schwartz PB, Ronnekleiv-Kelly SM, et al. (2019a): Role of radiation therapy for retroperitoneal sarcomas: An eight-institution study from the US Sarcoma Collaborative. *J Surg Oncol* 120, 1227-1234

Chouliaras K, Senehi R, Ethun CG, Poultsides G, Tran T, Grignol V, Gamblin TC, Roggin KK, Tseng J, Fields RC, et al. (2019b): Recurrence patterns after resection of retroperitoneal sarcomas: An eight-institution study from the US Sarcoma Collaborative. *J Surg Oncol* 120, 340-347

den Hollander D, Van der Graaf WTA, Fiore M, Kasper B, Singer S, Desar IME, Husson O (2020): Unravelling the heterogeneity of soft tissue and bone sarcoma patients' health-related quality of life: a systematic literature review with focus on tumour location. *ESMO Open* 5, e000914

Dingley B, Fiore M, Gronchi A (2019): Personalizing surgical margins in retroperitoneal sarcomas: an update. *Expert Rev Anticancer Ther* 19, 613-631

Dumitra S, Gronchi A (2018): The Diagnosis and Management of Retroperitoneal Sarcoma. *Oncology (Williston Park)* 32, 464-469

Eichler M, Hentschel L, Richter S, Hohenberger P, Kasper B, Andreou D, Pink D, Jakob J, Singer S, Grutzmann R, et al. (2020): The Health-Related Quality of Life of Sarcoma Patients and Survivors in Germany-Cross-Sectional Results of a Nationwide Observational Study (PROSa). *Cancers (Basel)* 12

Fiore M, Brunelli C, Miceli R, Manara M, Lenna S, Rampello NN, Callegaro D, Colombo C, Radaelli S, Pasquali S, et al. (2020): A Prospective Observational Study of Multivisceral Resection for Retroperitoneal Sarcoma: Clinical and Patient-Reported Outcomes 1 Year After Surgery. *Ann Surg Oncol*

Ghadimi M, Bruns CJ (2019): [Systematic surgery of retroperitoneal sarcomas : Imaging-guided planning of surgical strategy]. *Chirurg* 90, 447-456



Gronchi A, Miceli R, Shurell E, Eilber FC, Eilber FR, Anaya DA, Kattan MW, Honore C, Lev DC, Colombo C, et al. (2013): Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol* 31, 1649-1655

Gronchi A, Strauss DC, Miceli R, Bonvalot S, Swallow CJ, Hohenberger P, Van Coevorden F, Rutkowski P, Callegaro D, Hayes AJ, et al. (2016): Variability in Patterns of Recurrence After Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS): A Report on 1007 Patients From the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group. *Ann Surg* 263, 1002-1009

Haas RLM, Bonvalot S, Miceli R, Strauss DC, Swallow CJ, Hohenberger P, van Coevorden F, Rutkowski P, Callegaro D, Hayes AJ, et al. (2019): Radiotherapy for retroperitoneal liposarcoma: A report from the Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group. *Cancer* 125, 1290-1300

Hart TL, Charles ST, Gunaratne M, Baxter NN, Cotterchio M, Cohen Z, Gallinger S (2018): Symptom Severity and Quality of Life Among Long-term Colorectal Cancer Survivors Compared With Matched Control Subjects: A Population-Based Study. *Dis Colon Rectum* 61, 355-363

Hedderich J, Sachs L: *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R*. hrsg. v.: Spektrum S. [<https://doi.org/10.1007/978-3-662-62294-0>] 2020a, Seite 12

Hedderich J, Sachs L: *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R*. hrsg. v.: Spektrum S. [<https://doi.org/10.1007/978-3-662-62294-0>] 2020b, Seite 12 - 13

Jakob J, Gerres A, Ronellenfitsch U, Pilz L, Wartenberg M, Kasper B, Raab HR, Hohenberger P (2018): [Treatment of retroperitoneal sarcoma in Germany : Results of a survey of the German Society of General and Visceral Surgery, the German Interdisciplinary Sarcoma Study Group and the advocacy group Das Lebenshaus]. *Chirurg* 89, 50-55

Judge SJ, Lata-Arias K, Yanagisawa M, Darrow MA, Monjazeb AM, Kirane AR, Bold RJ, Canter RJ, Canter DJ (2019): Morbidity, mortality and temporal trends in the surgical management of retroperitoneal sarcoma: An ACS-NSQIP follow up analysis. *J Surg Oncol* 120, 753-760

Kasper B (2019): The challenge of finding new therapeutic avenues in soft tissue sarcomas. *Clin Sarcoma Res* 9, 5

Keung EZ, Chiang YJ, Cormier JN, Torres KE, Hunt KK, Feig BW, Roland CL (2018): Treatment at low-volume hospitals is associated with reduced short-term and long-term outcomes for patients with retroperitoneal sarcoma. *Cancer* 124, 4495-4503

Kunitake H, Russell MM, Zheng P, Yothers G, Land SR, Petersen L, Fehrenbacher L, Giguere JK, Wickerham DL, Ko CY, et al. (2017): Quality of life and symptoms in long-term survivors of colorectal cancer: results from NSABP protocol LTS-01. *J Cancer Surviv* 11, 111-118

Leiting JL, Bergquist JR, Hernandez MC, Merrell KW, Folpe AL, Robinson SI, Nagorney DM, Truty MJ, Grotz TE (2018): Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcomas: Influences of Histology, Grade, and Size. *Sarcoma* 2018, 7972389

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome, Langversion 1.1, 2022, AWMF-Registernummer 031/044OL, [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-044OLI\\_S3\\_Adulte\\_Weichgewebesarkome\\_2022-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-044OLI_S3_Adulte_Weichgewebesarkome_2022-06.pdf) (abgerufen am: 17.07.2022)

Lim HJ, Ong CJ, Skanthakumar T, Mak LYH, Wasudevan SD, Tan JW, Chia CS, Tan GHC, Teo MCC (2020): Retrospective quality of life study in patients with retroperitoneal sarcoma in an Asian population. *Health Qual Life Outcomes* 18, 270

Malinka T, Nebrig M, Klein F, Pratschke J, Bahra M, Andreou A (2019): Analysis of outcomes and predictors of long-term survival following resection for retroperitoneal sarcoma. *BMC Surg* 19, 61

McCall MD, Graham PJ, Bathe OF (2016): Quality of life: A critical outcome for all surgical treatments of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 22, 1101-1113

Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO, Cardona DM, Kirsch DG, Peterson BL, Blazer DG (2016): Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *The Lancet Oncology* 17, 966-975

Petersen I (2017): Entitäten der Weichteilsarkome. *Trauma und Berufskrankheit* 20, 25-32

Raut CP, Callegaro D, Miceli R, Barretta F, Rutkowski P, Blay J-Y, Lahat G, Strauss DC, Gonzalez R, Ahuja N, et al. (2019): Predicting Survival in Patients Undergoing Resection for Locally Recurrent Retroperitoneal Sarcoma: A Study and Novel Nomogram from TARPSWG. *Clinical Cancer Research* 25, 2664-2671

Rohrig B, du Prel JB, Blettner M (2009): Study design in medical research: part 2 of a series on the evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 106, 184-189

Schuler M, Schmitt J, Richter S, Eichler M (2019): PROSa, <https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/mk1/onkologie/prosastudie> (abgerufen am: 17.07.2022)

Schwartz PB, Vande Walle K, Winslow ER, Ethun CG, Tran TB, Poultides G, Tseng J, Roggin K, Grignol V, Howard JH, et al. (2019): Predictors of Disease-Free and Overall Survival in Retroperitoneal Sarcomas: A Modern 16-Year Multi-Institutional Study from the United States Sarcoma Collaboration (USSC). *Sarcoma* 2019, 5395131

Tattersall HL, Callegaro D, Ford SJ, Gronchi A (2018): Staging, nomograms and other predictive tools in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Chin Clin Oncol* 7, 36

Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group . Electronic address ambbc (2018): Management of metastatic retroperitoneal sarcoma: a consensus approach from the Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group (TARPSWG). *Ann Oncol* 29, 857-871

Trans-Atlantic RPSWG (2015): Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol* 22, 256-263

van Eck I, den Hollander D, Desar IME, Soomers V, van de Sande MAJ, de Haan JJ, Verhoef C, Vriens IJH, Bonenkamp JJ, van der Graaf WTA, et al. (2020): Unraveling the Heterogeneity of Sarcoma Survivors' Health-Related Quality of Life Regarding Primary Sarcoma Location: Results from the SURVSARC Study. *Cancers (Basel)* 12

Villano AM, Zeymo A, Chan KS, Shara N, Al-Refaie WB (2019a): Identifying the Minimum Volume Threshold for Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma Resection: Merging National Data with Consensus Expert Opinion. *J Am Coll Surg*

Villano AM, Zeymo A, McDermott J, Barrak D, Unger KR, Shara NM, Chan KS, Al-Refaie WB (2019b): Regionalization of Retroperitoneal Sarcoma Surgery to High-Volume Hospitals: Missed Opportunities for Outcome Improvement. *J Oncol Pract* 15, e247-e261

von Mehren M, Kane JM, Bui MM, Choy E, Connelly M, Dry S, Ganjoo KN, George S, Gonzalez RJ, Heslin MJ, et al. (2020): NCCN Guidelines Insights: Soft Tissue Sarcoma, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 18, 1604-1612

Wang J, Grignol VP, Gronchi A, Luo CH, Pollock RE, Tseng WW (2018): Surgical management of retroperitoneal sarcoma and opportunities for global collaboration. *Chin Clin Oncol* 7, 39

Wong P, Kassam Z, Springer AN, Gladdy R, Chung P, Ringash J, Catton C (2017): Long-Term Quality of Life of Retroperitoneal Sarcoma Patients Treated with Pre-Operative Radiotherapy and Surgery. *Cureus* 9, e1764

Wübbenhorst PDK, Maier PDGW, Nissen R: Befragung. hrsg. [<https://wirtschaftslexikon.gabler.de/definition/befragung-26948/version-250612>] (abgerufen am: 08.07.2022)

## Danksagung

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. med. M. Ghadimi für seine Unterstützung und die Möglichkeit, an der Universitätsmedizin Göttingen promovieren zu können.

Mein Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. K. J. Oldhafer, der mich an das wissenschaftliche Arbeiten herangeführt und mich während meiner Diplomarbeit betreut hat.

Weiterer Dank geht an Herrn Prof. H.-R. Raab, der mich während meiner Zeit am Klinikum Oldenburg ausbildete und mir stets mit Rat zur Seite stand.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. M. Eichler, der mir die Daten für diese Arbeit zur Verfügung gestellt und meine Fragen mit viel Geduld beantwortet hat.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. F. Kück und dem Team von der Abteilung für Medizinische Statistik an der Georg-August-Universität in Göttingen für die Unterstützung und Hilfe bedanken.

Für die konstruktiven Vorschläge im Rahmen seiner Zweitbetreuung dieser Arbeit bedanke ich mich ebenfalls sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. S. Ahyai.

Abschließend gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. J. Jakob, für die Vergabe des Themas dieser Dissertation, die tolle Betreuung und seine Geduld während der Fertigstellung dieser Arbeit.

## Lebenslauf

Ich heiße Inga Annette Kreisel und bin am 17.10.1985 in Oldenburg (Oldb) geboren. Nach insgesamt 13 Schuljahren absolvierte ich 2005 am Goethegymnasium in Kassel (Hessen) mein Abitur. Im September 2009 begann ich schließlich mein Studium der Humanmedizin an der Semmelweis Universität in Budapest (Ungarn), wo ich 2011 mein Physikum bestand. Anschließend führte ich mein Studium ab September 2011 an der Asklepios Medical School in Hamburg fort und beendete es im Juli 2015 mit dem Staatsexamen. Ab August 2015 arbeitete ich als Assistenzärztin in der Allgemein- und Viszeralchirurgie des Klinikums Oldenburg (Oldb) unter der Leitung von Prof. Dr. med. H.-R. Raab bis Ende September 2017 und komplettierte dort bereits meinen Common Trunk. Meine weitere Ausbildung erfolgte von Oktober 2017 bis zum jetzigen Zeitpunkt in der Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Universitätsmedizin Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. med. M. Ghadimi. Hier begann ich im Frühjahr 2019 schließlich die Arbeiten an meiner Dissertation unter der Betreuung durch Prof. Dr. med. J. Jakob.