

Aus der  
Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Physikalische Medizin und Rehabilitation  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. V. Jansson

**Ergebnisse der Therapie von Patienten mit Osteosarkomen**

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

vorgelegt von  
Simon Adam

aus  
Bad Nauheim

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. H. R. Dürr
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Ralf Schmidmaier
	Prof. Dr. Anne-Laure Boulesteix
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Priv. Doz. Dr. med. A. Ficklscherer
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	05.07.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>4</b>
<b>1.1 Basisdaten Osteosarkom</b> .....	<b>4</b>
1.1.1 Deskription.....	4
1.1.2 Epidemiologie.....	4
1.1.3 Varianten und Histologie des Osteosarkoms .....	6
1.1.4 Klinik des Osteosarkoms .....	8
<b>1.2 Diagnostik des Osteosarkoms</b> .....	<b>8</b>
1.2.1 Konventionelles Röntgen.....	8
1.2.2 MRT .....	10
1.2.3 Ausbreitungsdiagnostik.....	11
1.2.4 Biopsie.....	13
<b>1.3 Therapie</b> .....	<b>14</b>
1.3.1 Therapieübersicht.....	14
1.3.2 Chemotherapie.....	16
1.3.3 Operative Therapie.....	18
1.3.3.1 Endoprothesen.....	23
1.3.3.2 Allografts und Autografts .....	25
1.3.3.3 Umkehrplastik.....	27
1.3.3.4 Versorgung von Osteosarkomen des Rumpfes.....	28
1.3.4 Primäre Metastasen.....	29
1.3.5 Rezidive.....	31
<b>1.4. Infektionen als Komplikation und ihr prognostischer Effekt</b> .....	<b>31</b>
<b>1.5 Fragestellung und Zielsetzung</b> .....	<b>34</b>
<b>2 Methodik</b> .....	<b>35</b>
<b>2.1 Methoden</b> .....	<b>35</b>
<b>2.2 Statistik</b> .....	<b>36</b>
<b>2.3 Patientenkollektiv</b> .....	<b>41</b>
2.3.1 Alters- und Geschlechterverteilung.....	41
2.3.2 Erkrankung.....	42
2.3.3 Therapie .....	49
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>53</b>
<b>3.1 Chirurgische Frühkomplikationen</b> .....	<b>53</b>
<b>3.2 Wundinfektionen als Komplikation</b> .....	<b>55</b>
<b>3.3 Tumorrezidive</b> .....	<b>57</b>
3.3.1 Lokalrezidive und lokale Tumorkontrolle.....	59
<b>3.4 Überleben</b> .....	<b>62</b>
<b>3.5 Analyse der prognostischen Faktoren</b> .....	<b>64</b>
3.5.1 Univariate Analyse der zum Diagnosezeitpunkt festgelegten prognostischen Faktoren.....	65
3.5.2 Multivariate Analyse der zum Diagnosezeitpunkt festgelegten prognostischen Faktoren.....	70
3.5.3 Univariate Analyse der behandlungsabhängigen prognostischen Faktoren.....	71
3.5.4 Multivariate Analyse der behandlungsabhängigen prognostischen Faktoren.....	74
3.5.5 Analyse von postoperativen Infektionen als prognostischer Faktor.....	75
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>77</b>
<b>4.1 Patientenkollektiv und Erkrankung</b> .....	<b>77</b>
<b>4.2 Therapie</b> .....	<b>79</b>
<b>4.3 Tumorrezidive</b> .....	<b>80</b>
4.3.1 Lokale Tumorkontrolle und Lokalrezidive.....	82
<b>4.4 Überleben und prognostische Faktoren</b> .....	<b>84</b>
4.4.1 Pathologische Frakturen als prognostischer Faktor .....	86
<b>4.5 Chirurgische Komplikationen</b> .....	<b>87</b>
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	<b>93</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>95</b>
<b>7. Anhang</b> .....	<b>108</b>
<b>7.1 Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>108</b>
<b>7.2 Danksagung</b> .....	<b>109</b>

## **1 Einleitung**

### **1.1 Basisdaten Osteosarkom**

#### **1.1.1 Deskription**

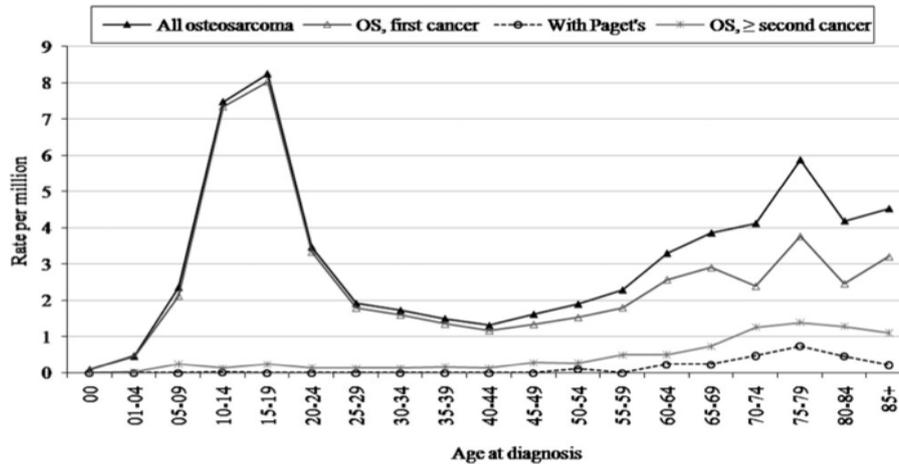
Das Osteosarkom ist der häufigste primäre maligne Tumor des Knochens [1]. Es zeichnet sich durch die Produktion von Osteoid – noch nicht mineralisierte Matrix des Knochengewebes - oder Knochen durch die Tumorzellen aus [2]. Das Osteosarkom tritt typischerweise in den Metaphysen der langen Röhrenknochen auf, kann sich allerdings auch im restlichen Skelett inklusive der platten Knochen oder auch im extraskelletalen Weichgewebe manifestieren [3-5].

Der Tumor ist für sein knochendestruierendes lokales Wachstum [6, 7] und sein frühzeitiges Metastasierungspotential - besonders in die Lunge - bekannt [4, 8, 9]. Aufgrund der damit verbundenen sehr schlechten Prognose bei Erkrankung war man seit langem bemüht, eine wirksame systemische Therapie für das Tumorleiden zu finden [10]. Durch eine Anpassung der Behandlung mithilfe zahlreicher Studien - insbesondere durch Etablierung einer effektiven Chemotherapie in das Therapieschema - konnte über die Jahre das Langzeitüberleben erheblich verbessert werden [11-13]. Allerdings verstirbt auch unter den modernen multimodalen Therapieschemata mit ca. 30% in den ersten 5 Jahren nach Diagnose noch immer ein erheblicher Teil der Patienten [4, 12, 13], sodass weiterhin nach neuen Therapieoptionen gesucht wird, um die Langzeitüberlebensraten zu verbessern.

#### **1.1.2 Epidemiologie**

Das Osteosarkom zählt mit einer Inzidenz von 0,2 bis 0,4 pro Hunderttausend im Jahr zu den seltenen Tumorerkrankungen [3]. Allerdings ist es unter den primären Sarkomen des Knochens - noch vor Chondro- und Ewing-Sarkomen - das am häufigsten diagnostizierte [1].

Die Altersverteilung der Erkrankung ist durch einen zweigipfligen Verlauf charakterisiert. Dabei ist die Inzidenz bei Patienten in der Adoleszenz und bei über 60-jährigen Patienten am höchsten (siehe Diagramm 1-1) [3].



**Diagramm 1-1: Inzidenz des Osteosarkoms [3]**

Bei Kindern und Adoleszenten unter 20 Jahren hat das Osteosarkom eine Inzidenz von 0,5 pro Hunderttausend pro Jahr [14]. Während die Inzidenz im Kindesalter noch unter beiden Geschlechtern ähnlich ist, kann man in der Adoleszenz ein Überwiegen des männlichen Geschlechtes feststellen [15]. Der Tumor sitzt bei jungen Patienten zumeist in den langen Röhrenknochen und damit im Bereich der Extremitäten [3, 16, 17]. Hier ist er vor allem in den kniegelenksnahen Metaphysen und dem proximalen Humerus lokalisiert [16]. Mit einer Häufigkeit von etwa 78% gegenüber etwa 11% sind die langen Knochen der unteren Extremitäten dabei wesentlich öfter als die der oberen Extremitäten betroffen [17].

Bei Patienten über 60 Jahre tritt das Tumorleiden mit einer Inzidenz von etwa 0,4 pro Hunderttausend pro Jahr auf und auch hier kann, wie bei den adoleszenten Patienten, eine erhöhte Inzidenz in der männlichen Bevölkerung ausgemacht werden [3]. Dabei ist in dieser Altersgruppe ein großer Anteil an sekundären Osteosarkomen - Osteosarkome, die sich auf dem Boden einer vorbestehenden knöchernen Läsion entwickeln [2] - zu beobachten [18]. Besonders häufig entstehen diese in Zusammenhang mit einem Morbus Paget - einer auch als Osteodystrophia deformans bezeichneten fokalen Knochenerkrankung, die sich durch erhöhten und gestörten Knochenumsatz auszeichnet [19] - oder nach erfolgter Bestrahlung [18]. Unter Kindern und Jugendlichen dagegen sind sekundäre Osteosarkome äußerst sporadisch [18, 20]. Auch Osteosarkome als Zweittumoren sind unter älteren Patienten wesentlich geläufiger [3, 4]. Bezüglich der Tumorlokalisierung sind bei älteren erwachsenen Patienten (>60 Jahre) vor allem die langen Röhrenknochen Femur und Humerus sowie

der Beckengürtel betroffen [3, 18]. Im Vergleich zu jungen Patienten ist in dieser Altersgruppe der Anteil an im Bereich des Rumpfs lokalisierten Osteosarkomen deutlich höher [3, 4, 16, 18].

Die in diesem Abschnitt beschriebenen demographisch-epidemiologischen Charakteristika haben zudem auch eine prognostische Bedeutung. Zu den günstigen Faktoren zählen weibliches Geschlecht, orientalische Abstammung, junges Alter bei Diagnose, Sitz des Primarius in kurzen Knochen oder ein diaphysärer bis distaler Sitz bei Befall der Extremitäten [3, 4, 12]. Eine schlechte Prognose haben neben den Gegenstücken zu den oben aufgeführten günstigen prognostischen Faktoren Patienten mit sekundären Osteosarkomen [18, 20] und Patienten mit Osteosarkomen im Bereich des Körperstamms [3, 4, 21, 22]. Diese beiden Faktoren treten, wie bereits erwähnt, gehäuft unter den älteren Patienten auf [3, 4, 16, 18, 20].

### 1.1.3 Varianten und Histologie des Osteosarkoms

Heute ist eine Vielzahl an Varianten des Osteosarkoms bekannt, denen allen die Produktion von Osteoid - wenn auch in verschiedenem Ausmaß - gemeinsam ist. Diese werden anhand ihres Erscheinungsbildes in verschiedene Gruppen und Subgruppen eingeteilt. Entscheidend ist dabei die Differenzierung des Tumors, die sich nach dem in der Tabelle 1-1 dargestellten System in 4 Grade klassifizieren lässt [23]. Die Differenzierung bezieht sich dabei auf die histologische Ähnlichkeit des Tumors mit dem Ausgangsgewebe. Je geringer die Ähnlichkeit zum Ausgangsgewebe, desto geringer der Differenzierungsgrad und desto höher der Malignitätsgrad [23].

G1	Gut differenziert	Low-Grade = niedrig maligne
G2	Mäßig differenziert	
G3	Schlecht differenziert	High-Grade = hoch maligne
G4	Undifferenziert	

**Tabelle 1-1: Grading des Osteosarkoms nach AJCC [23]**

Unter den Osteosarkomen ist das konventionelle Osteosarkom - eine hoch-maligne Variante, die in der Markhöhle, also intramedullär, entsteht - die mit Abstand am häufigsten vorkommende Entität und lässt sich je nach vorherrschender histologischer Differenzierung in 3 Subtypen - osteoblastisch, chondroblastisch und fibroblastisch -

unterteilen [24]. Außerdem gibt es unter den hochmalignen intramedullären Osteosarkomen auch Sonderformen wie das teleangiektatische und das kleinzellige Osteosarkom [24, 25]. Deutlich seltener als die intramedullären Osteosarkome sind juxtakortikale - auf der Knochenoberfläche entstehende - Osteosarkome. Unter ihnen ist das niedrig maligne paraossale Osteosarkom das geläufigste [24].

Ein ausführlicherer Überblick über die verbreiteteren primären Varianten des Osteosarkoms mit den typischen dazugehörigen Befunden wird in der unten aufgeführten Tabelle 1-2 gegeben.

Subtyp	Häufigkeit	Malignitätsgrad	Makroskopisch	Mikroskopisch		
I. intramedullär high-grade	A. konventionell					
	- osteoblastisch	~72%	hoch	Großer, vom Markraum der Metaphyse ausgehender fleischiger oder harter Tumor, der oftmals die Kortikalis durchbricht und ins Weichgewebe einwächst	Stark sklerosiert mit ggf. sichtbaren Knorpel- und Verkalkungsanteilen, Schnittfläche Fischfleischartig	Spindelförmige maligne Zellen inmitten spitzenförmigen bis dicht kompakten Osteoids oder Knochen
	- chondroblastisch		hoch			Atypische, in Läppchen angeordnete Knorpelzellen mit Schicht von malignen Osteoid produzierenden Zellen in der Läppchen-Peripherie
	- fibroblastisch		hoch			Proliferationen spindelförmiger maligner Zellen mit minimalem und fokalem Osteoidvorkommen
	B. teleangiektatisch	~3-4%	hoch	Zystischer, von der Markhöhle ausgehender, mit geronnenem Blut gefüllter Tumor, ohne Skleroseherde, der oftmals die Kortikalis durchbricht		Große, durch dünne Septen getrennte leere oder blutgefüllte Zysten, in den Septen maligne Zellen mit feinen Osteoidsträngen
C. kleinzellig	~1-2%	hoch	Gleicht dem konventionellen Osteosarkom		Proliferation von vorherrschend kleinen meist rundlichen Tumorzellen mit oftmals nur spärlichem, spitzenförmigen Osteoidvorkommen	
II. intramedullär low-grade	~1%	niedrig	Vom Markraum ausgehender Tumor von fester Beschaffenheit, gegebenenfalls mit Durchbruch der Kortikalis		Spindelzellen mit subtilen Atypien in einem fibroblastischem Stroma mit Knochen trabekeln und Osteoid	
II. juxtakortikal high-grade	<1%	hoch	Gelappter, uneinheitlicher, massiger, gemischt hart-weicher Tumor mit breiter Basis auf der Knochenoberfläche und unregelmäßigem Vordringen in das Weichgewebe, oftmals mit Einbruch in den Markraum		dem konventionellen intramedullären high-grade Osteosarkom identischer Tumor	
IV. juxtakortikal intermediate-grade (periosteal)	~1-2%	Intermediär	mit verbreitert erscheinender Kortex eng verbundener, weicher jedoch scharf abgrenzbarer Tumor mit knorpeligen Anteilen und knöchernen Spikulae, öfters mit Markraumeinbruch		In Läppchen angeordnetes malignes Knorpelgewebe mit atypischen Zellen und häufig enchondraler Ossifikation, in der Peripherie höchste Zelldichte mit Osteoid produzierenden malignen Spindelzellen	
V. juxtakortikal low-grade (paraossal)	~4%	niedrig	Große Masse mit buckliger Oberfläche, die recht breitbasig der Knochenoberfläche aufsitzt und pilzförmig nach außen wächst, Infiltration des Markraums möglich		ausdifferenzierte Knochen trabekel mit fibrozytenähnlichen gut differenzierten Tumorzellen in der Basis, in der Peripherie anaplastische Zellen	

**Tabelle 1-2: Übersicht zu verschiedenen primären Subtypen des Osteosarkoms [2, 24-34]**

Die Prognose der Subtypen hängt maßgeblich von dem Malignitätsgrad ab. Läsionen von niedrigem Malignitätsgrad haben dabei eine bessere Prognose als Läsionen von hohem Malignitätsgrad [12, 26, 35-37]. Eine besonders schlechte Prognose hingegen scheinen kleinzellige Osteosarkome zu haben [25, 38].

#### **1.1.4 Klinik des Osteosarkoms**

Die häufigsten Symptome, die Osteosarkompatienten erstmalig zu einem Arzt führen, sind Schmerzen in der betroffenen Region. Der Schmerz tritt in der Regel belastungsabhängig auf, ist aber zumeist auch intermittierend bei Ruhe vorhanden. Ein nächtlicher Schmerz wird dagegen seltener beklagt [39]. Oftmals wird das Auftreten der Beschwerden von den Patienten mit einem Trauma in Zusammenhang gebracht [39]. Einige Patienten berichteten auch über Bewegungseinschränkungen [40]. Die für Tumorerkrankungen wie Lymphome typischen Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust oder Fieber wurden in einer Studie von Yang et al. von keinem der Patienten angegeben [40]. Auch wegweisende Atemwegssymptome zeigen Patienten, bei denen schon primäre Lungenmetastasen vorliegen, im Allgemeinen nicht [40]. Von der Erstmanifestation der Beschwerden bis zum Einholen eines medizinischen Rates vergehen oft mehrere Wochen [40]. Bei dem weniger stark malignen und wohl langsamer wachsenden paraossalen Osteosarkom können häufiger mehrere Jahre vergehen, bis die Patienten einen Arzt aufsuchen [34].

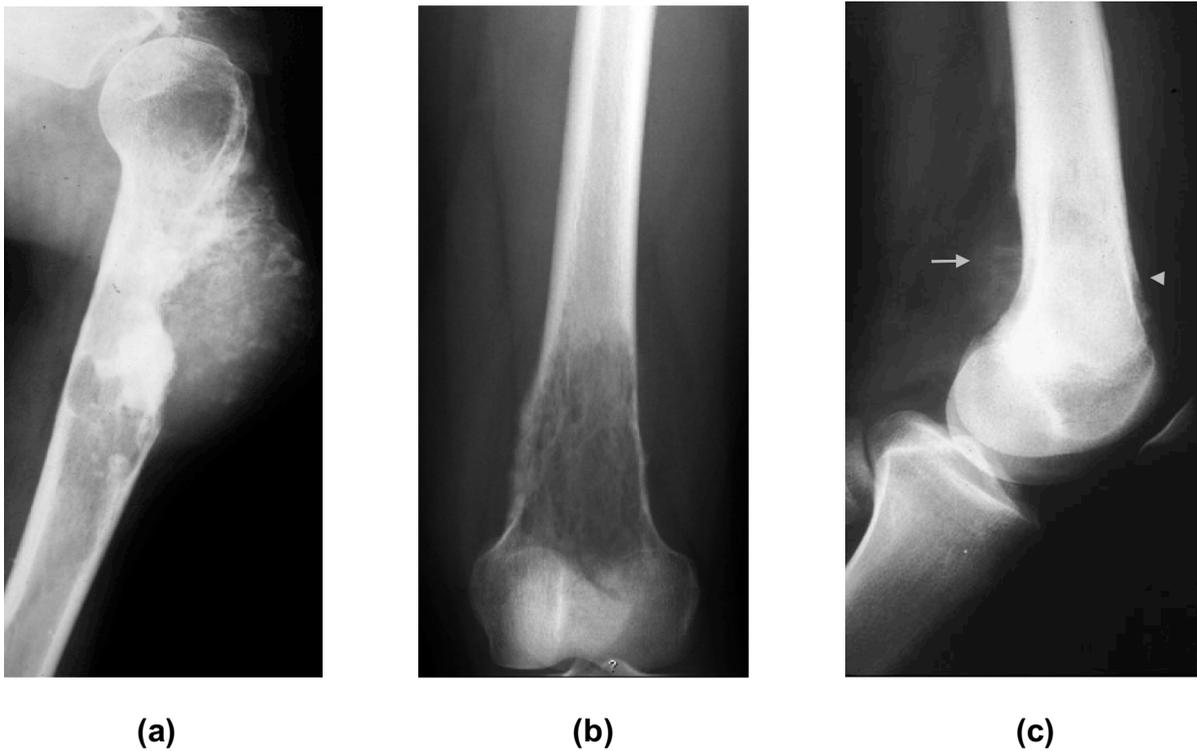
Bei der ersten körperlichen Untersuchung zeigt sich für gewöhnlich eine Druckschmerzhaftigkeit im Bereich der Tumorlokalisation. Bei einigen Patienten lässt sich dort auch schon eine Raumforderung ertasten [39].

### **1.2 Diagnostik des Osteosarkoms**

#### **1.2.1 Konventionelles Röntgen**

Das konventionelle Röntgen der betroffenen Region stellt nach stattgefundener Anamnese und körperlicher Untersuchung oftmals das erste bildgebende Verfahren dar und ist ein entscheidender Schritt zur Diagnose des Osteosarkoms [39]. Sollte sich hierbei der Verdacht auf einen primären Knochentumor erhärten, hat dies weitere diagnostische Schritte zur Folge.

Osteosarkome können sich im Röntgenbild sehr unterschiedlich präsentieren. Exemplarisch sind unter Abbildung 1-1 einige typische Röntgenbefunde aufgeführt. Üblich für konventionelle Osteosarkome sind die Darstellung von wolkigen Sklerosen und osteolytischen Bezirken, die typischerweise nebeneinander bestehen [41, 42]. Tumoren, die maßgeblich durch mineralisiertes Osteoid ausgemacht werden, wie beispielsweise das osteoblastische Osteosarkom, stellen sich dabei als überwiegend sklerotische Läsionen dar [2, 24, 41]. Tumoren bei denen unmineralisiertes Material dominiert, wie beispielsweise teleangiektatische Osteosarkome, zeigen sich dagegen vor allem osteolytisch [2, 41, 43]. Während zentrale Osteosarkome meist intramedulläre Osteolysen mit Sklerosen zeigen [41], präsentieren sich juxtakortikale Osteosarkome typischerweise zumindest primär als eine dem Knochen aufsitzende Läsion, die beim paraossalen Osteosarkom, als ihr geläufigster Vertreter, über eine breite Basis verfügen und stark ossifiziert sind [24, 42].



**Abbildung 1-1: Konventionelle Röntgenaufnahmen eines a) Proximalen Humerus mit gemischt lytisch und sklerotisch erscheinendem osteoblastischen Osteosarkom b) Distales Femur mit einem lytisch erscheinendem fibroblastischen Osteosarkom c) Von einem Osteosarkom befallenes distales Femur mit sichtbarem Codmann Dreieck (Pfeilkopf) und Sunburst-Phänomen (Pfeil)**

Weitere röntgenologische Zeichen, die für maligne Knochentumoren typisch sind, allerdings auch bei benignen Läsionen und nicht neoplastischen Prozessen vorkommen können, sind periostale Verkalkungsreaktionen wie das Codman Dreieck und das „Sunburst Phänomen“ [44]. Des Weiteren sind teilweise schon bei der initialen Untersuchung pathologische Frakturen sichtbar [24, 39]. Pathologische Frakturen können spontan oder nach einem minimalen Trauma in Folge devitalisierender Prozesse, durch die der Knochen seine Elastizität verliert, entstehen [7].

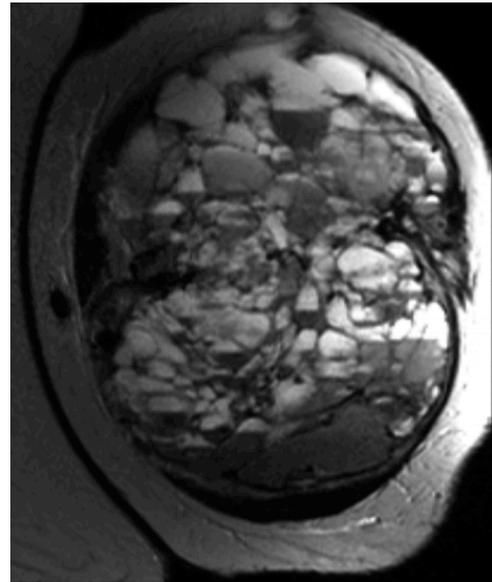
### **1.2.2 MRT**

Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) ist aufgrund der Genauigkeit, mit der sich die lokale Ausbreitung des Tumors bestimmen lässt, die Untersuchungsmodalität der Wahl im lokalen Staging des Osteosarkoms. Mit der Präzision in der Bestimmung der Tumorausdehnung innerhalb des primär befallenen Knochens, in den Weichteilen, der Epiphyse und dem Gelenk ist es den anderen bildgebenden Verfahren überlegen und liefert Ergebnisse, die sich von den am pathologischen Resektat erhobenen Abmessungen nicht signifikant unterscheiden [45, 46]. Die T1-Wichtung eignet sich dabei besonders gut, um die Tumorgöße abzuschätzen [46]. Auch Skippmetastasen - simultane kleinere Tumorabsiedlungen im primär befallenen Knochen oder dem davon gegenüberliegenden Gelenkpartner ohne direkten anatomischen Kontakt zum Primärtumor [47] - lassen sich in der MRT verglichen mit anderen bildgebenden Verfahren am verlässlichsten darstellen, wobei dennoch nicht alle Läsionen präoperativ erkannt werden [48].

Mit Hilfe der hierdurch gewonnenen Informationen lassen sich die adäquate Resektion des Tumors und die sich anschließende Rekonstruktion bereits im Vorfeld planen [46, 49]. Zwei beispielhafte MRT-Befunde sind unter Abbildung 1-2 zu finden.



(a)



(b)

**Abbildung 1-2: Darstellung des Osteosarkoms in der MRT (a) Frontale Aufnahme des Unterarms mit Befall der distalen Ulna durch ein sich inhomogen hypo- und hyperintens darstellendes Osteosarkom mit gut sichtbarer Ausdehnung in das den Knochen umgebende Weichgewebe (b) Transversale Aufnahme des Oberarms mit Infiltration des Humerusschafts durch ein teleangiectatisches Osteosarkom. Die hyperintensiven hämorrhagischen Zysten kommen gut zur Darstellung.**

Neuere Studien weisen außerdem darauf hin, dass besonders mittels funktionellen - wie beispielsweise diffusionsgewichteten - MRT Untersuchungen der Grad des Ansprechens des Tumors auf eine präoperativ durchgeführte Chemotherapie frühzeitig abgeschätzt werden kann [50, 51].

### **1.2.3 Ausbreitungsdiagnostik**

Für eine Abschätzung der Prognose und Einleitung einer adäquaten Therapie ist das Erfassen von Fernmetastasen entscheidend [4, 52]. Anteilig spielen die im Vergleich zu hämatogenen Metastasen deutlich seltener auftretenden Lymphknotenmetastasen eine untergeordnete Rolle [4, 8, 53]. Für die Abklärung der zwei häufigsten Metastasierungswege - hämatogen in die Lunge und das Skelett [4, 8, 9] - werden maßgeblich zwei bildgebende Verfahren verwendet.

Zur Abklärung einer pulmonalen Metastasierung - bei der es sich um den am häufigsten vorliegende Metastasierungsweg des Osteosarkoms handelt [9] - kommt heute in der Regel die Computer-Tomographie (CT) zum Einsatz. Die CT ist im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren zwar die sensitivste Methode, um pulmonale Knötchen aufzufinden [54, 55], allerdings wurde in zwei Studien aus 2004 und 2006 aufgezeigt, dass trotzdem in 22% bis 35% der durchgeführten Metastasektomien die Anzahl der intraoperativ detektierten Lungenmetastasen in der präoperativen Bildgebung mittels CT unterschätzt werden [56, 57].

Da die Darstellung von vor allem kleinen pulmonalen Knoten unterschiedlichster Genese in der CT keine Seltenheit ist [58-60], ist die Differenzierung zwischen Knoten malignen und benignen Ursprungs entscheidend, um eine adäquate Therapie einzuleiten [4]. Hierbei gibt es zwar einige in der CT sichtbare Kriterien wie Größe, Kalzifizierungsstatus, Form, Abgrenzungsbeschaffenheit und Größenprogredienz der Läsionen, die eher mit malignen Knoten korrelieren [59-62]. Allerdings erlauben diese Kriterien keine sichere Zuordnung der Dignität eines pulmonalen Knötchens und die Studienlage ist sich bezüglich der Aussage der verschiedenen Charakteristika - wohl auch in Abhängigkeit vom Alter der untersuchten Population - uneinig [59-62]. Eine Besonderheit des Osteosarkoms scheint in diesem Rahmen zu sein, dass Kalzifizierungen von pulmonalen Knötchen, die bei anderen Tumorentitäten eher als ein Zeichen für Benignität gelten [61], beim Osteosarkom, wobei es sich wie bereits beschrieben um einen Osteoid produzierenden Tumor handelt [63], ein Anhalt für Malignität der Läsion sind [60].

Um eine knöcherne Metastasierung bei Präsentation oder im Krankheitsverlauf abzuklären, wird die Knochenszintigraphie verwendet. Hierbei werden Radionuklide wie  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI und vor allem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Diphosphonat verwendet, die sich vermehrt in neoplastischem oder reaktivem Knochengewebe anreichern, sodass sich die Knochenmetastasen des Osteosarkoms typischerweise als Foki mit erhöhter Radionuklidaufnahme darstellen [64, 65]. Da durch diese Bildgebungsmethode allerdings auch die reaktiven Prozesse im tumorumgebenden Knochen dargestellt werden, ist die lokale Auflösung anderen bildgebenden Verfahren wie der MRT unterlegen [65]. Ein auffälliger Befund sollte mit zusätzlichen diagnostischen Mitteln wie morphologischen Bildgebungsmethoden oder einer Biopsie weiter abgeklärt werden [64].

Ein neueres nuklearmedizinisches Verfahren ist die FDG-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET), mit der sich über die Darstellung erhöhter glucosebasierter Stoffwechselaktivität im Organismus auf Schnittbildern Metastasen des Osteosarkoms detektieren lassen [66-68].

Eine weitere Bedeutung haben diese funktionellen Bildgebungsmethoden in der Abschätzung des Ansprechens des Tumors auf eine präoperative Chemotherapie vor Tumorresektion. In einigen Studien zeigte sich hierbei eine gute Korrelation zwischen mit dieser Bildgebung gemessenen Werten und den in der histologischen Untersuchung erhobenen Ansprechraten [69-71].

#### **1.2.4 Biopsie**

Die endgültige Diagnose kann alleine durch eine Probenentnahme aus dem Tumor gestellt werden und sollte in der diagnostischen Aufarbeitung eines Knochentumors an letzter Stelle vor Therapiebeginn durchgeführt werden [72].

Zur Gewinnung von Proben aus muskuloskelettalen Tumoren kommen derzeit maßgeblich zwei Verfahren zum Einsatz. Zum einen die geschlossene, perkutane Nadelbiopsie, die bildgestützt durchgeführt wird und zum anderen die offene Biopsie [73-76]. Eine Vielzahl von Zentren empfehlen zur Entnahme von muskuloskelettalen Läsionen zunächst den Einsatz der perkutanen Nadelbiopsie in Form einer CT-gesteuerten Stanzbiopsie („Core Biopsy“) [74, 77-80].

Bei der perkutanen Stanzbiopsie wird eine großlumige Nadel über einen Trokar in die Läsion vorgeführt und eine Gewebeprobe unter Erhaltung der histologischen Architektur entnommen, wobei hier für knöcherne Läsionen auch knochendurchschneidende Nadeln zum Einsatz kommen [77, 79]. Diese Methode birgt im Vergleich zur invasiveren offenen Biopsie ein geringeres Risikopotential für Komplikationen [81], ist mit weniger Kosten verbunden [79], kann in der Regel unter Lokalanästhesie durchgeführt werden [79] und verfügt über eine diagnostische Genauigkeit von 66-93% [74, 82-84].

Die alternativ durchzuführende, sich auf zytologische Untersuchungen stützende perkutane Feinnadelbiopsie [79], bei der über dünnere Nadeln Zellen mit einer Spritze aus der Läsion aspiriert werden [85, 86], ist noch weniger invasiv als die Stanzbiopsie [77, 85, 86]. Sie liefert jedoch mit der geringeren Materialmenge, die sie ge-

winnt, weniger genaue Ergebnisse [73, 74] und ist primär nur zur Entnahme aus weichen Läsionen geeignet [85].

Kann mittels der aus der perkutanen Biopsie entnommenen Proben keine sichere Diagnose gefällt werden, empfiehlt es sich, eine offene Biopsie mit Inzision der Haut durchzuführen, die in der Regel die korrekte Diagnosestellung ermöglicht [76, 87]. In einer Studie von 1999, in der die Effektivität von Stanzbiopsien bei Patienten mit muskuloskeletalen Tumoren untersucht wurde, war dies in 18% der Fälle nötig [80]. Außerdem bietet eine offene Biopsie die Möglichkeit, genug Probenmaterial zu entnehmen, um weitere diagnostische Untersuchungen wie immunhistochemische Analysen durchzuführen, was mittels der durch geschlossene Punktionen gewonnenen Proben nicht immer im ausreichenden Maße möglich ist [79].

Bei der Entnahme der Biopsie ist es essentiell, die für die definitive Versorgung des Tumors geplante Operationstechnik mit in Betracht zu ziehen [78]. Aufgrund der Gefahr von Lokalrezidiven im Zugangsweg zum Tumor [88, 89] muss dieser im Rahmen der Tumorresektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand zumindest bei offenen Biopsien mitentfernt werden [78]. Ein schlecht gewählter Zugang kann dabei die operativen Möglichkeiten einschränken [81]. Aufgrund der möglichen Tragweite einer inkorrekt durchgeführten Probenentnahme, sollten Biopsien von muskuloskeletalen Tumoren in Zentren mit der nötigen Expertise durchgeführt werden [81].

Wenn ein extraossärer Tumoranteil besteht, gilt es, eine Biopsie aus diesem zu entnehmen, um den Knochen nicht unnötig zu destabilisieren [78]. Befindet sich der Tumor allerdings rein intramedullär, muss der Knochen bei einer offenen Biopsie gefenstert werden [76, 78]. Der hierbei gesetzte Defekt in der Kortikalis sollte so gewählt werden, dass möglichst viel der Knochenstabilität erhalten bleibt und folglich das Risiko von Frakturen nach erfolgter Biopsie minimiert wird [78]. Clark et al. [90] empfahlen in diesem Sinne 1977 einen längsovalen Zugang.

## **1.3 Therapie**

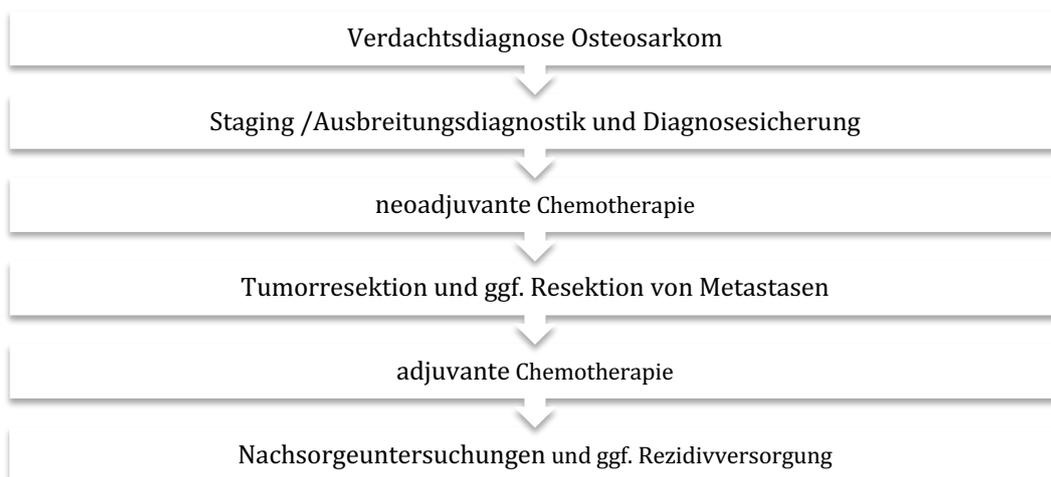
### **1.3.1 Therapieübersicht**

Bis in die 70er Jahre hinein basierte die Behandlung des Osteosarkoms maßgeblich auf einer rein operativen Therapie, in der Regel in Form einer Amputation, die gegebenenfalls mit einer Strahlentherapie kombiniert wurde [10]. Die 5-Jahres-

Gesamtüberlebensraten, die damit erzielt werden konnten, lagen bei 20% oder weniger und meist kam es im Verlauf zum Auftreten von Fernmetastasen [10, 91, 92].

Mit Fortschreiten der modernen Therapie, insbesondere durch die Einführung einer effektiven Chemotherapie in das Behandlungsregime, konnte eine erhebliche Verbesserung der Prognose erzielt werden [11]. Bielack et al. [4] ermittelten 2002 für ein großes Patientenkollektiv mit einem breiten Spektrum an Patienten mit high-grade Osteosarkomen, die ab 1980 multimodal behandelt wurden, eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von etwa 65% und ein 5-Jahres-EFS (EFS = ereignisfreies Überleben) von etwa 53%. Nach aktuellen Studienergebnissen kann für die typischen Osteosarkompatienten - junge Patienten mit lokalisierten intramedullären high-grade Osteosarkomen in den langen Knochen der Extremitäten - mittlerweile eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von über 70% erreicht werden [12, 13]. Auch ein Erhalt der Extremitäten ist mit der heutigen Therapie in den meisten Fällen möglich [93].

Das heutige Therapiekonzept ist multimodal und üblicherweise wie im Diagramm 1-2 gegliedert. Wichtige Grundbausteine der Therapie sind dabei eine komplette chirurgische Entfernung aller Tumorherde und eine an den Patienten angepasste Chemotherapie [4, 94].



**Diagramm 1-2: Übersicht Therapiekonzept**

Die Bestrahlungstherapie spielt im multimodalen Therapiekonzept keine primäre Rolle. Werden allerdings nicht alle Tumorherde in Gänze entfernt oder sind überhaupt

nicht resektabel, kann durch eine Strahlentherapie eine Verbesserung der Prognose erzielt werden [21, 95].

### **1.3.2 Chemotherapie**

Bis in die 70er Jahre spielte die systemische Therapie des Osteosarkoms eine untergeordnete Rolle und war noch wenig untersucht [10]. In den 70er Jahren konnten allerdings die ersten entscheidenden Erfolge durch die adjuvante Behandlung mit Chemotherapeutika verzeichnet werden [11]. Seitdem wurden die Chemotherapieprotokolle in verschiedenen Therapiekontrollstudien weiterentwickelt, die supportive Therapie verbessert und die Prognosen von Patienten mit Osteosarkomen deutlich angehoben [12, 13].

Entscheidend ist hierbei, dass Chemotherapeutika die systemische Therapie von metastatischen Mikrofoki der Tumorerkrankung, die bei einem großen Anteil der Patienten schon zum Diagnosezeitpunkt vorliegen [96] und unbehandelt schlussendlich letal sind, erlauben [97]. Während es unter rein chirurgischer Therapie bei der Mehrzahl der Patienten im Verlauf zur Ausbildung von klinisch evidenten Metastasen kam, konnte ihre Inzidenz unter adjuvanter Behandlung mit Chemotherapeutika deutlich reduziert werden [92]. Zu den für das Osteosarkom etablierten Zytostatika zählen Methotrexat, Cisplatin, Doxorubicin und Ifosfamid [4, 13].

In der Regel wird heute nach Diagnosesicherung des Osteosarkoms mittels Biopsie, angepasst an die Patientengruppe, eine Kombination aus verschiedenen Chemotherapeutika in mehreren Zyklen verabreicht. Dieser Teil der Therapie, der vor der Tumorsektion erfolgt, wird als neoadjuvante Chemotherapie bezeichnet. Die neoadjuvante Chemotherapie erlaubt die frühzeitige systemische Behandlung metastatischer Mikroläsionen [97]. Außerdem kann es durch den neoadjuvanten Teil der Chemotherapie bei gutem Ansprechen zu einer Verkleinerung des Primärtumors beziehungsweise zur Reduktion der lokalen mikrometastatischen Ausbreitung des Tumors ins umgebende Gewebe kommen, wodurch bei einigen Patienten ein Extremitätenerhalt erst ermöglicht wird und die Lokalrezidivrate reduziert werden kann [98, 99].

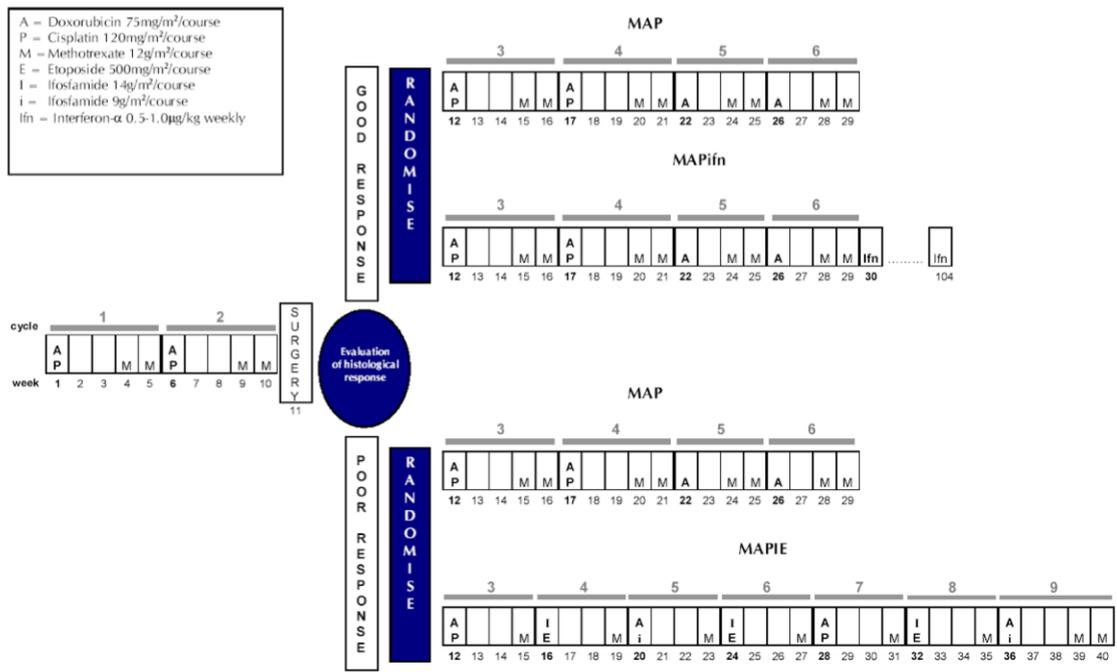
Daran angeschlossen erfolgt die Tumorsektion. Das resezierte Präparat wird histologisch auf regressive Veränderungen untersucht und anhand dessen die Effektivität der bisherigen neoadjuvanten Chemotherapie bewertet. Ein etabliertes Verfahren zur

Klassifizierung des Tumoransprechens auf die verabreichten Zytostatika ist die Bestimmung des Regressionsgrades nach Salzer-Kuntschik (siehe Tabelle 1-3) [100]. Hierbei werden repräsentative Scheiben aus dem resezierten Präparat auf vitales und nekrotisches Tumorgewebe untersucht und anhand dessen das Ansprechen nach den Regressionsgraden 1 bis 6 eingeteilt [100]. Ein Anteil an vitalem Tumorgewebe von unter 10% wird dabei als gutes, ein Anteil von 10% oder mehr als schlechtes Ansprechen verstanden [100]. Die Patienten werden demnach in „Responder“ und „Non-Responder“ eingeteilt. Ein schlechtes Ansprechen auf die bisherige Chemotherapie geht als entscheidender prognostischer Faktor mit einem erhöhten Risiko für Lokalrezidive und einer Verschlechterung der Gesamtüberlebensrate einher [52, 101].

<b>Regressionsgrad</b>	<b>Histologisches Bild</b>	<b>Ansprechrate</b>
<b>I</b>	Keine vitalen Tumorzellen	„Responder“ (gute Ansprechrate)
<b>II</b>	Einzelne vitale Tumorzellen oder ein einzelnes vitales Zellcluster < 0,5 cm	
<b>III</b>	< 10% des Tumorgewebes vital	
<b>IV</b>	10-50% des Tumorgewebes vital	„Non-Responder“ (schlechte Ansprechrate)
<b>V</b>	> 50% des Tumorgewebes vital	
<b>VI</b>	Kein sichtbarer Therapieeffekt	

**Tabelle 1-3: Regressionsgrad des Osteosarkoms nach Polychemotherapie nach Salzer-Kuntschik 1983 [100]**

Nach der Tumorresektion und ausreichender Heilung der Operationswunde wird die adjuvante Chemotherapie eingeleitet. Diese kann an den Regressionsgrad, also an die Effektivität der bisherigen Chemotherapie, angepasst werden, wodurch unter Umständen eine effektivere Gestaltung der postoperativen Therapie ermöglicht wird [11, 94]. Das Diagramm 1-3 bildet exemplarisch das Therapieprotokoll der EURAMOS-1 Studie ab, in dem die zu verabreichenden Chemotherapiezyklen - abhängig von Tumoransprechen und Randomisierung - aufgeführt sind.



**Diagramm 1-3: Therapieprotokoll nach EURAMOS-1 [102]**

### 1.3.3 Operative Therapie

Trotz enormer Verbesserung der Prognose mit der Etablierung der Chemotherapie ist die operative Therapie in der kurativen Behandlung des Osteosarkoms immer noch von zentraler Bedeutung [103]. Im Vordergrund der operativen Therapie steht in der Regel die komplette Entfernung aller Tumorherde mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand, um einen bestmöglichen onkologischen „Ausgang“ mit bestmöglicher Tumorkontrolle zu sichern [4, 101, 104].

Während früher die operative Versorgung von primär malignen Knochentumoren bei den meisten Patienten eine Amputation der betroffenen Extremität bedingte, erlaubt heute die moderne Chirurgie in Kombination mit einer multidisziplinären onkologischen Therapie - insbesondere der neoadjuvanten Chemotherapie - in den meisten Fällen einen Extremitätenerhalt [93, 98, 99, 105, 106]. Das Langzeitüberleben, das mittels extremitätenerhaltender und ablativer Verfahren erzielt werden kann, unterscheidet sich dabei nicht signifikant voneinander [52, 107]. Mit extremitätenerhaltenden Verfahren können zwar den Amputationen überlegene funktionelle Ergebnisse erzielt werden, allerdings sind diese Verfahren mitunter auch mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen und einer erhöhten Reoperationsrate verbunden [107, 108].

Essentiell bei der operativen Therapie ist die Tumorkontrolle. Hierbei kommt der Qualität des Resektionsrandes eine entscheidende Rolle zu. Um die Bedeutung des Resektionsrandes bei der Tumorresektion zu verstehen, muss man sich jedoch zunächst Folgendes zur Biologie von Sarkomen vergegenwärtigen. Osteosarkome haben die Eigenschaften, dass sie in einer zentrifugalen Weise wachsen, beim Vordringen in das Weichgewebe das umliegende Gewebe komprimieren und zu einer umschriebenen „Pseudokapsel“ formen [109]. Außerhalb dieser Kompressionszone findet sich ein Gebiet mit histologisch sichtbaren reaktiven Veränderungen [109]. Sowohl im Bereich dieser reaktiven Zone als auch im Bereich der Pseudokapsel ist mit dem Vorkommen von mikroskopischen Tumorabsiedlungen zu rechnen [49, 109]. Im Rahmen der Tumorresektion sollten zur bestmöglichen lokalen Tumorkontrolle daher diese beiden Strukturen mitentfernt werden [49, 101]. Von Enneking et al. [49] wurden solche Resektionen, die außerhalb der reaktiven Zone und Pseudokapsel durch das umgebende gesunde Gewebe, aber innerhalb des befallenen Kompartimentes verlaufen, als weit bezeichnet und als radikal, wenn dabei sämtliche involvierte Kompartimente - also der komplette betroffene Knochen, oder wenn befallen auch sämtliche Muskelkompartimente mit Ansatz und Ursprung - mitentfernt wurden (siehe Tabelle 1-4). Mit der radikalen Resektion würden auch in der Bildgebung übersehene Skipläsionen im primär befallenen Knochen mitentfernt werden [49]. Diese weiten oder radikalen Tumorresektionen gelten aus onkologischer Sicht für maligne muskuloskelettale Sarkome wie dem Osteosarkom als adäquat [49].

Als vom onkologischen Standpunkt inadäquat bei der kurativen Behandlung von Osteosarkomen werden marginale und intraläsionale Resektionen aufgefasst [49]. Von einer marginalen Resektion spricht man, wenn bei einer operativen Entfernung des Tumors im Ganzen der Resektionsrand durch die reaktive Zone oder die Pseudokapsel verläuft (siehe Tabelle 1-4) [49]. Dabei können mikroskopische Tumorabsiedlungen in Form von Satellitenläsionen möglicherweise im Patienten verbleiben [49]. Als intraläsional werden Operationen bezeichnet, bei denen der Resektionsrand makro- oder mikroskopisch durch den Tumor verläuft, dieser damit nicht im Ganzen entfernt wird und es zu einer Kontamination der freigelegten Gewebsflächen mit Sarkomzellen kommt [49]. Wird im Rahmen der Resektion eines Osteosarkoms ein inadäquater Resektionsrand erzielt, ist mit einem erhöhten Risiko für Lokalrezidive zu rechnen [98, 101]. Hierrüber sollte der Patient aufgeklärt und gegebenenfalls (auch

sekundär) eine weitergefasste Resektion beziehungsweise Amputation durchgeführt werden, um damit adäquate Resektionsränder zu erzielen [101].

<b>Resektionsgrad</b>	<b>Prozedur makroskopisch</b>	<b>Resektionsrand mikroskopisch</b>
<b>Intraläsional</b>	Unvollständige Entfernung des Tumors, Resektion mit Eröffnung des Tumors	Tumorgewebe im Resektionsrand sichtbar
<b>Marginal</b>	Ausschälung des Tumors in einem Stück	Pseudokapsel oder reaktiv verändertes Gewebe, kann Satellitenläsionen enthalten
<b>Weit</b>	Intrakompartimentale Resektion mit einer Manschette normalen Gewebes	Unverändertes Gewebe mit freiem Resektionsrand
<b>Radikal</b>	Extrakompartimentale Resektion ganzer Kompartimente	Unverändertes Gewebe mit freiem Resektionsrand

**Tabelle 1-4: Definition der Resektionsgrade nach Enneking [49]**

Ein anderes System, nach dem man den Umfang einer Tumorresektion bewerten kann, ist die R-Klassifikation. Hierbei wird in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Residualtumorgewebe die Resektion von R0 bis R2 eingeordnet (siehe Tabelle 1-5) [23].

R0	Mikro- und makroskopisch komplette Tumorentfernung
R1	Makroskopisch komplette Tumorentfernung mit mikroskopischem Residualtumor im Bereich des Resektionsrandes
R2	Makroskopisch inkomplette Tumorentfernung

**Tabelle 1-5: Resektionsränder nach der R-Klassifikation [23]**

Entscheidend für die Qualität der Resektion ist immer der kritischste Abstand des Resektionsrandes zum Tumor. Wird beispielsweise bei einer ansonsten weiten Tumorresektion in einem Bereich der Tumor eröffnet, gilt die gesamte Resektion als intraläsional [49]. Um eine adäquate Resektion zu erzielen, ist für den zu wählenden Sicherheitsabstand zum Tumor entscheidend, welche Strukturen sich im Bereich des

Resektionsrandes befinden. Beispielsweise stellt eine Muskelfaszie eine resistenterere Barriere gegen okkulte Tumorausbreitung dar als Muskel- oder Fettgewebe und kann beim Vorliegen im Randbereich des Präparates trotz Nähe des Resektionsrandes zum Tumor eine sichere Resektion ermöglichen [49]. Des Weiteren sollten die Zugänge von vorangegangenen Biopsien (zumindest bei offenen Biopsien) und eventuell angelegte Zugänge für Drainagen aufgrund der Möglichkeit einer Kontamination mit Tumorzellen im Ganzen und inklusive ausreichendem Sicherheitsabstand zusammen mit dem Tumor entfernt werden [78].

Der für die Tumorerkrankung erforderliche Resektionsumfang ist außerdem abhängig von Ausbreitung und Biologie des Tumors. Nach diesen Kriterien wurde von Enneking et al. [49] für muskuloskelettale Sarkome eine Stadieneinteilung mit entsprechenden operativen Therapieempfehlungen entworfen [49]. Ein Tumor mit hohem Malignitätsgrad erfordert demnach eine weiter gefasste Resektion als ein Tumor niedriger Malignität. Ebenso benötigen Tumoren mit extensiverer lokaler Ausbreitung eine weiter gefasste Resektion [49]. Bestehen zusätzlich Fernmetastasen, gilt es bei kurativer Absicht diese - soweit möglich - in Gänze mit zu reseziieren [4, 8, 110].

<b>Stadium</b>	<b>Malignitätsgrad</b>	<b>Lokale Ausbreitung</b>	<b>Metastasen</b>
<b>IA</b>	Niedrig (G1/G2)	Tumor ≤8cm im größten Durchmesser (T1)	Keine (M0, N0)
<b>IB</b>	Niedrig (G1/G2)	Tumor >8cm im größten Durchmesser (T2)	Keine (M0, N0)
<b>IIA</b>	Hoch (G3/G4)	Tumor ≤8cm im größten Durchmesser (T1)	Keine (M0, N0)
<b>IIB</b>	Hoch (G3/G4)	Tumor >8cm im größten Durchmesser (T2)	Keine (M0, N0)
<b>III</b>	Jeglicher Malignitätsgrad (G1-G4)	Diskontinuierliche Tumorausbreitung im primär befallenen Knochen (T3)	Keine (M0, N0)
<b>IVA</b>	Jeglicher Malignitätsgrad (G1-G4)	Jegliche lokale Tumorausbreitung (T1-T3)	Ausschließlich pulmonale Metastasen (M1a, N0)
<b>IVB</b>	Jeglicher Malignitätsgrad (G1-G4)	Jegliche lokale Tumorausbreitung (T1-T3)	Extrapulmonale Metastasen einschließlich Lymphknotenmetastasen (M1b/N1)

**Tabelle 1-6: Stadieneinteilung nach AJCC 2002 [49]**

2002 wurde die Stadieneinteilung für muskuloskelettale Sarkome nach Enneking vom AJCC - dem „American Joint Committee on Cancer“ - aktualisiert. Hiernach werden Osteosarkome entsprechend der in Tabelle 1-6 aufgeführten Kriterien in die Stadien IA bis IVB eingeordnet.

Für die Unterkategorien dieser Stadieneinteilung ist dabei jeweils der prognostisch negative Effekt eines höheren Stadiums beziehungsweise Grades bekannt [4, 12, 52, 111, 112].

Funktionelle oder auch kosmetische Ergebnisse sollten in ihrer Priorität einem adäquaten Resektionsumfang untergeordnet werden [4, 101, 104]. Eine Amputation kann zwar meist umgangen werden [93, 98], allerdings gibt es bestimmte lokale Verhältnisse (siehe Tabelle 1-7), bei denen adäquate Resektionsränder mittels extremitätenerhaltender Verfahren nicht sicher erzielt werden können. In solchen Fällen sollte weiterhin auf ablative Verfahren zurückgegriffen werden [4, 101, 104].

#### **Relative Kontraindikation für extremitätenerhaltende Verfahren**

- **Einbeziehung bedeutender neurovaskulärer Strukturen in den Tumor (ohne die Möglichkeit eines vaskulären Bypasses)**
- **Extensiver Befall von Muskel- oder Weichgewebe ohne Rekonstruktionsoption**
- **Pathologische Frakturen des betroffenen Knochens mit begleitendem Hämatom, das die Grenzen des betroffenen Kompartments überschreitet**
- **Infektionen im Tumorbereich**
- **Kontaminierter Biopsiebereich nach unsachgemäßer Probeentnahme**
- **Schlechtes Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie bei großen Tumoren in ungünstiger Lage**

**Tabelle 1-7: Relative Kontraindikationen für extremitätenerhaltende Verfahren nach Aboulafia 1993 [113, 114]**

Ist nach klinischen und bildgebenden Parametern - auch unter Miteinbeziehung des Therapieansprechens - aus onkologischer Sicht ein Extremitätenerhalt möglich, gibt es bei Tumorbefall der Gliedmaßen verschiedenste rekonstruktive Verfahren [115].

Die Amputation, gegebenenfalls mit Versorgung durch eine externe Prothese, gilt dabei als Standard, gegen den sich die extremitätenerhaltenden Verfahren behaupten müssen, um eine Berechtigung in der chirurgischen Therapie des Osteosarkoms zu erlangen.

Im Folgenden ist eine Auswahl rekonstruktiver Verfahren aufgeführt. Die Ausführungen der rekonstruktiven Verfahren beziehen sich hierbei auf die Versorgung der typischen Lokalisationen des Osteosarkoms.

### 1.3.3.1 Endoprothesen

Die Versorgung der knöchernen Defekte nach Resektion von muskuloskelettalen Tumoren der Extremitäten mittels metallener Endoprothesen ist ein häufig verwendetes rekonstruktives Verfahren [116, 117]. Im Vergleich zur biologischen Rekonstruktion wird hierbei zwar ein dauerhafter Fremdkörper eingesetzt, allerdings kann man mit diesem Verfahren frühe Stabilität, Mobilisation und Gewichtsbelastung der operierten Region erzielen [118, 119]. Ein beispielhafter Röntgenbefund, in dem dieses rekonstruktive Verfahren abgebildet wird, ist unter Abbildung 1-3 aufgeführt.



**Abbildung 1-3: Röntgenologische Darstellung einer Rekonstruktion mittels Tumorprothese nach Resektion eines Osteosarkoms der proximalen Tibia**

Während die Tumorprothesen früher Einzelanfertigungen waren [120], werden sie heute meist als modulare Varianten nach dem Baukastenprinzip intraoperativ zusammengesetzt und dabei den anatomischen Gegebenheiten angepasst [118, 119, 121]. Die Prothesen werden dann entweder mittels Knochenzement oder verschiedener zementfreier Verfahren, wie Press-Fit, Verschraubungen und Pins in der Markhöhle des Knochens fixiert [122-124].

Durch die Rekonstruktion mittels Endoprothesen lassen sich im Allgemeinen gute funktionelle Resultate und eine hohe psychologische Akzeptanz bei ansprechender kosmetischer Erscheinung erzielen [118, 124-127].

Auch wenn es im Laufe der Jahre zu einer Verbesserung der Lebenszeit der Tumorprothesen kam, ist dennoch die Rate an versagenden Implantaten weiterhin nicht unerheblich [118, 128]. Zu den häufigsten Ursachen des Implantatversagens zählt dabei die tiefe Infektion [118, 128] und die aseptische Prothesenlockerung [122, 128, 129], die vor allem an Scharniergelenken und den unteren Extremitäten auftritt [128]. Auch das strukturelle Versagen von Prothesenmaterial ist eine Problematik, der mittels Überarbeitung von Prothesenmodellen versucht wird, entgegen zu wirken [119, 123, 130]. Im Laufe der Zeit ist aufgrund dieser Komplikationen eine operative Revision häufiger nötig [118, 129].

Ein anderes besonderes Problem in der extremitätenerhaltenden Versorgung stellen junge Patienten mit Knochentumoren im Bereich der Gliedmaßen dar, bei denen noch ein relevantes Knochenwachstum zu erwarten ist [131]. In dieser Patientengruppe wäre bei einer Tumorresektion unter Einschluss der Wachstumsfuge und Rekonstruktion mittels einer Standardprothese, eines Allografts oder einer Arthrodesese im Laufe der Zeit eine mitunter inakzeptable Längendiskrepanz der betroffenen Extremitäten zu erwarten [131]. Um dieser Problematik zu begegnen, können expandierfähige Prothesen sowohl im Bereich der unteren als auch der oberen Extremitäten eingesetzt werden, deren Länge man an das Knochenwachstum der Gegenseite anpassen kann [125, 127].

Je nach Modell werden die Prothesenverlängerungen in einzelnen Sitzungen über mehr oder weniger invasive Eingriffe am Patienten durchgeführt [125, 127]. Während früher hierzu 1-2 stündige Operationen in Vollnarkose nötig waren, existieren mittlerweile auch Modelle, bei denen sich die Expansion mit Hilfe eines portablen elektromagnetischen Feldes am wachen Patienten durchführen lassen [125, 127].

Allerdings besteht hier das Problem, dass diese Form der Prothesen mit ihrem Expansionsmechanismus anfälliger für Materialversagen ist [127]. Die anfänglich recht hohen Raten an Prothesenversagen konnten allerdings mit den neueren Modellen scheinbar gesenkt werden [125, 127]. Außerdem ist das junge Alter dieser Patientengruppe mit der damit verbundenen erhöhten körperlichen Aktivität ein Risikofaktor für das Versagen von Tumorprothesen, sodass bei dieser Form der endoprothetischen Versorgung die mechanische Beanspruchung besonders hoch ist [120, 122]. Es können daher öfters operative Revisionen und nach Abschluss des Knochenwachstums auch ein Wechsel der expandierfähigen Prothese auf eine Standardprothese notwendig sein [127]. In vielen Fällen wird man aber den einfacheren Weg einer nicht-verlängerbaren Rekonstruktion und einer sekundären Verklammerung der Epiphysenfugen der Gegenseite wählen.

### **1.3.3.2 Allografts und Autografts**

Ein anderes Verfahren, mit dem man eine extremitätenerhaltende Tumorresektion ermöglichen kann, ist die Verwendung von Autografts beziehungsweise Allografts. Hierbei handelt es sich um biologische Rekonstruktionsverfahren, bei denen menschlicher Knochen vom Patienten selber beziehungsweise von einem Spender zur Versorgung des knöchernen Defektes eingesetzt wird.

Ein entscheidendes Merkmal der Rekonstruktion mittels Grafts ist die Möglichkeit biologisch relevante Band- und Sehnenstrukturen zu erhalten und anatomisch korrekt am Graft zu reinserieren [132-135]. Hierbei lassen sich in der Mehrzahl der Fälle gute bis exzellente funktionelle Ergebnisse erzielen [132-134, 136]. Im Vergleich zur Rekonstruktion mittels Tumorprothesen muss allerdings eine längere Entlastung und Schonung der betroffenen Extremität erfolgen, bis radiologisch eine Durchbauung der Osteotomiestellen erkennbar ist [134, 137, 138]. Dies kann 6-12 Monate oder mehr in Anspruch nehmen [134, 138]. In der frühen postoperativen Phase ist zudem mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen - insbesondere Graftversagen - zu rechnen [134, 136]. Zu den häufigsten Komplikationen zählen dabei Infektionen, Graftfrakturen und Non-Unions der Osteotomiestellen [133, 134, 136]. Nach etwa drei Jahren, wenn das Graft in den Organismus integriert wurde, kommt es allerdings zu einer Stabilisierung der rekonstruktiven Verhältnisse und es ist mit einem sehr langlebigen Ergebnis zu rechnen [134, 136, 137]. Um eine schnellere Belastbarkeit

zu erreichen und die Rate der Frühkomplikationen einzudämmen, existieren auch Ansätze die Grafts mit Prothesenkomponenten zu kombinieren [133].

Die Versorgung knöcherner Defekte mittels Allografts zählt zu den verbreiteten rekonstruktiven Verfahren in der orthopädischen Tumorchirurgie [136]. Dabei werden gewöhnlicherweise für den Defekt geeignete in der Regel aus Kadavern entnommene tiefgefrorene Grafts aus einer Knochenbank aufgetaut, zurechtgeschnitten und mittels verschiedener Fixierungsverfahren wie Platten- und Schraubenosteosynthese im Knochen des Empfängers befestigt [136, 139]. Durch entsprechende Aufbereitung des Grafts und strikte Screeninguntersuchungen der Spender kann das Risiko der Krankheitsübertragung minimiert, aber nicht ausgeschlossen werden [140]. Auch mittels Bestrahlung der Grafts vor Implantation kann das Übertragungsrisiko zwar weiter reduziert werden, eine sichere Abtötung aller Viren wird dadurch allerdings ebenfalls nicht erreicht [140], außerdem wird dadurch mechanische Belastbarkeit des Knochens gemindert [141].



**Abbildung 1-4: Röntgenologische Darstellung der Knieregion eines Patienten mit Osteosarkom des distalen Femurs 1,5 Jahre nach Rekonstruktion mittels eines reimplantierten strahlensterilisierten Explantates und autologer Fibulaplastik**

Ein anderes Verfahren in der biologischen Rekonstruktion nach Knochentumorresektionen ist der Einsatz von intraoperativ extrakorporal bestrahlten Autografts. Der vom Osteosarkom befallene Knochenabschnitt wird dabei großzügig en-bloc reseziert und unter sterilen Bedingungen außerhalb des Körpers des Patienten mit 50 bis 300 Gy noch während der Operation in einer Einzelsitzung bestrahlt [132, 138, 142]. Nach Bestrahlung, Abtragung des Tumors und des überschüssigen Weichgewebes wird der Knochen dann wieder in den Defekt eingesetzt und anschließend mittels osteosynthetischer Verfahren fixiert [132, 133, 142]. Ein postoperativer Röntgenbefund nach Rekonstruktion mittels dieses Verfahrens ist unter Abbildung 1-4 dargestellt. Dadurch, dass das entnommene Knochenfragment wieder eingesetzt wird, resultiert ein präziser Sitz [138]. Im Gegensatz zu Allografts ist hierbei das Risiko von Krankheitsübertragungen nicht gegeben und die Organisation einer Knochenbank nicht nötig [137, 140]. Allerdings lassen einzelne Studienergebnisse befürchten, dass dieses Verfahren möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für Lokalrezidive einhergeht [115], zudem Osteosarkomzellen eine hohe Strahlenresistenz besitzen [143], auch wenn sich in der histologischen Untersuchung von bestrahlten Autografts keine vitalen Tumorzellen mehr erkennen lassen [142]. Als eine andere Variante in der Versorgung mit Autografts können auch dem Patienten entnommene und zurechtgeschnittene Knochenspäne - beispielsweise aus der Fibula - eingesetzt werden [144].

### **1.3.3.3 Umkehrplastik**

Eine weitere Möglichkeit in der rekonstruktiven Versorgung von Osteosarkomen im Bereich des Knies und des proximalen Femurs ist die Umkehrplastik. Hierbei wird die Tumorresektion mit Osteotomien im Bereich des proximalen Femurs und der proximalen Tibia durchgeführt, der Unterschenkel um 180 Grad rotiert und mittels verschiedener Osteosyntheseverfahren am proximalen Femurstumpf befestigt, sodass die Fußzehen nach dorsal zeigen [145, 146]. Das obere Sprunggelenk nimmt dabei funktionell die Rolle des Kniegelenks ein [146] und der Fuß fungiert prinzipiell als Unterschenkelstumpf, an den dann eine externe Prothese angebracht wird [145, 146]. Die das Bein und den Fuß versorgende Nerven werden dabei erhalten [145] und Teile der Ober- beziehungsweise Unterschenkelmuskulatur zu Flexoren und Extensoren über dem neuen „Kniegelenk“ umfunktioniert [146-148].

Eine Umkehrplastik kann auch dann noch durchführbar sein, wenn aufgrund der lokalen Ausbreitung des Primarius ansonsten nur noch eine Amputation oberhalb des

Knies möglich wäre oder wenn eine andere rekonstruktive Methode im Vorfeld bereits gescheitert ist [145, 147, 149]. Allerdings zeigt sich das funktionelle Ergebnis mit der kontrollierten Bewegung des Knies dem Resultat, das mittels einer Amputation oberhalb des Knies erzielt werden kann, überlegen [150]. Viele Patienten können mit hoher Zufriedenheit am alltäglichen Leben und auch an sportlichen Aktivitäten teilnehmen [145, 149, 151]. Die funktionellen Ergebnisse zeigen sich dabei auch auf längere Zeit haltbar und stabil, ohne dass eine sonderlich hohe Komplikationsrate besteht [145, 151]. Da hierbei keine weiteren Operationen zur Angleichung der Beinlängen bei noch vorhandenem Knochenwachstum nötig sind - das neue „Knie“ wird gleich so angelegt, dass es sich nach Wachstumsabschluss in etwa auf Höhe des gegenseitigen Knies befindet - empfiehlt sich dieses Verfahren besonders bei jungen Patienten [146, 150, 152]. Durch die hohe Strapazierfähigkeit und die guten funktionellen Ergebnisse kann diese Operationsmethode aber auch bei jungen Erwachsenen mit einem aktiven Interesse an sportlicher Betätigung indiziert sein [146, 151]. Auch wenn das Ergebnis der Umkehrplastik kosmetisch ungewöhnlich erscheint und deshalb zunächst oftmals abgelehnt wird [146], zeigt sich in diversen Studien bei den Patienten im Verlauf eine hohe emotionale Akzeptanz [151]. Obwohl das Verfahren technisch teils als Amputation und nicht als Extremitätenerhaltendes Verfahren im eigentlichen Sinne angesehen wird [145, 152], fühlen sich die Patienten durch die Erhaltung des Fußes nicht zwangsläufig als Amputierte [146]. Die Umkehrplastik bindet den Patienten allerdings dauerhaft an die Benutzung einer externen Prothese [145].

Weitere rekonstruktive Verfahren im Bereich der Extremitäten wie Arthrodesen, das heißt Gelenksversteifungen und rekonstruktive Versorgungen von Tumorresektionen im Bereich untypischer Lokalisationen des Osteosarkoms sollen hier zum Zwecke der Übersichtlichkeit nicht näher erläutert werden.

#### **1.3.3.4 Versorgung von Osteosarkomen des Rumpfes**

Osteosarkome im Bereich des Rumpfes treten im Vergleich zu Osteosarkomen der Gliedmaßen besonders bei jungen Patienten deutlich seltener auf [3, 153]. Maligne Knochentumoren in diesen Lokalisationen stellen allerdings eine besondere Herausforderung in ihrer chirurgischen Versorgung dar und sind im Allgemeinen mit einer wesentlich schlechteren Prognose verbunden [3, 104, 153]. Bei ihnen finden sich bei

Diagnose schon häufig Fernmetastasen und es kommt deutlich häufiger zu einem Versagen der lokalen Tumorkontrolle [153].

Das Becken ist hierbei eine besonders nennenswerte Lokalisation, die vor allem bei älteren Patienten öfters betroffen ist [3, 18]. Im Rahmen einer kurativen Versorgung kann bei Tumorbefall des Beckens oftmals eine Resektion oder Teilresektion einer Beckenhälfte mit Erhalt der unteren Extremitäten - eine sogenannte interne Hemipelvektomie - durchgeführt werden [21, 104, 154]. Um eine im Rahmen einer kurativen Therapie adäquate Tumorsektion erreichen zu können, ist bei einem Teil der Patienten allerdings eine Hemipelvektomie mit Amputation der unteren Extremität notwendig, was als externe Hemipelvektomie bezeichnet wird [104, 155]. Während bei kleineren Resektionen im Bereich der Darmbeinschaufeln, des Scham- oder Sitzbeines nicht zwingend eine skelettale Rekonstruktion durchgeführt werden muss [156, 157], kann bei umfassenderen Resektionen, vor allem bei Tumoren im Bereich des Acetabulums, eine Rekonstruktion mittels Endoprothese, Allograft oder anderen Verfahren notwendig sein [156, 157]. Dies ist allerdings mit einer hohen Rate an Komplikationen verbunden [155, 158].

Eine lokale Tumorkontrolle zu erreichen ist, wie bereits oben erwähnt, in dieser Region anspruchsvoll. Mit den schwierigen lokalen, anatomischen Verhältnissen im Beckenbereich und der nach verzögerter Diagnose schon oftmals fortgeschrittenen lokalen Tumorausbreitung gelingt bei Osteosarkomen des Beckens häufiger keine adäquate Resektion und es kommt vermehrt zu Lokalrezidiven [21, 104, 159]. Fuchs et al. beschrieben eine Lokalrezidivrate von 35%, Ozaki et al. eine Lokalrezidivrate von 62% [21, 104], während die Rate an erfolgreichen lokalen Tumorkontrollen bei lokalisierten high-grade Osteosarkomen im Bereich der Extremitäten bei deutlich über 90% liegt [153].

#### **1.3.4 Primäre Metastasen**

Bei etwa 12% aller Patienten mit high-grade Osteosarkomen zeigen sich in der Ausbreitungsdiagnostik bereits zum Diagnosezeitpunkt Fernmetastasierungen [4, 8]. Die häufigste Lokalisation von diesen als primäre Metastasen bezeichneten Tochtergeschwülsten ist die Lunge gefolgt vom Skelett [4, 8]. Diese Patienten haben eine wesentlich schlechtere Prognose als Patienten mit einer lokalisierten Tumorerkrankung zum Diagnosezeitpunkt [4, 52, 112]. Bielack et al. stellten für Patienten mit hochma-

lignen Osteosarkomen eine 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 26,7% bei Vorhandensein von primären Metastasen eine 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 64,4% bei lokalisierter Tumorerkrankung gegenüber [4].

Essentiell für die erfolgreiche Therapie von Patienten mit Metastasen zum Diagnosezeitpunkt ist ein aggressives multimodales Vorgehen mit dem Erlangen einer kompletten chirurgischen Remission, worunter man eine komplette chirurgische Entfernung aller klinisch auffindbaren Tumorherde versteht [4, 8, 110, 160]. Während vor Einführung der modernen multimodalen Therapie die Prognose beim Vorliegen primärer Metastasen enorm schlecht war [160], kann nun für die Patienten, bei denen die Resektion aller Metastasen in Gänze möglich ist, eine wesentlich bessere Prognose erzielt werden [4, 8, 110]. Bielack et al. [4] beschrieben für Patienten mit primären Metastasen, bei denen eine komplette chirurgische Remission erzielt wurde, eine 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate von immerhin 40%. Allerdings ist nicht bei allen Patienten eine Resektion aller Tumorherde möglich [8, 110]. Für Patienten, bei denen keine komplette Tumorsektion realisierbar ist, ist die Prognose weiterhin fatal [8, 110].

Wird vor der operativen Versorgung des Primarius und der Metastasen eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt, kann es bei einem Teil der Patienten zu einer Remission der Metastasen kommen [110]. In einer Studie von Bacci et al. zeigte sich in der CT eine deutliche Reduktion der pulmonalen Knötchen nach durchgeführter neoadjuvanter Chemotherapie [110].

Bei Patienten mit primären Metastasen, bei denen nur die Lunge betroffen ist, kann gegenüber Patienten mit Metastasen anderer Lokalisationen öfters eine komplette chirurgische Entfernung aller Tumorherde und eine bessere Überlebensrate erzielt werden [4]. Wie bereits im Abschnitt zur Ausbreitungsdiagnostik erwähnt, ist die Sensibilität der bildgebenden Verfahren zur Diagnose von Lungenmetastasen allerdings eingeschränkt [161]. Aus diesem Grund wird allgemein von der weniger invasiven Metastektomie per Thorakoskopie, mittels derer nur pulmonale Knötchen reseziert werden können, die entweder oberflächlich liegen oder in der Bildgebung genau vorbeschrieben sind, abgeraten und stattdessen das manuelle Abtasten aller Lungensegmente auf pulmonale Knötchen im Rahmen einer offenen Thorakotomie empfohlen [56, 57, 161].

### **1.3.5 Rezidive**

Um nach erfolgter Therapie eventuelle Tumorrezidive möglichst frühzeitig zu erkennen, sind in regelmäßigen Abständen Follow-up Untersuchungen durchzuführen.

Die meisten Rezidive treten im Durchschnitt etwa 1,5 Jahre nach der Erstdiagnose des primären Osteosarkoms auf [95, 162-164]. Ein langfristiges Follow-up ist entscheidend, um Spätrezidive, die auch noch in der zweiten Dekade nach der initialen Diagnose auftreten können, zu erkennen [95, 165]. Am häufigsten manifestieren sich Rezidive in Form von Lungenmetastasen gefolgt von Knochenmetastasen und Lokalrezidiven [95, 163, 164]. Lokalrezidive treten zumeist nicht in den restlichen Teilen des primär befallenen Knochens auf, sondern für gewöhnlich im umgebenden Weichgewebe und können daher häufiger in alleinigen konventionellen Röntgenbildern nur schwer erkannt werden [166-168].

Auch wenn die Prognose nach dem Auftreten von Rezidiven mitunter immer noch kläglich ist [95], kann bei einem Teil der Patienten ein Langzeitüberleben erzielt werden [95, 164]. Bestandteil der modernen kurativen Therapie von Rezidiven ist eine aggressive chirurgische Therapie in Kombination mit einer Zweitlinien-Chemotherapie und gegebenenfalls Strahlentherapie [95]. Ähnlich wie bei der Versorgung von primären Metastasen ist auch hierbei die komplette chirurgische Entfernung aller bekannten Tumorherde ein zentraler Aspekt der Behandlung, der, wenn erreicht, mit einer signifikanten Verbesserung der Prognose einhergeht [95, 162-164]. Kempf-Bielack et al. [95] beschrieben bei einer Gruppe von Patienten, die nach initial kompletter chirurgischer Remission ein Tumorrezidiv erlitten, eine 2-Jahres-Überlebensrate von 60%, wenn eine erneute komplette chirurgische Remission gelang, gegenüber 4% bei Patienten, bei denen dies nicht erreicht wurde. Weitere Faktoren, die mit einer eher verbesserten Prognose bei Rezidiven verbunden sind, sind das späte Auftreten von Rezidiven und eine niedrige Anzahl an Läsionen [95, 164].

### **1.4. Infektionen als Komplikation und ihr prognostischer Effekt**

Infektionen zählen zu den geläufigsten Komplikationen in der operativen Versorgung von Osteosarkomen. In zwei groß angelegten Studien wurden periprothetische Infektionen mit einer Inzidenz von 8,4% - 10,7% als häufigste Komplikation nach endoprothetischen Versorgungen von knöchernen Defekten nach Tumorresektionen be-

schrieben [118, 128]. Auch im Rahmen anderer rekonstruktiver Verfahren sind Wundinfektionen eine häufige Komplikation. Im Rahmen der Versorgung mit Allografts kommt es bei 11 - 13% der Patienten zu Wundinfektionen [136, 169, 170].

Von den CDC - den „Centers for Disease Control“ - wurden 1988 nosokomiale, also im Rahmen einer Behandlung im Krankenhaus entstandene Infektionen im Bereich des Operationsgebietes nach bestimmten Kriterien definiert, um die Diagnosen von Wundinfektionen zu vereinheitlichen [171]. Generell sind danach chirurgische Wundinfektion zu diagnostizieren, wenn es im Bereich des Operationsgebiets innerhalb von 30 Tagen oder bei Einsatz eines Implantates auch innerhalb von einem Jahr nach Operation zu einer Infektion kommt, bei der eines der in der Tabelle 1-7 aufgeführten Kriterien erfüllt sein muss [171, 172].

- eine eitrige Drainage
- Organismen in der Kultur aus aseptisch gewonnenen Proben von Flüssigkeiten oder Gewebe des Operationsgebietes
- ein Abszess oder ein anderer Hinweis auf eine Infektion in der direkten Untersuchung, während einer Operation, in der histopathologischen oder radiologischen Untersuchung
- ein Entzündungszeichen wie: Fieber, Schmerz- bzw Druckempfindlichkeit, lokalisierte Schwellung, Rötung oder Überwärmung bei spontaner oder gewollter Dehiszenz/Öffnung der Inzision, solange die aus der Inzision gewonnene Kultur Organismen nachweisen lässt
- Diagnose einer Wundinfektion durch Chirurg oder betreuenden Arzt

**Tabelle 1-7: Kriterien für Diagnose einer Infektion im Bereich des Operationsgebietes [171, 172]**

Je nach Ausmaß der Infektion wird zwischen kutanen/subkutanen und tiefen subfaszialen Infektionen unterschieden [171].

Die typischen Erreger, die bei Infektionen nach onkologischen orthopädischen Operationen gefunden werden, sind Koagulase negative Staphylokokken, Staphylokokkus aureus und gramnegative Bakterien [170, 173-175].

In der Literatur sind verschiedenste Faktoren beschrieben, die mit einem erhöhten Risiko für postoperative Infektionen einhergehen [176]. Typische Risikofaktoren, die in dem „risk index score“ zusammengefasst werden, sind eine lange Operationszeit in Abhängigkeit von der Prozedur, ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten (wie häufig nach der Chemotherapie) und Operationen in kontaminierten oder schmutzig-infizierten Gebieten [177]. Diese Faktoren waren in einer Studie zu Infektionsraten bei Totalendoprothesen nachweislich mit einem signifikant erhöhten Infektionsrisiko verbunden [178].

Ein anderer Faktor, der postoperative Wundinfektionen begünstigen kann, ist außerdem eine zu geringe weichteilige Deckung über der operierten Region. Bei Tumorlokalisationen im Bereich der Tibia, wo anatomisch bedingt nur ein spärlicher Weichgewebsmantel besteht, werden besonders hohe Infektionsraten beschrieben [118, 135, 173]. Vor allem hier sind deshalb rekonstruktive Verfahren zur Sicherung der weichteiligen Deckung entscheidend. Verbreitet ist hierbei die Verwendung von rotierten Gastrocnemiuslappen, um Defekte im Kniebereich zu decken [135, 179-181]. Bei diesem Verfahren wird ein Teil der Unterschenkelmuskulatur unter Wahrung seiner vaskulären Versorgung von dem Rest der Muskulatur abgetrennt und in den Bereich des Weichteildefektes hineingedreht [179]. Hierdurch kann eine deutliche Reduktion der Infektionsrate erreicht werden [173].

Ein weiteres effektives Verfahren, um postoperative Wundinfektionen zu vermeiden, ist neben den allgemeinen Methoden zur Minimierung der Keimbelastung die Gabe einer prophylaktischen perioperativen Antibiose [182-184]. Der optimale Zeitpunkt für den Beginn der Antibiosegabe ist dabei schon kurz vor dem Hautschnitt, bevor Erreger in die Operationswunde eintreten können [185]. Auch durch die Verwendung von silberbeschichteten Implantaten lässt sich möglicherweise eine Reduktion des Infektionsrisikos erzielen [186].

Kommt es jedoch zu einer Wundinfektion, ist die Therapie oft langwierig, bringt eine höhere Rate an Reoperationen mit sich und ist bei primärem Extremitätenerhalt mit einem deutlich erhöhten Risiko einer Amputation in deren Folge verbunden [130, 173, 187]. Bei periprothetischen, also tiefen, die Endoprothese umgebenden Infektionen, lassen sich durch lokal begrenzte operative Verfahren wie Wunddebridements ohne Ausbau der Prothese meist keine Sanierungen des Infektes erzielen [173]. Zumeist sind hier extensivere operative Maßnahmen nötig. Gute Erfolgsraten zeigen

zweizeitige Verfahren, bei denen unter chirurgischer Säuberung der Wunde zunächst die Prothese ausgebaut, zwischenzeitlich durch einen antibiotisch imprägnierten Zement-Spacer (als Platzhalter) ersetzt und dann nach mehreren Wochen und bei nachgewiesener Keimfreiheit im Operationsgebiet wieder gegen eine Prothese ausgetauscht wird [173, 187, 188]. Ein ähnliches Vorgehen ist auch bei der Therapie von Allograftinfektionen möglich [189]. Kann hierdurch allerdings keine Sanierung des Infektfokus erreicht werden, ist in einigen Fällen eine Amputation der betroffenen Gliedmaßen notwendig [173, 187]. Ergänzt wird die operative Therapie durch eine erregergerechte Antibiose.

Obwohl eine Wundinfektion für den Patienten desaströse Folgen haben kann, gibt es Studienergebnisse, die darauf hinweisen, dass diese Patienten gegenüber Patienten, die im Verlauf keine postoperative Infektion erleiden, einen Vorteil bezüglich ihrer onkologischen Prognose haben könnten [175, 190].

Insgesamt ist die prognostische Bedeutung von postoperativen Wundinfektionen bei Patienten mit Osteosarkomen jedoch noch nicht abschließend geklärt.

### **1.5 Fragestellung und Zielsetzung**

Um den kontrovers diskutierten Sachverhalt der prognostischen Bedeutung von postoperativen Wundinfektionen weiter zu untersuchen, initiierten Dimosthenis et al. eine aktuell laufende multizentrische retrospektive Studie im deutschen Sprachraum, an der sich das Tumorzentrum Großhadern mit der Bereitstellung der hierfür erhobenen Daten beteiligt. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv – orientiert an den für die multizentrische Studie benötigten Variablen - aus dem in der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelnden Kollektiv erstdiagnostizierter Osteosarkompatienten im Rahmen dieser Arbeit. Eigenständig versteht sich die Arbeit als eine interne Qualitätskontrolle des Tumorzentrums Großhadern bezüglich onkologischem Outcome und Komplikationen im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Publikationen. Zudem dient die Arbeit der Aufarbeitung von diversen, das Kollektiv beschreibenden Faktoren und deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Dabei ist die Bedeutung einiger Variablen als prognostische, beziehungsweise prädiktive Faktoren bereits durch zahlreiche Studien etabliert, jedoch wird sich auch um das Aufweisen bisher nicht erkannter, respektive nicht bestätigter Zusammenhänge bemüht.

## **2 Methodik**

### **2.1 Methoden**

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die zwischen 1971 und 2011 aufgrund eines erstdiagnostizierten Osteosarkoms in der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelt wurden. Patienten, die die Orthopädische Klinik lediglich zur Nachsorge, zur Einholung einer Zweitmeinung oder zur Behandlung von Tumor-Rezidiven im Verlauf aufsuchten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Eingeschlossen in die Studie wurden Daten bis zum 01.08.2013.

Eine Beratung durch die zuständige Ethikkommission war erfolgt. Die Untersuchungen wurden retrospektiv durchgeführt. Daten wurden überwiegend im Archiv des Klinikums der Universität München - Campus Großhadern akquiriert. Die Daten entstammten Berichten zu Erstuntersuchungen, Bildgebungsbefunden, Operationsprotokollen, Pathologieberichten, mikrobiologischen Befunden, Berichten und Aufzeichnungen zu stationären Krankenhausaufenthalten, Berichten zu Nachfolgeuntersuchungen und teilweise Auskünften der zuständigen Einwohnermeldeämter, die sich im Rahmen der Amtshilfe eingeholt worden waren. Informationen zum letzten Status des Patienten wurden gegebenenfalls durch die Datensätze des Tumorregisters München ergänzt. Die Daten wurden dabei direkt in eine elektronische Arbeitsmappe (Microsoft Excel für Mac 2011 (Version 14.0.0, Microsoft Corp.)) eingetragen und irreversibel anonymisiert verarbeitet. Daten zu folgenden Aspekten wurden erhoben:

- Patienten: Geschlecht, Alter bei Diagnose
- Erkrankung: Datum und Ort der Biopsie, Subtyp des Osteosarkoms, Malignitätsgrad, Genese (primärer Ersttumor oder sekundäres Osteosarkom und/oder Zweittumor), Lokalisation, Tumorausdehnung im größten Durchmesser, Weichgewebsinfiltration, pathologische Fraktur (samt Diagnosezeitpunkt und Behandlung), Skip Metastasen, primäre Metastasen (samt Lokalisation, Diagnosezeitpunkt, Behandlung), Staging nach AJCC,
- Therapie: Systemische Therapie (samt Protokoll und verabreichter Zyklen vor und nach der definitiven Operation), Strahlentherapie, operative Therapie mit Datum und Ort der definitiven Operation, Operationsdauer, Qualität der Resektionsränder nach Enneking und nach UICC, Erlangen einer kompletten chi-

rurgischen Remission, Extremitätenerhalt, Art der Rekonstruktion, Verwendung von Knochenzement, Dauer der Antibioseprophylaxe

- Verlauf: Ansprechrate (Regressionsgrad nach Salzer-Kuntschik), Lokalrezidiv (samt Diagnosezeitpunkt und Therapie), sekundäre Metastasen (samt Diagnosezeitpunkt, Lokalisation und Therapie), Komplikationen, letzter Patientenkontakt, letzter bekannter Status
- Wundinfektion: Datum der Diagnose, Ausbreitung der Infektion, infizierende Mikroorganismen, Behandlung der Infektion

## 2.2 Statistik

In die Analyse wurden alle 101 Patienten eingeschlossen. Der Vergleich von kategorialen Merkmalen in unverbundenen Stichproben erfolgte mit dem Exakten Test nach Fisher. Nicht normalverteilte (stetige) quantitative Merkmale wurden mittels des Mann-Whitney-Test auf Unterschiede in unverbundenen Gruppen geprüft. Auf Normalverteilung wurde mittels graphischer Darstellung (Histogramm, Boxplot und Q-Q-Plott), Kennzahlen und Kolmogorov-Smirnov Test untersucht. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p = 0,05$  gesetzt.

Für die Analyse zum Vergleich der Frühkomplikationsraten unter den verschiedenen Rekonstruktionsverfahren wurde der Exakte Fisher-Test angewendet. In der Bemühung, den Einfluss kofundierender Effekte möglichst gering zu halten, gingen hier lediglich die Fälle ein, bei denen sich die Nachbeobachtung zumindest über die kompletten ersten 12 postoperativen Monate - durch dieses Zeitkriterium werden hier die Frühkomplikationen definiert - erstreckten.

Es wurden Überlebenszeitanalysen zum Gesamtüberleben (Overall survival = OS), zum ereignisfreien Überleben (Event-free survival = EFS) sowie zum Überleben nach Manifestation eines Tumorrezidivs (Post-relapse survival = PRS) durchgeführt. Bei der Überlebenszeitanalyse wird die Zeit bis zum Auftreten bestimmter Endpunkte - wie dem Versterben eines Patienten oder dem Auftreten eines Tumorrezidives - untersucht. Hierüber lassen sich Überlebensraten ermitteln, die den Anteil der Patienten abbilden, bei denen sich nach einer gewissen Zeit (bei Jahres-Überlebensraten = JÜR gerechnet in Jahren) noch kein Endpunkt ereignet hat. Unter „x-JÜR“ werden in der Arbeit die Überlebensraten nach x Jahren in Prozent angegeben. Unter „SE“ wird der dazugehörige Standardfehler aufgeführt. Bei dem EFS und PRS im Speziellen

werden die Jahresüberlebensraten analog dazu mit „x-Jahres-EFS“ und „x-Jahres-PRS“ angegeben.

Das Gesamtüberleben wurde vom Zeitpunkt der diagnostischen Biopsie bis zum Tod als Endpunkt, das EFS von der Probeentnahme bis zum ersten Ereignis als Endpunkt, berechnet. Als Ereignis wurde entweder das Auftreten eines Rezidives oder der Tod des Patienten aufgefasst. Für Patienten, bei denen es nie zu einer kompletten chirurgischen Remission gekommen war, wurde analog zu der Arbeit von Bielack et al [4] angenommen, dass es bereits am ersten Tag zu einem Ereignis gekommen war. Als diagnostische Biopsie wurde die Biopsie gewertet, durch welche die Diagnose Osteosarkom erfolgte, beziehungsweise durch welche die Indikation für die erfolgte Therapie gestellt wurde. Zusätzlich wurden unter den Patienten, die mittels einer definitiven Operation versorgt worden waren, die Gesamtüberlebensraten und die ereignisfreien Überlebensraten vom Zeitpunkt der Operation aus bestimmt.

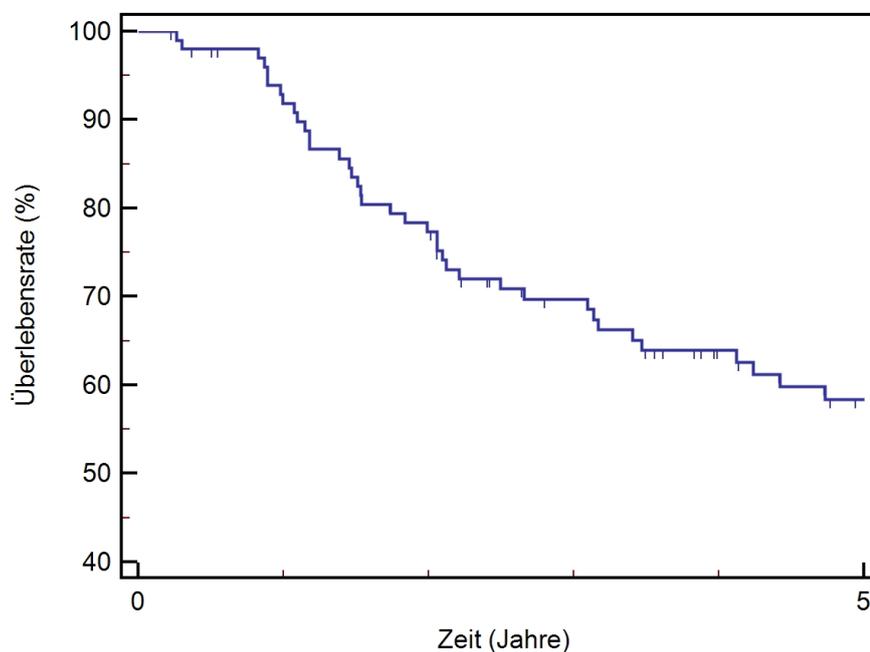
Das PRS wurde von der Manifestation des Rezidivs bis zum Tod als Endpunkt berechnet. Als Datum der Rezidivmanifestation wurde dabei der Zeitpunkt gewählt, bei dem das Rezidiv in einer Untersuchung, üblicherweise mittels bildgebenden Verfahren, erstmals aufgefallen war. In einem Fall war das Datum der Untersuchung nicht ersichtlich. Hier wurde der Zeitpunkt der Rezidivmanifestation mit dem Datum des Berichtes gleichgesetzt, in dem das Rezidiv erstmals erwähnt worden war.

Allerdings kam es nicht bei allen Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums zu einem der beschriebenen Endpunkte. Solche Daten, bei denen bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups keiner der Endpunkte eingetreten oder bekannt sind, werden als zensiert bezeichnet. Für die Überlebenszeitanalyse solcher Datensätze mit Zensierungen eignet sich besonders die Methode nach Kaplan-Meier [191], die aus diesem Grund für die Analyse der Überlebenszeiten von uns ausgewählt wurde.

Wichtige Grundannahmen für die Überlebenszeitanalyse sind dabei, dass sich innerhalb des Patientengutes die Prävalenz der Risikofaktoren, die Charakteristika der Personen unter Risiko und die Überlebensprognose über die Zeit konstant verhalten [192]. Bei der Kaplan-Meier-Methode wird die Überlebenswahrscheinlichkeit innerhalb von Beobachtungsintervallen errechnet, die durch das Eintreten eines Ereignisses - wie beispielsweise Tod des Patienten - definiert sind. Die Überlebenswahrscheinlichkeit bis zu einem bestimmten Zeitpunkt wird durch die Produkte aus den Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen Zeitintervalle bis zum gefragten Zeit-

punkt errechnet [193]. Bei Zensierungen wird die Annahme gemacht, dass die Daten der zensierten Patienten bis zum nächsten Ereignis, also bis zum Ende des Zeitintervalls, innerhalb dessen es zur Zensierung kam, vorliegen. Zum Ende des Zeitintervalls werden die zensierten Daten dann aus der Beobachtung genommen [192].

Die errechneten Überlebenszeiten können mittels einer Kaplan-Meier-Kurve graphisch dargestellt werden (siehe Diagramm 2-1). Mit Eintreten eines Ereignisses fällt die Überlebenskurve zum Zeitpunkt des Ereignisses nach unten ab. Zensierte Daten werden mittels eines senkrechten Striches gekennzeichnet.



**Diagramm 2-1: Kaplan-Meier-Kurve**

Aus den Kaplan-Meier Kurven können die Überlebensproportionalitäten zu beliebigen Zeitpunkten abgelesen werden. Der Zeitpunkt, zu dem die Überlebenswahrscheinlichkeit 0,5 beträgt, wird als mediane Überlebenszeit bezeichnet [193].

Um den Einfluss verschiedener Variablen auf die Überlebenszeiten zu untersuchen, wurde sich des Log-Rank-Tests bedient [194]. Mit diesem Test werden die Überlebenszeiten der untersuchten Gruppen über die gesamte Beobachtungszeit betrachtet miteinander verglichen [193]. Eine Größe, die sich hierbei mitbestimmen lässt, ist die Hazard Ratio (HR). Mit der HR wird das Verhältnis der Ereignisrisiken in den verglichenen Gruppen zueinander beschrieben und folglich ein Parameter zur

Bestimmung der Einflussgröße der untersuchten Variablen ausgegeben [193]. In der Arbeit wird die HR gemeinsam mit dem dazugehörigen 95%igen Konfidenzintervall (95% CI HR) angegeben. Tritt in einer der Gruppen kein Ereignis auf, kann die HR nicht berechnet werden und wird dann in dieser Arbeit mit „N/A“ (=nicht verfügbar) bezeichnet.

Bei der Beurteilung von zum Diagnosezeitpunkt festgelegten Variablen wurden die Überlebenszeiten ab dem Zeitpunkt der diagnostischen Biopsie, bei Untersuchungen des Einflusses der verlaufsabhängigen Variablen auf die Überlebensrate wurden - mit Ausnahme der Variable „tiefe Wundinfektion“ - die Analyse mit dem Zeitpunkt der definitiven Operation als Ausgangspunkt untersucht, um eine Verfälschung der Analyse durch diese Faktoren als zeitabhängige Einflussgrößen unter Wahrung eines möglichst großen Beobachtungsintervalls abzuwenden.

Bei den Untersuchungen der verlaufsabhängigen Variable „tiefe Wundinfektion“ als prognostischer Faktor ist zu bedenken, dass es durch Spätinfektionen - die naturgemäß erst auftreten, wenn der Patient bereits ein Jahr postoperativ überlebt hat - zu einer Verfälschung des prognostischen Einflusses von Wundinfektionen kommen kann (falsch positiv). Auch Patienten, die in der postoperativen Frühphase versterben, noch bevor es zur Manifestation eines Wundinfektes kommt, beziehungsweise kommen kann, würden für einen falsch positiven Einfluss von postoperativen Infektionen sorgen. Um dem zu begegnen, wurde hier gemäß der Arbeit von Jeys et al. [175] die Überlebenszeitanalyse nach dem Landmark-Prinzip durchgeführt. Als Landmarkpunkt wurde der Beginn des 13. postoperativen Monats gewählt. Patienten, die nicht über die kompletten ersten 12 Monate postoperativ nachuntersucht wurden (da sie verstorben waren oder aus einem anderen Grund nicht mehr nachverfolgt wurden), wurden aus der Analyse nach dem Landmark-Prinzip ausgeschlossen, ebenso Patienten, bei denen es nach Ablauf der ersten 12 postoperativen Monate zu einer tiefen Wundinfektion kam. Somit wurde in dieser Analyse der Einfluss von postoperativen Frühinfekten untersucht. Der Landmarkpunkt stellt hierbei den Ausgangspunkt für die Überlebenszeitanalyse dar.

Weitere Überlebenszeitanalysen wurden bei der Betrachtung von Wundinfektionen (als Komplikation), Lokalrezidiven und sekundären Metastasen durchgeführt. Auch hierbei handelt es sich um Zielgrößen, deren Erfassung zeitlich nicht fest definiert ist. Dadurch gibt es naturgemäß einen Anteil an Patienten, bei denen das Auftreten der

Ereignisse nicht beobachtet werden konnte. Beispielsweise weil sie verstorben waren, oder weil aus anderen Gründen nach einem Zeitpunkt keine weiteren Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt worden sind. Somit liegen auch bei der Betrachtung dieser Zielgrößen Daten vor, die zensiert sind, was mittels der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier mit in Betracht gezogen wird. Für die Analyse zu Lokalrezidiven und Wundinfektionen wurde der Zeitpunkt der definitiven Operation als Ausgangspunkt gewählt, wobei auf das Auftreten von Lokalrezidiven nur untersucht wurde, wenn der Tumor im Rahmen der definitiven Operation lokoregionär komplett entfernt wurde. Für die Analyse zum Auftreten von sekundären Metastasen, die sich auch vor Durchführung einer Tumorresektion manifestieren können, wurde als Startpunkt der Diagnosezeitpunkt - definiert durch die diagnostische Biopsie - gewählt.

Um die aus den univariaten Analysen hervorgegangenen Prognosefaktoren auf Abhängigkeiten untereinander zu untersuchen, führten wir multivariate Analysen nach dem Cox-Regressionsmodell [195] durch. Hierzu wurden nur die Variablen, die in der univariaten Überlebenszeitanalyse mit einem p-Wert von 0,05 oder weniger einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit zeigten, in die Berechnungen aufgenommen. Patienten mit fehlenden Daten zu den Variablen, die hierbei von Interesse waren, wurden aus diesen Untersuchungen ausgeschlossen. Die Berechnungen wurden im Anschluss nach dem Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Das Cox-Regressionsmodell macht es möglich, den Einfluss von mehreren Variablen auf die Überlebenszeit gleichzeitig zu bestimmen [196]. Auch bei dieser Methode kann ein Schätzer für die Einflussgröße der Variablen auf die Überlebenszeiten in Form einer Hazard Ratio ermittelt werden [193]. Dieser wird im Ergebnisteil der Arbeit unter der Variable „Exp(b)“ mit Angabe des dazugehörigen 95%igen Konfidenzintervalls („95% CI of Exp(b)“) aufgeführt. Dass sich die Hazard Ratio über die Zeit konstant verhält, ist dabei eine zentrale Annahme des Modells [196]. Nach Peduzzi et al. [197] sollte die Fallzahl für die Berechnungen dabei 100 Fälle, oder - in Abhängigkeit der Anzahl der untersuchten Prädiktorvariablen und des Anteils der Fälle mit beobachteten Endpunkten am Kollektiv - mehr umfassen.

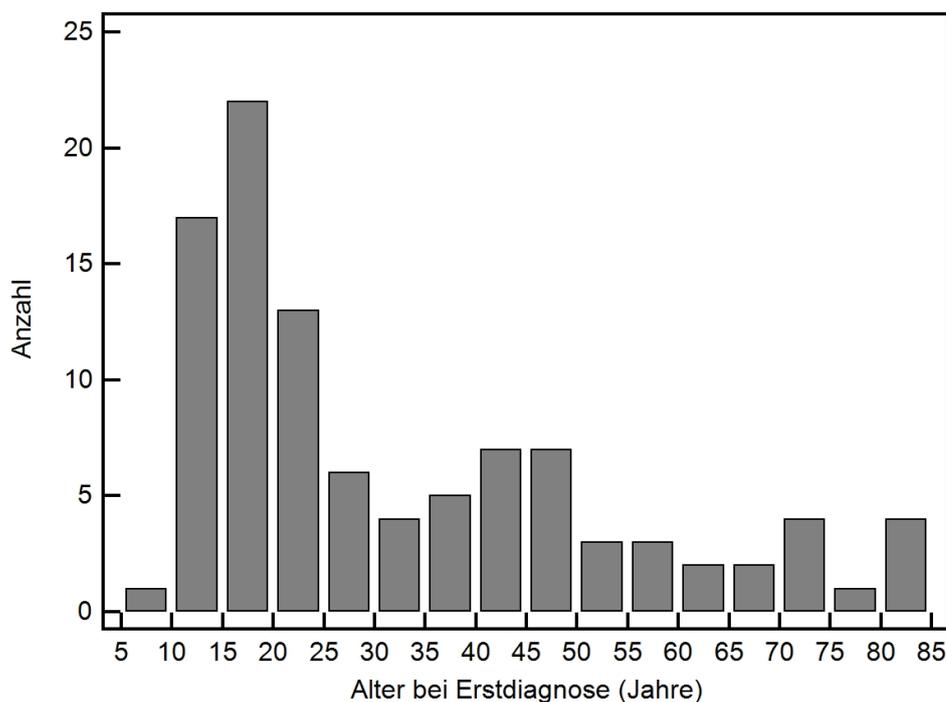
Zur Berechnung der medianen Nachsorgezeit wurde eine Umkehrung der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier angewendet. Hierbei wurden die Gegenwerte der Endpunkte gewählt, sodass Daten mit dem Tod des Patienten als Endpunkt zensiert wurden.

Für die statistischen Berechnungen und deren graphische Darstellungen wurde sich MedCalc (Version 12.5.0.0, MedCalc Software bvba) bedient. Die Tabellen und die restlichen Diagramme wurden mit Microsoft Word für Mac 2011 (Version 14.0.0, Microsoft Corp.) erstellt. Die Literaturverwaltung und das Erstellen des Literaturverzeichnisses wurde mit EndNote (X7.0.1, Thomson Reuters) durchgeführt.

## 2.3 Patientenkollektiv

### 2.3.1 Alters- und Geschlechterverteilung

101 Patienten wurden zwischen 1971 und 2011 in der Orthopädischen Klinik und Poliklinik am Campus Großhadern aufgrund eines Osteosarkoms behandelt und in diese Studie eingeschlossen. Der Altersmedian bei Diagnose lag bei 23 (9 - 82). Die Altersverteilung ist im Diagramm 2-2 graphisch dargestellt.



**Diagramm 2-2: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und Geschlechterverteilung**

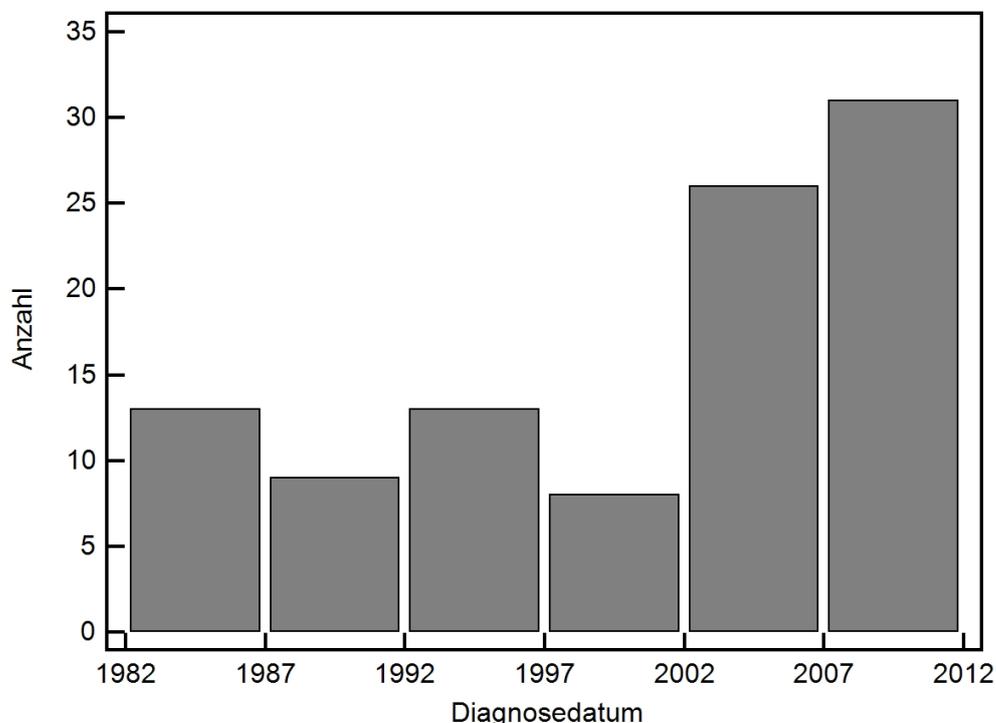
Dabei waren 32 (31,7%) der Patienten weiblich und 69 (68,3%) der Patienten männlich. Der Altersmedian der weiblichen Patienten lag mit 24,5 (10 - 82) etwas über

dem der männlichen Patienten mit 23 (9 - 74). Statistisch signifikant war dieser Altersunterschied jedoch nicht ( $p = 0,332$ ).

### 2.3.2 Erkrankung

Die Diagnose des Osteosarkoms wurde bei allen Patienten histologisch gesichert. Die diagnostische Biopsie wurde als Stanzbiopsie oder offene Probeentnahme durchgeführt. In 5 Fällen erfolgte die definitive Diagnose eines Osteosarkoms allerdings erst mit der pathologischen Beurteilung des Tumorresektats.

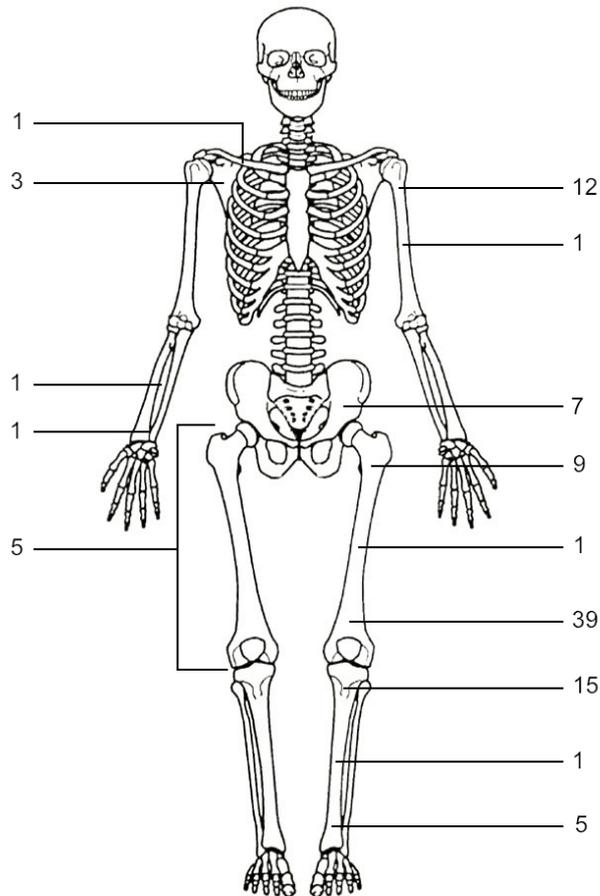
Die Verteilung der Diagnosestellungen über die Zeit ist im Diagramm 2-3 abgebildet. Daneben erfolgte eine weitere Diagnose im Jahr 1972.



**Diagramm 2-3: Anzahl der Diagnostellungen in 5-Jahresintervallen**

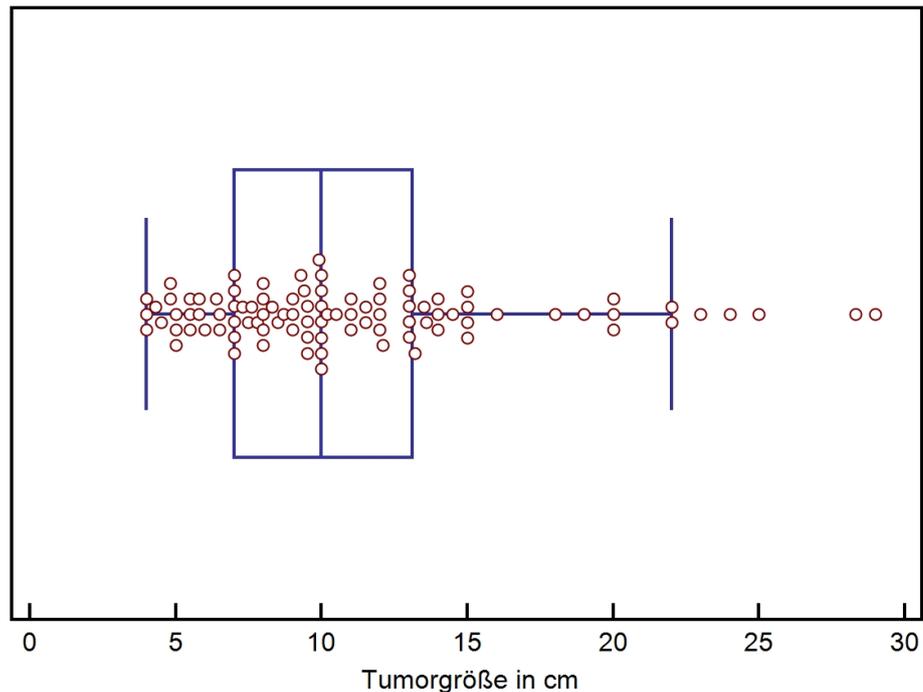
Das Verteilungsmuster der Primärtumoren im Skelett ist in der Abbildung 2-1 graphisch dargestellt. 90 der Osteosarkome (89,1%) präsentierten sich im Bereich der Extremitäten, 11 der Osteosarkome (10,9%) im Bereich des Rumpfes. Die Mehrzahl der Tumoren war mit 54 Fällen im Femur lokalisiert. Dort war der distale Knochenabschnitt am häufigsten betroffen. 5 Tumoren im Femur konnten auf Grund ihrer massiven Ausbreitung keinem Knochenabschnitt zugeordnet werden. 54 der Osteosarkome (60% der Extremitätenosteosarkome) waren im Kniebereich lokalisiert. Im

Rumpfbereich fanden sich die meisten Primärtumoren im Becken, gefolgt von Scapula und Klavikula. Das Patientenalter in der Gruppe mit Osteosarkomen im Rumpfbereich lag mit einem Median von 35 Jahren über dem Median von 23 Jahren unter den Patienten mit Extremitätenosteosarkomen, ohne dabei ein statistisch signifikantes Niveau zu erreichen ( $p = 0,389$ ).



**Abbildung 2-1: Verteilungsmuster der Primärtumoren am schematischen Skelett**

Die Tumorgöße wurde als maximale Tumorausdehnung überwiegend pathologisch anhand des Resektionspräparates erfasst. In den Fällen, in denen diese pathologisch bestimmte Größe nicht dezidiert aufgeführt war, wurde diese Information aus den Befunden der lokalen Bildgebung im Rahmen des Stagings (vornehmlich MRT) erhoben und bei Mehrfachaufnahmen die größte beschriebene maximale Tumorausdehnung eingetragen. Bei 6 Patienten (5,9%) ließ sich die Tumorgöße nicht eruieren.



**Diagramm 2-4: Maximale Ausdehnung der Primärtumoren im Kollektiv**

Der Median der Tumorgröße lag bei einem Spektrum von 4,0 bis 29,0 cm bei 10,0 cm (siehe Diagramm 2-4). High-grade Osteosarkome waren nicht signifikant größer als low-grade Tumoren (mediane Tumorgröße, low-grade: 8,0cm; high-grade: 10,0cm;  $p = 0,111$ ).

Das Osteosarkom war in 88 Fällen (87,1%) als primärer Ersttumor aufgetreten. Unter den restlichen 13 Patienten (12,9%) war das Osteosarkom in 9 Fällen sekundär auf dem Boden einer lokalen Knochenläsion entstanden. Bei 2 Patienten manifestierte sich das Osteosarkom auf dem Boden einer Paget Erkrankung im befallenen Knochen. 2 weitere Patienten entwickelten das Sarkom im Bereich eines alten aseptischen Knocheninfarktes. Bei einem Patienten bestand im Bereich der Tumorlokalisation initial ein Enchondrom, bei einem anderen ein benigner Riesenzelltumor. Bei 3 weiteren Patienten war eine Strahlentherapie im Bereich des betroffenen Knochenareals aufgrund einer anderen malignen Neoplasie (einmal bei Mamma Karzinom, einmal bei Corpus Karzinom und einmal bei Fibrosarkom) vorausgegangen. In den restlichen 4 Fällen entstand das Osteosarkom als Zweitumor nach einer anderen malignen Neoplasie ohne vorausgegangene knöchernen Läsion im betroffenen Knochenareal. Unter diesen Patienten war bei einem Patienten ein Ewing Sarkom, bei einem ein Hodgkin Lymphom, bei einem ein Schilddrüsenkarzinom und bei einem

Patienten sowohl ein kolorektales Karzinom als auch ein Nebennierenrinden Karzinom in der Vorgeschichte bekannt.

Zusammengefasst betrachtet war der Anteil an Osteosarkomen, die auf dem Boden einer lokalen knöchernen Läsion und/oder als Zweittumor nach vorangegangener maligner Erkrankung entstanden waren, unter unseren Patienten, die bei Diagnose 40 Jahre oder älter waren, deutlich höher (primärer Ersttumor nein, Alter > 40a: 24,2%; Alter ≤ 40a: 7,4%;  $p = 0,026$ ).

Die Tumortypen der primären Osteosarkome wurden analog zum vom AJCC 2002 präsentierten Klassifikationssystem [23] anhand der radiologischen und pathologischen Befunde nach Malignitätsgrad und Entstehungsort im Knochen in 5 Unterklassen eingeteilt. Für die Bestimmung des Malignitätsgrades war dabei das am schlechtesten differenzierte Tumorareal entscheidend.

Der mit Abstand häufigste Typ war das intramedulläre high-grade Osteosarkom mit 79 Fällen, gefolgt vom juxtakortikalen low-grade Osteosarkom (paraossales Osteosarkom) und dem juxtakortikalen intermediate-grade (periosteales Osteosarkom) mit jeweils 3 Fällen, sowie dem juxtakortikalen high-grade und dem intramedullären low-grade Osteosarkom mit jeweils 2 Fällen. Bei den übrigen 3 Patienten war eine Klassifizierung des Tumors nicht möglich.

Von den intramedullären high-grade Osteosarkomen war das konventionelle Osteosarkom mit 68 Fällen das mit Abstand am häufigsten diagnostizierte. Unter ihnen war der osteoblastische Subtyp mit 43 Fällen am geläufigsten. Fibroblastische Subtypen fanden sich in 5, chondroblastische Subtypen in 9 Fällen. In 11 Fällen ließ sich das konventionelle Osteosarkom nicht eindeutig einem Subtyp zuordnen. Daneben fanden sich unter den intramedullären high-grade Osteosarkomen noch 6 teleangiektatische und 2 kleinzellige Osteosarkome. 3 intramedulläre high-grade Osteosarkome konnten nicht näher differenziert werden.

Alleine nach high- und low-grade Läsionen unterschieden, bestanden bei 10 Patienten eine niedrig maligne und bei 89 Patienten eine hoch maligne Tumorerkrankung. Als intermediär (G2) eingestufte Tumoren - wie das periostale Osteosarkom - wurden dabei entsprechend dem Manual des AJCCs [23] zu den niedrig malignen Tumoren gezählt. Bei 2 Tumoren konnte der Malignitätsgrad nicht bestimmt werden.

Eine primäre Metastasierung wurde dann angenommen, wenn sich im Rahmen des initialen Stagings für Fernmetastasen typische Befunde in der Bildgebung darstellen ließen und sich diese im Verlauf - durch histologische Untersuchungen oder weitere Bildgebungen - nicht als Läsionen anderer Genese herausstellten. Skip Metastasen wurden hier nicht mit aufgefasst. Im Allgemeinen wurde sich hierbei computertomographischen Aufnahmen beziehungsweise zumindest konventionellen Röntgenaufnahmen des Thorax und einer szintigraphischen Aufnahme - in der Regel mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Diphosphat - des gesamten Skeletts bedient.

Unter diesen Aspekten waren bei 22 Patienten (22,2%) primäre Metastasen vorhanden. Bei 18 Patienten (81,8%) davon waren nur die Lunge, bei 2 (9,1%) das Skelett und bei 2 Patienten (9,1%) sowohl Lunge als auch Skelett betroffen. Bei 77 Patienten (77,8%) sind dagegen im initialen Staging keine primären Metastasen entdeckt worden. In dieser Gruppe kam es allerdings bei 4 Patienten (5,2%) zur Manifestation von Fernmetastasen, noch bevor eine komplette chirurgische Remission erreicht werden konnte. Zu den restlichen 2 Patienten lagen hierzu keine ausreichend aussagekräftigen Befunde vor.

Bei 14 der Patienten (63,6%) mit primären Metastasen sind diese Tumorabsiedlungen operativ angegangen worden. Bei 8 Patienten (36,4%) wurde hierfür keine Resektion veranlasst.

Zwischen dem Vorhandensein von primären Metastasen und der Tumorgroße zeigte sich eine signifikante Korrelation. Der Primarius war unter den Patienten, bei denen sich eine Metastasierung bei Diagnose darstellte, mit 12,0 cm im Median um 2,5 cm größer als unter den Patienten ohne evidente Metastasierung zum Diagnosezeitpunkt ( $p = 0,025$ ). Sowohl zwischen Tumorsitz und primären Metastasen (primäre Metastasen, Rumpf: 18,8%, Extremitäten: 22,7%;  $p = 1,000$ ), als auch zwischen Malignitätsgrad und primären Metastasen (primäre Metastasen, high-grade: 25,0%; low-grade: 0,0%;  $p = 0,114$ ) zeigte sich bei uns allerdings kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Metastasen, die sich bei initial lokalisierter Tumorerkrankung im weiteren Verlauf - entweder noch vor Erreichen einer kompletten chirurgischen Remission oder im Sinne eines systemischen Tumorrezidives - zeigten, wurden nach den gleichen Kriterien wie primäre Metastasen diagnostiziert und als sekundäre Metastasen klassifiziert. Von den Patienten mit anfänglich lokalisierter Tumorerkrankung lagen in 71

Fällen ausreichende Daten vor, um das Auftreten sekundärer Metastasen beurteilen zu können. Unter diesen Patienten wurden sekundäre Metastasierungen in 28 Fällen (39,4%) diagnostiziert. In der Überlebenszeitanalyse waren 2 Jahre nach Diagnosestellung des Osteosarkoms 71,2% dieser Patienten frei von sekundären Metastasen (siehe Tabelle 2-1). Wie bei den primären Metastasen war auch bei den sekundären Metastasen die Lunge mit über 80% der Fälle das am häufigsten betroffene Organ.

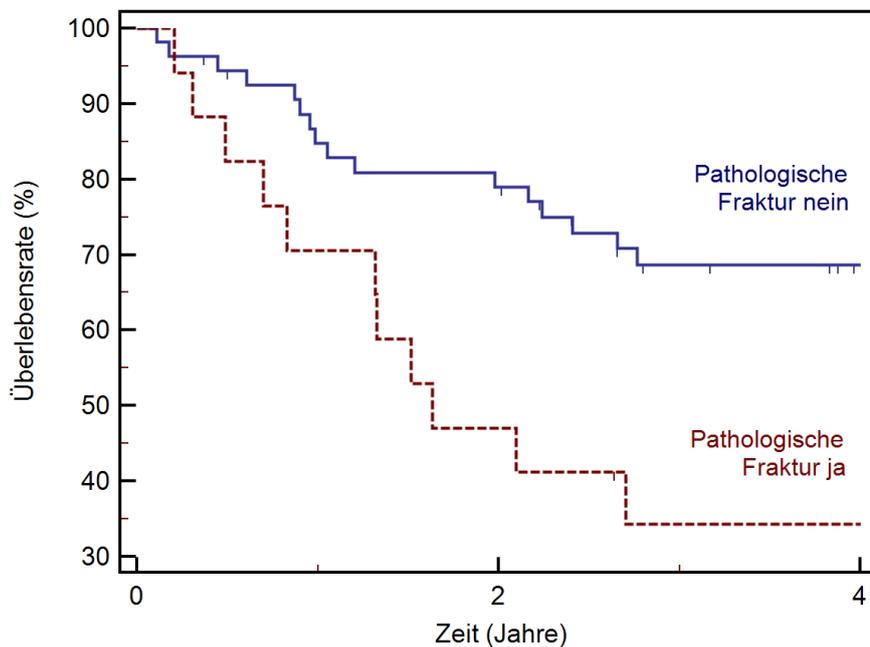
Das Tumorstadium nach AJCC konnte bei 94 Patienten vollständig erhoben werden. Hiernach präsentierten sich initial 5 Patienten (5,3%) mit Stadium I(A), 3 (3,2%) mit I(B), 26 (27,7%) mit II(A), 36 (38,3%) mit II(B), 2 (2,1%) mit III, 17 (18,1%) mit IV(A) und 5 (5,3%) mit IV(B) der Erkrankung. Bei 24 Patienten (24,2%) wurde eine pathologische Fraktur im Bereich des Tumorsitzes diagnostiziert. 12 Patienten (50,0%) erlitten die Fraktur noch vor einer Biopsie, 8 Patienten (33,3%) erst danach und bei 4 Patienten (16,6%) konnte der genaue Zeitpunkt der Fraktur nicht bestimmt werden. Frei von pathologischen Frakturen blieben 75 Patienten (75,8%). Zu den restlichen 2 Patienten lagen diesbezüglich keine Informationen vor. Unter den 12 Patienten mit pathologischer Fraktur vor einer Biopsie war die Fraktur in 3 Fällen (25,0%) mit einer Marknagelosteosynthese versorgt worden.

Ein statistischer Zusammenhang zwischen Tumorgroße und Vorliegen von pathologischen Frakturen lag nicht vor (mediane Tumorgroße, pathologische Fraktur ja: 10,0cm; pathologische Fraktur nein: 9,5cm;  $p = 0,150$ ).

	Patienten	2-JÜR ± SE (%)	p	HR	95% CI HR
<b>Insgesamt</b>	71	71,2 ± 5,4			
<b>Pathol. Fraktur</b>					
<b>Ja</b>	17	47,1 ± 12,1	0,009	2,645	1,041 – 6,718
<b>Nein</b>	54	79,0 ± 5,6			
<b>Tumorgroße</b>					
<b>&gt;8cm</b>	39	55,5 ± 8,1	<0,001	6,326	2,973 – 13,463
<b>≤8cm</b>	30	93,1 ± 4,7			
<b>Malignitätsgrad</b>					
<b>High-grade</b>	61	70,1 ± 5,9	0,494	1,644	0,506 – 5,333
<b>Low-grade</b>	8	85,7 ± 13,2			

**Tabelle 2-1: Univariate Überlebenszeitanalyse zum Auftreten sekundärer Metastasen**

Auffällig war, dass Patienten mit anfangs lokalisierter Erkrankung - in der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier - ein signifikant erhöhtes Risiko aufzeigten, im Verlauf Metastasen zu entwickeln, wenn sie eine pathologische Fraktur erlitten hatten (siehe Tabelle 2-1; Diagramm 2-5). Auch die Tumorgröße zeigte in Bezug auf das Auftreten von sekundären Metastasen eine statistisch signifikante Korrelation (siehe Tabelle 2-1). Ein Zusammenhang zum Malignitätsgrad ließ sich nicht aufweisen (siehe Tabelle 2-1).



**Diagramm 2-5: Überlebenszeitanalyse zum Auftreten sekundärer Metastasen in Abhängigkeit von pathologischen Frakturen**

Das Vorliegen von pathologischen Frakturen und die Tumorgröße behielten auch in der multivariaten Analyse ihre Signifikanz als unabhängige Faktoren (siehe Tabelle 2-2).

	p	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
<b>Tumorgröße</b>	0,001	5,977	2,058 – 17,352
<b>Pathol. Fraktur</b>	0,040	2,308	1,042 – 5,112

**Tabelle 2-2: Multivariate Überlebenszeitanalyse zum Auftreten sekundärer Metastasen; Fallzahl 69**

### 2.3.3 Therapie

Unter Einbeziehung aller evidenten Tumorherde wurde bei 81 Patienten (82,7%) zu einem Zeitpunkt in der Therapie eine komplette chirurgische Tumorfreiheit (CSR) erreicht.

Bei 17 Patienten (17,3%) wurde hingegen zu keinem Zeitpunkt eine komplette chirurgische Remission erzielt. Unter diesen 17 Patienten wurde in 7 Fällen der Primarius nie reseziert. Von diesen 7 Patienten bestand in 2 Fällen bei disseminierter Tumorerkrankung eine palliative Situation, die bei einem Patienten mit einer alleinigen palliativen Chemotherapie und beim anderen Patienten mit einer kombinierten palliativen Radio-Chemotherapie behandelt wurde. 2 Patienten verstarben an ihrer diffus metastasierten Tumorerkrankung, bevor eine Operation durchgeführt werden konnte. In einem Fall wurde auf Grund eines reduzierten Allgemeinzustandes und persönlicher Neigung bei lokalisierter Erkrankung keine Tumorresektion durchgeführt. Bei einem weiteren Patienten wurde sich bei hohem Alter, lokalisiertem low-grade Tumor und diversen weiteren Grunderkrankungen gegen eine operative Therapie und für eine alleinige Strahlentherapie entschieden. Ein Patient mit disseminierter Erkrankung verreiste unmittelbar vor geplanter Operation in sein Heimatland, ohne dass es dann zu einem weiteren Follow-up kam, womit innerhalb des Beobachtungszeitraumes keine Tumorresektion durchgeführt wurde. In einem weiteren Fall mit lokalisierter Erkrankung war die Tumorresektion makroskopisch unvollständig. Bei den restlichen 9 Patienten wurde zwar der Primarius makroskopisch komplett entfernt, jedoch wurden weitere Tumorherde in Form von Metastasen nie in Gänze reseziert.

Bei 3 Patienten lagen zum Erlangen einer kompletten chirurgischen Remission hierzu keine ausreichenden Informationen vor.

Unter den 81 Patienten, bei denen eine komplette chirurgische Remission erreicht wurde, lagen bei 10 Patienten (12,3%) primäre Metastasen vor. Bei diesen Patienten war von der primären Metastasierung ausschließlich die Lunge betroffen. Die Metastasektomie der Lungenmetastasen erfolgte entweder per Thorakoskopie oder im Rahmen einer offenen Thorakotomie. Unter den Patienten ohne komplette chirurgische Remission lagen bei 12 Patienten (75,0%) primäre Metastasen vor. Hiervon waren die Metastasen in 8 Fällen (66,7%) nur in der Lunge, in 2 Fällen (16,7%) nur im Skelett und in 2 Fällen (16,7%) in Lunge und Skelett lokalisiert. Primäre Metasta-

sen waren für den Patienten mit einem erhöhten Risiko verbunden, keine komplette chirurgische Remission zu erreichen (keine CSR, primäre Metastasen ja: 54,5%; primäre Metastasen nein: 5,3%;  $p < 0,001$ ).

Die Resektion des Primärtumores wurde bei 83 der 94 operierten Patienten (88,3%) im Klinikum Großhadern, die Operation der übrigen 11 Patienten (11,7%) in anderen Zentren durchgeführt. 7 Patienten (6,9%) erhielten wie bereits erwähnt keine definitive operative Versorgung. 18 der definitiven Operationen erfolgte vor 1990, die übrigen 76 erfolgten danach.

Der Median der Schnitt-Naht-Zeit lag bei 195 Minuten bei einem Spektrum von 30 bis 490 Minuten. Bei 32 der Operationen lag die Schnitt-Naht-Zeit bei 240 Minuten oder mehr. Diese wurden als Eingriffe mit langer Operationszeit definiert.

Unter den Arten der definitiven Operationen wurden extremitätenerhaltende Verfahren, Amputationen und Umkehrplastiken unterschieden. Umkehrplastiken nehmen in gewisser Weise eine Zwischenstellung inmitten extremitätenerhaltender und ablativer - nicht-extremitätenerhaltender Verfahren - ein. Bei der Gegenüberstellung von extremitätenerhaltenden und ablativen Verfahren wurden sie allerdings zur letztgenannten Gruppe gezählt.

In unserem Kollektiv wurde bei 64 Patienten extremitätenerhaltend vorgegangen, 20 Patienten wurden mit einer Amputation und 5 Patienten mit einer Umkehrplastik versorgt. Bei 5 Patienten ließ sich die Art der Tumorresektion nicht in Erfahrung bringen.

Von den Patienten mit Osteosarkomen der Extremitäten wurden 56 Patienten (69%) extremitätenerhaltend operiert. Unter den Patienten mit Tumorsitz im Bereich des Rumpfes wurde durchgehend nicht-ablativ vorgegangen.

Den extremitätenerhaltenden Tumorresektionen folgte bei 42 Patienten (65,6%) die Implantation einer Tumor-Endoprothese. Bei weiteren 15 Patienten (23,4%) wurde der knöchernen Defekt mittels Graft versorgt. Dabei wurden in der Regel entweder das intraoperativ extrakorporal bestrahlte, vom Tumor betroffene Knochensegment wieder implantiert, ein Fibulaspahn als Autograft eingesetzt oder beide Verfahren miteinander kombiniert. Spendermaterial kam nur bei 2 Patienten ergänzend zum Einsatz. Die Grafts wurden für gewöhnlich mittels Osteosynthesematerial befestigt. Bei den übrigen 7 Patienten (10,9%) war keine knöchernen Rekonstruktion nötig.

Von den 5 mit Umkehrplastik versorgten Patienten wurde im Rahmen der Rekonstruktion in 2 Fällen eine Endoprothese implantiert.

Die Qualität der Resektion des Primarius wurde nach zwei Klassifizierungssystemen, der R-Klassifikation und der Einteilung nach Enneking, untersucht. Wurde aufgrund einer inadäquaten Qualität der Resektion eine Revision durchgeführt, wurden generell die Daten zu letztgenannter Operation erfasst.

Nach der R-Klassifikation wurde der Primarius bei 72 Patienten (84,7%) mit R0, bei 12 Patienten (14,1%) mit R1 und bei einem Patienten (1,2%) mit R2 entfernt. Bei 7 Patienten konnten hierzu keine Daten akquiriert werden.

In den Pathologieberichten wurde die Qualität der Resektionsränder im Allgemeinen nicht explizit nach Enneking klassifiziert. Demnach erfolgte die Klassifizierung nach Enneking anhand der Beschreibungen des Pathologieberichtes zum Resektat. Erwähnenswert ist hierzu Folgendes: Resektionen mit tumorfreien Resektionsrändern, bei denen angegeben wurde, dass stellenweise nur eine kapselartige Begrenzung - im Sinne einer Pseudokapsel - den Tumor vom Resektionsrand trennt, wurden als marginal gewertet. Zusätzlich haben wir Resektionen generell auch dann als marginal gezählt, wenn dokumentiert wurde, dass der Tumor in einem Bereich bis weniger als 1mm nah an den Resektionsrand heranreichte, sofern hier keine Trennung durch eine kompartmentalisierende Schicht wie Periost oder Faszie bestand. Bei Tumorzellen im Bereich des Resektionsrandes wurde die Resektion stets als intraläsional gewertet.

Demnach lagen bei den Patienten, die einer definitiven Operation unterzogen wurden, bei 5 (5,8%) eine radikale, bei 61 (70,9%) eine weite, bei 7 (8,1%) eine marginale und bei 13 (15,1%) eine intraläsionale Resektion vor. Bei 8 Patienten ließen sich hierzu keine Daten erheben.

Nach Enneking wurden weite und radikale Resektionen als adäquat und marginale oder intraläsionale Resektionen als inadäquat gewertet. Somit standen in unserem Kollektiv 66 adäquate Resektionen (76,7%) 20 inadäquate Resektionen (23,3%) gegenüber. Bei einem Teil der inadäquaten Resektionen wurde sich bewusst für eine knappe Resektion entschieden, da es sich insgesamt um eine palliative Situation handelte, bedeutende Strukturen geschont werden mussten oder andernfalls ein Extremitätenerhalt nicht möglich gewesen wäre.

Nicht-ablative Operationen waren dabei nicht mit einem erhöhten Risiko für inadäquate Resektionsränder verbunden (Resektion inadäquat nach Enneking, Extremitätenerhalt: 23,8%; kein Extremitätenerhalt: 21,7%;  $p = 1,000$ ). Auch unter ausschließlicher Betrachtung von Patienten mit Osteosarkomen der Extremitäten ergab sich kein höheres Risiko für inadäquate Resektionsränder, wenn extremitätenerhaltend vorgegangen wurde (Resektion inadäquat nach Enneking, Extremitätenerhalt: 20,0%; kein Extremitätenerhalt: 21,7%;  $p = 1,000$ ). Jedoch zeigte sich unter den Patienten, bei denen keine adäquate Resektion erzielt wurde ein signifikant größerer Tumordurchmesser (mediane Tumorgöße, inadäquat nach Enneking: 13,0cm; adäquat nach Enneking: 9,0cm;  $p = 0,020$ ).

Von den 94 Patienten, bei denen eine definitive operative Versorgung durchgeführt wurde, erhielten 69 Patienten (74,2%) sowohl eine neoadjuvante als auch eine adjuvante Therapie, 3 Patienten (3,2%) nur eine neoadjuvante Therapie, 9 Patienten (9,7%) nur eine adjuvante Therapie und bei 12 Patienten (12,9%) wurde keine systemische Therapie durchgeführt. Bei einem Patienten ließen sich zu diesem Aspekt keine Informationen erheben. Von den Patienten, bei denen keine Resektion des Tumors durchgeführt wurde, erhielten 6 Patienten (85,7%) eine Chemotherapie und ein Patient (14,3%) keine Chemotherapie.

Der pathologisch bestimmte Regressionsgrad kann naturgemäß nur bei den Patienten beschrieben werden, die eine Tumorresektion erhielten, der eine neoadjuvante Chemotherapie vorangegangen war. In unserem Kollektiv traf dies auf 72 Patienten zu. Zur Bestimmung des Regressionsgrades wurden ein oder mehrere repräsentative Querschnitte aus dem resezierten Präparat mikroskopisch auf vitales und nekrotisches Tumorgewebe untersucht. Nach Salzer-Kuntschik klassifiziert waren unter unseren Patienten 25 Responder (39,1%) (3 x Regressionsgrad I, 8 x Regressionsgrad II, 13 x Regressionsgrad III und ein nicht näher spezifizierter Responder) und 39 Non-Responder (60,9%) (19 x Regressionsgrad IV, 17 x Regressionsgrad V, 2 x Regressionsgrad VI und ein nicht näher spezifizierter Non-Responder). Bei 8 Patienten waren die Informationen zur Beurteilung des Regressionsgrades nicht verfügbar.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Chirurgische Frühkomplikationen

Als chirurgische Frühkomplikationen wurden postoperative Komplikationen, die im Bereich des Primarius innerhalb des ersten Jahres nach definitiver Tumoroperation aufgetreten waren, erfasst und angelehnt an das Schema von Henderson et al. in drei Kategorien eingeteilt [128]. Erfasst wurden die in Tabelle 3-1 aufgeführten Störungen, insofern sie behandlungsbedürftig waren.

<b>Weichteilige Komplikation</b>	Aseptische Wundheilungsstörungen mit Dehiszenzen oder Nekrosen, bakteriell kontaminierte Wundheilungsstörungen beziehungsweise oberflächliche Infektionen, Versagen der weichteiligen Deckung, arterielle Thrombosen
<b>Strukturelle Komplikation</b>	Brüche von Fremdmaterial oder Graft, periprothetische Frakturen, Prothesenlockerungen, Prothesenluxationen, Verschleiß von Prothesenkomponenten, Pseudarthrosen
<b>Infektion</b>	Tiefe Wundinfektionen

**Tabelle 3-1: Chirurgische Frühkomplikationen**

Nicht erfasst wurden minimale Wundkomplikationen wie Spannungsblasen, verlängerte Wundsekretion, sonstige kleinere Wundheilungsstörungen, die keiner chirurgischen Therapie bedurften oder auch kleinere Nachblutungen und Hämatome. Hier ebenfalls nicht erfasst wurden Revisionen zur Optimierung des Bewegungsumfanges einer Extremität und Lokalrezidive.

Die Diagnose eines Wundinfektes wurde anhand der im Literaturteil gegebenen Definition - unter Ausschluss des Zeitkriteriums - zu nosokomialen Wundinfektionen diagnostiziert. Infektionen, die sich im Rahmen eines Lokalrezidives - beispielsweise exulzerierend wachsend - entwickelten, wurden allerdings nicht zu den postoperativen Wundinfektionen gezählt. Eine tiefe Infektion wurde als solche erfasst, wenn sich die Infektion, anhand intraoperativer Begutachtung, Abstrichen oder Probeentnahmen ersichtlich, bis in subfasziale Strukturen erstreckte.

Informationen zum Auftreten von postoperativen Frühkomplikationen lagen bei 87 der 94 operativ behandelten Patienten vor. Die folgenden Angaben beziehen sich ausschließlich auf diese 87 Patienten.

Insgesamt traten bei 24 Patienten (27,6%) Komplikationen innerhalb des ersten postoperativen Jahres auf.

Unter den weichteiligen Komplikationen ergaben sich 5 aseptische Wundheilungsstörungen mit Nekrosen oder Wunddehiszenzen, 3 oberflächliche Wundinfektionen beziehungsweise bakteriell kontaminierte Wundheilungsstörungen, eine Insuffizienz des Weichteilmantels nach Amputation mit Tibia ante perforationem und eine arterielle Thrombose nach intraoperativer Gefäßläsion.

Unter den strukturellen Komplikationen ereigneten sich 2 Brüche von Osteosynthesematerialien, 2 Pseudarthrosen im Bereich eines Knochengrafts, eine rezidivierende Prothesenluxation und eine Prothesenlockerung.

Zwei der Patienten erlitten dabei innerhalb eines Jahres sowohl eine weichteilige als auch eine strukturelle Komplikation.

Außerdem ergaben sich 10 tiefe Wundinfektionen.

Von den 26 Patienten, die ohne knöcherne Rekonstruktion versorgt wurden, kam es bei 4 Patienten (15,4%) zu Frühkomplikationen (3 weichteilige Komplikationen (11,5%), eine Infektion (3,8%)), von den 43 Patienten mit Prothese kam es bei 16 Patienten (39,5%) zu einer Komplikation (5 weichteilige Komplikationen (11,6%), 2 strukturelle Komplikationen (4,7%), 9 Infektionen (20,9%)), von den 15 Patienten mit Graft kam es bei 4 Patienten (26,7%) zu einer Komplikation (2 weichteilige Komplikationen (13,3%), 4 strukturelle Komplikationen (26,7%)) und von den 3 Patienten, die mit anderem Fremdmaterial versorgt wurden, kam es bei keinem Patienten zu einer Komplikation.

Für die folgende Analyse des Einflusses von den verschiedenen Rekonstruktionsverfahren auf die Frühkomplikationsraten gingen nur die Fälle ein, bei denen sich die Nachbeobachtung zumindest über die kompletten ersten 12 postoperativen Monate erstreckte. Im Rahmen dessen wurden 12 Patienten aus der nachfolgenden Analyse ausgeschlossen, 10 waren vor Erlangen des 13. postoperativen Monats verstorben, 2 waren aus anderen Gründe nicht bis in den 13. postoperativen Monat nachbeobachtet worden. Von den übrigen 75 Patienten erlitten 24 (32%) Frühkomplikationen.

Im Vergleich zu den anderen operativen Versorgungsmethoden ergab sich für Patienten, die mit einer Endoprothese versorgt wurden, ein Trend für erhöhte Komplika-

tionsraten im ersten postoperativen Jahr (Frühkomplikationen, Prothesen: 41,0%; andere Verfahren: 22,2%;  $p = 0,091$ ). Tiefe Wundinfektionen als Frühkomplikation entwickelten sich bei mit Prothesen versorgten Patienten signifikant häufiger (frühe tiefe Wundinfektionen, Prothesen: 23,1%; andere Verfahren: 2,8%;  $p = 0,01$ ). Dafür ergab sich bei Versorgung mit Grafts statistisch signifikant häufiger ein strukturelles Versagen als bei der Versorgung mit Prothesen (frühe strukturelle Komplikationen, Graft: 26,7%; Prothesen: 5,0%;  $p = 0,041$ ) und im Vergleich zu den anderen Rekonstruktionsmethoden im Allgemeinen (frühe strukturelle Komplikationen, Graft: 26,7%; andere Verfahren: 3,1%;  $p = 0,011$ ).

### **3.2 Wundinfektionen als Komplikation**

Auf Wundinfektionen soll im Folgenden nun genauer eingegangen werden.

Über die gesamte Zeitspanne des Follow-ups betrachtet erlitten 14 der 89 Patienten (15,7%), die operativ versorgt wurden und zu denen hierzu suffiziente Daten vorhanden waren, in unserer Studie eine tiefe postoperative Wundinfektion.

Bei 7 Patienten trat der Infekt dabei in den ersten 30 Tagen nach Operation auf. Bei 6 Patienten erst danach (3 davon nach mehr als einem Jahr). Der Median lag bei 25 Tagen (3 – 715 Tage). Bei einem Patienten fand sich keine Information zum Diagnosedatum der Infektion. In der Überlebenszeitanalyse waren 2 Jahre nach Tumorresektion 83,8% der Patienten frei von tiefen Wundinfektionen (siehe Tabelle 3-2). Allen Infektionen, die nach mehr als 30 Tagen auftraten, war eine Tumorprothesenimplantation vorausgegangen. Tiefe Wundinfektionen nach Prothesenimplantation traten bei 13 der 45 Patienten (28,9%) auf. Bei 11 dieser Patienten (24,4%) handelte es sich dabei um periprothetische Infektionen.

Informationen zu den Erregern lagen bei 13 der 14 betroffenen Patienten vor. Die am häufigsten identifizierten Erreger waren dabei koagulase-negative Staphylokokken (*Staphylococcus epidermidis*) gefolgt von koagulase-positiven Staphylokokken (*Staphylococcus aureus*) und Streptokokken (am häufigsten hierunter *Streptococcus agalactiae*).

Der Sitz des Primarius war bei 6 Patienten die proximale Tibia, bei weiteren 6 Patienten das distale Femur, bei einem Patienten mit großem Primarius das mittlere bis einschließlich distale Femur und bei einem Patienten das Os ilium. Patienten mit Tumoren der proximalen Tibia zeigten die größte Infektionsrate (tiefe Infektionen, prox.

Tibia: 40,0%; dist. Femur: 15,4%; Femur über mehrere Knochenabschnitte: 20%; Beckenknochen: 14,3%) mit einem signifikant erhöhten Risiko, eine tiefe postoperative Wundinfektion zu erleiden (siehe Tabelle 3-2). Auch Prothesenimplantationen zeigten eine signifikante Abhängigkeit in Bezug auf die Infektionsraten (siehe Tabelle 3-2). Beide Faktoren behielten auch ihre Signifikanz in der multivariaten Analyse (siehe Tabelle 3-3). Eine lange Operation (definiert für Operationen mit einer Schnitt- Naht-Zeit von 2 Stunden oder länger) oder die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie war jedoch nicht signifikant mit der Infektrate verbunden (siehe Ta- belle 3-2). Patienten mit Osteosarkomen der Extremitäten, die extremitätenerhaltend versorgt wurden, zeigten einen Trend für erhöhte Infektionsraten (siehe Tabelle 3-2).

	Patienten	2-JÜR ± SE (%)	p	HR	95% CI HR
<b>Insgesamt</b>	88	83,8 ± 4,2			
<b>Extremitätenerhalt</b>					
<b>Ja</b>	56	77,3 ± 5,8	0,092	4,852	1,461 – 16,119
<b>Nein</b>	24	95,8 ± 4,1			
<b>Prothesenimpl.</b>					
<b>Ja</b>	44	70,4 ± 7,3	0,001	12,864	4,334 – 38,180
<b>Nein</b>	44	97,7 ± 2,3			
<b>Proximale Tibia</b>					
<b>Ja</b>	15	56,2 ± 13,5	<0,001	5,374	1,109 – 26,048
<b>Nein</b>	73	89,4 ± 3,8			
<b>Lange OP</b>					
<b>Ja</b>	32	79,0 ± 7,8	0,386	1,677	0,506 – 5,558
<b>Nein</b>	47	88,5 ± 4,9			
<b>Neoadj. Chemo</b>					
<b>Ja</b>	67	80,6 ± 5,1	0,127	4,278	1,244 – 14,709
<b>Nein</b>	21	94,1 ± 5,7			

**Tabelle 3-2: Univariate Überlebenszeitanalyse zum Auftreten tiefer Wundinfektionen**

	p	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
<b>Prothesenimplantation</b>	0,027	10,246	1,324 – 79,305
<b>Proximale Tibia</b>	0,019	3,774	1,256 – 11,345

**Tabelle 3-3: Multivariate Überlebenszeitanalyse zum Auftreten tiefer Wundinfektionen; Fallzahl: 88**

Bei 5 Patienten lag bereits vor der definitiven operativen Versorgung eine Infektion im Bereich des Primarius vor. Hierbei bestand die Infektion postoperativ bei einem Patienten als oberflächliche Wundinfektion und bei einem Patienten als tiefe Wundinfektion fort. Bei den restlichen 3 Patienten konnte der Fokus durch die definitive Operation erfolgreich saniert werden.

Bei 13 der Patienten mit tiefen Wundinfektionen war die Therapie der Infektion ausführlich dokumentiert. Unter allen 13 Patienten wurde die Wundinfektion neben einer antibiotischen Therapie auch chirurgisch angegangen. Typischerweise wurde hierbei ein Wunddebridement mit Spülung und bei Bedarf eine Verbesserung der weichteiligen Deckung durchgeführt. Bei Patienten mit periprothetischer Infektion wurden die Endoprothesen in der Regel zweizeitig durch eine neue ersetzt. Den Patienten wurde nach Prothesenexplantation ein Spacer implantiert und gegebenenfalls ein Fixateur externe angelegt. War die Infektion auskuriert, konnte der Spacer wieder durch eine Endoprothese ersetzt werden. Bei einigen waren aufgrund von Reinfekten mehrfache Revisionen nötig. Insgesamt wurden innerhalb von 6 Monaten nach der ersten Revision bei 4 Patienten ein operativer Eingriff, bei 5 Patienten 2, bei 2 Patienten 3, bei einem Patienten 4 und bei einem Patienten 5 operative Eingriffe durchgeführt. Bei 2 Patienten war im Verlauf der Infektion eine Amputation, bei weiteren 2 Patienten eine Umkehrplastik nötig, um die Infektion zu beherrschen.

### **3.3 Tumorrezidive**

Analog zu den Diagnosekriterien von primären Metastasen wurde ein Tumorrezidiv in Form eines Lokalrezidives oder Metastasen dann angenommen, wenn sich in der Bildgebung dafür typische Befunde darstellten und sich diese im Verlauf nicht als Läsionen anderer Genese erwiesen. Ein Rezidiv der Tumorerkrankung wurde allerdings nur als solches aufgefasst, wenn es nach einer kompletten chirurgischen Remission zu einer erneuten Manifestation der Tumorerkrankung kam. Eine Tumorprogression vor dem Erlangen einer kompletten chirurgischen Remission wurde dagegen analog zur Arbeit von Gelderblom et al. [106] nicht als Rezidiv gewertet. Die im Folgenden aufgeführten Angaben beziehen sich allesamt auf die Erstmanifestationen der Tumorrezidive.

Die Routine-Nachsorgeuntersuchungen bestanden bei unseren Patienten aus konventionellen Röntgen- und gegebenenfalls MRT-Untersuchungen des ehemaligen Tumorgebiets sowie konventionellen Röntgen- und gegebenenfalls CT-Aufnahmen des Thorax. Angesichts des langen Untersuchungszeitraums variierten die Schemata. Die meisten Patienten erhielten ihre Nachsorge entsprechend des jeweiligen COSS-Protokolls, wobei die empfohlenen Untersuchungen in dieser Form nicht von allen unseren Patienten wahrgenommen wurden.

Von den 76 Patienten, bei denen eine komplette Remission zu einem Zeitpunkt erzielt wurde und zu denen Informationen zum Status der Tumorerkrankung in den Nachsorgeuntersuchungen vorhanden waren, kam es bei 30 Patienten (39,5%) zu einem Rezidiv der Erkrankung. Bei 22 Patienten (73,3%) hat sich das Rezidiv in Form von Fernmetastasen, bei 7 (23,3%) in Form eines Lokalrezidives erstmanifestiert. In einem Fall wurde ein aus Metastasen und Lokalrezidiv kombiniertes Rezidiv zur gleichen Zeit diagnostiziert (innerhalb einer Woche) (3,3%). Die Metastasen waren in 18 Fällen (78,3%) nur in der Lunge, in 2 Fällen (8,7%) nur in den Knochen und in einem Fall nur in einer anderen Lokalisation (4,3%). Bei 2 Patienten (8,7%) traten die Metastasen in verschiedenen Lokalisationen gleichzeitig auf, wobei die Lunge bei diesen Patienten immer mitbetroffen war (1x Lunge + Knochen + andere; 1x Lunge + andere). Bei 4 Patienten (57,1%), bei denen es in Form eines Lokalrezidives zum Rezidiv kam, wurden im Verlauf auch Metastasen gesichtet. Bei 4 Patienten (18,1%), bei denen es in Form einer Metastasierung zum Tumorrezidiv kam, entwickelte sich im Verlauf auch ein Lokalrezidiv.

Die mediane Zeit bis zur Manifestation eines Tumorrezidivs lag vom Zeitpunkt der diagnostischen Biopsie gesehen bei 16,6 Monaten (1,3 - 87,7 Monate), vom Erlangen der kompletten chirurgischen Remission gesehen bei 12,4 (0,7 - 84,7) Monaten. In 27 Fällen (90,0%) manifestierte sich das Rezidiv in den ersten 3 Jahren nach Resektion der Tumorherde.

Das Tumorrezidiv wurde bei 20 Patienten chirurgisch angegangen. Davon wurde in 4 Fällen alleine zum Zweck einer Symptomkontrolle operiert (2 x Reduktion Tumormasse, 1 x Bluthusten, 1 x inkompletter Querschnitt). Eine erneute komplette chirurgische Remission wurde dagegen in 13 Fällen erreicht. 10 der operativ versorgten Patienten erhielten zusätzlich eine Chemotherapie. Bei 5 Patienten wurde eine chemotherapeutische Behandlung ohne Operation durchgeführt. 5 Patienten erhiel-

ten weder eine chemotherapeutische, noch eine operative Therapie. Eine Radiotherapie des Rezidivs wurde bei 3 Patienten zusätzlich zu den oben aufgeführten Therapieverfahren angewendet, bei 2 Patienten war dies die einzige durchgeführte Therapiemodalität.

Das mediane Überleben nach der Manifestation eines Tumorrezidivs (PRS) lag bei 22,6 Monaten, das 2-Jahres-PRS bei 47,7% (SE = 9,4%; 30 Patienten). Ein signifikanter Unterschied im PRS zwischen den Patienten mit Lokalrezidiven gegenüber Patienten mit Fernmetastasen als Erstmanifestation eines Rezidivs zeigte sich hierbei nicht (2-Jahres-PRS, Lokalrezidiv: 57,1% (SE = 18,7%; 7 Patienten); systemisches Rezidiv: 46,6% (SE = 11,1%; 22 Patienten);  $p = 0,839$ ; HR = 1,111; 95% CI = 0,390 – 3,170).

### **3.3.1 Lokalrezidive und lokale Tumorkontrolle**

Lokalrezidive sollen an dieser Stelle nochmals gesondert betrachtet werden. Lokalrezidive wurden in Rahmen der folgenden Analyse als solche gewertet, wenn ihrer Manifestation eine makroskopisch komplette Entfernung des Primärtumors vorausgegangen war. Ob auch im Bereich eventueller Metastasen eine komplette chirurgische Remission erzielt werden konnte, war bei der isolierten Betrachtung der Lokalrezidive nicht von Interesse.

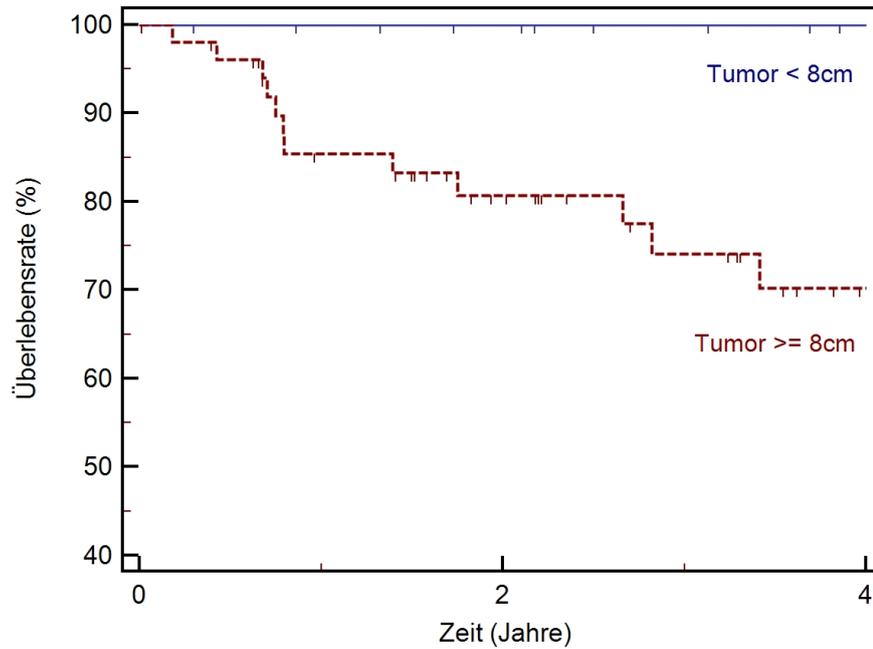
Von den 85 Patienten, denen der Primarius vollständig reseziert wurde und zu denen Informationen zur lokalen Tumorkontrolle in den Nachsorgeuntersuchungen vorhanden waren, kam es bei 13 Patienten (15,3 %) zu einem Lokalrezidiv. In der Überlebenszeitanalyse waren 2 Jahre nach Tumorresektion 88,5% der Patienten frei von Lokalrezidiven (siehe Tabelle 3-4).

In der univariaten Analyse zeigte sich, dass ein Tumordurchmesser von mehr als 8 cm mit einem erhöhten Risiko für Lokalrezidive verbunden war (siehe Tabelle 3-4; Diagramm 3-1). Mit der Qualität der Resektionsränder, dem Vorliegen von pathologischen Frakturen, als auch der Tumorregression war das Auftreten von Lokalrezidiven statistisch jedoch nicht signifikant assoziiert (siehe Tabelle 3-4; Diagramm 3-2). Auch zwischen ablativen und extremitätenerhaltenden Verfahren zeigte sich unter den Patienten mit Osteosarkomen der Extremitäten im Auftreten von Lokalrezidiven kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 3-4; Diagramm 3-3).

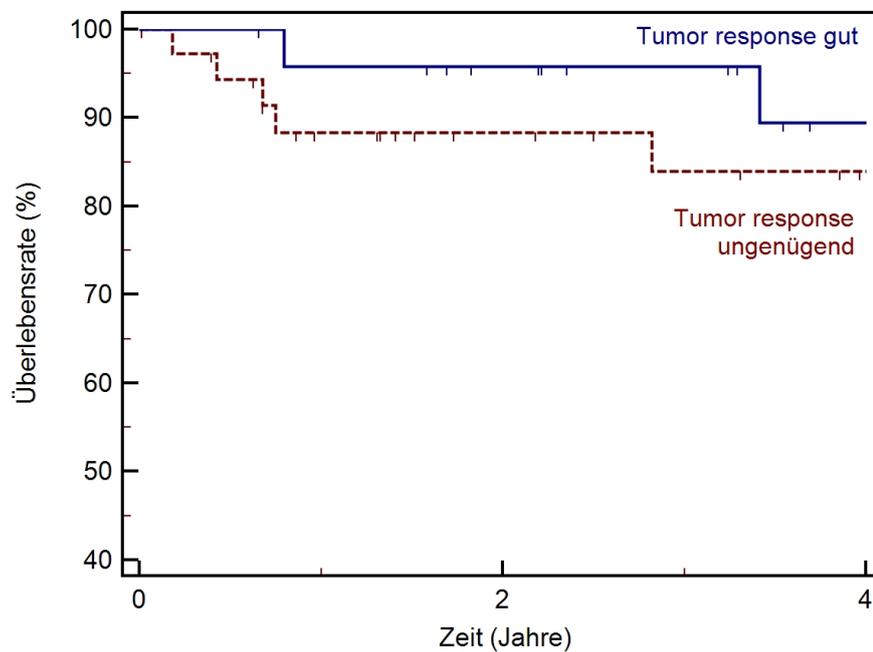
Unter den Patienten mit low-grade Osteosarkomen gab es kein Lokalrezidiv. Bei einer Fallzahl von 8 Patienten wurde allerdings kein Signifikanzniveau erreicht (siehe Tabelle 3-4).

	Patienten	2-JÜR ± SE (%)	p	HR	95% CI HR
<b>Insgesamt</b>	85	88,5 ± 3,6			
<b>Tumorgroße</b>					
>8cm	52	80,7 ± 5,8	0,006	9,899	3,321 – 29,507
≤8cm	31	100			
<b>Tumor Response</b>					
Gut	25	95,8 ± 4,1	0,278	0,424	0,105 – 1,710
Ungenügend	37	88,4 ± 5,5			
<b>Margin adäquat nach Enneking</b>					
Ja	64	93,4 ± 3,2	0,204	0,472	0,112 – 1,990
Nein	19	76,9 ± 10,2			
<b>Margin adäquat nach UICC</b>					
Ja	72	91,0 ± 3,5	0,277	0,497	0,099 – 2,506
Nein	12	72,9 ± 13,5			
<b>Pathol. Fraktur</b>					
Ja	21	85,2 ± 7,9	0,123	2,334	0,616 – 8,8423
Nein	65	89,7 ± 4,0			
<b>Malignitätsgrad</b>					
High-grade	76	87,2 ± 4,0	0,247	N/A	N/A
Low-grade	8	100			
<b>Extremitätenerhalt</b>					
Ja	54	88,1 ± 4,6	0,969	1,0266	0,280 – 3,760
Nein	24	85,4 ± 7,9			

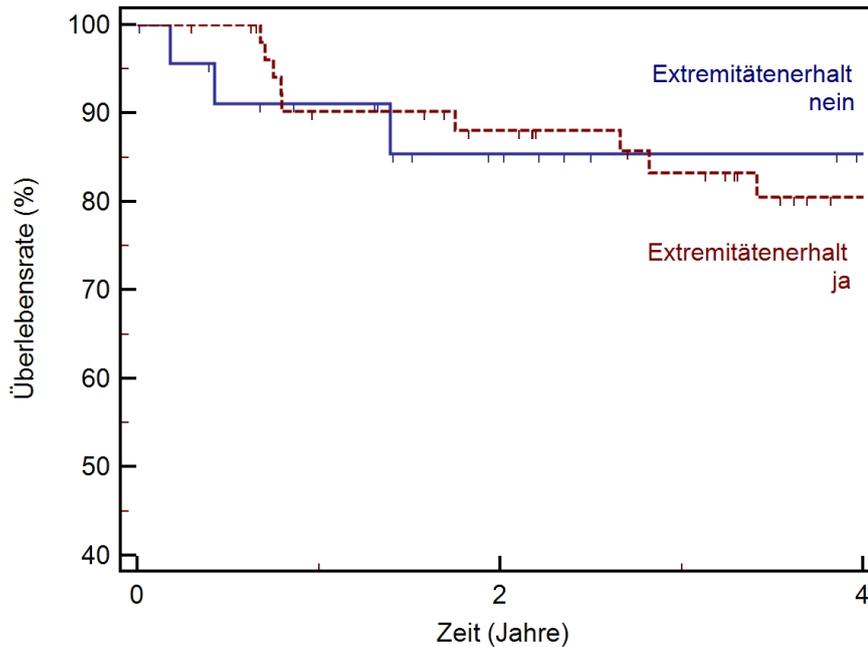
**Tabelle 3-4: Univariate Überlebenszeitanalyse zum Auftreten von Lokalrezidiven**



**Diagramm 3-1: Überlebenszeitanalyse zum Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit von der Tumorgröße**



**Diagramm 3-2: Überlebenszeitanalyse zum Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit von der Tumorresponse**



**Diagramm 3-3: Überlebenszeitanalyse zum Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom Extremitätenerhalt**

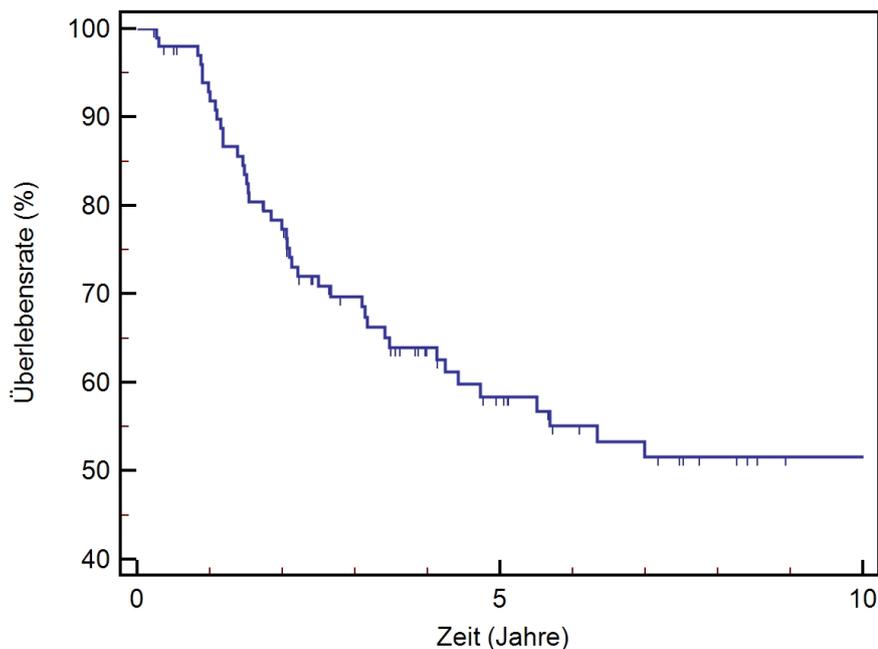
Von den 13 Lokalrezidiven wurden 5 operativ behandelt. Zu einem Extremitätenverlust kam es dabei jedoch in keinem Fall.

### 3.4 Überleben

Zum letzten Zeitpunkt des Follow-ups wurde bei jedem Patienten versucht einen Status zu erheben. Dabei wurde „lebend ohne evidenten Tumorerkrankung“, „lebend mit evidenter Tumorerkrankung“, „verstorben an Tumor“ und „verstorben an anderer Ursache“ voneinander unterschieden. War der Patient verstorben, wurde das Todesdatum als Zeitpunkt des letzten Follow-ups angegeben. Nicht bei allen Patienten, die zuletzt am Leben waren, bestand das Follow-up aus einer bildgebungsgestützten Nachsorgeuntersuchung der Tumorerkrankung. Bei diesen Patienten wurde dennoch eine Tumorfreiheit angenommen, wenn sich in den vorigen Nachsorgeuntersuchungen (nach definitiver Operation) kein Anhalt für eine manifeste Tumorerkrankung ergeben hatte. Allgemein wurde im Todesfall, sofern dazu keine gegensätzlichen Angaben vorhanden waren, ein Tod an der Tumorerkrankung angenommen. Bei älteren Patienten über 70 Jahren ohne genaue Angaben zur Todesursache und ohne Anhalt für eine Tumorerkrankung in den vorigen Nachsorgeuntersuchungen, wurde im Sterbefall ein Tod unklarer Genese angegeben.

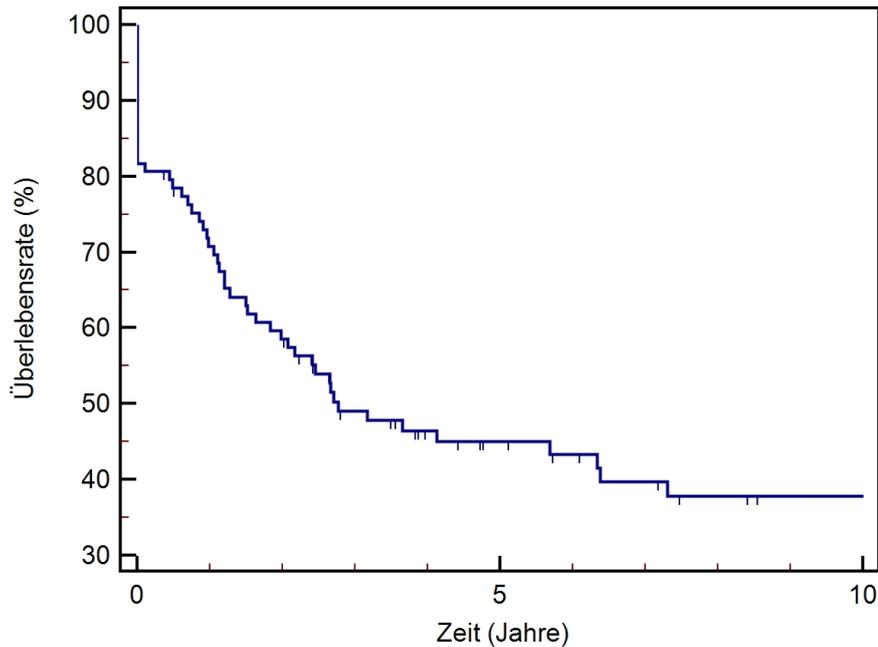
Hiernach waren in unserem Kollektiv zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups 58 Patienten (57,4%) am Leben, 45 (84,9%) davon ohne und 8 Patienten (15,1%) mit evidenter Tumorerkrankung. Zu 5 der lebenden Patienten war der Tumorstatus unklar. 43 Patienten (42,6%) waren zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups verstorben, davon 40 Patienten (93,0%) an der Tumorerkrankung und 2 Patienten (4,7%) an anderen Ursachen (1 x Sepsis, 1 x maligne Herzrhythmusstörungen). Bei einem Patienten war die Todesursache nicht ersichtlich.

Für die Analyse des Gesamtüberlebens lagen bei allen 101 Patienten, für die Analyse des EFS bei 93 Patienten ausreichende Daten vor. Patienten, zu denen keine Informationen zum Erlangen einer kompletten chirurgischen Remission oder zu Nachsorgeuntersuchungen bezüglich der Tumorerkrankungen vorhanden waren, wurden aus der EFS-Analyse ausgeschlossen.



**Diagramm 3-4: Gesamtüberleben**

Nach Kaplan-Meier berechnet lag die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei 58,4% (siehe Tabelle 3-5; Diagramm 3-4) und das 5-Jahres-EFS bei 45,0% (siehe Tabelle 3-6; Diagramm 3-5). Wurden nur Patienten unter 40 Jahren mit lokalisierten high-grade Osteosarkomen der Extremitäten in die Überlebensanalyse eingeschlossen, so lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei 74,8% (SE = 6,9%; 41 Patienten) und das 5-Jahres-EFS bei 63,3% (SE = 8,1%; 36 Patienten).



**Diagramm 3-5: Ereignisfreies Überleben**

Die mediane Nachsorgezeit nach Diagnose lag - auf das gesamte Kollektiv betrachtet - bei 7,5 Jahren (83 Tage bis 40,7 Jahre).

Zusätzlich wurden unter den 94 Patienten, die mittels einer definitiven Operation versorgt worden waren, das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben vom Zeitpunkt der Operation aus untersucht. Bei 6 Patienten war das Datum der Tumorsektion jedoch nicht erhebbar, sodass diese Patienten aus der Analyse ausgeschlossen werden mussten. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate lag hier bei 59,8% (SE = 5,6%; 88 Patienten), das 5-Jahres-EFS bei 48,7% (SE = 5,6%; 86 Patienten). Für Patienten unter 40 Jahren mit lokalisierten high-grade Osteosarkomen der Extremitäten lag die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei 75,6% (SE = 7,1%; 38 Patienten) und das 5-Jahres-EFS bei 63,4% (SE = 8,1%; 36 Patienten). Die mediane Nachsorgezeit nach Operation betrug 7,3 Jahre (5 Tage bis 40,5 Jahre).

### 3.5 Analyse der prognostischen Faktoren

In diesem Abschnitt wird der Einfluss verschiedener Variablen auf die Überlebensraten (Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben) mittels univariater und multivariater Verfahren untersucht. Dabei werden die Faktoren, die sich beim Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose präsentierten, gesondert von den verlaufsabhängigen Faktoren, die zum Zeitpunkt der Diagnose noch nicht festgelegt waren, betrachtet.

### 3.5.1 Univariate Analyse der zum Diagnosezeitpunkt festgelegten prognostischen Faktoren

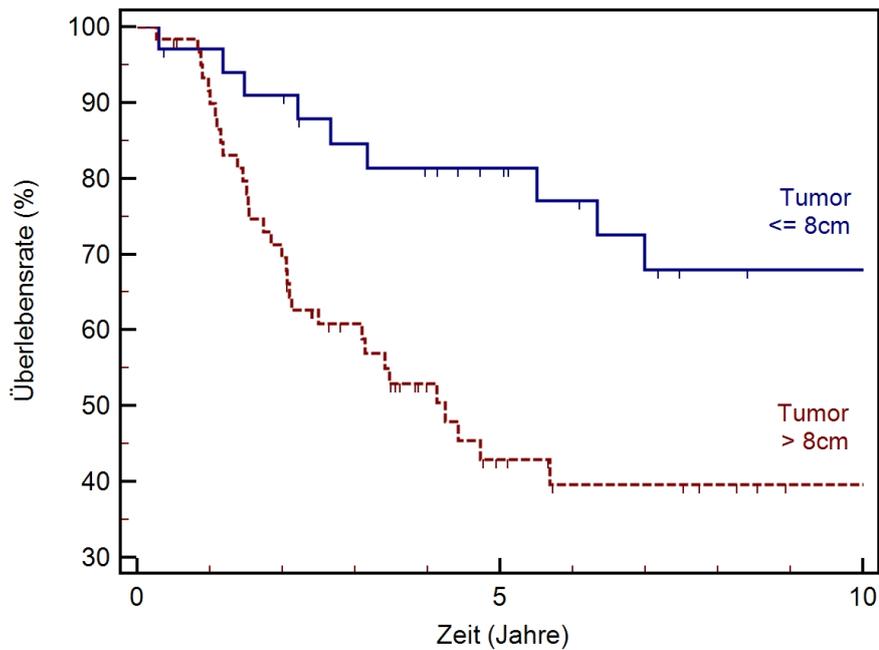
Der Einfluss der zum Diagnosezeitpunkt festgelegten Faktoren auf die Überlebensraten wurde ab dem Zeitpunkt der Diagnose untersucht.

	Patienten	5-JÜR ± SE (%)	p	HR	95% CI HR
<b>Insgesamt</b>	101	58,4 ± 5,3			
<b>Patientenalter</b>					
≥40a	33	34,9 ± 9,0	0,002	2,540	1,280 – 5,043
<40a	68	70,0 ± 5,8			
<b>Geschlecht</b>					
Männl.	69	54,5 ± 6,5	0,225	1,522	0,811 – 2,856
Weibl.	32	66,6 ± 8,7			
<b>Tumorsitz</b>					
Rumpf	11	63,6 ± 14,5	0,329	1,530	0,554 – 4,222
Extremitäten	90	57,8 ± 5,6			
<b>Tumorgröße</b>					
>8cm	61	42,9 ± 7,1	0,006	2,556	1,391 – 4,698
≤8cm	34	81,3 ± 6,9			
<b>Malignitätsgrad</b>					
High-grade	89	55,6 ± 5,6	0,212	2,401	0,903 – 6,382
Low-grade	10	88,9 ± 19,5			
<b>Primärer Ersttumor</b>					
Nein	13	44,9 ± 14,1	0,190	1,659	0,664 – 4,146
Ja	88	60,6 ± 5,6			
<b>Prim. Metastasen</b>					
Ja	22	15,0 ± 11,9	<0,001	3,671	1,498 – 8,997
Nein	77	67,5 ± 5,6			
<b>Pathol. Fraktur</b>					
Ja	24	43,5 ± 10,6	0,016	2,1122	1,004 – 4,444
Nein	75	62,6 ± 6,1			

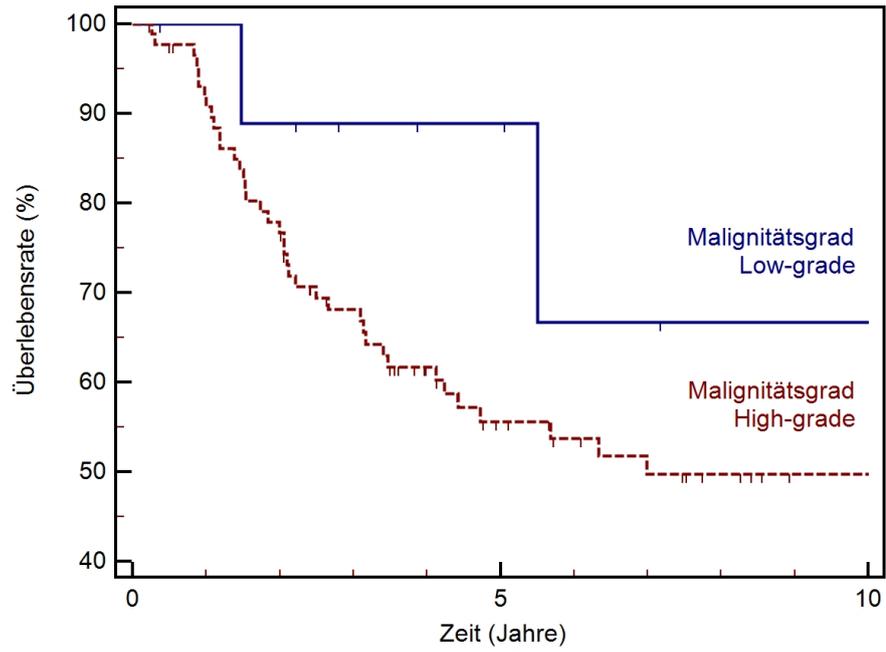
**Tabelle 3-5: Univariate Analyse zum Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der zum Diagnosezeitpunkt festgelegten prognostischen Faktoren**

Unter den Faktoren, mit denen sich die Patienten zur Zeit der Diagnose präsentierten, waren ein Alter von 40 Jahren oder älter bei Diagnose, eine Tumorgröße von mehr als 8cm, primäre Metastasen und pathologische Frakturen mit einem schlechterem Gesamt- (siehe Tabelle 3-5; Diagramm 3-6; Diagramm 3-8; Diagramm 3-9)

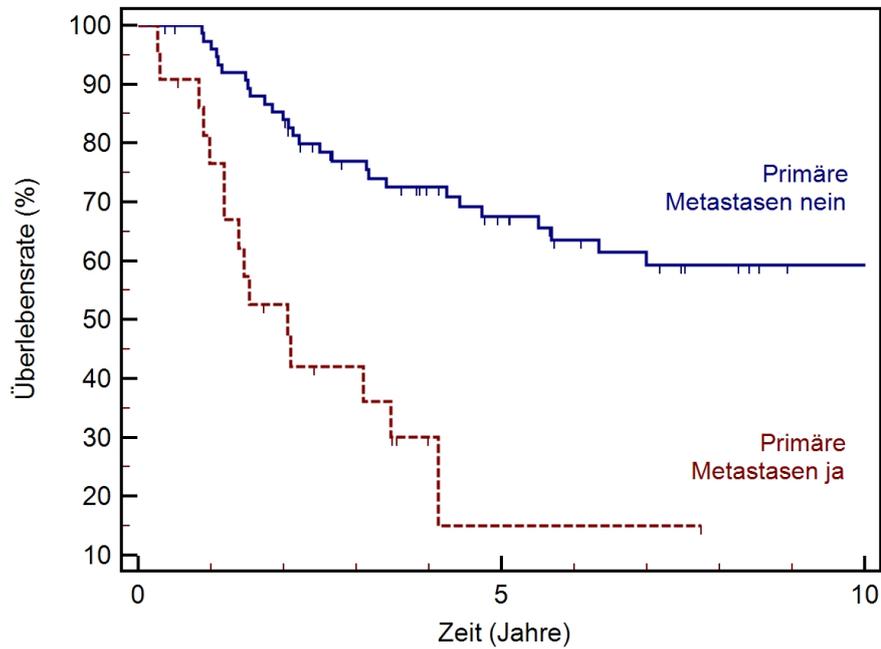
und ereignisfreien Überleben assoziiert (siehe Tabelle 3-6; Diagramm 3-10; Diagramm 3-11). Das Geschlecht, der Tumorsitz, der Malignitätsgrad und die Genese (primärer Ersttumor gegenüber sekundäres Osteosarkom und/oder Zweittumor) beeinflussten in unserem Kollektiv weder das Gesamtüberleben (siehe Tabelle 3-5) noch das ereignisfreie Überleben (siehe Tabelle 3-6) signifikant.



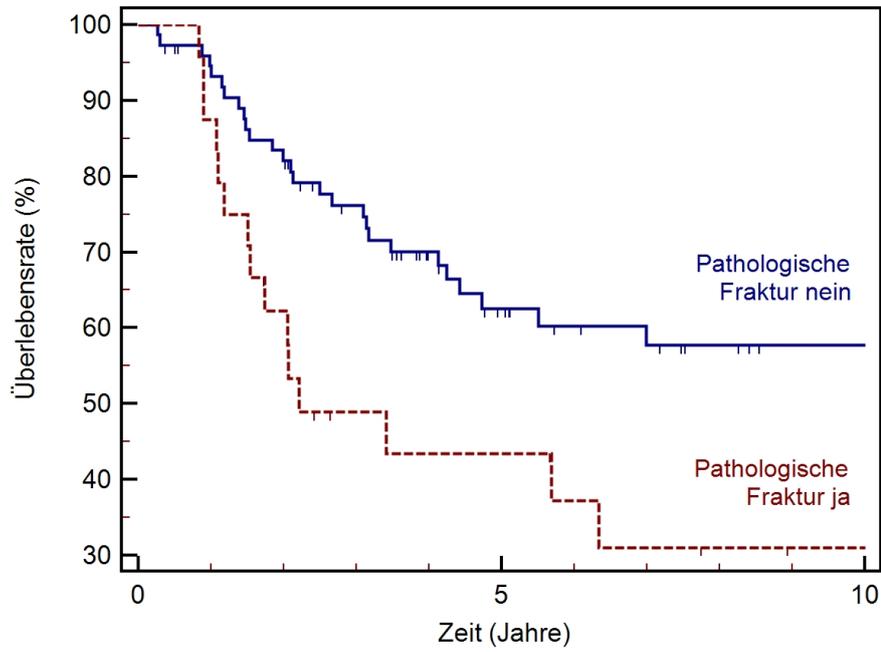
**Diagramm 3-6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorgöße**



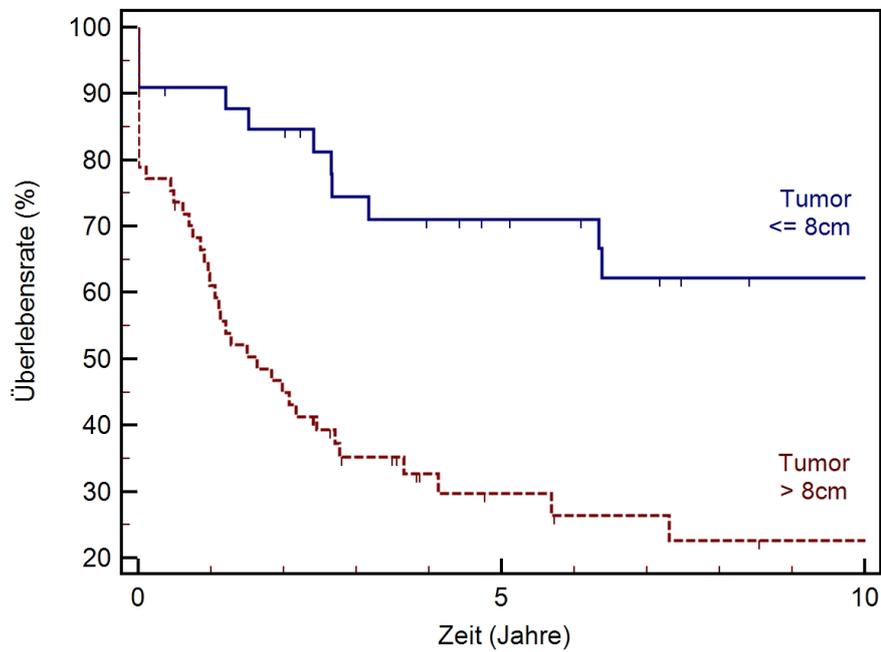
**Diagramm 3-7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad**



**Diagramm 3-8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von primären Metastasen**



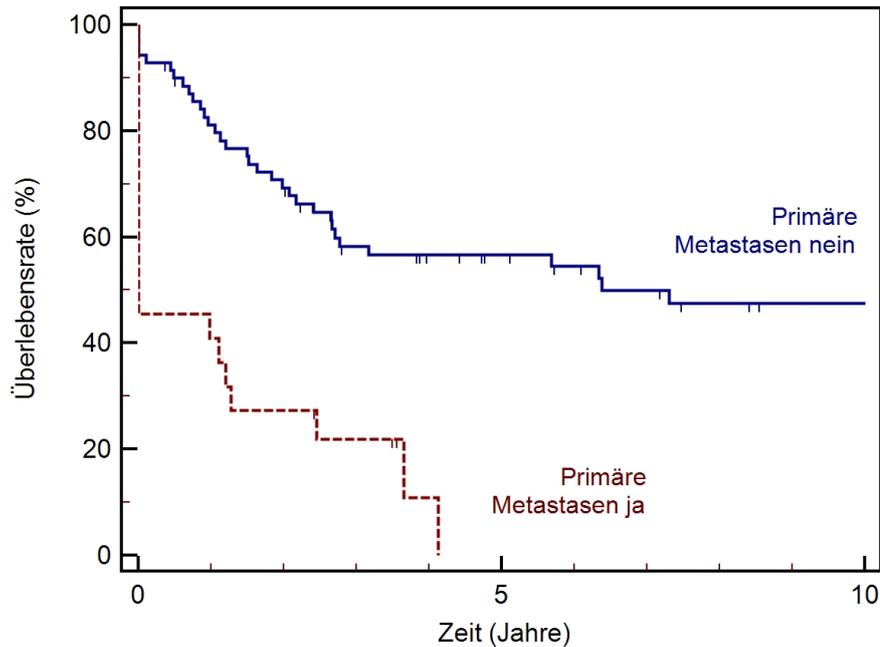
**Diagramm 3-9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von pathologischen Frakturen**



**Diagramm 3-10: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der Tumorgöße**

	Patienten	5-Jahres-EFS ± SE (%)	p	HR	95% CI HR
<b>Insgesamt</b>	93	45,0 ± 5,4			
<b>Patientenalter</b>					
≥40a	33	26,3 ± 8,1	0,002	2,200	1,203 – 4,026
<40a	60	54,7 ± 6,7			
<b>Geschlecht</b>					
Männl.	63	42,4 ± 6,6	0,580	1,174	0,664 – 2,075
Weibl.	30	49,8 ± 9,2			
<b>Tumorsitz</b>					
Rumpf	10	48,0 ± 16,4	0,721	1,162	0,472 – 2,861
Extremitäten	83	44,6 ± 5,7			
<b>Tumorgroße</b>					
>8cm	57	29,7 ± 6,6	<0,001	3,201	1,847 – 5,549
≤8cm	33	71,1 ± 8,2			
<b>Malignitätsgrad</b>					
High-grade	82	43,4 ± 5,6	0,290	1,829	0,741 – 4,513
Low-grade	9	61,0 ± 18,1			
<b>Primärer Erstumor</b>					
Nein	13	30,8 ± 12,8	0,155	1,612	0,716 – 3,627
Ja	80	47,3 ± 5,9			
<b>Prim. Metastasen</b>					
Ja	22	0,0 ± 0	<0,001	3,360	1,557 – 7,249
Nein	70	56,6 ± 6,1			
<b>Pathol. Fraktur</b>					
Ja	23	28,0 ± 9,9	0,0171	1,926	0,995 – 3,727
Nein	70	50,6 ± 6,2			

**Tabelle 3-6: Univariate Analyse zum ereignisfreien Überleben unter Berücksichtigung der zum Diagnosezeitpunkt festgelegten prognostischen Faktoren**



**Diagramm 3-11: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von primären Metastasen**

### 3.5.2 Multivariate Analyse der zum Diagnosezeitpunkt festgelegten prognostischen Faktoren

In dieser multivariaten Analyse untersuchten wir alle zum Diagnosezeitpunkt festgelegten Faktoren mit prognostisch signifikantem Effekt in der univariaten Analyse auf ihren Einfluss auf das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben.

Hierbei behielten Alter bei Diagnose, primäre Metastasen und pathologische Frakturen ihre Signifikanz als unabhängige prognostische Faktoren bezüglich des Gesamtüberlebens (siehe Tabelle 3-7). In Bezug auf das ereignisfreie Überleben gingen dagegen primäre Metastasen, Patientenalter und Tumorgröße als prognostisch signifikante Faktoren hervor. Das Vorliegen pathologischer Frakturen erlangte zwar keine Signifikanz als unabhängige prognostische Faktoren auf das ereignisfreie Überleben, zeigte jedoch einen deutlichen Trend (siehe Tabelle 3-8).

	p	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
<b>Primäre Metastasen</b>	<0,001	3,538	1,737 – 7,208
<b>Alter ≥ 40a</b>	0,001	2,885	1,515 – 5,494
<b>Pathologische Fraktur</b>	0,020	2,215	1,138 – 4,312
<b>Tumor &gt; 8cm</b>	0,192	1,683	0,773 – 3,664

**Tabelle 3-7: Multivariate Analyse zum Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der zum Diagnosezeitpunkt festgelegten prognostischen Faktoren; Fallzahl: 93**

	p	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
<b>Primäre Metastasen</b>	0,002	2,881	1,492 – 5,562
<b>Tumor &gt; 8cm</b>	0,012	2,612	1,238 – 5,100
<b>Alter ≥ 40a</b>	0,003	2,504	1,382 – 4,537
<b>Pathologische Fraktur</b>	0,054	1,821	0,994 – 3,339

**Tabelle 3-8: Multivariate Analyse zum ereignisfreien Überleben unter Berücksichtigung der zum Diagnosezeitpunkt festgelegten prognostischen Faktoren; Fallzahl: 89**

### 3.5.3 Univariate Analyse der behandlungsabhängigen prognostischen Faktoren

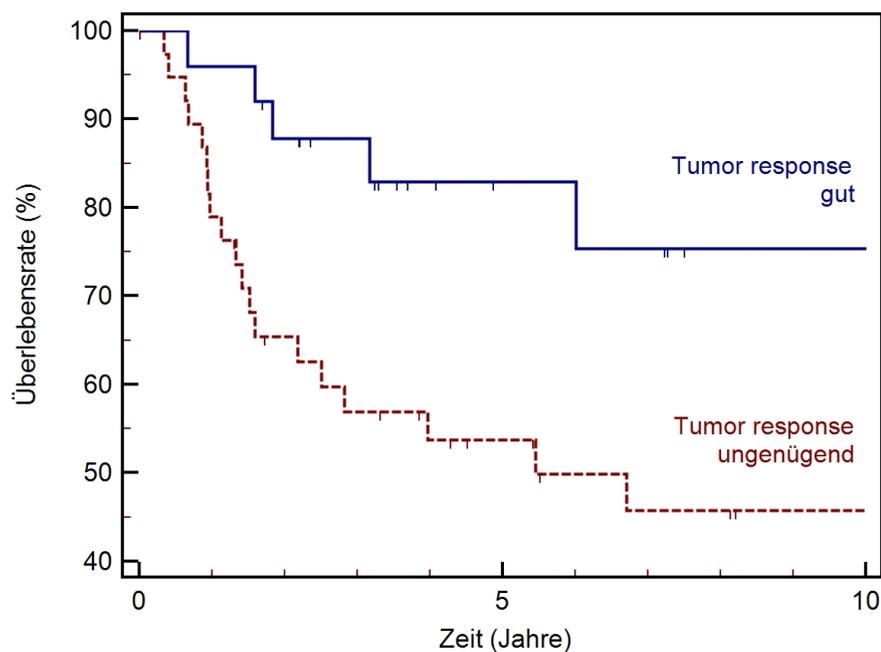
Die Überlebenszeitanalyse der behandlungsabhängigen Variablen beginnt mit dem Zeitpunkt der Durchführung der definitiven Tumorversorgung, sodass die untersuchten Variablen zum Startpunkt der hier untersuchten Überlebenszeiten festgelegt waren. Bei der Betrachtung des ereignisfreien Überlebens wird das Erlangen einer kompletten chirurgischen Remission als prognostischer Faktor aus der Analyse ausgeschlossen, da über das Erlangen einer kompletten Remission das ereignisfreie Überleben selbst definiert wird.

Von den mit der Behandlung verbundenen Faktoren ergab sich in unserer Analyse für eine nach den Klassifikationskriterien von Salzer-Kuntschik gute Tumorregression und dem Erlangen einer kompletten chirurgischen Remission ein statistisch signifikanter positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben (siehe Tabelle 3-9; Diagramm 3-12). Die Qualität der Resektionsränder hatte jedoch keinen prognostisch signifikanten Effekt (siehe Tabelle 3-9). Eine dementsprechende Bedeutung zeigten die Fakto-

ren auch bezüglich des ereignisfreien Überlebens (siehe Tabelle 3-10; Diagramm 3-13).

	Patienten	5-JÜR ± SE (%)	p	HR	95% CI HR
<b>Insgesamt</b>	88	59,8 ± 5,6			
<b>Tumor Response</b>					
<b>Gut</b>	25	82,9 ± 7,8	0,014	0,314	0,142 – 0,691
<b>Ungenügend</b>	39	53,7 ± 8,6			
<b>CSR</b>					
<b>Ja</b>	78	66,8 ± 5,8	<0,001	0,109	0,018 – 0,647
<b>Nein</b>	10	0,0 ± 0,0			
<b>Margin adäquat nach Enneking</b>					
<b>Ja</b>	66	61,0 ± 6,3	0,404	0,729	0,320 – 1,660
<b>Nein</b>	20	59,2 ± 12,2			
<b>Margin adäquat nach UICC</b>					
<b>Ja</b>	74	59,5 ± 6,2	0,331	0,668	0,260 – 1,716
<b>Nein</b>	13	56,6 ± 14,8			

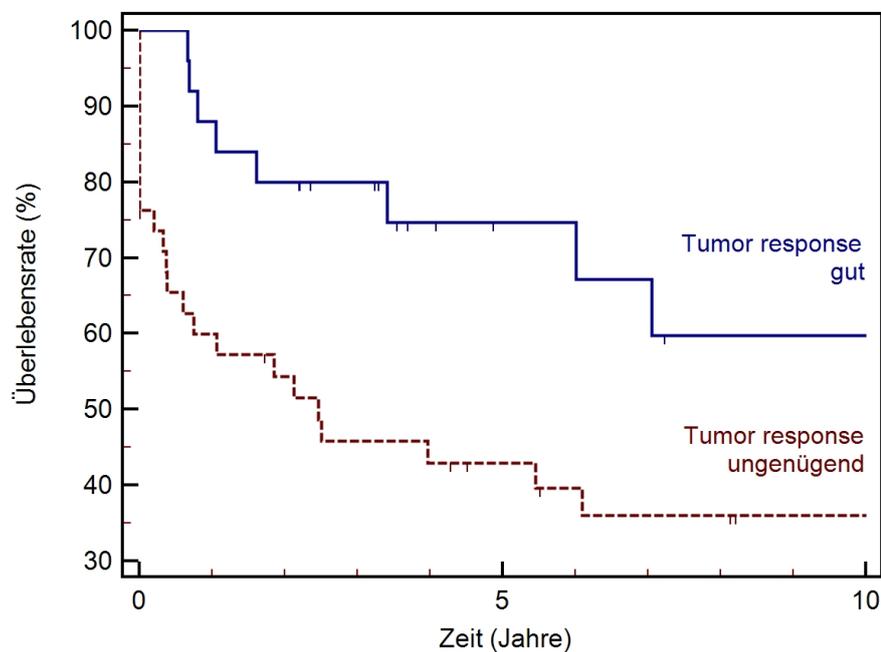
**Tabelle 3-9: Univariate Analyse zum Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der behandlungsabhängigen prognostischen Faktoren**



**Diagramm 3-12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorresponse**

	Patienten	5-Jares-EFS ± SE (%)	p	HR	95% CI HR
<b>Insgesamt</b>	86	48,7 ± 5,6			
<b>Tumor Response</b>					
<b>Gut</b>	25	74,7 ± 9,1	0,020	0,406	0,201 – 0,823
<b>Ungenügend</b>	38	42,9 ± 8,2			
<b>Margin adäquat nach Enneking</b>					
<b>Ja</b>	64	51,3 ± 6,4	0,174	0,642	0,304 – 1,353
<b>Nein</b>	20	39,8 ± 12,0			
<b>Margin adäquat nach UICC</b>					
<b>Ja</b>	72	50,1 ± 6,2	0,152	0,596	0,250 – 1,421
<b>Nein</b>	13	36,9 ± 13,8			

**Tabelle 3-10: Univariate Analyse zum ereignisfreies Überleben unter Berücksichtigung der behandlungsabhängigen prognostischen Faktoren**



**Diagramm 3-13: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der Tumorresponse**

### 3.5.4 Multivariate Analyse der behandlungsabhängigen prognostischen Faktoren

Um die therapieabhängigen Variablen nicht nur unter sich isoliert zu betrachten, sondern eine Abhängigkeit zu den prognostisch relevanten Faktoren, die bereits zum Diagnosezeitpunkt festzustellen sind, zu erzielen, wurden diese hier in die multivariate Analyse miteingeschlossen. Dabei wurde auch an dieser Stelle als Startpunkt der Analyse der Zeitpunkt der Operation festgelegt.

Von den therapieabhängigen Variablen zeigten hierbei das Erlangen einer kompletten chirurgischen Remission und der Tumorregressionsgrad eine Signifikanz als unabhängige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben (siehe Tabelle 3-11). Auch in Bezug auf das ereignisfreie Überleben ging die Tumor-Response als unabhängiger prognostischer Faktor hervor (siehe Tabelle 3-12).

	p	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
<b>Primäre Metastasen</b>	0,002	5,171	1,830 – 14,616
<b>Pathologische Fraktur</b>	0,174	1,846	0,766 – 4,447
<b>Tumor &gt; 8 cm</b>	0,293	1,717	0,630 – 4,681
<b>Alter ≥ 40a</b>	0,566	1,353	0,484 – 3,783
<b>Tumor Response</b>	0,020	0,237	0,071 – 0,790
<b>CSR</b>	0,005	0,169	0,050 – 0,578

**Tabelle 3-11: Multivariate Analyse zum Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der behandlungsabhängigen und zum Diagnosezeitpunkt festgelegten prognostischen Faktoren; Fallzahl: 63**

	p	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
<b>Primäre Metastasen</b>	0,002	4,091	1,660 – 10,081
<b>Tumor &gt; 8cm</b>	0,045	2,683	1,028 – 7,002
<b>Pathologische Fraktur</b>	0,045	2,201	1,020 – 4,751
<b>Alter ≥ 40a</b>	0,708	1,194	0,475 – 3,005
<b>Tumor Response</b>	0,004	0,255	0,101 – 0,644

**Tabelle 3-12: Multivariate Analyse zum ereignisfreien Überleben unter Berücksichtigung der behandlungsabhängigen und zum Diagnosezeitpunkt festgelegten prognostischen Faktoren; Fallzahl 62**

### 3.5.5 Analyse von postoperativen Infektionen als prognostischer Faktor

Die Untersuchungen zum Auftreten von tiefen Wundinfektionen als verlaufsabhängiger prognostischer Faktor, wurde - um Verfälschungen der Analyse zu begegnen - wie oben beschrieben nach dem Landmark-Prinzip durchgeführt. Dabei wurde der prognostische Einfluss von Frühinfektionen, die innerhalb der ersten 12 postoperativen Monate auftraten, untersucht.

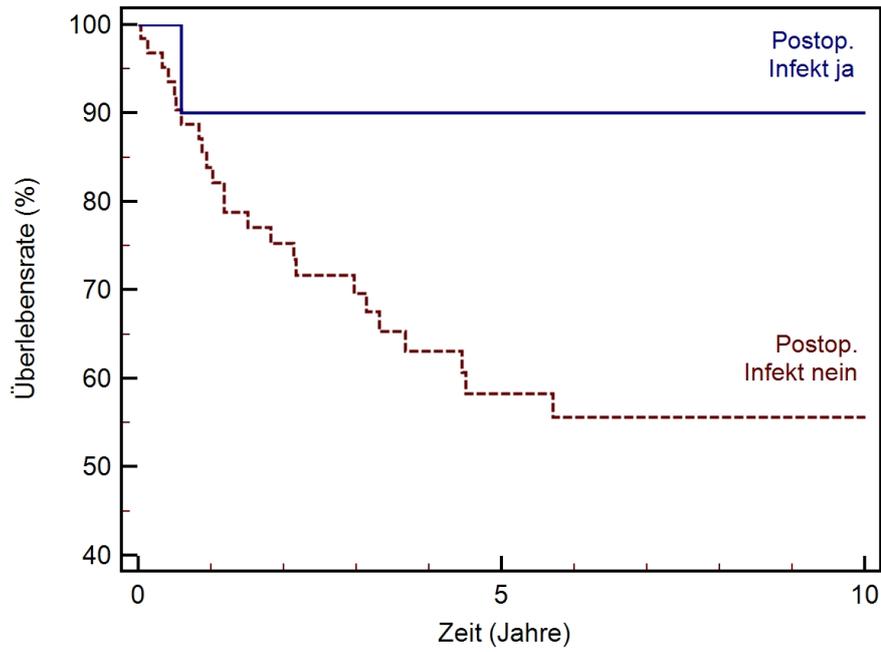
Sowohl das Gesamtüberleben, als auch das ereignisfreie Überleben zeigten sich durch das Auftreten von tiefen postoperativen Frühinfektionen nicht signifikant beeinflusst (siehe Tabelle 3-13; Diagramm 3-14; Tabelle 3-14; Diagramm 3-15). Auch die Lokalrezidivrate zeigte keine signifikante Abhängigkeit zu tiefen postoperativen Frühinfektionen (siehe Tabelle 3-15; Diagramm 3-16), wengleich es bei keinem der Patienten mit tiefen Wundinfektionen innerhalb der ersten 12 Monate nach Operation zu einem Lokalrezidiv kam.

	Patienten	5-JÜR ± SE (%)	p	HR	95% CI HR
<b>Postop. Infektion</b>					
Ja	10	90,0 ± 9,5	0,341	0,503	0,167 – 1,514
Nein	63	58,3 ± 6,9			

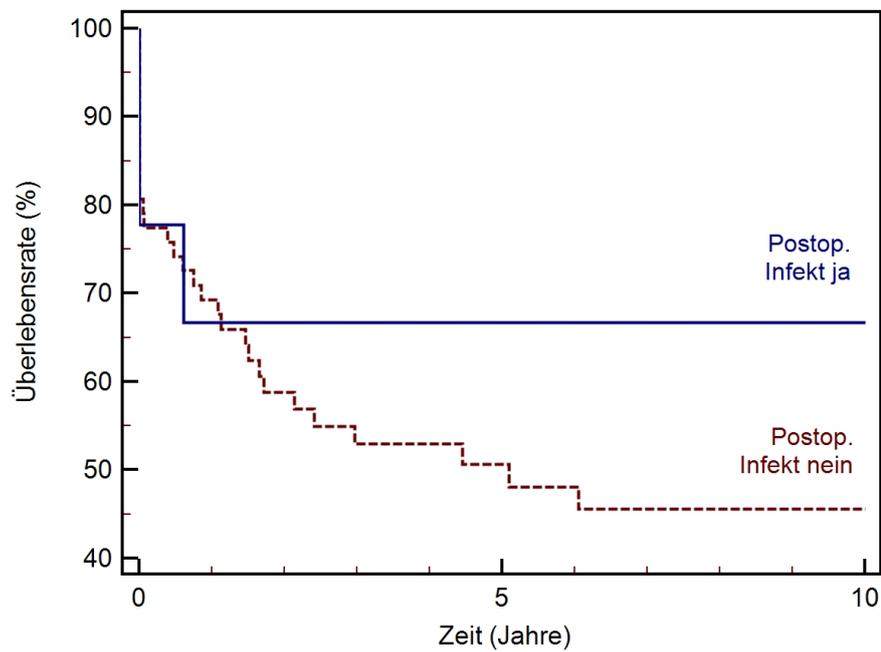
**Tabelle 3-13: Univariate Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von Frühinfektionen**

	Patienten	5-Jahres-EFS ± SE (%)	p	HR	95% CI HR
<b>Postop. Infektion</b>					
Ja	9	66,7 ± 15,7	0,475	0,662	0,242– 1,814
Nein	62	50,6 ± 6,9			

**Tabelle 3-14: Univariate Analyse des ereignisfreien Überlebens in Abhängigkeit von Frühinfektionen**



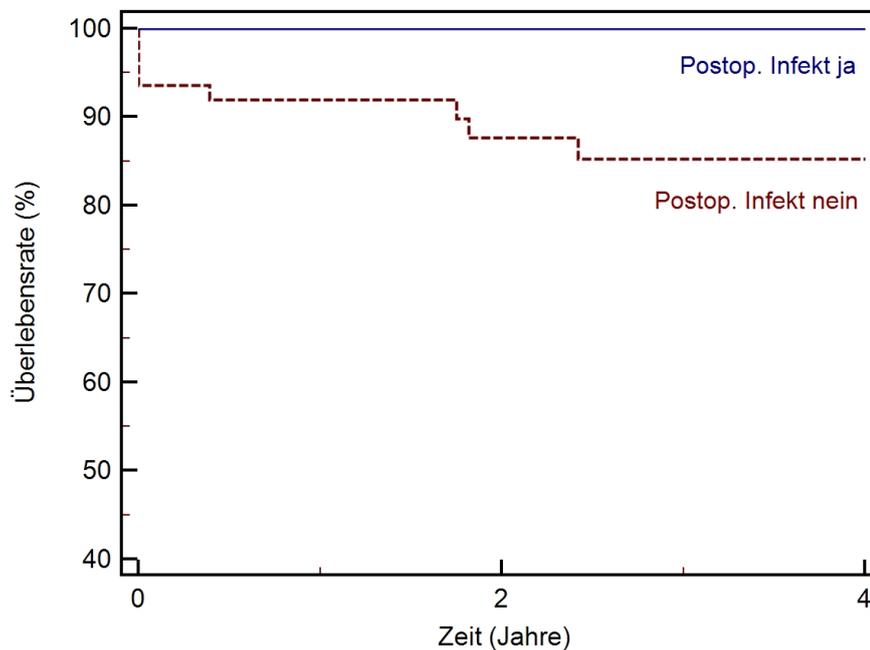
**Diagramm 3-14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Frühinfektionen**



**Diagramm 3-15: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von Frühinfektionen**

	Patienten	2-JÜR ± SE (%)	p	HR	95% CI HR
<b>Postop. Infektion</b>					
Ja	9	100	0,250	0,000	N/A
Nein	62	87,6 ± 4,9			

**Tabelle 3-15: Univariate Überlebenszeitanalyse zum Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit von Frühinfektionen**



**Diagramm 3-16: Überlebenszeitanalyse zum Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit von Frühinfektionen**

## 4 Diskussion

### 4.1 Patientenkollektiv und Erkrankung

Die epidemiologischen Daten zeigten sich in unserem Patientenkollektiv mit den gängigen Publikationen vergleichbar. Es bestand der typische Inzidenzgipfel in der Adoleszenz. Der zweite ebenfalls typische Häufigkeitsgipfel im Senium ließ sich bei uns allerdings nicht nachweisen. Mit etwa 2/3 männlichen Patienten zeigte sich wie auch in der Literatur [4] ein recht deutliches Überwiegen der männlichen Bevölkerung.

Die Betrachtung der Osteosarkom-Diagnosen über die Zeit lässt den Zuwachs der im Klinikum Großhadern behandelten Patienten mit Osteosarkomen in der letzten Dekade erkennen.

Mit dem Femur als häufigster betroffener Knochen und dem Kniebereich als am häufigsten betroffene Region, einem Verhältnis von hoch-malignen zu niedrig-malignen Tumoren von 9:1 und den konventionellen Osteosarkomen vom osteoblastischen Subtyp als häufigste Variante, ergaben unsere Untersuchungen zu Tumorklassifikation, Malignitätsgrad und Tumortyp das aus der Literatur bekannte typische Verteilungsmuster [4, 12, 24]. Wie auch in den gängigen Publikationen beschrieben, fand sich nur ein geringer Anteil der Primären im Stammbereich lokalisiert. Mit 10,9% war deren Anteil im Vergleich zur Literatur in unserem Kollektiv jedoch recht hoch [4]. Die von Bielack et al. [4] beschriebene Korrelation zwischen Alter und Tumorsitz ließ sich bei uns nicht nachweisen, auch wenn das Medianalter unter den Patienten mit Osteosarkomen des Körperstammes mit 35 Jahren 12 Jahre über dem Medianalter der Patienten mit Extremitätenosteosarkomen lag.

Die Tumormgröße war in unserem Kollektiv mit einem Median von 10,0 cm vergleichbar mit den Angaben aus der Literatur [112, 198].

Recht hoch war unter unseren Patienten mit 24,2% die Rate an pathologischen Frakturen. In einer unlängst veröffentlichten systemischen Review und Metaanalyse zu der Thematik von Salunke et al. [199] wurde unter etwa 1700 Patienten mit Osteosarkomen der Extremitäten nur bei 17,7% pathologische Frakturen beschrieben.

Deutlich erhöht war in unserer Studie auch der Anteil der Patienten mit Metastasen bei Diagnose. Diese zeigten sich in unserem Kollektiv bei 22,2% der Patienten. In anderen Studien mit vergleichbaren Selektionskriterien waren diese lediglich bei 12-13% der Patienten beobachtet worden [4, 112]. In Übereinstimmung zu den Angaben aus der Literatur jedoch war die Lunge gefolgt von dem Skelett auch unter unseren Patienten das häufigste von Metastasen betroffene Organ [4, 8].

Auffällig war eine signifikante Korrelation, die sich zwischen Tumormgröße und primären Metastasen zeigte. Dieser Zusammenhang könnte zum einen durch primäre Metastasen und große Tumormgröße als gemeinsamer Ausdruck einer hohen biologischen Aggressivität des Osteosarkoms zu erklären sein. Zum anderen könnte er

auch durch eine Diagnose zu einem Zeitpunkt, da die Tumorerkrankung schon seit Längeren besteht und bereits weiter fortgeschritten ist, zu erklären sein.

Insgesamt war in unserem Kollektiv das Osteosarkom in 13 Fällen (12,9%) nicht als primärer Ersttumor entstanden. In 7 Fällen (6,9%) hatte sich das Osteosarkom als Zweittumor nach vorausgegangener andersartiger bösartiger Neoplasie manifestiert. Bielack et al. gaben in ihrer im Jahr 2002 veröffentlichten Arbeit den Anteil der Osteosarkome als Zweittumor mit einem zu unserer Arbeit deutlich geringerem Prozentsatz von 1,9% an [4]. Mirabello et al. [3] berichteten mit 10% allerdings von einer zu unseren Ergebnissen eher vergleichbaren Rate an Osteosarkomen als Zweittumoren.

In Übereinstimmung mit vorangegangenen Publikationen, traten Osteosarkome unter den älteren Patienten signifikant häufiger als sekundäre Osteosarkome und/oder als Zweittumoren auf [3, 4, 18, 20].

## **4.2 Therapie**

Eine komplette chirurgische Remission wurde in 82,7% der Fälle erzielt. Mit etwa 72% unter allen operierten Patienten und 69% unter den operierten Patienten mit Osteosarkomen der Extremitäten konnte in unserem Kollektiv der deutlichen Mehrzahl der Patienten ein primärer Extremitätenerhalt ermöglicht werden. Ähnliche Raten an extremitätenerhaltenden Operationen werden seit der Einführung der modernen multidisziplinären Therapie auch in der internationalen Literatur beschrieben [98, 105, 106, 200].

Aus onkologischer Sicht von entscheidender Bedeutung ist die Qualität des Resektionsrandes, der im Rahmen der definitiven Versorgung erreicht wurde. Das in Publikationen angegebene Verhältnis von inadäquaten zu adäquaten Resektionsrändern variiert je nach Selektionskriterien stark. Auch die unterschiedlichen Auslegungen der Klassifikationskriterien und möglicherweise der Patientendurchsatz der Zentren könnten an dieser Variation beteiligt sein. So werden inadäquate Resektionsränder bei zwischen 9% und 40% der Operationen angegeben [101, 198, 200, 201]. In unserem Kollektiv, das auch Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen einschließt, liegt die Rate an Operationen mit adäquaten Resektionsrändern mit 76,7% im Rahmen dieser Angaben.

Aus einzelnen Publikationen geht hervor, dass extremitätenerhaltende Operationen möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für inadäquate Resektionsränder einhergehen [98, 200]. In unserem Kollektiv zeigte sich bezüglich der Qualität der Resektionsränder jedoch kein Unterschied zwischen extremitätenerhaltenden und ablativen Operationen.

Die deutliche Mehrzahl unserer Patienten erhielt vor der definitiven Operation eine neoadjuvante Chemotherapie nach zu dem Behandlungszeitpunkt gängigen Therapieprotokollen. Die bei der pathologischen Beurteilung des Resektats dazu bestimmte Regressionsrate ergab bei 39% der Patienten eine gute und bei 61% der Patienten eine unzureichende Tumorregression. Damit lag die Ansprechrate im Bereich der zu erwartenden Werte, auch wenn in der Literatur teilweise entschieden höhere Raten an guten Respondern angegeben werden [4, 101, 112].

### **4.3 Tumorrezidive**

In diesem Abschnitt werden Rezidive, unabhängig davon, in welcher Manifestationsform sie auftraten, als Einheit behandelt, um allgemeinere Aussagen bezüglich Therapie und Überleben bei Tumorrezidiven ableiten zu können und die Aussagekraft der Analyse zu erhöhen.

Eine Limitierung unserer Studie zu den Tumorrezidiven liegt in der Tatsache, dass nicht alle Patienten an den Follow-up Untersuchungen nach einem festen Schema teilgenommen haben und dass die Schemata im Laufe der Zeit, über die sich die Beobachtungen dieser Studie erstreckten, einem Wandel unterlagen.

Die Zeiten bis zur Manifestation von Tumorrezidiven zeigten sich mit einem Median von 16,6 Monaten nach der diagnostischen Biopsie den Angaben aus der Literatur vergleichbar [95, 162-164]. Auch, dass sich die meisten Tumorrezidive in Form von Lungenmetastasen erstmanifestiert haben, entsprach den Beschreibungen [95, 163, 164].

Die deutliche Mehrzahl der Rezidive (90%) manifestierte sich innerhalb der ersten 3 Jahre nach Resektion der Tumorherde. Daraus lässt sich ableiten, dass in der postoperativen Frühphase engmaschige Kontrolluntersuchungen auf das Vorliegen eines Tumorrezidives besonders wichtig sind. Das späte Auftreten von Rezidiven in unserer Studie und auch in der Literatur zeigt, dass allerdings auch Follow-up Untersuchungen zu späteren Zeitpunkten wichtig sind. Dies wurde auch von Kempf-Bielack

et al. [95] und Welck et al. [165] betont. Allerdings würde sich in der Spätphase eine derartig engmaschige Kontrolle wie in der frühen postoperativen Phase bei der geringeren Frequenz von neuen Rezidivmanifestationen nicht rechtfertigen.

Von Gelderblom et al. [106] und Duffaud et al. [163] wurden nach Erstmanifestation eines Rezidives Überlebenszeiten mit einem Median von 14 respektive 17 Monaten beschrieben. Von Kempf-Bielack et al. [95] wurde hierzu eine 2-JÜR von 38% beschrieben.

Die Prognose nach Rezidivmanifestation war in unserem Kollektiv im Vergleich zu den oben genannten Arbeiten bezüglich des Gesamtüberlebens mit einem Median von 22,6 Monaten und einer 2-JÜR von 47,7% etwas günstiger. Jedoch ist die Prognose von Osteosarkompatienten mit Rezidiven insgesamt auch in der Zeit der modernen multimodalen Therapie immer noch als kläglich anzusehen. Für einen Teil der Patienten kann die Prognose durch entsprechende Therapie jedoch erheblich beeinflusst werden.

In zahlreichen Studien wurde eine vollständige chirurgische Entfernung aller Tumorherde als prognostisch wichtigster Bestandteil der Therapie von Rezidiven herausgearbeitet [95, 162-164].

Es muss jedoch vermerkt werden, dass eine komplette Resektion aller Tumorherde im Allgemeinen nur versucht beziehungsweise erlangt werden kann, wenn dies der Allgemeinzustand des Patienten erlaubt und das Rezidiv nicht extensiv disseminiert ist.

Bezüglich der Effektivität einer Zweitlinien Chemotherapie ist die Studienlage weniger eindeutig. Hawkins et al. [164] zeigten eine ungünstigere Prognose für die Patienten, die eine aus chirurgischer und systemischer Therapie kombinierte Behandlung erhielten gegenüber Patienten, die rein chirurgisch behandelt wurden. In einer Studie von Kempf-Bielack et al. [95] mit einer großen Fallzahl an unselektierten Patienten, die ein Rezidiv erlitten, brachte die Chemotherapie unter Betrachtung aller Patienten keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens mit sich. Allerdings war die Anwendung von Chemotherapeutika unter den Patienten, bei denen keine zweite chirurgische Remission erzielt wurde, mit signifikant besseren Überlebensraten assoziiert.

Im Allgemeinen wird die Rolle der Chemotherapie in der Rezidivbehandlung jedoch möglicherweise unterschätzt. Eine Chemotherapie kommt tendenziell eher bei Patienten mit extensiverer und sich aggressiver verhaltender Rezidivkrankung zur Anwendung und unterliegt daher einem ungünstigen Selektionsbias [95, 164].

Auch mittels Radiotherapie kann der Studie von Kempf-Bielack et al. [95] zu folge bei Patienten, bei denen keine zweite komplette chirurgische Remission erzielt werden kann, vermutlich eine - wenn auch nur moderate - Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden.

Ein Faktor, der die Aussagekraft zum Nutzen der unterschiedlichen Therapieansätze in der Behandlung von Tumorrezidiven als zeitabhängige Variablen in einigen zu diesem Thema veröffentlichten Studien möglicherweise einschränkt, ist, dass Patienten mit sehr ausgeprägten – insbesondere pulmonalen - Rezidiven möglicherweise bereits versterben, bevor ein Therapieversuch begonnen werden kann. Hierdurch können die Überlebensraten unter den Patienten ohne Therapie herabgesetzt werden.

Von Untersuchungen zum Einfluss der verschiedenen Therapieoptionen auf das Überleben nach Manifestation eines Tumorrezidives in unserem Kollektiv sahen wir angesichts der hierfür teils sehr geringen Fallzahlen ab.

#### **4.3.1 Lokale Tumorkontrolle und Lokalrezidive**

Über die gesamte Zeit des Follow-ups betrachtet kam es in unserer Studie bei 15,3% der Patienten zu einem Lokalrezidiv.

In einigen Arbeiten werden wesentlich niedrigere Lokalrezidivraten von 8% oder weniger berichtet [101, 105, 202]. Jedoch wurde in den hier genannten Studien nur das klassische Patientengut mit lokalisierten high-grade Osteosarkomen der Extremitäten, teilweise unter Ausschluss von sekundären Osteosarkomen oder älteren Patienten, betrachtet. Pakos et al. [112] veröffentlichten 2009 eine Arbeit, in der sie in einem multizentrisch, international zusammengetragenen Kollektiv von 2680 unselektierten Patienten mit Osteosarkomen von einer 16%igen Lokalrezidivrate innerhalb von 5 Jahren berichteten. Mit in Betracht zu ziehen ist hierbei allerdings, dass in dieser Studie das Follow-up nicht bei allen Patienten mit der Erstdiagnose des Osteosarkoms begann und bei 1% der Patienten bereits beim Erstkontakt ein Lokalrezidiv vorhanden war.

Aus der Literatur geht hervor, dass für das Auftreten von Lokalrezidiven die Qualität des Resektionsrandes und das Ansprechen auf die Chemotherapie eine entscheidende Rolle spielen [98, 101, 203]. Dies konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden, allerdings ist das möglicherweise der kleinen Fallzahl von 13 Patienten mit Lokalrezidiven zuzuschreiben. Einheitliche Empfehlungen zum für eine erfolgreiche lokale Tumorkontrolle erforderlichen Abstand des Resektionsrandes zum Tumor existieren derzeit nicht. 2012 berichteten Li et al. [198], dass unter ihren 47 untersuchten Patienten ein knapperer Abstand von weniger als 5mm zum Tumor im Vergleich zu einem größeren Abstand nicht mit einem erhöhten Risiko für Lokalrezidive einherging, solange der Resektionsrand frei von Tumorzellen war. In Anbetracht des kleinen Patientenkollektivs dieser Studie und der Komplexität der Thematik, die sich unter anderem aus den unterschiedlichen Barrierefunktionen der den Tumor umgebenden Strukturen ergibt, wären jedoch weitere größere Studien nötig, um diesen Sachverhalt näher zu beleuchten. Ein Faktor, der sich jedoch in unseren Untersuchungen als prognostisch relevant darstellte, war die Tumormgröße. Patienten mit einer Tumormgröße von mehr als 8cm hatten ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko bezüglich der Manifestation von Lokalrezidiven im Verlauf.

In unserer Studie zeigten extremitätenerhaltende gegenüber ablativen Verfahren kein verändertes Risiko bezüglich der Manifestation von Lokalrezidiven. Dies stimmt mit den Ergebnissen der Arbeit von Sluga et al. [52] überein. In anderen älteren Publikationen wurde zwar von erhöhten Lokalrezidivraten bei extremitätenerhaltenden Tumorsektionen berichtet [107, 202, 203]. Aus einer 2007 von Bacci et al. [101] veröffentlichten Arbeit lässt sich allerdings ableiten, dass hierbei nicht das chirurgische Verfahren an sich, sondern die damit erzielte Qualität des Resektionsrandes entscheidend ist. Liegen keine Faktoren vor, die das Erzielen von adäquaten Resektionsrändern mit extremitätenerhaltender Chirurgie erschweren oder verhindern, kann demnach extremitätenerhaltend vorgegangen werden, ohne dass hierdurch vermehrte Einbußen der lokalen Tumorkontrolle zu erwarten wären.

In wieweit das Auftreten von Lokalrezidiven einen direkt das Langzeitüberleben beeinflussenden Faktor darstellt, ist umstritten [201]. Dass Patienten, bei denen es zu einem Lokalrezidiv kommt, eine schlechte Prognose haben, ist jedoch aus zahlreichen Studien bekannt [105, 201, 204, 205]. Bacci et al. [204], die in einem im Jahre 2006 veröffentlichten Artikel die Rolle von Lokalrezidiven beschrieben, bemerkten

allerdings, dass Lokalrezidive möglicherweise weniger als direkt negativer prognostischer Faktor, sondern eher als Ausdruck einer aggressiven Tumorerkrankung anzusehen sind. 2012 zeigten Kongs et al. [201] in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie, in der für entscheidende Merkmale angepasste Patientengruppen miteinander verglichen wurden, dass das Auftreten von Lokalrezidiven an sich nicht mit einer signifikant schlechteren Prognose verbunden war.

Im Einklang mit dieser Überlegung war in unserer Studie unter den Patienten mit großem Tumordurchmesser - welcher als Ausdruck einer hohen Tumoraggressivität aufgefasst werden kann - ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von Lokalrezidiven zu vermerken. In diesen Zusammenhang spielt jedoch möglicherweise mit hinein, dass auch in unserer Studie die Qualität des Resektionsrandes von der Tumorgöße abhängig war, selbst wenn wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Qualität des Resektionsrandes und der Lokalrezidivrate nachweisen konnten.

Auch wenn das Auftreten von Lokalrezidiven das Überleben möglicherweise nicht direkt beeinflusst, so ist doch bei einigen Patienten, die initial mit einer extremitäten-erhaltenden Resektion versorgt wurden, nach Auftreten eines Lokalrezidives eine Amputation für eine erneute lokale Kontrolle notwendig [167, 204]. Dies alleine ist schon ein für den Patienten entscheidender Faktor, der in der Therapie von Osteosarkomen in Betracht gezogen werden muss. Bei unseren Patienten musste allerdings keine Extremität aufgrund eines Lokalrezidives geopfert werden.

#### **4.4 Überleben und prognostische Faktoren**

In unserer Studie zeigten sich die Überlebensraten mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 58,4% und einem 5-Jahres-EFS von 45,0% im unteren Bereich der in zeitgemäßen Studien beschriebenen Überlebensraten [12, 13, 101, 206]. Auch das von Bielack et al. [4] 2002 beschriebene 5-Jahres-Gesamtüberleben von 65% und das 5-Jahres-EFS von 53% lag über unseren Ergebnissen. So wie wir untersuchte die Arbeitsgruppe um Bielack ein unselektiertes Patientengut. Auffällig war allerdings ein deutlich geringerer Anteil an primären Metastasen und axial lokalisierten Tumoren - beides etablierte prognostisch negative Faktoren [3, 4, 21, 52, 112] - unter ihren Patienten. Generell wird in einer Vielzahl der aktuelleren Studien das untersuchte Patientengut jedoch entschieden eingeschränkt. Unter unseren jungen Patienten unter 40 Jahren mit lokalisierter hoch-maligner Tumorerkrankung der Extremi-

täten, die in einer Vielzahl von Publikationen als die typischen Osteosarkompatienten beschrieben werden, ist das 5-Jahres-Gesamtüberleben mit 74,8% und das 5-Jahres-EFS mit 63,3% im oberen Bereich der zu dieser Patientengruppe berichteten Überlebensraten [12, 101, 206]. Diese typischen Patienten machten in unserem Kollektiv weniger als die Hälfte aller Betroffenen aus. Da wir es uns zum Ziel gemacht hatten, mit dieser Arbeit möglichst allgemeingültige Aussage zu treffen, möchten wir uns im Folgenden gezielt auf die Gesamtheit der Osteosarkompatienten beziehen, die in unserem Zentrum behandelt wurden.

In unserem Kollektiv bestätigten wir den prognostischen Einfluss der klassischen, bereits mittels zahlreicher Publikationen [4, 12, 52, 112, 201, 207] etablierten Faktoren Patientenalter, Tumorgröße und primäre Metastasen. Davon gingen in der multivariaten Analyse in Bezug auf das Gesamtüberleben primäre Metastasen und Alter bei Diagnose, in Bezug auf das ereignisfreie Überleben zusätzlich auch die Tumorgröße als unabhängige prognostische Faktoren hervor. Einschränkend ist bezüglich der multivariaten Analysen in dieser Arbeit jedoch generell zu bemerken, dass die Fallzahl deutlich unter der von Peduzzi et al. [197] empfohlenen Kollektivgröße für derartige Untersuchungen lag.

Für Geschlecht, Tumorsitz und Malignitätsgrad ergab sich kein prognostisch signifikanter Einfluss auf die Überlebensraten. Bei dem deutlichen Unterschied der Überlebensraten bzw. -kurven und nur 10 Patienten mit niedrig-maligner Tumorerkrankung gehen wir allerdings davon aus, dass der Malignitätsgrad in einem umfassenderen Kollektiv mit einer höheren Anzahl an niedrig-malignen Osteosarkomen als prognostischer Faktor ein signifikantes Niveau erreicht hätte.

An verlaufsabhängigen Faktoren gingen in der univariaten Analyse das Erreichen einer kompletten chirurgischen Remission und der Regressionsgrad als prognostisch signifikant hervor. Beide Faktoren sind in der Literatur als therapieabhängige prognostische Variablen beschrieben [4, 206]. Die Qualität des Resektionsrandes war allerdings nicht signifikant mit dem Gesamtüberleben oder dem ereignisfreien Überleben verbunden.

In der multivariaten Analyse behielten die komplette chirurgische Remission und die Tumor-Response ebenfalls ihre Signifikanz als unabhängige prognostische Faktoren.

Weitere Faktoren, die wir auf ihren prognostischen Einfluss hin untersuchten, waren pathologische Frakturen und postoperative Infektionen.

Im Verlauf der Arbeit sollen pathologische Frakturen und postoperative Wundinfektionen bezüglich ihrer prognostischen Bedeutung noch genauer beleuchtet werden.

#### **4.4.1 Pathologische Frakturen als prognostischer Faktor**

In unserer Studie zeigten Patienten mit pathologischen Frakturen ein signifikant reduziertes Gesamt- und ereignisfreies Überleben. In der multivariaten Analyse behielten pathologische Frakturen dabei auch ihre Signifikanz als unabhängiger prognostischer Faktor in Bezug auf das Gesamtüberleben. Pathologische Frakturen sind aus einigen Studien bereits als negativer prognostischer Faktor bekannt [6, 199, 208-210].

Einen Erklärungsversuch für die mit pathologischen Frakturen einhergehende schlechte Prognose liefern folgende Überlegungen. Zum einen wird angenommen, dass durch die Fraktur eine Verschleppung der Tumorzellen ins umgebende Gewebe und über Schädigung der Mikrozirkulation auch eine systemische Dissemination begünstigt werden könnte [211, 212]. Dies würde eine Tumorkontrolle deutlich erschweren. Allerdings ist dieser Sachverhalt noch nicht abschließend geklärt. Scully et al. zeigten eine erhöhte Lokalrezidivrate unter den Patienten mit pathologischen Frakturen [6]. In dem Patientenkollektiv von Salunke et al. [199] war hierfür allerdings nur ein Trend erkennbar, der kein signifikantes Niveau erreichte. Das ereignisfreie Überleben zeigte sich jedoch, so wie in unserer Studie, auch hier deutlich eingeschränkt [199]. Auch für die mit pathologischen Frakturen mitunter verbundenen, intraläsionalen operativen Eingriffe zur Versorgung der Fraktur ist es denkbar, dass sie zu einer Verschleppung der Tumorzellen beitragen, zudem bei einer Fehleinschätzung der Situation beispielsweise mit intramedullären ostesynthetischen Verfahren die Tumorzellen möglicherweise im Knochenmark des befallenen Knochens verteilt werden. 25% unserer Patienten mit pathologischer Fraktur vor einer Biopsie waren inadäquater Weise mit einer Marknagelosteosynthese versorgt worden.

Zum anderen kann eine pathologische Fraktur, verursacht durch einen Tumor mit hohem knochendestruierendem Potential, auch als Zeichen einer aggressiven Tumorerkrankung angesehen werden [213]. Auch hiermit wäre die mit pathologischen Frakturen verbundene ungünstige Prognose erklärbar.

In unserem Kollektiv ergab sich zwar kein signifikanter Zusammenhang zwischen pathologischen Frakturen und Lokalrezidiven, allerdings zeigten Patienten mit lokalisierter Tumorerkrankung bei Diagnose ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von sekundären Metastasierungen, wenn es zu einer Fraktur gekommen war. Pathologische Frakturen gingen in diesem Zusammenhang neben der Tumorgöße als hierbei mitentscheidende Variable auch in der multivariaten Analyse als statistisch signifikanter Faktor hervor. Dies würde die Vermutung unterstützen, dass es im Rahmen von pathologischen Frakturen zur systemischen Disseminierung von Tumorzellen kommt, als auch die Theorie untermauern, dass pathologische Frakturen als Zeichen einer hohen Malignität verstanden werden können. Der Malignitätsgrad selber zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Manifestation von sekundären Metastasen, jedoch war die Fallzahl von niedrig-malignen Tumoren in dieser Analyse sehr gering, was die Aussagekraft dieser Untersuchung einschränkt.

Der Zusammenhang zwischen pathologischen Frakturen und sekundären Metastasen konnte in dieser Studie unseres Wissens erstmalig beobachtet werden.

Eine besonders vorsichtige Evaluation im Rahmen der Frakturversorgung, gerade im Bereich von für Osteosarkomen typischen Lokalisationen, könnten bei diesen Patienten möglicherweise zu einer Prognoseverbesserung führen.

#### **4.5 Chirurgische Komplikationen**

In unserem Kollektiv stellten sich tiefe Wundinfektionen und weichteilige Komplikationen, gefolgt von strukturellen Komplikationen, als häufigste Frühkomplikationen heraus. Unter den verschiedenen rekonstruktiven Verfahren war dabei ein unterschiedliches Verteilungsmuster zu beobachten.

Auffällig war unter anderem, dass unter den Patienten, die mittels Implantation eines Grafts versorgt wurden, in dem ersten postoperativen Jahr gehäuft strukturelle Komplikationen aufgetreten sind. Auch aus der Literatur ist die Anfälligkeit von Knochengrafts für Komplikationen dieser Art bekannt. Nach Einheilung des Grafts ist aber dann mit einem deutlichen Rückgang der strukturellen Komplikation zu rechnen [134, 136].

Unter den mit Endoprothesen versorgten Patienten hingegen waren tiefe Wundinfektionen die mit Abstand häufigste Frühkomplikation.

Neben der proximalen Tibia als Tumorlokalisation stellte sich die Implantation einer Endoprothese als statistisch signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung von tiefen postoperativen Wundinfektionen dar und behielt auch in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss als unabhängiger Faktor. Für Patienten mit Osteosarkomen der Extremitäten, die extremitätenerhaltend versorgt wurden, zeigte sich ein Trend für ein erhöhtes Infektionsrisiko gegenüber den Patienten, die mittels ablativer Verfahren behandelt wurden. Es ist naheliegend, dass hierbei der Anteil an Endoprothesenimplantationen (75% unter den extremitätenerhaltend versorgten Patienten mit Osteosarkomen der Extremitäten) eine bedeutende Einflussgröße war.

Aus einer Vielzahl von Studien ist bekannt, dass Wundinfektionen generell und insbesondere nach Implantation von Endoprothesen zu den verbreitetsten postoperativen Komplikationen nach operativer Versorgung von Knochentumoren zählen [118, 128, 133, 134, 136]. Henderson et al. [128] und Pala et al. [118] beschrieben in ihren Kollektiven aus Patienten mit Knochentumoren, denen eine Tumorendoprothese implantiert worden waren, periprothetische Wundinfektion bei 8,4% beziehungsweise 10,7% der Patienten [118, 128]. Im Vergleich dazu war die Rate an periprothetischen Infektionen bei unseren mit Endoprothesen versorgten Patienten deutlich höher (24,4%). Allerdings wurden in den erwähnten Studien auch Patienten mit benignen beziehungsweise semimaligen Knochentumoren eingeschlossen. Es ist bekannt, dass das Infektionsrisiko bei extensiven Operationen mit langen Operationszeiten und Immunsuppression durch Chemotherapeutika erhöht ist [176], auch wenn der Einfluss dieser beiden Faktoren auf die Infektionsraten in unserem Kollektiv kein statistisch signifikantes Niveau erreichte. In einem Kollektiv, wie in diesen Studien, das eine weniger umfassende operative als auch systemische Therapie benötigt, weichen diese Faktoren sicherlich von einem Kollektiv aus Patienten mit ausschließlich malignen Tumorerkrankungen ab. Hierdurch könnten die geringere Infektionsrate in diesen Arbeiten erklärt werden.

Zu einem Kollektiv, das ausschließlich aus Patienten mit Osteosarkomen bestand, die mit Endoprothesen versorgt wurden, beschrieben Jeys et al. [175] allerdings eine Rate an tiefen Infektionen innerhalb des ersten postoperativen Jahres, die mit nur 10% ebenfalls deutlich geringer als unter unseren Patienten (9/44; 20,5%) war.

Die Infektionsrate unter unseren Patienten, die mit Knochengrafts versorgt wurden, fiel dagegen mit 0% - auch wenn das Kollektiv mit 15 Patienten recht klein war - er-

staunlich gering aus. Mankin et al. [169] berichteten in ihrem Kollektiv aus Patienten mit verschiedenen Knochen- und Weichteiltumoren, die mit einem Allograft versorgt wurden, eine Infektionsrate von 13%.

Wundinfektionen können für den Patienten verheerende Folgen haben. Es kann zu einer Verzögerung der wichtigen adjuvanten Chemotherapie, zu einer langwierigen Behandlung mit zahlreichen operativen Eingriffen mit Extremitätenverlust in deren Folge und zu anderen möglicherweise fatalen Komplikationen wie einer Sepsis kommen.

Aktuell besteht allerdings die Vermutung, dass postoperative Wundinfektionen möglicherweise einen positiven Einfluss auf den weiteren Verlauf der Tumorerkrankung haben könnten.

Der Effekt von bakteriellen Infektionen auf Malignome im Generellen ist eine Thematik, mit der sich schon seit geraumer Zeit intensiv beschäftigt wird. Bereits zur Jahrhundertwende (Ende des 19. Anfang des 20. Jahrhunderts) führte Dr. W. Coley Behandlungen mit Bakterien beziehungsweise deren Bestandteilen bei Patienten mit inoperablen Sarkomen durch und konnte damit Erfolge verzeichnen [214]. Hiermit legte er einen Grundstein für die Erforschung einer neuen Form der Malignombehandlung. In diversen Untersuchungen wurde bereits der antitumoröse Einfluss von unterschiedlichen Bakterien auf diverse Tumorerkrankungen an Tiermodellen untersucht und nachgewiesen [215-220]. 2010 publizierten Maletzki et al. [215] eine Arbeit, in der sie von Mäusen mit experimentellen Pankreas-Karzinomen, denen Sporen eines Clostridium novy Stammes intravenös appliziert worden war, berichteten. Abhängig von der Tumorgröße zeigten sich eindruckliche Effekte. Während sich bei den kleineren Karzinomen keine Beeinflussung des Tumors beobachten ließ, ergab sich bei den größeren Pankreas-Karzinomen ohne Anwendung zusätzlicher Therapien eine komplette Regression und Rezidivfreiheit im Beobachtungsintervall. Hayashi et al. [216] beobachteten unter ihren Versuchstieren - ebenfalls Mäuse -, dass es nach systemischer Injektion eines modifizierten Salmonella typhimurium Stammes zur Eradikation von Lungenmetastasen von experimentellen Fibrosarkomen ohne ein Auftreten von ungewünschten Wirkungen kam, auch hier ohne dass eine Chemotherapie benötigt wurde.

Überlegungen zu den diesem Phänomen zugrundeliegenden Vorgängen lassen sich aus diversen Studien mit spezifischen bakteriellen Erregern an Versuchstieren ablei-

ten. Eine für den antitumorösen Effekt der Bakterien bestehende Erklärung befasst sich mit dem Immunsystem des betroffenen Organismus. In Studien an Mäusen konnte nach Verabreichung von Bakterien eine Induktion von Zellen des angeborenen als auch des erworbenen Immunsystems nachgewiesen werden, die von einer Tumornekrose begleitet wurde [215, 217, 221]. Hierbei wurde sowohl eine Invasion des Blutes [215] als auch des Tumorgewebes selbst durch Leukozyten beobachtet [217, 221]. Maletzki et al. [217] konnten dabei eine spezifische, effektive Reaktion der aus diesen Tieren entnommenen Lymphozyten gegen Tumorzellen nachweisen. Somit scheint die Aktivierung des Immunsystems zumindest teilweise für die Tumorrogression bei diesen Tieren verantwortlich zu sein. Außerdem kann in diesem Rahmen wohl sogar ein spezifisches Immungedächtnis erzielt werden. Agrawal et al. [220] und Maletzki et al. [217] konnten zeigen, dass der Organismus von mit Bakterien therapierter Mäuse gegen Tumorzellen der ausgeheilten Krebserkrankung nach wiederholter Exposition reagiert und das Tumorstadium einschränkt beziehungsweise eine erneute Tumormanifestation gar vollständig verhindert. An der antitumorösen Immunreaktion sind scheinbar zahlreiche Zytokine beteiligt [217, 220]. Dabei haben diese Zytokine zum Teil auch einen eigenständigen antitumorösen Effekt [221].

Eine weitere Überlegung ist, dass Bakterien direkt durch die Absonderung zelltoxischer Stoffe [220] und durch ihre Rolle als Konkurrenten um Nährstoffe dem Tumorstadium entgegenwirken [222].

Anaerobe Bakterien verfügen zudem über eine Eigenschaft, die man sich in der Behandlung von Malignomen zunutze machen könnte. Im hypoxischen Milieu, wie dieses in nekrotischen - beispielsweise chemotherapeutisch vorbehandelten - Tumoralen vorherrscht, bestehen für diese Erreger gute Bedingungen, um sich zu vermehren und ihre antitumoröse Wirkung zu entfalten [218, 220]. Areale, die konventionellen Chemotherapeutika ansonsten sonst nur schwer zugänglich wären.

Ob sich die an Tiermodellen eruierten Effekte von Bakterien auf Malignome beim Menschen in dieser Form übertragen lassen ist noch unklar.

Doch existieren neben der Arbeit von William B. Coley weitere Studien, die einen günstigen Effekt von Bakterien auf Tumorerkrankungen auch beim Menschen vermuten lassen. Schantz et al. [223] beobachteten überlegene Überlebensraten unter Kehlkopfkrebs Patienten, die eine postoperative Wundinfektion nach Laryngektomie

und Neck Dissektion erlitten. Bei Patienten mit Lungenkrebs beschrieben Ruckdeschel et al. [224], dass Patienten, bei denen es zu einem Empyem nach erfolgreicher Tumorresektion kam, gegenüber Patienten ohne intrapleurale Infektion, ein besseres Survival zeigten. In beiden Studien handelte es sich um retrospektive Analysen. 2014 beschrieben Roberts et al. [219] einen Patienten mit fortgeschrittenem Leiomyosarkom. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse aus ihren Studien an Tieren injizierten sie auch diesem Patienten einen nicht-toxischen Chlamydia novy Stamm in den Tumor, woraufhin es zu einer Reduktion der Tumorgroße kam.

Der günstige Effekt von Bakterien auf Tumorerkrankungen wird sich bei Urothelkarzinomen bereits zu Nutzen gemacht. Die Instillation von attenuierten BCG-Präparaten (Bacillus Calmette-Guerin-Präparaten) in die Harnblase bei Patienten mit oberflächlichen Harnblasenkarzinomen ist international eine seit Jahrzehnten bekannte und auch heute noch erfolgreich angewendete Therapieoption [225].

Allerdings sind die Erfahrungen im Einsatz von Bakterien bei an Tumoren erkrankten Menschen nicht durchgehend erfolgsversprechend. Toso et al. [226] beschrieben die Behandlung von 24 an metastatischen Melanomen und einem an metastatischem Nierenzellkarzinom erkrankten Menschen mit einem attenuierten Salmonella typhimurium Stamm im Rahmen einer Phase I Studie. Obwohl für diesen Bakterienstamm eine Wachstums-inhibierende Wirkung auf Tumoren bei Mäusen bekannt war, blieb ein erkennbarer Anti-Tumor Effekt in dieser Studie aus.

Ein Zusammenhang zwischen postoperativen Wundinfektionen und einem günstigeren Krankheitsverlauf von Osteosarkomen im Speziellen wurde erstmals 2005 von Lascelles et al. [190] bei caninen Patienten beschrieben. Lascelles et al. untersuchte ein Kollektiv von 47 Hunden, die aufgrund eines Osteosarkoms des distalen Radius mit extremitätenerhaltenden Verfahren versorgt worden waren. Bei einer postoperativen Infektrate von 68% stellte er unter den Hunden, bei denen es zu einer postoperativen Infektion kam, ein besseres Gesamtüberleben fest. Daraufhin untersuchten Jeys et al. [175] retrospektiv ein Kollektiv von 412 menschlichen Patienten mit Osteosarkomen, bei dem zwischen 1981 und 2001 eine Tumorresektion und Rekonstruktion mittels endoprothetischer Verfahren durchgeführt wurde. Auch hier ergab sich ein Zusammenhang zwischen postoperativen Wundinfektionen und günstigem Outcome. Die 41 Patienten, die in den ersten 12 Monaten nach der Tumorresektion und Rekonstruktion eine tiefe Wundinfektion erlitten, zeigten gegenüber den restlichen

Patienten ohne Infektion eine signifikant überlegene 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 84,5% gegenüber 62,2%. Dabei blieb das Auftreten von Infektionen auch in der multivariaten Analyse ein unabhängiger, prognostisch signifikanter Faktor. Auch zeigte sich – wenngleich die Lokalrezidivrate nicht beeinflusst war – ein leichter Trend für eine geringere Metastasierungsrate bei Patienten mit Infektionen. Aus ihren Ergebnissen schlossen Jeys et al. [175], dass der günstige prognostische Einfluss von Wundinfektionen in einer Reduktion der Inzidenz von Metastasen und einem verlängerten Überleben bei Manifestation von Metastasen begründet sein könnte.

In einer anderen Studie von Lee et al. [174] wurde ein Patientenkollektiv von 31 Osteosarkompatienten mit tiefen Wundinfekten, die sich innerhalb eines Jahres nach Resektion entwickelten, einer Kontrollgruppe von 62 Patienten, die bezüglich der Verteilung von verschiedenen prognostischen Faktoren angeglichen wurden, gegenübergestellt. Hierbei wurde bei einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 88,9% unter den Patienten mit tiefem Wundinfekt, gegenüber einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 82,0% in der Kontrollgruppe, keine signifikante Prognoseverbesserung ermittelt. Sie schlossen mit der Aussage, dass die berichteten positiven Auswirkungen von tiefen Infekten auf das Outcome möglicherweise eher auf günstige klinische Charakteristika von Patienten mit Wundinfektionen, als auf den antitumorösen Effekt von Infektionen zurückzuführen sind. Allerdings wurde in der Arbeit auch hervorgehoben, dass es bei keinem der Patienten mit Infektionen zur Entwicklung eines Lokalrezidives kam, während unter den Patienten ohne Infektionen bei etwa 9% Lokalrezidive beobachtet wurden. Da die Kontrollgruppe in dieser Studie allerdings auch bezüglich der Lokalrezidivate angeglichen wurde, ist der Analyse möglicherweise ein günstiger Einfluss durch die Infektionen entgangen.

Die aktuell laufende Studie von Dimosthenis et al., an der sich das Tumorzentrum Großhadern im Rahmen dieser Arbeit beteiligt, ist auf eine genaue Untersuchung dieses Sachverhaltes ausgelegt.

In unserem Kollektiv erreichte der Einfluss von postoperativen Wundinfektionen auf die Überlebensraten und die Lokalrezidivraten zwar keinen prognostisch signifikanten Einfluss. Bei Betrachtung der Überlebenskurven ist jedoch ein angedeuteter positiver Effekt auf diese Zielgrößen durch postoperative tiefe Frühinfektionen erkennbar.

Die Auswertungen der Multicenter-Studie stehen aktuell noch aus. Die Ergebnisse könnten eine zentrale Rolle für die weitere Einschätzung der Rolle von Wundinfektionen bei Patienten mit Osteosarkomen spielen. Sicherlich wäre es in diesem größeren Kollektiv zur genaueren Untersuchung interessant, mögliche kofundierende Faktoren, wie diese von Lee et al. [174] beschrieben wurden, in die Auswertung einfließen zu lassen. Für eine sinnvolle Analyse unter Berücksichtigung dieser Faktoren ist unser Kollektiv zu klein.

Sollten sich postoperative Wundinfektionen jedoch als prognostischer Faktor etablieren und der antitumoröse Effekt bestimmter Bakterien auf Osteosarkome beim Menschen nachweisen lassen, wäre für die Zukunft die weitere Verfolgung folgender Forschungsansätze denkbar. Zum einen wäre der Einsatz von attenuierten Bakterienstämmen oder bestimmter Bestandteile dieser Bakterien als Ergänzung einer adjuvanten Therapie denkbar, um einen möglichen Anti-Tumor-Effekt bestimmter Bakterien zu nutzen, ohne dabei die oben aufgeführten Nachteile einer Wundinfektion zu riskieren. Zum anderen wäre eine genauere Identifizierung der am Anti-Tumor-Effekt von Bakterien beteiligten Zytokine und eine Entwicklung von hier spezifisch ansetzenden Pharmaka ebenso vorstellbar. Zytokine aus der Gruppe der Interferone sind bereits für ihre zentrale Rolle in der Modulation der gegen Tumorzellen gerichteten Immunantwort bekannt [227]. Das Interferon alpha-2b wird aktuell in einer großangelegten Studie auf einen potentiellen therapeutischen Effekt bei Osteosarkompatienten untersucht [228]. Unter Patienten mit guter Tumor Response wird es im Rahmen der randomisierten kontrollierten EURAMOS-1 Studie im Sinne einer Erhaltungstherapie nach erfolgter adjuvanter Behandlung mit klassischen Chemotherapeutika eingesetzt. Bisher konnte kein prognostischer Vorteil durch den zusätzlichen Einsatz von Interferonen nachgewiesen werden [228]. Die Resultate zu Langzeitanalysen stehen allerdings noch aus.

## **5 Zusammenfassung**

Das Osteosarkom ist mit einer Inzidenz von 0,2 bis 0,4 pro Hunderttausend im Jahr der häufigste primär maligne Tumor des Knochens. In den 70er Jahren konnte mit der Etablierung einer multimodalen Therapie, maßgeblich bestehend aus operativer Tumorresektion und Chemotherapie, eine erhebliche Verbesserung der Überlebensraten erzielt werden. In den letzten Jahren bis Jahrzehnten blieb jedoch ein weiterer Durchbruch in der Therapie von Osteosarkomen aus, sodass man weiterhin bemüht

ist, neue Therapiestrategien außerhalb der aktuell bewährten Methoden zu erarbeiten.

In dieser Arbeit wurde bewusst ein unselektiertes Patientengut analysiert, um möglichst allgemein gültige Aussagen treffen zu können und um die Qualität der Versorgung von Patienten mit Osteosarkomen in unserem Tumorzentrum in ihrer Gesamtheit beurteilen zu können. Mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 58,4% und einem 5-Jahres-EFS von 45,0% lagen die Überlebensraten unterhalb der in einigen aktuellen Studien veröffentlichten Prognosen. Jedoch war in diesen Arbeiten das Patientengut auf die "typische" Patientengruppe mit lokalisierten high-grade Osteosarkomen der Extremitäten beschränkt. Bei Begrenzung auf dieselben Selektionsfaktoren zeigten sich in unserem Patientengut mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 74,8% und einem 5-Jahres-EFS von 63,3% die Überlebensraten im oberen Bereich der in aktuellen Publikationen zu dieser Patientengruppe veröffentlichten Angaben. Dies bringt zum Ausdruck, dass besonders in bestimmten - in vielen Studien außer Acht gelassenen - Patientengruppen das Überleben noch erheblich eingeschränkt ist.

Die Identifikation prognostischer Faktoren ist von Bedeutung, um diese Risikogruppen zu identifizieren und in der Konsequenz durch angepasste diagnostische und therapeutische Verfahren bessere Überlebenschancen zu ermöglichen. Anhand unseres Patientengutes konnten wir die bereits etablierten prognostischen Faktoren Tumorgroße, Patientenalter und primäre Metastasen sowie die therapieabhängigen Faktoren Tumor-Response und das Erlangen einer kompletten chirurgischen Remission bestätigen.

Zudem hatte das Vorliegen von pathologischen Frakturen unter unseren Patienten einen statistisch signifikanten negativen Einfluss auf das Gesamt- und ereignisfreie Überleben. Dies scheint zum einen mit einer erhöhten Tumoraggressivität in Zusammenhang zu stehen. Zum anderen ist denkbar, dass es durch die Fraktur selber als auch durch Behandlungsfehler in der Frakturversorgung zur Dissemination von Tumorzellen kommt, was eine Tumorkontrolle erschweren würde. In unserer Arbeit ließ sich unseres Wissens nach erstmalig ein statistischer Zusammenhang zwischen pathologischen Frakturen und der Manifestation von sekundären Metastasen im Verlauf nachweisen, wodurch diese Überlegungen unterstützt werden. Gerade bei den für das Osteosarkom häufigen Lokalisationen - insbesondere innerhalb des typischen

Patientengutes - sollte bei der Versorgung von Frakturen sowohl in der Diagnostik als auch in der operativen Versorgung besonders sensibel vorgegangen werden, um eine inadäquate Versorgung zu vermeiden.

Auch wurden in unserer Arbeit chirurgische Frühkomplikationen aufgearbeitet, die nach definitiver operativer Versorgung auftreten und für den Patienten zu massiven Einschränkungen bis zum Verlust der Extremität führen können. Eine der häufigsten Komplikationen waren dabei tiefe Wundinfektionen, deren Auftreten gesondert über die gesamte Nachbeobachtungszeit untersucht wurde. Wenngleich unter unseren Patienten, die mit Grafts versorgt wurden, erstaunlicherweise keine tiefe Wundinfektion beobachtet wurde, zeigte sich die Rate für periprothetische Infektionen unter unseren mit Endoprothesen versorgten Patienten mit 24,4% gegenüber der Literatur erhöht. Eine Extremität musste dabei jedoch in keinem Fall aufgegeben werden.

Die Möglichkeit, dass postoperative Infektionen einen Überlebensvorteil mit sich bringen könnten, ist aktuell Gegenstand intensiver Diskussionen. Bereits in experimentellen Untersuchungen am Mausmodell, als auch bei der retrospektiven Aufarbeitung von Tumoren anderer Entitäten, konnte ein Anti-Tumor-Effekt durch Infektionen abgeleitet werden. Für das Osteosarkom im Speziellen ergaben sich in einzelnen Studien bereits erste Hinweise für einen positiven prognostischen Effekt von Wundinfektionen. Anhand unseres für diese Untersuchung recht kleinen Kollektivs konnte dies nicht bestätigt werden, jedoch fließen die Daten dieser Arbeit in eine multizentrische Studie ein, die diesen Zusammenhang anhand eines großen Kollektivs näher untersuchen wird. Die Ergebnisse sind derzeit noch abzuwarten. Sollte sich jedoch ein positiver Überlebenseffekt bestätigen, ist für die Zukunft eine Reihe von neuartigen Therapieansätzen für Patienten mit Osteosarkomen denkbar.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Dorfman, H.D. and B. Czerniak, *Bone cancers*. Cancer, 1995. **75**(1 Suppl): p. 203-10.
2. Fletcher CDM, U.K., Mertens F, *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. Lyon: IARC Press, 2002.
3. Mirabello, L., R.J. Troisi, and S.A. Savage, *Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*. Cancer, 2009. **115**(7): p. 1531-43.

4. Bielack, S.S., et al., *Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols*. J Clin Oncol, 2002. **20**(3): p. 776-90.
5. Chung, E.B. and F.M. Enzinger, *Extraskeletal osteosarcoma*. Cancer, 1987. **60**(5): p. 1132-42.
6. Scully, S.P., et al., *Pathologic fracture in osteosarcoma : prognostic importance and treatment implications*. J Bone Joint Surg Am, 2002. **84-A**(1): p. 49-57.
7. Jaffe, N., et al., *Pathologic fracture in osteosarcoma. Impact of chemotherapy on primary tumor and survival*. Cancer, 1987. **59**(4): p. 701-9.
8. Kager, L., et al., *Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols*. J Clin Oncol, 2003. **21**(10): p. 2011-8.
9. Jeffree, G.M., C.H. Price, and H.A. Sissons, *The metastatic patterns of osteosarcoma*. Br J Cancer, 1975. **32**(1): p. 87-107.
10. Friedman, M.A. and S.K. Carter, *The therapy of osteogenic sarcoma: current status and thoughts for the future*. J Surg Oncol, 1972. **4**(5): p. 482-510.
11. Rosen, G., et al., *Primary osteogenic sarcoma: eight-year experience with adjuvant chemotherapy*. J Cancer Res Clin Oncol, 1983. **106** Suppl: p. 55-67.
12. Nathan, S.S. and J.H. Healey, *Demographic determinants of survival in osteosarcoma*. Ann Acad Med Singapore, 2012. **41**(9): p. 390-9.
13. Hagleitner, M.M., E.S. de Bont, and D.M. Te Loo, *Survival trends and long-term toxicity in pediatric patients with osteosarcoma*. Sarcoma, 2012. **2012**: p. 636405.
14. Li, J., et al., *Cancer incidence among children and adolescents in the United States, 2001-2003*. Pediatrics, 2008. **121**(6): p. e1470-7.
15. Stiller, C.A., et al., *Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project*. Eur J Cancer, 2006. **42**(13): p. 2124-35.
16. Bleyer A, O.L.M., Barr R, Ries LAG, *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000*. National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767, 2006.
17. Ries LAG, S.M., Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds), *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. National Cancer Institute, NIH Pub No. 99-4649, 1999: p. p. 157-164.
18. Huvos, A.G., *Osteogenic sarcoma of bones and soft tissues in older persons. A clinicopathologic analysis of 117 patients older than 60 years*. Cancer, 1986. **57**(7): p. 1442-9.
19. Papapoulos, S.E., *Paget's disease of bone: clinical, pathogenetic and therapeutic aspects*. Baillieres Clin Endocrinol Metab, 1997. **11**(1): p. 117-43.
20. Huvos, A.G., A. Butler, and S.S. Bretsky, *Osteogenic sarcoma associated with Paget's disease of bone. A clinicopathologic study of 65 patients*. Cancer, 1983. **52**(8): p. 1489-95.
21. Ozaki, T., et al., *Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group*. J Clin Oncol, 2003. **21**(2): p. 334-41.
22. Isakoff, M.S., et al., *Poor survival for osteosarcoma of the pelvis: a report from the Children's Oncology Group*. Clin Orthop Relat Res, 2012. **470**(7): p. 2007-13.

23. Green FL, P.D., Fleming ID, Firtz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M, *AJCC Cancer Staging Manual 6th ed.* Springer: New York., 2002.
24. Unni, K.K. and D.C. Dahlin, *Osteosarcoma: pathology and classification.* Semin Roentgenol, 1989. **24**(3): p. 143-52.
25. Nakajima, H., et al., *Small cell osteosarcoma of bone. Review of 72 cases.* Cancer, 1997. **79**(11): p. 2095-106.
26. Matsuno, T., et al., *Telangiectatic osteogenic sarcoma.* Cancer, 1976. **38**(6): p. 2538-47.
27. Sim, F.H., et al., *Osteosarcoma with small cells simulating Ewing's tumor.* J Bone Joint Surg Am, 1979. **61**(2): p. 207-15.
28. Campanacci, M., et al., *Central osteosarcoma of low grade malignancy.* Ital J Orthop Traumatol, 1981. **7**(1): p. 71-8.
29. Staals, E.L., P. Bacchini, and F. Bertoni, *High-grade surface osteosarcoma: a review of 25 cases from the Rizzoli Institute.* Cancer, 2008. **112**(7): p. 1592-9.
30. Okada, K., et al., *High grade surface osteosarcoma: a clinicopathologic study of 46 cases.* Cancer, 1999. **85**(5): p. 1044-54.
31. Unni, K.K., D.C. Dahlin, and J.W. Beabout, *Periosteal osteogenic sarcoma.* Cancer, 1976. **37**(5): p. 2476-85.
32. Dellling, G., et al., [*Periosteal osteosarcoma. Histologic characteristics, preparation technique, growth pattern and differential diagnosis*]. Pathologie, 1996. **17**(1): p. 86-91.
33. Hall, R.B., et al., *Periosteal osteosarcoma.* Cancer, 1985. **55**(1): p. 165-71.
34. Unni, K.K., et al., *Parosteal osteogenic sarcoma.* Cancer, 1976. **37**(5): p. 2466-75.
35. Weiss, A., et al., *Telangiectatic osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital's experience.* Cancer, 2007. **109**(8): p. 1627-37.
36. Sheth, D.S., et al., *Conventional and dedifferentiated parosteal osteosarcoma. Diagnosis, treatment, and outcome.* Cancer, 1996. **78**(10): p. 2136-45.
37. Cesari, M., et al., *Periosteal osteosarcoma: a single-institution experience.* Cancer, 2011. **117**(8): p. 1731-5.
38. Ayala, A.G., et al., *Small cell osteosarcoma. A clinicopathologic study of 27 cases.* Cancer, 1989. **64**(10): p. 2162-73.
39. Widhe, B. and T. Widhe, *Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma.* J Bone Joint Surg Am, 2000. **82**(5): p. 667-74.
40. Yang, J.Y., et al., *Initial presentation and management of osteosarcoma, and its impact on disease outcome.* Hong Kong Med J, 2009. **15**(6): p. 434-9.
41. Seeger, L.L., R.H. Gold, and V.P. Chandnani, *Diagnostic imaging of osteosarcoma.* Clin Orthop Relat Res, 1991(270): p. 254-63.
42. Spina, V., N. Montanari, and R. Romagnoli, *Malignant tumors of the osteogenic matrix.* Eur J Radiol, 1998. **27 Suppl 1**: p. S98-109.
43. Bathurst, N., N. Sanerkin, and I. Watt, *Osteoclast-rich osteosarcoma.* Br J Radiol, 1986. **59**(703): p. 667-73.
44. Suresh, S. and A. Saifuddin, *Radiological appearances of appendicular osteosarcoma: a comprehensive pictorial review.* Clin Radiol, 2007. **62**(4): p. 314-23.
45. Bloem, J.L., et al., *Radiologic staging of primary bone sarcoma: MR imaging, scintigraphy, angiography, and CT correlated with pathologic examination.* Radiology, 1988. **169**(3): p. 805-10.
46. Onikul, E., et al., *Accuracy of MR imaging for estimating intraosseous extent of osteosarcoma.* AJR Am J Roentgenol, 1996. **167**(5): p. 1211-5.

47. Enneking, W.F. and A. Kagan, "*Skip*" metastases in osteosarcoma. *Cancer*, 1975. **36**(6): p. 2192-205.
48. Kager, L., et al., *Skip metastases in osteosarcoma: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(10): p. 1535-41.
49. Enneking, W.F., S.S. Spanier, and M.A. Goodman, *A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma*. *Clin Orthop Relat Res*, 1980(153): p. 106-20.
50. Uhl, M., et al., *Evaluation of tumour necrosis during chemotherapy with diffusion-weighted MR imaging: preliminary results in osteosarcomas*. *Pediatr Radiol*, 2006. **36**(12): p. 1306-11.
51. Bajpai, J., et al., *Role of MRI in osteosarcoma for evaluation and prediction of chemotherapy response: correlation with histological necrosis*. *Pediatr Radiol*, 2011. **41**(4): p. 441-50.
52. Sluga, M., et al., *Local and systemic control after ablative and limb sparing surgery in patients with osteosarcoma*. *Clin Orthop Relat Res*, 1999(358): p. 120-7.
53. Thampi, S., et al., *Adverse impact of regional lymph node involvement in osteosarcoma*. *Eur J Cancer*, 2013. **49**(16): p. 3471-6.
54. Chang, A.E., et al., *Evaluation of computed tomography in the detection of pulmonary metastases: a prospective study*. *Cancer*, 1979. **43**(3): p. 913-6.
55. Muhm, J.R., L.R. Brown, and J.K. Crowe, *Detection of pulmonary nodules by computed tomography*. *AJR Am J Roentgenol*, 1977. **128**(2): p. 267-70.
56. Parsons, A.M., F.C. Detterbeck, and L.A. Parker, *Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: Is intraoperative palpation still necessary?* *Annals of Thoracic Surgery*, 2004. **78**(6): p. 1910-1916.
57. Kayton, M.L., et al., *Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma*. *J Pediatr Surg*, 2006. **41**(1): p. 200-6; discussion 200-6.
58. MacMahon, H., et al., *Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society*. *Radiology*, 2005. **237**(2): p. 395-400.
59. McCarville, M.B., et al., *Distinguishing benign from malignant pulmonary nodules with helical chest CT in children with malignant solid tumors*. *Radiology*, 2006. **239**(2): p. 514-20.
60. Brader, P., et al., *Do characteristics of pulmonary nodules on computed tomography in children with known osteosarcoma help distinguish whether the nodules are malignant or benign?* *J Pediatr Surg*, 2011. **46**(4): p. 729-35.
61. Gross, B.H., G.M. Glazer, and F.L. Bookstein, *Multiple pulmonary nodules detected by computed tomography: diagnostic implications*. *J Comput Assist Tomogr*, 1985. **9**(5): p. 880-5.
62. Li, F., et al., *Malignant versus benign nodules at CT screening for lung cancer: comparison of thin-section CT findings*. *Radiology*, 2004. **233**(3): p. 793-8.
63. Sissons, H.A., *The WHO classification of bone tumors*. *Recent Results Cancer Res*, 1976(54): p. 104-8.
64. McKillop, J.H., E. Etcubanas, and M.L. Goris, *The indications for and limitations of bone scintigraphy in osteogenic sarcoma: a review of 55 patients*. *Cancer*, 1981. **48**(5): p. 1133-8.
65. Focacci, C., et al., *Nuclear medicine in primary bone tumors*. *Eur J Radiol*, 1998. **27 Suppl 1**: p. S123-31.
66. Brenner, W., K.H. Bohuslavizki, and J.F. Eary, *PET imaging of osteosarcoma*. *J Nucl Med*, 2003. **44**(6): p. 930-42.

67. Franzius, C., et al., *FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT*. *Ann Oncol*, 2001. **12**(4): p. 479-86.
68. Byun, B.H., et al., *Comparison of (18)F-FDG PET/CT and (99 m)Tc-MDP bone scintigraphy for detection of bone metastasis in osteosarcoma*. *Skeletal Radiol*, 2013. **42**(12): p. 1673-81.
69. Imbriaco, M., et al., *Thallium-201 scintigraphy for the evaluation of tumor response to preoperative chemotherapy in patients with osteosarcoma*. *Cancer*, 1997. **80**(8): p. 1507-12.
70. Kawai, A., et al., *Imaging assessment of the response of bone tumors to preoperative chemotherapy*. *Clin Orthop Relat Res*, 1997(337): p. 216-25.
71. Schulte, M., et al., *Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG PET*. *J Nucl Med*, 1999. **40**(10): p. 1637-43.
72. Jaffe, H.L., *Introduction: Problems of Classification and Diagnosis*. *Tumors and Tumourous Conditions of the Bones and Joints*. Lea and Febiger 1958.
73. Hau, A., et al., *Accuracy of CT-guided biopsies in 359 patients with musculoskeletal lesions*. *Skeletal Radiol*, 2002. **31**(6): p. 349-53.
74. Dupuy, D.E., et al., *Accuracy of CT-guided needle biopsy of musculoskeletal neoplasms*. *AJR Am J Roentgenol*, 1998. **171**(3): p. 759-62.
75. Fraser-Hill, M.A., D.L. Renfrew, and P.E. Hilsenrath, *Percutaneous needle biopsy of musculoskeletal lesions. 2. Cost-effectiveness*. *AJR Am J Roentgenol*, 1992. **158**(4): p. 813-8.
76. den Heeten, G.J., et al., *Biopsy of bone tumours*. *J Surg Oncol*, 1985. **28**(4): p. 247-51.
77. Logan, P.M., et al., *Image-guided percutaneous biopsy of musculoskeletal tumors: An algorithm for selection of specific biopsy techniques*. *American Journal of Roentgenology*, 1996. **166**(1): p. 137-141.
78. Bickels, J., et al., *Biopsy of musculoskeletal tumors. Current concepts*. *Clin Orthop Relat Res*, 1999(368): p. 212-9.
79. Skrzynski, M.C., et al., *Diagnostic accuracy and charge-savings of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumors*. *J Bone Joint Surg Am*, 1996. **78**(5): p. 644-9.
80. Yao, L., et al., *Primary musculoskeletal neoplasms: effectiveness of core-needle biopsy*. *Radiology*, 1999. **212**(3): p. 682-6.
81. Mankin, H.J., C.J. Mankin, and M.A. Simon, *The hazards of the biopsy, revisited - For the members of the Musculoskeletal Tumor Society*. *Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*, 1996. **78A**(5): p. 656-663.
82. Moore, T.M., et al., *Closed biopsy of musculoskeletal lesions*. *J Bone Joint Surg Am*, 1979. **61**(3): p. 375-80.
83. Ayala, A.G. and J. Zornosa, *Primary bone tumors: percutaneous needle biopsy. Radiologic-pathologic study of 222 biopsies*. *Radiology*, 1983. **149**(3): p. 675-9.
84. deSantos, L.A., J.A. Murray, and A.G. Ayala, *The value of percutaneous needle biopsy in the management of primary bone tumors*. *Cancer*, 1979. **43**(2): p. 735-44.
85. Ward, W.G., Sr. and S. Kilpatrick, *Fine needle aspiration biopsy of primary bone tumors*. *Clin Orthop Relat Res*, 2000(373): p. 80-7.
86. Bommer, K.K., I. Ramzy, and D. Mody, *Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and management of bone lesions: a study of 450 cases*. *Cancer*, 1997. **81**(3): p. 148-56.

87. Heslin, M.J., et al., *Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma*. Ann Surg Oncol, 1997. **4**(5): p. 425-31.
88. Davies, N.M., P.J. Livesley, and S.R. Cannon, *Recurrence of an osteosarcoma in a needle biopsy track*. J Bone Joint Surg Br, 1993. **75**(6): p. 977-8.
89. Schwartz, H.S. and D.M. Spengler, *Needle tract recurrences after closed biopsy for sarcoma: three cases and review of the literature*. Ann Surg Oncol, 1997. **4**(3): p. 228-36.
90. Clark, C.R., et al., *The effect of biopsy-hole shape and size on bone strength*. J Bone Joint Surg Am, 1977. **59**(2): p. 213-7.
91. Marcove, R.C., et al., *Osteogenic sarcoma under the age of twenty-one. A review of one hundred and forty-five operative cases*. J Bone Joint Surg Am, 1970. **52**(3): p. 411-23.
92. Skinner, K.A., et al., *Surgical treatment and chemotherapy for pulmonary metastases from osteosarcoma*. Arch Surg, 1992. **127**(9): p. 1065-70; discussion 1070-1.
93. Kotz, R., et al., *Advances in bone tumour treatment in 30 years with respect to survival and limb salvage. A single institution experience*. Int Orthop, 2002. **26**(4): p. 197-202.
94. Rosen, G., et al., *Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy*. Cancer, 1982. **49**(6): p. 1221-30.
95. Kempf-Bielack, B., et al., *Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS)*. J Clin Oncol, 2005. **23**(3): p. 559-68.
96. Bruland, O.S., et al., *Hematogenous micrometastases in osteosarcoma patients*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(13): p. 4666-73.
97. Rosen, G., et al., *Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery*. Cancer, 1979. **43**(6): p. 2163-77.
98. Grimer, R.J., et al., *Surgical outcomes in osteosarcoma*. J Bone Joint Surg Br, 2002. **84**(3): p. 395-400.
99. Malawer, M., et al., *Impact of two cycles of preoperative chemotherapy with intraarterial cisplatin and intravenous doxorubicin on the choice of surgical procedure for high-grade bone sarcomas of the extremities*. Clin Orthop Relat Res, 1991(270): p. 214-22.
100. Salzer-Kuntschik, M., et al., *Morphological grades of regression in osteosarcoma after polychemotherapy - study COSS 80*. J Cancer Res Clin Oncol, 1983. **106 Suppl**: p. 21-4.
101. Bacci, G., et al., *Local recurrence and local control of non-metastatic osteosarcoma of the extremities: a 27-year experience in a single institution*. J Surg Oncol, 2007. **96**(2): p. 118-23.
102. *EURAMOS-1 Protocol, Version 3.0*. 2011.
103. Jaffe, N., et al., *Can cure in patients with osteosarcoma be achieved exclusively with chemotherapy and abrogation of surgery?* Cancer, 2002. **95**(10): p. 2202-10.
104. Fuchs, B., et al., *Osteosarcoma of the pelvis: outcome analysis of surgical treatment*. Clin Orthop Relat Res, 2009. **467**(2): p. 510-8.
105. Weeden, S., et al., *The effect of local recurrence on survival in resected osteosarcoma*. Eur J Cancer, 2001. **37**(1): p. 39-46.

106. Gelderblom, H., et al., *Survival after recurrent osteosarcoma: data from 3 European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials*. Eur J Cancer, 2011. **47**(6): p. 895-902.
107. Rougraff, B.T., et al., *Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. A long-term oncological, functional, and quality-of-life study*. J Bone Joint Surg Am, 1994. **76**(5): p. 649-56.
108. Renard, A.J., et al., *Function and complications after ablative and limb-salvage therapy in lower extremity sarcoma of bone*. J Surg Oncol, 2000. **73**(4): p. 198-205.
109. Enneking, W.F., S.S. Spanier, and M.M. Malawer, *The effect of the Anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh*. Cancer, 1981. **47**(5): p. 1005-22.
110. Bacci, G., et al., *High grade osteosarcoma of the extremities with lung metastases at presentation: treatment with neoadjuvant chemotherapy and simultaneous resection of primary and metastatic lesions*. J Surg Oncol, 2008. **98**(6): p. 415-20.
111. Sajadi, K.R., et al., *The incidence and prognosis of osteosarcoma skip metastases*. Clin Orthop Relat Res, 2004(426): p. 92-6.
112. Pakos, E.E., et al., *Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: an international collaboration*. Eur J Cancer, 2009. **45**(13): p. 2367-75.
113. Aboulaflia, A.J. and M.M. Malawer, *Surgical management of pelvic and extremity osteosarcoma*. Cancer, 1993. **71**(10 Suppl): p. 3358-66.
114. DiCaprio, M.R. and G.E. Friedlaender, *Malignant bone tumors: limb sparing versus amputation*. J Am Acad Orthop Surg, 2003. **11**(1): p. 25-37.
115. Wu, X., et al., *A preliminary evaluation of limb salvage surgery for osteosarcoma around knee joint*. PLoS One, 2012. **7**(3): p. e33492.
116. Haidar, R., et al., *Limb salvage surgery for children and adolescents with malignant bone tumors in a developing country*. Pediatr Blood Cancer, 2008. **51**(6): p. 787-91.
117. Lindner, N.J., et al., *Limb salvage and outcome of osteosarcoma. The University of Muenster experience*. Clin Orthop Relat Res, 1999(358): p. 83-9.
118. Pala, E., et al., *Survival of current production tumor endoprostheses: complications, functional results, and a comparative statistical analysis*. J Surg Oncol, 2013. **108**(6): p. 403-8.
119. Orlic, D., et al., *Lower limb salvage surgery: modular endoprosthesis in bone tumour treatment*. Int Orthop, 2006. **30**(6): p. 458-64.
120. Unwin, P.S., et al., *Aseptic loosening in cemented custom-made prosthetic replacements for bone tumours of the lower limb*. J Bone Joint Surg Br, 1996. **78**(1): p. 5-13.
121. Christopher P. Cannon, M., Erik Zeegen, MD, and Jeffrey J. Eckardt, MD, *Techniques in Endoprosthetic Reconstruction*. Oper Tech Orthop, 2005: p. 14:225-235.
122. Mittermayer, F., et al., *Long-term followup of uncemented tumor endoprostheses for the lower extremity*. Clin Orthop Relat Res, 2001(388): p. 167-77.
123. Capanna, R., et al., *Modular uncemented prosthetic reconstruction after resection of tumours of the distal femur*. J Bone Joint Surg Br, 1994. **76**(2): p. 178-86.
124. Bhangu, A.A., et al., *Early distal femoral endoprosthetic survival: cemented stems versus the Compress implant*. Int Orthop, 2006. **30**(6): p. 465-72.
125. Henderson, E.R., et al., *Outcome of lower-limb preservation with an expandable endoprosthesis after bone tumor resection in children*. J Bone Joint Surg Am, 2012. **94**(6): p. 537-47.

126. Asavamongkolkul, A., et al., *Endoprosthetic reconstruction for malignant upper extremity tumors*. Clin Orthop Relat Res, 1999(360): p. 207-20.
127. Eckardt, J.J., et al., *Expandable endoprosthetic reconstruction of the skeletally immature after malignant bone tumor resection*. Clin Orthop Relat Res, 1993(297): p. 188-202.
128. Henderson, E.R., et al., *Failure mode classification for tumor endoprostheses: retrospective review of five institutions and a literature review*. J Bone Joint Surg Am, 2011. **93**(5): p. 418-29.
129. Kawai, A., et al., *Prosthetic knee replacement after resection of a malignant tumor of the distal part of the femur. Medium to long-term results*. J Bone Joint Surg Am, 1998. **80**(5): p. 636-47.
130. Malawer, M.M. and L.B. Chou, *Prosthetic survival and clinical results with use of large-segment replacements in the treatment of high-grade bone sarcomas*. J Bone Joint Surg Am, 1995. **77**(8): p. 1154-65.
131. Lewis, M.M., *The use of an expandable and adjustable prosthesis in the treatment of childhood malignant bone tumors of the extremity*. Cancer, 1986. **57**(3): p. 499-502.
132. Araki, N., et al., *Intraoperative extracorporeal autogenous irradiated bone grafts in tumor surgery*. Clin Orthop Relat Res, 1999(368): p. 196-206.
133. Chen, W.M., et al., *Treatment of malignant bone tumours by extracorporeally irradiated autograft-prosthetic composite arthroplasty*. J Bone Joint Surg Br, 2002. **84**(8): p. 1156-61.
134. Gebhardt, M.C., et al., *The use of bone allografts for limb salvage in high-grade extremity osteosarcoma*. Clin Orthop Relat Res, 1991(270): p. 181-96.
135. Donati, D., et al., *Allograft-prosthetic composite in the proximal tibia after bone tumor resection*. Clin Orthop Relat Res, 2008. **466**(2): p. 459-65.
136. Mankin, H.J., et al., *Long-term results of allograft replacement in the management of bone tumors*. Clin Orthop Relat Res, 1996(324): p. 86-97.
137. Uyttendaele, D., et al., *Limb conservation in primary bone tumours by resection, extracorporeal irradiation and re-implantation*. J Bone Joint Surg Br, 1988. **70**(3): p. 348-53.
138. Hong, A.M., et al., *Limb preservation surgery with extracorporeal irradiation in the management of malignant bone tumor: the oncological outcomes of 101 patients*. Ann Oncol, 2013. **24**(10): p. 2676-80.
139. Brien, E.W., et al., *Allograft reconstruction after proximal tibial resection for bone tumors. An analysis of function and outcome comparing allograft and prosthetic reconstructions*. Clin Orthop Relat Res, 1994(303): p. 116-27.
140. Tomford, W.W., *Transmission of disease through transplantation of musculoskeletal allografts*. J Bone Joint Surg Am, 1995. **77**(11): p. 1742-54.
141. Currey, J.D., et al., *Effects of ionizing radiation on the mechanical properties of human bone*. J Orthop Res, 1997. **15**(1): p. 111-7.
142. Hatano, H., et al., *Extracorporeal irradiated autogenous osteochondral graft: a histological study*. J Bone Joint Surg Br, 2005. **87**(7): p. 1006-11.
143. Ogawa, Y., et al., *Apoptotic-resistance of the human osteosarcoma cell line HS-Os-1 to irradiation is converted to apoptotic-susceptibility by hydrogen peroxide: a potent role of hydrogen peroxide as a new radiosensitizer*. Int J Mol Med, 2003. **12**(6): p. 845-50.
144. Yajima, H., et al., *Vascularized fibular graft for reconstruction after resection of aggressive benign and malignant bone tumors*. Microsurgery, 1992. **13**(5): p. 227-33.

145. Krajbich, J.I., *Modified Van Nes rotationplasty in the treatment of malignant neoplasms in the lower extremities of children*. Clin Orthop Relat Res, 1991(262): p. 74-7.
146. Salzer, M., et al., *Treatment of osteosarcomata of the distal femur by rotationplasty*. Arch Orthop Trauma Surg, 1981. **99**(2): p. 131-6.
147. Murray, M.P., et al., *Functional performance after tibial rotationplasty*. J Bone Joint Surg Am, 1985. **67**(3): p. 392-9.
148. Hillmann, A., et al., *Electromyographic and gait analysis of forty-three patients after rotationplasty*. J Bone Joint Surg Am, 2000. **82**(2): p. 187-96.
149. Rodl, R.W., et al., *Rotationplasty--quality of life after 10 years in 22 patients*. Acta Orthop Scand, 2002. **73**(1): p. 85-8.
150. Fuchs, B., et al., *Functional outcome of patients with rotationplasty about the knee*. Clin Orthop Relat Res, 2003(415): p. 52-8.
151. Hanlon, M. and J.I. Krajbich, *Rotationplasty in skeletally immature patients. Long-term followup results*. Clin Orthop Relat Res, 1999(358): p. 75-82.
152. Jacobs, P.A., *Limb salvage and rotationplasty for osteosarcoma in children*. Clin Orthop Relat Res, 1984(188): p. 217-22.
153. Bielack, S.S., et al., *Osteosarcoma of the trunk treated by multimodal therapy: experience of the Cooperative Osteosarcoma study group (COSS)*. Med Pediatr Oncol, 1995. **24**(1): p. 6-12.
154. Eilber, F.R., et al., *Internal hemipelvectomy--excision of the hemipelvis with limb preservation. An alternative to hemipelvectomy*. Cancer, 1979. **43**(3): p. 806-9.
155. Ham, S.J., et al., *External and internal hemipelvectomy for sarcomas of the pelvic girdle: consequences of limb-salvage treatment*. Eur J Surg Oncol, 1997. **23**(6): p. 540-6.
156. Enneking, W.F. and W.K. Dunham, *Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone*. J Bone Joint Surg Am, 1978. **60**(6): p. 731-46.
157. Karakousis, C.P., L.J. Emrich, and D.L. Driscoll, *Variants of hemipelvectomy and their complications*. Am J Surg, 1989. **158**(5): p. 404-8.
158. Ozaki, T., et al., *High complication rates with pelvic allografts. Experience of 22 sarcoma resections*. Acta Orthop Scand, 1996. **67**(4): p. 333-8.
159. Wurtz, L.D., T.D. Peabody, and M.A. Simon, *Delay in the diagnosis and treatment of primary bone sarcoma of the pelvis*. J Bone Joint Surg Am, 1999. **81**(3): p. 317-25.
160. Marina, N.M., et al., *Improved prognosis of children with osteosarcoma metastatic to the lung(s) at the time of diagnosis*. Cancer, 1992. **70**(11): p. 2722-7.
161. Parsons, A.M., et al., *Helical computed tomography inaccuracy in the detection of pulmonary metastases: can it be improved?* Ann Thorac Surg, 2007. **84**(6): p. 1830-6.
162. Tabone, M.D., et al., *Osteosarcoma recurrences in pediatric patients previously treated with intensive chemotherapy*. J Clin Oncol, 1994. **12**(12): p. 2614-20.
163. Duffaud, F., et al., *Recurrences following primary osteosarcoma in adolescents and adults previously treated with chemotherapy*. Eur J Cancer, 2003. **39**(14): p. 2050-7.
164. Hawkins, D.S. and C.A. Arndt, *Pattern of disease recurrence and prognostic factors in patients with osteosarcoma treated with contemporary chemotherapy*. Cancer, 2003. **98**(11): p. 2447-56.
165. Welck, M.J., et al., *Local recurrence of osteosarcoma after 17 years*. Ann R Coll Surg Engl, 2009. **91**(4): p. W17-9.

166. Takeuchi, A., et al., *What are the factors that affect survival and relapse after local recurrence of osteosarcoma?* Clin Orthop Relat Res, 2014. **472**(10): p. 3188-95.
167. Loh, A.H., et al., *Management of local recurrence of pediatric osteosarcoma following limb-sparing surgery.* Ann Surg Oncol, 2014. **21**(6): p. 1948-55.
168. Jeon, D.G., et al., *Role of surgical margin on local recurrence in high risk extremity osteosarcoma: a case-controlled study.* Clin Orthop Surg, 2013. **5**(3): p. 216-24.
169. Mankin, H.J., F.J. Hornicek, and K.A. Raskin, *Infection in massive bone allografts.* Clin Orthop Relat Res, 2005(432): p. 210-6.
170. Lord, C.F., et al., *Infection in bone allografts. Incidence, nature, and treatment.* J Bone Joint Surg Am, 1988. **70**(3): p. 369-76.
171. Garner, J.S., et al., *CDC definitions for nosocomial infections, 1988.* Am J Infect Control, 1988. **16**(3): p. 128-40.
172. Horan, T.C., et al., *CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections.* Infect Control Hosp Epidemiol, 1992. **13**(10): p. 606-8.
173. Jeys, L.M., et al., *Periprosthetic infection in patients treated for an orthopaedic oncological condition.* J Bone Joint Surg Am, 2005. **87**(4): p. 842-9.
174. Lee, J.A., et al., *Postoperative infection and survival in osteosarcoma patients.* Ann Surg Oncol, 2009. **16**(1): p. 147-51.
175. Jeys, L.M., et al., *Post operative infection and increased survival in osteosarcoma patients: are they associated?* Ann Surg Oncol, 2007. **14**(10): p. 2887-95.
176. Hanssen, A.D., D.R. Osmon, and C.L. Nelson, *Prevention of deep periprosthetic joint infection.* Instr Course Lect, 1997. **46**: p. 555-67.
177. Culver, D.H., et al., *Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System.* Am J Med, 1991. **91**(3B): p. 152S-157S.
178. Berbari, E.F., et al., *Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study.* Clin Infect Dis, 1998. **27**(5): p. 1247-54.
179. Malawer, M.M. and K.A. McHale, *Limb-sparing surgery for high-grade malignant tumors of the proximal tibia. Surgical technique and a method of extensor mechanism reconstruction.* Clin Orthop Relat Res, 1989(239): p. 231-48.
180. Malawer, M.M. and W.M. Price, *Gastrocnemius transposition flap in conjunction with limb-sparing surgery for primary bone sarcomas around the knee.* Plast Reconstr Surg, 1984. **73**(5): p. 741-50.
181. Sanders, R. and T. O'Neill, *The gastrocnemius myocutaneous flap used as a over for the exposed knee prosthesis.* J Bone Joint Surg Br, 1981. **63-B**(3): p. 383-6.
182. Hill, C., et al., *Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomised trial.* Lancet, 1981. **1**(8224): p. 795-6.
183. Pollard, J.P., et al., *Antibiotic prophylaxis in total hip replacement.* Br Med J, 1979. **1**(6165): p. 707-9.
184. Henley, M.B., et al., *Prophylaxis with cefamandole nafate in elective orthopedic surgery.* Clin Orthop Relat Res, 1986(209): p. 249-54.
185. Burke, J.F., *The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions.* Surgery, 1961. **50**: p. 161-8.
186. Gordon, O., et al., *Silver coordination polymers for prevention of implant infection: thiol interaction, impact on respiratory chain enzymes, and hydroxyl radical induction.* Antimicrob Agents Chemother, 2010. **54**(10): p. 4208-18.

187. Grimer, R.J., et al., *Two-stage revision for infected endoprostheses used in tumor surgery*. Clin Orthop Relat Res, 2002(395): p. 193-203.
188. Hirakawa, K., et al., *Results of 2-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty*. J Arthroplasty, 1998. **13**(1): p. 22-8.
189. Dick, H.M. and R.J. Strauch, *Infection of massive bone allografts*. Clin Orthop Relat Res, 1994(306): p. 46-53.
190. Lascelles, B.D., et al., *Improved survival associated with postoperative wound infection in dogs treated with limb-salvage surgery for osteosarcoma*. Ann Surg Oncol, 2005. **12**(12): p. 1073-83.
191. Kaplan, E. and P. Meier, *Nonparametric-estimation from incomplete observation*. J Am Stat Assoc, 1958. **53**(282): p. 457-481.
192. Ziegler, A., S. Lange, and R. Bender, [*Survival analysis: properties and Kaplan-Meier method*]. Dtsch Med Wochenschr, 2007. **132 Suppl 1**: p. e36-8.
193. Zwiener, I., M. Blettner, and G. Hommel, *Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications*. Dtsch Arztebl Int, 2011. **108**(10): p. 163-9.
194. Mantel, N., *Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration*. Cancer Chemother Rep, 1966. **50**(3): p. 163-70.
195. Cox, D., *Regression Models and Life-Tables*. J R Stat Soc, 1972. **34**(2): p. 187-+.
196. Ziegler, A., S. Lange, and R. Bender, [*Survival analysis: Cox regression*]. Dtsch Med Wochenschr, 2007. **132 Suppl 1**: p. e42-4.
197. Peduzzi, P., et al., *Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates*. J Clin Epidemiol, 1995. **48**(12): p. 1503-10.
198. Li, X., et al., *Impact of close surgical margin on local recurrence and survival in osteosarcoma*. Int Orthop, 2012. **36**(1): p. 131-7.
199. Salunke, A.A., et al., *Does a pathological fracture affect the prognosis in patients with osteosarcoma of the extremities? : a systematic review and meta-analysis*. Bone Joint J, 2014. **96-B**(10): p. 1396-403.
200. Gherlinzoni, F., et al., *Limb sparing versus amputation in osteosarcoma. Correlation between local control, surgical margins and tumor necrosis: Istituto Rizzoli experience*. Ann Oncol, 1992. **3 Suppl 2**: p. S23-7.
201. Kong, C.B., et al., *Local recurrence has only a small effect on survival in high-risk extremity osteosarcoma*. Clin Orthop Relat Res, 2012. **470**(5): p. 1482-90.
202. Glasser, D.B., et al., *Survival, prognosis, and therapeutic response in osteogenic sarcoma. The Memorial Hospital experience*. Cancer, 1992. **69**(3): p. 698-708.
203. Picci, P., et al., *Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma*. J Clin Oncol, 1994. **12**(12): p. 2699-705.
204. Bacci, G., et al., *Influence of local recurrence on survival in patients with extremity osteosarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy: the experience of a single institution with 44 patients*. Cancer, 2006. **106**(12): p. 2701-6.
205. Rodriguez-Galindo, C., et al., *Outcome after local recurrence of osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience (1970-2000)*. Cancer, 2004. **100**(9): p. 1928-35.
206. Whelan, J.S., et al., *Survival from high-grade localised extremity osteosarcoma: combined results and prognostic factors from three European Osteosarcoma Intergroup randomised controlled trials*. Ann Oncol, 2012. **23**(6): p. 1607-16.
207. Duchman, K.R., Y. Gao, and B.J. Miller, *Prognostic factors for survival in patients with high-grade osteosarcoma using the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program database*. Cancer Epidemiol, 2015. **39**(4): p. 593-9.

208. Ferguson, P.C., et al., *Clinical and functional outcomes of patients with a pathologic fracture in high-grade osteosarcoma*. J Surg Oncol, 2010. **102**(2): p. 120-4.
209. Brammer, J.A.M.A., A. A.; Grimer, R. J.; et al., *Do pathological fractures influence survival and local recurrence rate in bony sarcomas?* EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, SEP 2007. **43**(13): p. 1944-1951.
210. Lee, R.K., et al., *Pathological fracture as the presenting feature in pediatric osteosarcoma*. Pediatr Blood Cancer, 2013. **60**(7): p. 1118-21.
211. Finn, H.A. and M.A. Simon, *Limb-salvage surgery in the treatment of osteosarcoma in skeletally immature individuals*. Clin Orthop Relat Res, 1991(262): p. 108-18.
212. Abudu, A., et al., *The surgical treatment and outcome of pathological fractures in localised osteosarcoma*. J Bone Joint Surg Br, 1996. **78**(5): p. 694-8.
213. Moradi, B., et al., *The impact of pathological fractures on therapy outcome in patients with primary malignant bone tumours*. Int Orthop, 2010. **34**(7): p. 1017-23.
214. Coley, W.B., *The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins (the Mixed Toxins of the Streptococcus erysipelas and the Bacillus prodigiosus)*. Proc R Soc Med, 1910. **3**(Surg Sect): p. 1-48.
215. Maletzki, C., et al., *Bacteriolytic therapy of experimental pancreatic carcinoma*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(28): p. 3546-52.
216. Hayashi, K., et al., *Cancer metastasis directly eradicated by targeted therapy with a modified Salmonella typhimurium*. J Cell Biochem, 2009. **106**(6): p. 992-8.
217. Maletzki, C., et al., *Pancreatic cancer regression by intratumoural injection of live Streptococcus pyogenes in a syngeneic mouse model*. Gut, 2008. **57**(4): p. 483-91.
218. Dang, L.H., et al., *Combination bacteriolytic therapy for the treatment of experimental tumors*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(26): p. 15155-60.
219. Roberts, N.J., et al., *Intratumoral injection of Clostridium novyi-NT spores induces antitumor responses*. Sci Transl Med, 2014. **6**(249): p. 249ra111.
220. Agrawal, N., et al., *Bacteriolytic therapy can generate a potent immune response against experimental tumors*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(42): p. 15172-7.
221. Lee, C.H., C.L. Wu, and A.L. Shiau, *Toll-like receptor 4 mediates an antitumor host response induced by Salmonella choleraesuis*. Clin Cancer Res, 2008. **14**(6): p. 1905-12.
222. Pawelek, J.M., K.B. Low, and D. Bermudes, *Tumor-targeted Salmonella as a novel anticancer vector*. Cancer Res, 1997. **57**(20): p. 4537-44.
223. Schantz, S.P., E.M. Skolnik, and J.V. O'Neill, *Improved survival associated with postoperative wound infection in laryngeal cancer: an analysis of its therapeutic implications*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1980. **88**(4): p. 412-7.
224. Ruckdeschel, J.C., et al., *Postoperative empyema improves survival in lung cancer. Documentation and analysis of a natural experiment*. N Engl J Med, 1972. **287**(20): p. 1013-7.
225. Herr, H.W. and A. Morales, *History of bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story*. J Urol, 2008. **179**(1): p. 53-6.
226. Toso, J.F., et al., *Phase I study of the intravenous administration of attenuated Salmonella typhimurium to patients with metastatic melanoma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(1): p. 142-52.
227. Dunn, G.P., C.M. Koebel, and R.D. Schreiber, *Interferons, immunity and cancer immunoediting*. Nat Rev Immunol, 2006. **6**(11): p. 836-48.

228. Bielack, S.S., et al., *Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(20): p. 2279-87.

## 7. Anhang

### 7.1 Eidesstattliche Versicherung

#### Eidesstattliche Versicherung

Adam, Simon

---

Name, Vorname

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

**Ergebnisse der Therapie von Patienten mit Osteosarkomen**

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

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

---

München, 16.08.2018

Ort, Datum

---

Simon Adam

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

## **7.2 Danksagung**

Als erstes möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Hans Roland Dürr für seine stets engagierte, unverzügliche und fachkundige Unterstützung in allen Fragen bedanken. Auch meinem Mitbetreuer Herrn Priv. Doz. Dr. med. Andreas Ficklscherer danke ich an dieser Stelle für seine geduldige Anleitung.

Einen besonderen Dank möchte ich meiner Mutter Eva Büdinger-Adam für ihre bedingungslose und unermüdliche Hilfe aussprechen. Zudem danke ich meinem Vater Stephan Adam, meinem Bruder Lukas Adam und meiner Freundin Julia Hotschek.