

Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Dipl. Ing. V. Jansson

**Operative Therapie und Prognose bei Patienten
mit skelettären Karzinometastasen**

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

vorgelegt von
Sepp Braun
aus München
2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dipl. Ing. V. Jansson
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. E. Dühmke
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Priv.Doiz. Dr. med. H.R. Dürr
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	14.10.2004

1	Einleitung	4
2	Epidemiologie, Biologie, Diagnostik und Therapie der ossären Metastasierung	5
2.1	Allgemeines	5
2.2	Biologie und Wachstumsverhalten von Knochenmetastasen	5
2.2.1	Ausbreitungsmechanismen	5
2.2.2	Absiedlung und Wachstum der Tumorzellen	6
2.2.3	Pathologie und Histopathologie	7
2.3	Diagnostik der Skelettmetastasen	11
2.3.1	Klinisches Bild.....	11
2.3.2	Bildgebung.....	12
2.3.3	Differentialdiagnose	19
2.3.4	Solitäre Metastasen	19
2.3.5	Osteolytische Metastasen.....	20
2.3.6	Osteosklerotische Metastasen.....	21
2.3.7	Gemischte Metastasen	22
2.3.8	Multiple Metastasen.....	22
2.3.9	Kortikale Metastasen	24
2.4	Typischerweise skelettär metastasierende Karzinome	25
2.4.1	Mammakarzinom	26
2.4.2	Nierenzellkarzinom	28
2.4.3	Bronchialkarzinom	29
2.4.4	Schilddrüsenkarzinom	30
2.4.5	Prostatakarzinom.....	30
2.5	Therapie	33
2.5.1	Allgemeine Therapiegrundsätze	33
2.5.2	Hormontherapie	34
2.5.3	Chemotherapie	36
2.5.4	Bisphosphonate.....	36
2.5.5	Radiotherapie	37
2.5.6	Interventionelle Radiologie	38
2.5.7	Operative Therapie	39
3	Material und Methodik	40

4	Ergebnisse Gesamtstudie.....	42
4.1	Patientenkollektiv.....	42
4.2	Symptomatik.....	48
4.3	Ergebnisse der Diagnostischen Verfahren.....	48
4.4	Operative Eingriffe.....	49
4.5	Postoperative Komplikationen.....	50
4.6	Analyse der Überlebenszeiten.....	51
4.7	Analyse prognostisch bedeutender Faktoren.....	56
5	Nierenkarzinom.....	63
5.1	Patientenkollektiv.....	63
5.2	Operative Verfahren.....	67
5.2.1	Adjuvante Therapie.....	68
5.3	Postoperative Komplikationen.....	68
5.4	Überlebenszeiten.....	69
6	Mammakarzinom.....	76
6.1	Patientenkollektiv.....	76
6.2	Operative Verfahren.....	79
6.3	Adjuvante Therapie.....	81
6.4	Postoperative Komplikationen.....	81
6.5	Überlebenszeiten.....	83
7	Diskussion.....	90
7.1	Gesamtstudie.....	90
7.1.1	Schilddrüsenkarzinom.....	90
7.1.2	Prostatakarzinom.....	90
7.1.3	Bronchialkarzinom.....	91
7.1.4	Unbekannter Primärtumor.....	91
7.1.5	Gastrointestinales Karzinom.....	91
7.1.6	Zervixkarzinom.....	92
7.2	Nierenzellkarzinom.....	92
7.3	Mammakarzinom.....	95
8	Zusammenfassung.....	99
9	Anlagen.....	101
10	Anhang.....	103

11	Lebenslauf.....	128
12	Danksagung.....	129

1 Einleitung

Metastasen assoziierte Erkrankungen und Komplikationen nehmen einen stets größer werdenden Anteil in der klinischen Tätigkeit ein. Skelettmetastasen sind die am häufigsten auftretende Form von Knochentumoren (TR Yochum 1987). Dies gilt im Besonderen bei älteren Menschen (Jaffe 1958). In 27% von 1000 autopsisch untersuchten Patienten, die an Karzinomen verstorbenen sind, fand man Metastasen im Knochen (HL Abrams 1950). Auch seitens der Skelettmetastasen hat sich in den letzten Jahren ein Wechsel der geltenden Lehrmeinung von der reinen Palliation bis hin zur Kuration in Einzelfällen vollzogen, wie dies zum Beispiel in der Viszeralchirurgie schon seit längerem bekannt ist. Dem entsprechend stehen wir vermehrt vor klinischen Entscheidungen bezüglich der Wahl unserer Mittel aus einem immer größer werdenden Instrumentarium, die bezüglich operationsassoziierter Morbidität einerseits und zu erwartendem Gewinn andererseits nicht immer leicht zu treffen sind.

Durch erhebliche Fortschritte in der Therapie der Primärtumore hat sich die Überlebenszeit der Patienten deutlich verlängert. Dies hat zur Folge, dass auch die Behandlung der Metastasierungen, insbesondere die der Skelettmetastasen, ganz entscheidend an Bedeutung gewonnen hat.

Angesichts der erheblich gestiegenen Erwartungen der Patienten an ihre individuelle Mobilität und Unabhängigkeit, verbunden mit den heute zu Verfügung stehenden Mitteln operativer Verfahren, wird auch die Therapie der sekundären Tumoren des Bewegungsapparates an Beachtung gewinnen.

Ziel dieser Arbeit war es, entsprechend dem Operateur, „harte“ prognostische Faktoren für die Wahl des operativen Vorgehens bei diesen Patienten zur Verfügung zu stellen. Insbesondere die Fragen der anzustrebenden Radikalität des Eingriffs, der mit dem Eingriff verbundenen Morbidität, sowie die letztlich postoperativ erreichte Lebenserwartung sollten anhand des Krankengutes der Orthopädischen Universitätsklinik Großhadern näher geklärt werden.

2 Epidemiologie, Biologie, Diagnostik und Therapie der ossären Metastasierung

2.1 Allgemeines

Metastasen sind sekundär in den Knochen abgesiedelte Läsionen von Tumoren parenchymatöser Organe, Weichteilen oder aber auch von primären Knochtumoren.

2.2 Biologie und Wachstumsverhalten von Knochenmetastasen

2.2.1 Ausbreitungsmechanismen

Die Knochenmetastasierung erfolgt hauptsächlich auf dem Blutweg. Voraussetzung für eine hämatogene Streuung ist also die Penetration der Tumorzelle in das Blutgefäßsystem. Der Einbruch des Tumors in das Gefäß erfolgt durch aus der Tumormasse selektierte Zellen, welche die zur Metastasierung notwendigen Eigenschaften besitzen. Einerseits sind als Grundlage für diesen Vorgang Defekte seitens der Adhäsion, und somit eine vermehrte Beweglichkeit der Tumorzellen, so wie der Verlust der Kontaktinhibition, die bei gesunden Zellen Bewegungen und Vermehrung bei gegenseitiger Berührung verhindert, zu nennen. Andererseits muss die Tumorzelle zur Anheftung an die Basalmembran und deren enzymatischer Zerstörung in der Lage sein, um das Gefäß zu penetrieren. Im Blutstrom werden nun zwar die meisten malignen Zellen durch zirkulierende Antikörper unter Komplementeinfluss zerstört. Jedoch bedingen die Tumorzellen eine gesteigerte Blutgerinnung, was wiederum die Bildung größerer Tumor-Blutgerinnungs-Komplexe ermöglicht. Diese Komplexe werden im Blut transportiert und ermöglichen zudem die Anheftung an das Endothel größerer Gefäße (Cottler-Fox et al. 1980, Gullino et al. 1981, Noltenius 1982).

Es bestehen so die folgenden Wege zur hämatogenen Ausbreitung der malignen Zellen:

1. primär auf arteriellem Weg (z.B. Lungentumoren)
2. über die Vena cava superior und inferior auf venösem Weg, mit der Lunge als erster Filterstation und folgender arterieller Ausbreitung (z.B.

- Lebertumoren, Urogenitaltumoren, Ösophagustumoren und Tumoren der oberen Luftwege)
3. auf venösem Weg über die Vena portae, wobei die Leber primäre und die Lunge sekundäre Filterstation mit anschließender arterieller Ausbreitung ist (z.B. GIT-Tumoren, Pankreastumoren)
 4. über den klappenlosen vertebralen Venenplexus mit der Wirbelsäule als primärer Filterstation (z.B. Mamma-, Prostata-, Zervix-, Harnblasen-, und Schilddrüsenkarzinom) (Batson 1981).

2.2.2 Absiedlung und Wachstum der Tumorzellen

Die günstigsten Wachstumsbedingungen für Tumorzellen finden sich offensichtlich im spongiösen Knochen an Stellen aktiver Hämatopoese, weshalb hier die Absiedlung der Tumorthromben in bevorzugter Weise erfolgt (Carter 1985). Darüber hinaus spielen wohl auch mechanische Faktoren, wie die Dichte des Kapillarnetzes und eine langsame Blutströmungsgeschwindigkeit eine Rolle. So wird einem an der Gefäßwand angehefteten Tumorthrombenkomplex erst die enzymatische Auflösung der Basalmembran und damit das Eindringen in das perivaskuläre Gewebe und den Markraum ermöglicht (Noltenius 1982).

Ein komplexer und noch immer weitgehend ungeklärter Prozeß der Auseinandersetzung zwischen Tumor- und Wirtszelle ist die Entwicklung von Metastasen aus den abgesiedelten Tumorzellen, die oftmals in diesem Stadium jahrelang kein Wachstum zeigen. Insbesondere ist dies verstärkt bei Mammakarzinomen oder Hypernephromen zu beobachten (Rieden 1988). Eine wichtige Rolle für die Entstehung von Metastasen spielen typische Eigenschaften der Tumorzellen, die die lokale und systemische Abwehr des Organismus beeinflussen. Diese Eigenschaften sind, wie zum Teil bereits erwähnt, Neoantigene, fehlende Oberflächenantigene, Heterogenität der Tumorzellen, tumorassoziierte Prostaglandine und Enzymsekretion. Somit entstehen Knochenmetastasen fast ausnahmslos im Markraum, auf den sie entweder beschränkt bleiben, die Spongiosa zerstören, oder von der endostalen Seite die kortikalen Strukturen angreifen (Rieden 1988).

2.2.3 Pathologie und Histopathologie

Im Rahmen der mikroskopischen Untersuchung steht die Betrachtung von zwei Aspekten im Vordergrund. Zunächst hängt das Tumorgewebe vom Ursprungsort des Primärtumors selbst ab, was dazu führt, dass Tumormetastasen dem Primärtumor identisch sind oder diesem zumindest sehr ähneln. Dadurch wird eine genaue Identifizierung möglich. Allerdings kann das Tumorgewebe auch so weit entdifferenziert sein, dass eine Zuordnung zu einem bestimmten Primärtumor histopathologisch nicht mehr möglich ist (Johnston 1970, Spjut et al. 1971).

Der zweite histopathologische wesentliche Aspekt ist der Effekt der Metastase auf den befallenen Knochen. Meist ist dies eine Kombination aus reaktiver Knochenzerstörung und Proliferation (Sim et al. 1988). Es können für bestimmte Metastasen nun entweder eine Knochendestruktion, eine Proliferation oder auch eine gemischte Reaktion des Knochens auf die Tumorabsiedlung auftreten. Diese Reaktionen können im Nativröntgen dann als osteolytische, osteoblastische (osteosklerotische) oder eben als gemischt osteolytisch-osteosklerotische Reaktion beobachtet werden (Hudson 1987).

Maligne Zellen sezernieren eine Vielzahl osteoklastenstimulierender Faktoren. Das sind unter anderem mehrere Wachstumsfaktoren, Prostaglandine, Zytokine, transformierende Wachstumsfaktoren (α und β) und auch ein thrombozytenbezogener Wachstumsfaktor (Fechner et al. 1993). Durch die Sekretion dieser Substanzen von den Metastasenzellen wird vermutlich die Zahl und Aktivität der Osteoklasten gesteigert, was konsekutiv zur Resorption des Knochens führt. Durch In-vitro-Studien konnte eine direkte Osteolyse an der Kontaktstelle zwischen Tumor und gesundem Knochengewebe bei kultivierten Zellen eines Mammakarzinoms nachgewiesen werden (Mundy et al. 1981). Trotz dieser Beobachtung ist man derzeit überwiegend noch der Meinung, dass die Knochenresorption im Randbereich von Tumorabsiedlungen nicht durch die malignen Tumorzellen selbst, sondern durch die Osteoklasten verursacht wird, auch wenn in manchen Fällen Resorptionsbuchten um maligne Zellen an der Knochenoberfläche zu finden sind (Fechner et al. 1993).

Bei osteoblastischen Metastasen kann man in der Regel zwei kombiniert auftretende Muster vermehrter Knochenbildung finden. An der Oberfläche von bereits vorhandenem spongiösen Knochen wird Osteoid gebildet, wodurch abnorm dicke Knochenbälkchen entstehen. Der Nachweis eines osteoblasten-

stimulierenden Faktors gelang erstmals an Kulturen von Prostatakarzinomzellen (Fechner et al. 1993). Oder aber es werden durch angeregte Osteoblasten im Markraum neue Trabekel gebildet, die dann den Zwischenraum des schon vorhandenen Markknochens ausfüllen.

Aufgrund ihres im wesentlichen epithelialen Bildes sind Karzinommetastasen histologisch meist leichter als primäre Tumoren zu diagnostizieren. Die genaue Diagnose beim Verdacht auf Metastasierung bei Patienten mit einem bekannten Primärtumor ist durch die Biopsie zu erreichen. Allerdings trägt die Biopsie nur in seltenen Fällen bei einem unbekanntem Primärtumor zu dessen exakter Diagnose bei. Der Pathologe vergleicht die morphologischen Merkmale mit der statistischen Wahrscheinlichkeit der Ähnlichkeit zu einem Primärtumor, um so eine Liste der denkbaren Differentialdiagnosen zu erstellen (Greenspan et al. 1992). Nicht selten ist das einzige Merkmal zur Identifikation eine desmoplastische fibrotische Reaktion auf den Tumor im Knochenmarkraum. Differentialdiagnostisch sollte man an eine Karzinommetastase denken, wenn sich in der Knochenbiopsie vornehmlich reife Knochenbälkchen mit intratrabekulärer Fibrose zeigen. In seltenen Fällen kann eine Metastase ein charakteristisches morphologisches Bild annehmen, das den Pathologen im Verdacht auf den Primärtumor bereits sehr bestärkt (Greenspan 2001). Insbesondere ist dies bei Nierenzellkarzinomen, bei follikulären oder riesenzelligen Schilddrüsenkarzinomen oder bei der typischen Pigmentbildung beim malignen Melanom der Fall. Bei einigen wenigen Neoplasien kann man nach dem Entkalkungsverfahren bestimmte Enzyme oder Antigene nachweisen. So können zum Beispiel primäre Prostatatumore durch immunhistochemisch nachgewiesenes prostataspezifisches Antigen oder saure prostataspezifische Phosphatase aufgedeckt werden (Greenspan 2001).

Osteoblastische Metastasen können manchmal durch Tumorzellen, die von einem rasch proliferierenden Osteoid umgeben sind, ein Osteosarkom imitieren. Allerdings wird in diesem Fall die Untersuchung des reaktiven Knochens die regelhafte Verteilung der Osteozyten darlegen, auch wenn der Knochen metaplastisch entstanden ist (Greenspan 2001). Neoplastische epitheliale Zellen von reaktiven Osteoblasten und Tumorzellen eines epitheloiden Osteosarkoms können durch immunhistochemische Marker für Zytokeratin oder andere epitheliale Marker unterschieden werden (Fechner et al. 1993).

Im Falle einer Zusammensetzung von Knochenmetastasen aus Spindelzellen mit oder ohne begleitende epithelartige neoplastische Zellen, können erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten auftreten. In die Auswahl der möglichen Diagnosen werden dann eine Vielzahl von primären Knochensarkomen mit einbezogen, wie das multiple fibröse Histiozytom, Leiomyosarkom und Fibrosarkom. Als spezielles Beispiel ähneln so Knochenmetastasen eines spindelzelligen (sarkomatoiden) Nierenzellkarzinoms einem multiplen fibrösen Histiozytom. Zur Unterscheidung zwischen sarkomatoiden Knochenmetastasen und primären Knochensarkomen ist somit die Immunhistochemie von großer Bedeutung (Fechner et al. 1993). Karzinome und Sarkome haben allerdings teilweise die gleichen Antigene, wodurch in einigen Fällen die Differenzierung erheblich erschwert oder gar unmöglich werden kann. In Sarkomen praktisch immer nachweisbares Vimentin ist aber eben in einigen Fällen auch in Zellen von Karzinomen und malignen Melanomen zu finden. Das in den meisten Karzinomen synthetisierte Zytokeratin kann auch bei Leiomyosarkomen des Skeletts (Myers et al. 1991) und anderen Neoplasien in Erscheinung treten (Fechner et al. 1993). Um ein immunhistochemisches Screeningschema für die Diagnose von spindelzelligen Tumoren sinnvoll zu gestalten, sollte dieses Zytokeratin, Epithelmembranantigen, Protein S-100, Vimentin, Desmin und muskelspezifisches Aktin umfassen. Für Karzinommetastasen sprechen dann positive Befunde für Epithelmembranantigen und Keratin. Für ein malignes Melanom spricht, im Falle eines passenden lichtmikroskopischen Bildes, ein positives Protein S-100. Der Verdacht auf ein malignes Melanom lässt sich dann weiter durch Färbung mit dem Melanozytenmarker HMB-45 sichern (Fechner et al. 1993).

Negative Marker für Keratin, Epithelmembranantigen und Protein S-100 fokussieren den Verdacht auf Sarkome. Im Falle von multiplern fibrösen Histiozytom, Fibrosarkom und Leiomyosarkom kann es positive Reaktionen einiger Zellen auf Vimentin geben. Das multiple fibröse Histiozytom und das Leiomyosarkom sind desweiteren manchmal auch auf Zytokeratin positiv, das Leiomyosarkom ist zusätzlich stark positiv auf muskelspezifisches Aktin und Desmin (Fechner et al. 1993)(Tabelle 2-1).

Tabelle 2-1 Liste der immunhistochemischen Marker für Spindelzellneoplasien (modifiziert nach Fechner et al. 1993 und nach Brooks 1996)

Tumor	Antigene						
	Desmin	Vimentin	Ck ¹	EMA ₂	S-100	MSA ³	HMB-45 ⁴
Spindelzellkarzinom	-	+/- ⁵	+	+	+/-	-	-
Malignes Melanom	-	+	-	-	+	-	+
Malignes fibröses Histiozytom	-/+ ⁶	+	-/+	-	-/+	-/+	-
Leiomyosarkom	+	+/-	+/-	-	-	+	-
Fibrosarkom	-	+	-	-	+	-	-

¹ Zytokeratin

² epitheliales Membranantigen

³ muskelspezifisches Aktin

⁴ Melanozytenmarker

⁵ beträchtliche Anzahl positiv

⁶ sehr wenige positiv

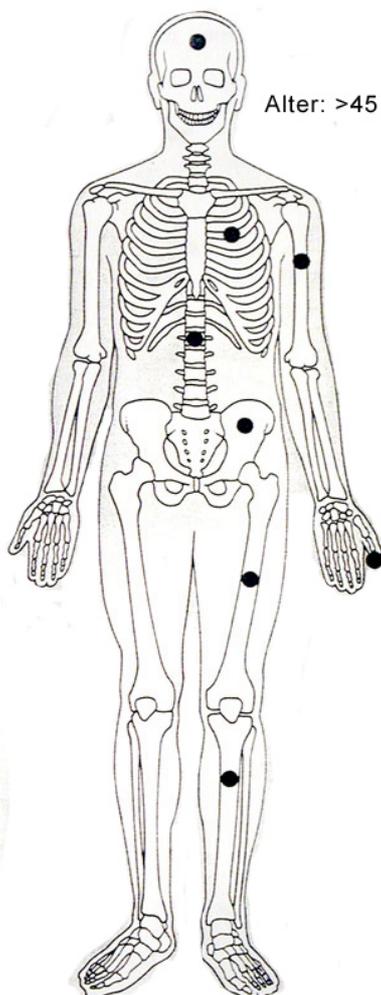
2.3 Diagnostik der Skelettmetastasen

2.3.1 Klinisches Bild

Bei Patienten unter 40 Jahren sind Metastasen, aufgrund der niedrigen Inzidenz der typischen Primärtumore, relativ selten, so dass das Alter ein entscheidender Faktor zur Differenzierung von primären Knochentumoren bei der Erstdiagnose ist (Mulder et al. 1993).

Ein weiteres Kriterium ist die Lokalisation der Focales. Metastasen finden sich vorwiegend im Achsenskelett, also Wirbelsäule, Schädel und Becken und den proximalen Anteilen der Extremitätenknochen. Äußerst selten finden sich auch Metastasen in Knochen distal des Ellbogens und des Knies (Mulvey 1964, Panebianco et al. 1968)(Abbildung 2-1).

Abbildung 2-1 Skelettmetastasen: bevorzugte Lokalisation nach Greenspan 2001



Das diagnostisch führende Symptom für Skelettmetastasen ist der Schmerz, der auf eine zumeist klinisch stumme Initialphase folgt. In einigen Fällen wird die Tumorabsiedlung im Knochen aber auch durch eine pathologische Fraktur erstmals symptomatisch (Papac 1994). Da weder Kortikalis noch Spongiosa des Knochens für den Schmerz verantwortlich sein können, scheint das nervenreiche Periost durch direkte Dehnung bei Knochenexpansion oder Instabilität, sowie kleinste Infraktionen der Kortikalis, hauptverantwortlich für den Schmerz. Auch können Schwellungen, Knochendeformierungen und daraus resultierende Bewegungseinschränkungen die initialen Anzeichen sein (Rieden 1988).

Daneben finden sich oft auch die allgemein bekannten klinischen Zeichen für Tumorerkrankungen, wie Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß, Anämie und erhöhte Blutsenkungs-

geschwindigkeit. Metastasen an der Wirbelsäule werden oftmals durch neurologische Ausfallerscheinungen durch eine Rückenmarks- oder Nervenwurzelkompression oder auch durch Muskelspasmen symptomatisch (Hanks 1985).

2.3.2 Bildgebung

Die Diagnostik von Knochenmetastasen in der Bildgebung ist in Nativröntgenbildern zum Teil nicht möglich, da die Läsion in dieser Technik noch unsichtbar sein kann (Ardran 1951, Soederlund 1996, Yamaguchi et al. 1996).

Schätzungen zu Folge müssen zwischen 30 und 50% des Knochens demineralisiert sein, um eine Metastase im Röntgenbild sichtbar werden zu lassen (Bachman et al. 1940). Für Screening-Untersuchungen zum Auffinden von sowohl osteolytischen als auch osteoblastischen Metastasen im frühen Stadium ist das Skelettszintigramm, in planarer oder SPECT-Technik, das Mittel der Wahl (Bushnell et al. 1995).

In Kombination mit der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie, die das sensitivste Verfahren darstellt (Soederlund 1996), wird die Diagnosesicherheit deutlich erhöht.

Grundsätzlich ist festzustellen, dass es keine spezifischen röntgenologischen Merkmale für Metastasen des Knochens gibt. Eine Metastase kann im Röntgenbild morphologisch jeder benignen oder malignen Läsion ähnlich sein (Greenspan 2001). Alle Formen der Knochendestruktion können auftreten. Metastasen können somit geographisch, mottenfraßartig oder permeativ, mit scharfer oder auch unscharfer Randbildung, mit oder ohne Periostreaktion oder Beteiligung der Weichteile erscheinen. Das Auftreten kann solitär oder auch multipel, rein osteolytisch, rein osteoblastisch, aber auch gemischt sein. Die Unterscheidung nach der Erscheinung osteolytisch, osteoblastisch und gemischt kann jedoch bei der Suche nach dem Primärtumor entscheidende Hinweise geben (Deutsch et al. 1980). Möglich ist die folgende Differenzierung hinsichtlich der Primärtumoren:

- Osteolytische Metastasen sind mit einem Anteil von ca. 75% die häufigsten Knochenfiliae. Die Primärtumoren sind zumeist Nieren-, Lungen-, Mamma- und Schilddrüsenkarzinome, sowie solche des Gastrointestinaltraktes (Forbes et al. 1977) (Abbildung 2-2, Abbildung 2-3).

- Osteoblastische oder osteosklerotische Filiae machen ca. 15% aller Metastasen im Knochen aus. Beim Mann sind dies hauptsächlich Prostatakarzinome und Seminome (Cumming et al. 1990) (Abbildung 2-4), bei der Frau vor allem Mamma-, Uterus- oder Ovarialkarzinome (Ontell et al. 1995). Karzinoide (Norman et al. 1981, Peavy et al. 1973, Powell 1988), Harnblasenkarzinome (Fechner et al. 1993), neurogene Tumoren, wie auch das Medulloblastom (Vieco et al. 1989) und Osteosarkome (Gherlinzoni et al. 1983, Kumar et al. 1987) können bei beiden Geschlechtern für osteoblastische Metastasen verantwortlich gemacht werden (Abbildung 2-5).
- Mit ca. 10% stellen die gemischten osteoblastischen/osteolytischen Metastasen die kleinste Gruppe dar. Prinzipiell kann jeder Tumor gemischt erscheinen, zumeist sind es jedoch Mamma- und Bronchialkarzinome. Es können auch osteoblastische und osteolytische Filiae nebeneinander auftreten.

Abbildung 2-2 Osteolytische Metastase eines Bronchialkarzinomes



Abbildung 2-3 Herkunft osteolytischer Metastasen nach Greenspan 2001

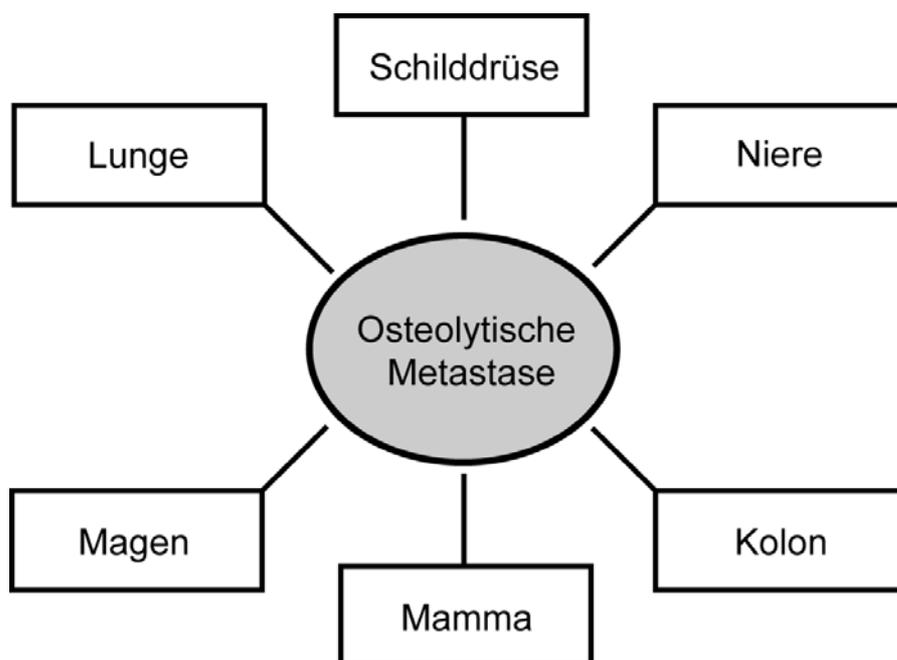
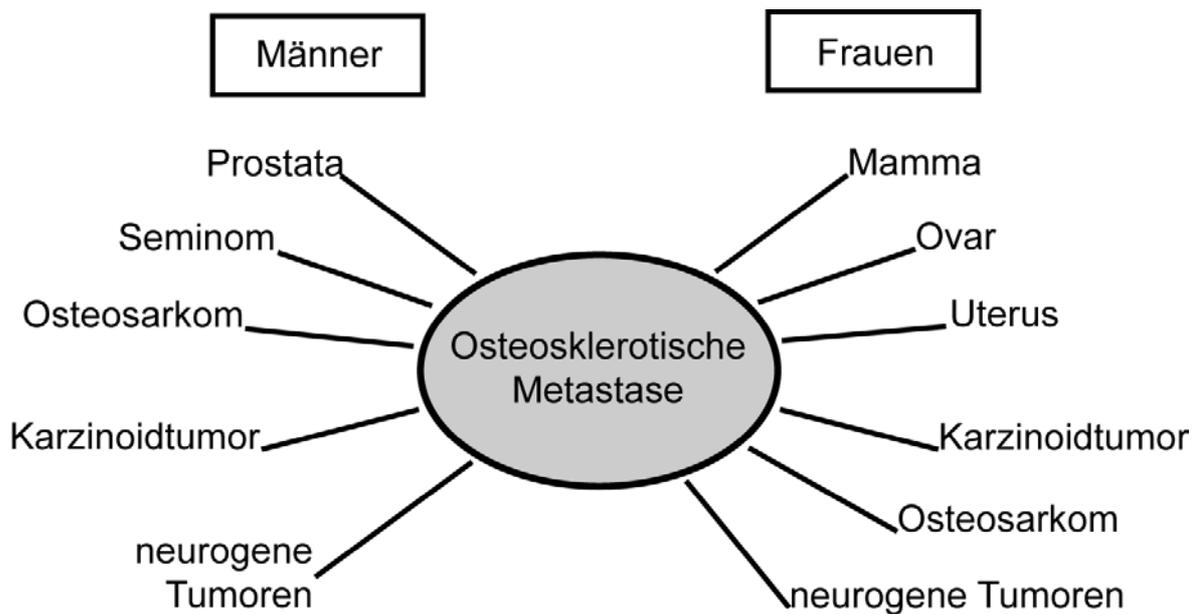


Abbildung 2-4 Osteosklerotische Metastase eines Prostatakarzinoms



Abbildung 2-5 Herkunft osteoblastischer Metastasen modifiziert nach Greenspan 2001



Wie sich aus o.g. Ausführungen ergibt kann man durch das radiologische Erscheinungsbild der Metastasen alleine keine eindeutige Aussage über deren Herkunft machen, jedoch können zusätzliche Informationen über Verteilung, Sitz oder Morphologie in einigen Fällen weitere Hinweise auf den Primärtumor geben (Asdourian et al. 1990, Gold et al. 1990, Healey et al. 1986, Simon et al. 1986, Thrall et al. 1987). Die ausgesprochen seltenen Skelettm metastasen distal von Ellenbogen und Knie stammen in mehr als 50% der Fälle von Bronchial- oder Mammakarzinomen ab (Murray et al. 1977). Das Auftreten von Metastasen an Hand und Fuss, im Besonderen an den Akren, ist extrem selten. Sind diese dennoch zu finden, liegt der Verdacht auf das Vorliegen eines Primärtumors der Lunge, weniger häufig von Mamma oder Niere, nahe (Powell 1988). Bronchialkarzinome treten hier in der Regel mit ausgedehnten Osteolysen, häufig auch zusammen mit einer Beteiligung der Weichteile, auf. Charakteristisch sind dann für das Bronchialkarzinom sogenannte „cookie-bites“, also kortikale Metastasen, die das Bild von „angebissenen Plätzchen“ (Abbildung 2-6) vermitteln (Deutsch et al. 1981, Delbeke et al. 1990, Greenspan et al. 1984a, Greenspan et al. 1984b Greenspan et al. 1988).

Abbildung 2-6 Metastase eines Bronchialkarzinoms, sog. „Cookie-bite“-Kortikalis Defekt



Die Röntgenerstaufnahme von Metastasen eines Bronchialkarzinoms zeigt meist eine Zerstörung des spongiösen Knochens, da in den häufigsten Fällen eine hämatogene Streuung der Tumorzellen stattfindet, die somit zuerst zur Absiedlung im Knochenmark und Spongiosa führt. Bei weiterem Wachstum kommt es dann zu einer Beteiligung der kortikalen Strukturen, wahrscheinlich über den Weg von Gefäßanastomosen der Kortikalis, die dem anliegenden Periost entspringen (Trias et al. 1979). So wird durch die in die Kompakta gelangten malignen Zellen des Bronchialkarzinoms die Destruktion der Kortikalis eingeleitet (Galasko 1981). Kortikale Metastasen, in der Mehrzahl das Femur betreffend (Coerkamp et al. 1988, Greenspan et al. 1988), können auch von Nieren- und

Harnblasenkarzinomen oder malignen Melanomen hervorgerufen werden (Coerkamp et al. 1988, Foster et al. 1982, Hendrix et al. 1991).

Das morphologische Bild einer Metastase kann also einen Hinweis auf einen bestimmten Primärtumor geben, oder aber zumindest die möglichen Differentialdiagnosen eingrenzen (Deutsch et al. 1980).

Allgemein lässt sich feststellen, dass Metastasen im Knochen charakteristischerweise eine Kombination aus Resorption und Bildung von Knochensubstanz zeigen. Der vorherrschende Prozess wird im Röntgenbild deutlich (Bloom et al. 1987, Pagani et al. 1982). Je nach dem überwiegenden Vorgang erscheinen die Läsionen somit osteolytisch oder sklerotisch (osteoblastisch) (Galasko 1982, Resnick et al. 1995). Multiple sklerotische Metastasen weisen ein herdförmiges („viele Schneebälle“) oder ein diffuses Muster mit generalisierter Dichtezunahme auf (Hove et al. 1990). Rein osteolytische Metastasen entstehen meist durch Primärtumoren in Niere, Lunge, Mamma, Schilddrüse oder Gastrointestinaltrakt, wohingegen rein osteosklerotische Läsionen zumeist dem Prostatakarzinom zugeschrieben werden müssen. Allerdings ist es auch möglich, dass rein osteolytische Metastasen nach einer Behandlung mittels Strahlen-, Chemo-, oder Hormontherapie sklerosieren.

In der Szintigraphie findet man bei praktisch allen Metastasen eine vermehrte Nuklidspeicherung (O'Mara 1974) bei sowohl osteosklerotischen als auch osteolytischen Filiae (Citrin et al. 1977, Even-Sapir et al. 1993, Gosfield et al. 1993, Mall et al. 1976, McDougall et al. 1975, Osmond et al. 1975, Parthasarathy et al. 1978). Dies führt man auf den vermehrten Knochenumsatz und die Reparaturvorgänge in der Peripherie der Läsion zurück (Alazraki 1989). Bei der Unterscheidung einer Skelettmetastase vom diffusen Typ eines multiplen Myeloms kann die Skelettszintigraphie durch eine meist normale Isotopenaufnahme des letzteren entscheidende diagnostische Hilfestellung leisten (Ludwig et al. 1982). In der Literatur finden sich nur sehr wenige Fälle, in denen bei einem positiven Befund einer Skelettmetastasierung eines Karzinoms in konventionellen Röntgenbildern, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie der Nachweis einer vermehrten Speicherung im Szintigramm ausblieb (Brown et al.

1994, Kattapuram et al. 1990). Dies lässt sich darauf zurückführen, dass die Knochendichte, die in Röntgenbildern zur Darstellung kommt, die Summation metabolischer Prozesse einer längeren Zeitspanne ist. Die Abbildung der Isotopenspeicherung spiegelt dahingegen die metabolische Aktivität eines ungleich kürzeren Zeitraumes wieder. Somit wird verständlich, wie eine röntgenologisch osteoblastische Läsion mit einer aktuell aber geringen Stoffwechselrate im Szintigramm unauffällig sein kann (Datz et al. 1992). Im Fall einer disseminierten Metastasierung kann sich auch, anstatt der zu erwarteten „hot-spots“ im Szintigramm, eine eher diffus erhöhte Nuklidspeicherung manifestieren. Dieses so genannte „Super-Scan-Bild“ kann man anhand der insgesamt abnorm hohen Radionuklidaufnahme, aber auch durch das Fehlen der Anreicherung in normalerweise speicherintensiven Lokalisationen wie Niere, Harnblase oder Weichteilgewebe (Bassett et al. 1977), erkennen. Im Gegensatz zu den „hot-spots“ können aber auch manchmal „cold-spots“ auftreten, wenn, wie im Fall von Metastasen von Bronchial- oder Mammakarzinomen, zwar eine Knochendestruktion, nicht aber eine reaktive Knochenneubildung, imponiert (Bassett et al. 1977, Hellman et al. 1982, Hudson 1987, Kim et al. 1978).

Der definitive Beweis einer destruierenden Knochenläsion lässt sich häufig erst mittels Computertomographie führen, vor allem dann, wenn der zu diagnostizierende Fall neben einem zwar abnormen Skelettszintigramm keine beweisenden röntgenologischen Bilder, oder aber weder ein positives Szintigramm, noch positives Röntgen hat (Braunstein et al. 1983, Harbin 1982, Helms et al. 1981, Kido et al. 1978, Kori 1981, Muindi et al. 1983). Darüber hinaus kann so auch ein begleitender Weichteiltumor aufgedeckt werden.

Das Magnetresonanztomogramm ist zum Nachweis von Metastasen sensitiver als die Szintigraphie mit Technetium (Traill et al. 1995, Godersky et al. 1987, Delbeke et al. 1990, Avrahami et al. 1989, Steinborn et al. 1999). Durch eine induzierte osteoblastische Reaktion mit Knochenneubildung, wie dies bei den herdförmigen sklerotischen Metastasen eines Mamma- oder Prostatakarzinoms vorkommt, zeigen diese sich in T1- und in T2-gewichteten MR-Bildern mit einer geringen Signalintensität. Dahingegen haben umschriebene osteolytische Metastasen ein charakteristisch niedriges Signal in T1- und ein starkes Signal in T2-gewichteten Sequenzen (Trillet et al. 1989, Daffner et al. 1986, Algra et al. 1992a).

2.3.3 Differentialdiagnose

Die differentialdiagnostischen Überlegungen werden grundsätzlich dadurch erschwert, dass es prinzipiell keine eindeutig charakteristischen radiologischen Merkmale von Metastasen gibt. So kann eine metastatische Läsion die verschiedensten Bilder imitieren, wie zum Beispiel einen benignen oder malignen primären Knochentumor, einen Infektionsherd, eine metabolische Krankheit, oder gar eine posttraumatische Anomalie. Eine zur Unterscheidung oft hilfreiche Größe ist die Länge des Tumors, denn Läsionen von über zehn Zentimeter Länge sind häufig maligne Primärtumoren, wohingegen metastatische Absiedlungen mit zwei bis drei Zentimeter oft deutlich kleiner sind (Greenspan 2001).

Eine Untersuchung von Schweitzer et al. beschäftigt sich mit dem Nutzen der MRT zur Unterscheidung von Knochenmetastasen und benignen Läsionen. Das sog. „bulls-eye“ Zeichen, ein Herd starker Signalintensität im Zentrum einer Knochenläsion, erwies sich als typisch für benigne Prozesse, das sogenannte Halozeichen, ein signalreicher Randsaum um eine Knochenläsion, wiederum als typisch für eine Knochenmetastase (Schweitzer et al. 1993).

Um nun die Differentialdiagnose zu erleichtern, sollte versucht werden, die Metastasen in Solitäre Läsionen und multiple, sowie weiter in osteolytische, osteosklerotische oder gemischte und nach ihrer Lokalisation im Knochen bzw. Skelett zu untergliedern.

2.3.4 Solitäre Metastasen

Wie bereits erwähnt, muss versucht werden, eine solitäre Knochenmetastase von primären benignen und tumorartigen Läsionen und von malignen Knochentumoren abzugrenzen (Legier et al. 1968). Oben wurde schon die Länge der Läsion als ein hilfreiches Unterscheidungskriterium zwischen Primärtumor und Metastase angeführt. Weitere nützliche Merkmale sind das Vorhandensein von Periostreaktion und begleitendem Weichteiltumor. Eine metastatische Läsion tritt zumeist ohne, oder nur mit geringer Raumforderung in den Weichteilen in Erscheinung. Dies gilt jedoch nicht ausnahmslos. Ebenso treten Metastasen in der Regel ohne Periostreaktion auf, es sei denn, die Metastase durchbricht bereits die Kortikalis. Allerdings zeigt sich in einigen Studien, dass mitunter bis zu 30% der Metastasen mit Periostreaktion einhergehen, insbesondere zum Beispiel die

von Prostatakarzinomen (Algra et al. 1992b, Lehrer et al. 1970, Norman et al. 1969).

Anhand des Befalls der Wirbelsäule lässt sich eine weitere Differenzierung vornehmen. Im Unterschied zum multiplen Myelom das eine Arrosion des Wirbelkörpers verursacht, befallen Metastasen oft die Bogenwurzeln (Rieden 1988).

2.3.5 Osteolytische Metastasen

Eine osteolytische Metastase ist unbedingt von einem Riesenzelltumor oder einem intraossären Ganglion zu unterscheiden, dies insbesondere im gelenknahen Bereich eines Knochens oder bei Läsionen der Apophysen (wie zum Beispiel den Femurtrochanteren oder dem Tuberculum majus/minus des Humerus). Das intraossäre Ganglion weist immer einen sklerosierten Rand auf, der sich bei Metastasen nur sehr selten findet. An anderen Stellen muss die Differentialdiagnose weitere primäre Knochentumore einschliessen. Hier seien das Fibrosarkom, das maligne fibröse Histiozytom, das maligne Lymphom, das multiple Myelom, sowie einige benigne Läsionen, wie zum Beispiel Hämangiome, und reaktive Läsionen, wie braune Tumoren bei Hyperparathyreoidismus genannt. Wie bereits erwähnt, ist die rein radiologische Unterscheidung ausgesprochen schwierig und ohne klinische Informationen in der Regel kaum möglich.

Nach (Lodwick et al. 1980) werden radiologisch drei Destruktionsmuster unterschieden, die Hinweise auf die Aktivität des Tumors und somit auch auf die Wachstumsdynamik geben:

1. Geographische Osteolyse: Dies ist eine deutlich abgrenzbare Aufhellungsfigur, die mehr oder weniger scharf konturiert ist. Zu finden ist eine geographische Osteolyse in der Regel bei relativ langsam wachsenden Tumoren.
2. Mottenfraßähnliche Destruktion: Charakteristisch sind multiple unterschiedlich große, häufig konfluierende Osteolysen, die durch einen aggressiven Prozeß hervorgerufen werden.
3. Penetrierende Osteolyse: Verursacht durch hochaggressive Prozesse zeigen sich hier viele kleine bis winzige Osteolysen, die im Erscheinungsbild einer hochgradigen Osteoporose ähneln und die zu einer Spongiosierung der Kompakta führen können.

Die Begrenzung der Läsion kann als ein weiteres Kriterium der Aggressivität herangezogen werden.

Je langsamer eine Läsion wächst, desto ausgeprägter ist deren Sklerosesaum, der durch eine reaktive Knochenneubildung zustande kommt (Lodwick et al. 1980).

2.3.6 Osteosklerotische Metastasen

Zunächst sollte man eine solitäre osteosklerotische Metastase von einer Kompaktinsel unterscheiden. Dies ist im Röntgenbild oft durch charakteristische dornartige Ausläufer der Kompaktinseln, die bei Metastasen meist vollständig fehlen erleichtert (Onitsuka 1977). Darüber hinaus lässt sich ein Verdacht auf eine Metastase durch ein positives Skelettszintigramm erhärten, im Falle einer Kompaktinsel würde dieses in der Regel keine vermehrte Nuklidspeicherung zeigen (Greenspan et al. 1995). Irrtümer sind allerdings im Besonderen dann möglich, wenn es sich um sehr große Kompaktinseln, also eine Riesenkompaktinsel oder auch ein Osteom (Greenspan et al. 1996), oder um solche mit vermehrter Speicherintensität im Szintigramm (Greenspan et al. 1991b) handelt.

Es kann auch vorkommen, dass eine sklerosierte Metastase mit überschüssiger Periostreaktion vom „sunburst“-Typ, zum Beispiel eine Metastase eines Prostatakarzinoms, das morphologische Bild eines Osteosarkoms imitiert (Igou et al. 1995).

Häufig wird eine Osteitis condensans (aspetische Nekrose, Morbus Friedrich) der Klavikula durch ihr solitäres osteosklerotisches Bild am sternalen Ende des Schlüsselbeins mit einer Metastase verwechselt. Diese zeigt sich im klinischen Bild mit lokalen Schmerzen, Schwellung und Druckdolenz. Radiologisch imponiert eine homogene fleckige Verdichtung, die meist auf den kaudalen Rand des sternalen Endes der Klavikula begrenzt ist. Zumeist fehlen Periostreaktion und Knochendestruktion, auch wenn der Knochen in diesem Bereich leicht aufgetrieben sein kann (Greenspan et al. 1991a). Im Computertomogramm sieht man eine verlegte Markhöhle, im Skelettszintigramm eine fokal stark erhöhte Speicherung der Radionuklide.

Ein sogenannter „Elfenbeinwirbel“, ein sklerosierter Wirbel, der durch eine Metastase hervorgerufen wird, sollte von einem malignem Lymphom, einem sklerosierenden Hämangiom und vom Morbus Paget unterschieden werden (Fig et al. 1989, Schajowicz et al. 1988, Shih et al. 1988). Normalerweise ist der Befall durch ein malignes Lymphom nicht von dem einer Metastase abzugrenzen, jedoch sind hier häufig klinische Angaben und Laboruntersuchungen hilfreich. Beim Morbus Hodgkin zum Beispiel kann man manchmal Aushöhlungen der Wirbelvorderkante beobachten, welche die konkave Wirbelform ventral noch mehr betonen und somit zur Differenzierung beitragen. Im Falle des Hämangioms zeigen sich häufig charakteristische Vertikalstreifungen oder ein Honigwabenmuster. Der Morbus Paget wiederum führt typischerweise zur Vergrößerung der Wirbel, und bewirkt das Verschwinden oder die Vergrößerung der Wirbelabschlussplatten, was den charakteristischen „Bilderrahmenwirbel“ entstehen lässt und die Abgrenzung zu einer Metastase erleichtert. Bei einer Wirbelmetastase wiederum bleiben die Abschlussplatten erhalten (Greenspan 2001).

2.3.7 Gemischte Metastasen

In erster Linie muss man gemischt osteosklerotisch-osteolytische Metastasen von einem Osteomyelitisherd, einem Osteosarkom und vom malignen Lymphom unterscheiden (Greenspan 2001).

2.3.8 Multiple Metastasen

2.3.8.1 Multiple osteolytische Metastasen

Multiple osteolytische Metastasen sind vor allem vom multiplen Myelom und von braunen Tumoren bei Hyperparathyreoidismus abzugrenzen. Im Falle jüngerer Patienten spielt bei dieser Unterscheidung auch die Langerhans-Zell-Histiozytose eine Rolle. Zur Differenzierung von Metastasen im Skelett vom Bild des multiplen Myeloms kann das Skelettszintigramm dienen. In den allermeisten Fällen kann man bei Metastasen eine vermehrte Radioisotopenspeicherung beobachten, beim multiplen Myelom hingegen ist das Szintigramm in vielen Fällen unauffällig. Um nun Metastasen gegen braune Tumore bei Hyperparathyreoidismus abzugrenzen, sind in erster Linie andere Zeichen der braunen Tumore, wie Osteopenie, Verlust

der Lamina dura der Alveolarfortsätze, subperiostale Knochenresorption und Verkalkungen der Weichteile hilfreich (Greenspan 2001). Eine derartige Verdachtsdiagnose kann anhand der Serumspiegel von Calcium, Phosphat und Parathormon, welche für den Hyperparathyreoidismus charakteristisch sind, weiter gesichert werden.

2.3.8.2 Multiple osteosklerotische Metastasen

Multiple osteosklerotische Metastasen müssen von einer Osteopoikilie (Ghandur-Mnaymneh et al. 1984) unterschieden werden. Neben anderen Leiden wird die Osteopoikilie als eine sklerosierende Dysplasie durch insuffiziente enchondrale Ossifikation und Remodellierung des Knochens klassifiziert (Greenspan 1991). In typischer Weise liegen die sklerotischen Herde der Osteopoikilie verteilt an den grossen Gelenken, an Hüfte, Knie und Schulter. Als radiologisches Merkmal kann zusätzlich das Bild der Läsion im Szintigramm dienlich sein, denn die Osteopoikilie bietet, anders als osteosklerotische Metastasen, ein normales Szintigramm (Greenspan 1991). Morbus Paget, Mastozytose und sekundärer Hyperparathyreoidismus sind ebenso Krankheiten, die osteosklerotischen Metastasen sehr ähnlich sein können, da auch bei diesen die sklerosierende Komponente führend sein kann (Greenspan 2001).

Das sklerosierende multiple Myelom, welches mit unter einem Prozent Anteil an den multiplen Myelomen sehr selten ist (Sartoris et al. 1986), und die seltene sklerosierende Hämangiomatose (Ishida et al. 1994), können radiologisch das Bild einer osteosklerotischen Metastasen haben. Wie auch schon in den oben angeführten Fällen, kann man beim multiplen Myelom anhand der klinischen und der Labordaten differenzieren, bei der Hämangiomatose hilft zur Unterscheidung der gute klinische Allgemeinzustand des Patienten und das Fehlen von pathologischen Laborwerten (Greenspan 2001).

Zuletzt kann auch eine Osteosarkomatose, das synchrone oder metachrone Auftreten eines multifokalen Osteosarkoms, das Bild osteosklerotischer Metastasen imitieren (Gherlinzoni et al. 1983). Bei der Differentialdiagnose leitend ist die für Metastasen atypische Lokalisation der Läsionen (Karpalia, Tarsalia, Metakarpalia-, Metatarsalia, Epi- und Apophysen) und die für Osteosarkome sprechende Röntgenmorphologie (Greenspan 2001).

2.3.9 Kortikale Metastasen

Solitäre kortikale Metastasen müssen gegen Osteoidosteome, einen kortikalen Knochenabszess, das Plasmozytom, Hämangiom und das kortikal gelegene Osteosarkom abgegrenzt werden. Wenn sich ein kortikaler Befall in Verbindung mit einem Weichteiltumor manifestiert, so muss man neben der kortikalen Knochenmetastase auch diverse andere Veränderungen in Betracht ziehen, wie eine aneurysmatische Knochenzyste und ein primäres knocheninvasives Weichteilneoplasma (Greenspan 2001).

Im Unterschied dazu sollten multiple kortikale Metastasen von jeglichen multiplen Gefäßläsionen mit Befall der Kortikalis, wie zum Beispiel der Hämangiomatose, differenziert werden. Hierbei können Alter und Anamnese des Patienten, aber natürlich auch die Morphologie in der Bildgebung nützlich sein. Gerade bei älteren Patienten oder bei einem bekannten malignen Primärtumor muss die Metastase in die differentialdiagnostischen Überlegungen bei einer osteolytischen kortikalen Läsion in langen Röhrenknochen stets mit einbezogen werden (Coerkamp et al. 1988).

2.4 Typischerweise skelettär metastasierende Karzinome

Tabelle 2-2 zeigt die am häufigsten in den Knochen metastasierenden Tumore: Prostata-, Mamma-, Bronchial-, Nierenzell- und Schilddrüsenkarzinom.

Hämatogene Tumoren, wie das multiple Myelom, gehen ebenfalls häufig mit einem Befall des Skeletts einher, jedoch werden diese im deutschen Sprachgebrauch nicht zu den Knochenmetastasen gezählt, so dass im weiteren nicht auf sie eingegangen wird.

Zusammen stellen die Metastasen der Karzinome von Mamma, Prostata, Bronchus und Niere 80% aller Metastasierungen im Skelett (Johnston 1970).

Das Prostatakarzinom macht 60%, das Bronchialkarzinom 25% aller Knochenmetastasen beim Mann aus. Bei der Frau ist das Mammakarzinom mit circa 70% für eine Absiedlung des Tumors in den Knochen verantwortlich (Abrams 1950). Die verbleibenden 30% werden vorwiegend durch Schilddrüsen-, Uterus- und Nierenkarzinome verursacht (Napoli et al. 1973).

Bei den Angaben zur prozentualen Metastasierung der beschriebenen Primärtumoren in das Skelett variieren die aufgrund von Autopsien gewonnenen Zahlen erheblich. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass eine absolut präzise und lückenlose histologische Untersuchung des gesamten Skeletts auf Fernmetastasen aus praktischen Gründen in der Routine nicht möglich ist. Es lässt sich somit vermuten, dass die tatsächliche Inzidenz der Knochenmetastasen höher ist (Rieden 1988).

Die Absiedlung der primären Tumoren, gerade von Prostata-, Mamma- und Bronchialkarzinomen, stellen ein erhebliches Problem dar, da sie zum einen sehr häufig vorkommen und zum anderen bevorzugt in den Knochen metastasieren. Primäre Knochentumoren sind im Vergleich dazu mit einer Inzidenz von 0,61 auf 100 000 Einwohner bei Männern und 0,39 bei Frauen ausgesprochen selten (Robert-Koch-Institut 2003).

Tabelle 2-2 Gegenüberstellung von Inzidenz (Hölzel 1999) und Metastasierung (Schicha et al. 1997)

Tumortyp	Inzidenz	Häufigkeit
	Anzahl der Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr	von Knochenmetastasen bei Patienten mit diesem Tumortyp
Bronchialkarzinom	Männer: 56,3 Frauen: 19,6	30%
Mammakarzinom	Männer: 0,6 Frauen: 112	Stadium I und II: 2-5%, Stadium III: 25-30%, Stadium IV: 50%
Schilddrüsenkarzinom	Männer: 4,4 Frauen: 8,6	Papilläres SD-Karzinom: 8% Follikuläres SD-Karzinom: 18%
Nierenzellkarzinom	Männer: 19,6 Frauen: 9,4	> 35%
Prostatakarzinom	Männer: 104,8	Stadium I und II: 7% Stadium III: 18% Stadium IV: 90%

2.4.1 Mammakarzinom

2.4.1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist in den westlichen Industrieländern das häufigste Karzinom der Frau und häufiger als alle einzelnen Karzinome des Mannes.

In Deutschland erkranken pro Jahr 46 000 Frauen neu an Brustkrebs, 19 000 davon im Alter unter 60 Jahren. 26% aller Krebsneuerkrankungen bei der Frau gehen auf das Mammakarzinom zurück. Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 63 Jahren drei Jahre unter dem mittleren Krebserkrankungsalter insgesamt (Krebsregister 2002).

Vom Zeitpunkt der Primärdiagnose bis zum Auftreten der ersten Knochenfiliae vergingen nach einer Studie von Kölbl (Kölbl et al. 1997) im Mittel 2,9 Jahre. Ab der Diagnose der Skelettmetastase hatten die Patientinnen nach dieser Studie eine mediane Überlebenszeit von 1,7 Jahren, wobei diese bei bereits bestehender viszeraler Fernmetastasierung und danach auftretender additiver Skelettmmetastasierung nicht verkürzt wurde.

Metastasen von Mammakarzinomen finden sich in den allermeisten Fällen im Skelett (Coleman et al. 1987). Bei 587 Patientinnen, die an Brustkrebs verstarben,

waren in 69% vor dem Tod Skelettmetastasen radiologisch nachgewiesen worden. Im Vergleich dazu konnten bei 27% Metastasen in Lunge und Leber diagnostiziert werden. 2240 Patientinnen mit primären Mammakarzinomen wurden über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet. 681 Patientinnen (30%) erlitten in einem mittleren Follow-up von fünf Jahren ein Rezidiv. Von diesen hatten 397 (58%) Knochenmetastasen (Coleman et al. 1985, 1987).

2.4.1.2 Besonderheiten

Bei etwa der Hälfte der Patienten mit von Mammakarzinomen abgesiedelten Knochenmetastasen werden diese klinisch auffällig. Bei vier bis sieben Prozent kommt es zu einer pathologischen Fraktur (Coran et al. 1968, Schurman et al. 1973, Ulloa et al. 1993). Eine Studie von Elte (Elte et al. 1986) gibt sogar 20% an. Zumeist sind die klinischen Symptome der Metastasierung eines Mammakarzinoms jedoch recht unspezifisch. Diffuse Knochenschmerzen sind in der Regel die ersten Anzeichen eines Knochenbefalls und treten mit 65% auf (Elte et al. 1986).

Ein weiteres Diagnosekriterium ist die in ca. 15% der Fälle auftretende Hyperkalzämie (Elte et al. 1986).

Hilfreich kann die Lokalisation der Knochenfiliae sein. So ist zum Beispiel eine metastasierte Läsion distal des Ellenbogens oder Knies insgesamt äußerst selten. Wenn sich hier aber dennoch eine Läsion manifestiert, ist in den meisten Fällen ein Mammakarzinom der Primärtumor. Beim Befall des Achsenskeletts ist der Ursprung der Absiedlung von einem Mammakarzinom ebenso wahrscheinlich (Murray et al. 1977).

Nach der Studie von Kölbl (Kölbl et al. 1997) bei der unter anderem die Lokalisation von Knochenmetastasen bei bekanntem Mammakarzinom bei 192 Patientinnen dokumentiert wurde, ist die Brust- und Lendenwirbelsäule am häufigsten befallen. Es folgen das Becken, hier vor allem das Os sacrum und das Os ilium, sowie das Rippenskelett und die Femura.

Die röntgenmorphologische Variationsbreite von Knochenmetastasen allgemein ist enorm. Die Metastase kann im Prinzip jede andere Knochenerkrankung simulieren. Knochenmetastasen von Mammakarzinomen erscheinen zumeist als osteolytische Herde, können jedoch auch osteoblastisch oder gemischt

imponieren (Forbes et al. 1977, Ontell et al. 1995). Dies alles macht eine eindeutige Diagnosestellung anhand des Röntgenbildes meist nahezu unmöglich.

2.4.2 Nierenzellkarzinom

2.4.2.1 Epidemiologie

Nach Zahlen des Krebsregisters (Krebsregister 2002) in Deutschland wird die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen an Nierenkrebs bei Frauen auf etwa 5.700 und bei Männern auf etwa 8.300 geschätzt. Die wirklich Zahl ist allerdings um etwa 10% niedriger, da Urothelkarzinome nach der ICD (Internationales Klassifikationsschema für Krankheiten) zur Niere gerechnet werden. Insgesamt sind 4% aller bösartigen Neubildungen in der Niere lokalisiert. Nierenkarzinome sind für 3% aller Krebstodesfälle verantwortlich. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei ca. 63, für Frauen bei mehr als 67 Jahren. Bei malignen Neubildungen der Niere im Erwachsenenalter handelt es sich überwiegend um Adenokarzinome, in etwa 85% der Fälle um Nierenzellkarzinome (Hypernephrom). Nephroblastome (Wilmstumor), Sarkome oder Lymphome der Niere sind im Erwachsenenalter selten (Krebsregister 2002).

Je nach Untersuchung erscheinen bei 20 bis 50% der Patienten mit Nierenzellkarzinomen Fernmetastasen (Bohnenkamp et al. 1980, Skinner et al. 1971, Takashi et al. 1995). In etwa der 50% der Fälle finden sich Metastasen in der Lunge und in zirka 20 bis 40% im Skelett (Bohnenkamp et al. 1980, Henriksson et al. 1992). Es wird eine Überlebensrate von mehr als 50% nach fünf Jahren bei Patienten mit Knochenmetastasen durch Nierenzellkarzinome berichtet (Althausen et al. 1997).

2.4.2.2 Besonderheiten

Morphologisch imponieren Absiedlungen von Nierenzellkarzinomen nicht selten durch ein charakteristisches osteolytisches, blasiges Bild sowie ein stark expansives Wachstum. Durch die rasche Größenzunahme werden diese bildhaft auch als „blow-out“ Metastasen bezeichnet (Greenspan 2001). Häufig stellen sich die Skelettfiliae von Nierenzellkarzinomen als kortikale Herde dar (Coerkamp et al. 1988, Galasko 1982), die dann in der Mehrzahl das Femur befallen (Greenspan et al. 1988).

2.4.3 Bronchialkarzinom

2.4.3.1 Epidemiologie

Krebserkrankungen der Lunge sind im Diagnosejahr 1998 erstmals vom Prostatakrebs beim Mann als die häufigste maligne Erkrankung abgelöst worden (Krebsregister 2002). Etwa 27.900 Neuerkrankungen an Lungenkrebs jährlich entsprechen einem Sechstel aller Krebsneuerkrankungen bei den Männern. Bei den Frauen gehört der Lungenkrebs mit jährlich etwa 8.900 Neuerkrankungen (5% aller bösartigen Neubildungen) zu den sechs häufigsten Krebsformen. Der Anteil des Lungenkrebses an allen Krebstodesfällen fällt mit 26% bei Männern, sowie 9% bei Frauen, noch höher aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer und Frauen bei etwa 66 Jahren – wie für Karzinome insgesamt.

Knochenmetastasen kommen je nach Untersuchung bei 33 bis 50% der, an Bronchialkarzinomen erkrankten, vor (Coleman et al. 1985, Gabler 1985, McNeil 1978, 1984).

Die 5-Jahres Überlebenszeit nach der Diagnose des Primärtumors ist mit 10% sehr niedrig. Wenn eine Fernmetastase im Knochen festgestellt wurde, versterben die meisten Patienten innerhalb weniger Monate (Rubens 1988).

2.4.3.2 Besonderheiten

Skelettmetastasen von Lungenkarzinomen sind meist vom rein osteolytischen Typ (Rubens 1988). Ausgedehnte Osteolysen kommen teilweise in den Endphalangen in Kombination mit einem Weichteiltumor vor (Greenspan 2001). Das Bronchialkarzinom metastasiert zunächst hämatogen in Knochenmark und Spongiosa. Bei weiterem Wachstum gelangen die Zellen jedoch über Gefäßanastomosen in die Kortikalis (Trias et al. 1979). So kann es dann zu den oft beschriebenen charakteristischen Destruktionen der Kortikalis kommen, die gerne plastisch als „cookie-bite“- oder „cookie-cutter“-Läsionen bezeichnet werden (Delbeke et al. 1990, Deutsch et al. 1981, Greenspan et al. 1984a). Diese kortikalen Läsionen betreffen in der Mehrzahl das Femur (Coerkamp et al. 1988, Greenspan et al. 1988).

2.4.4 Schilddrüsenkarzinom

2.4.4.1 Epidemiologie

Jährlich erkranken in der Bundesrepublik etwa 2800 Personen an Schilddrüsenkrebs. Frauen sind mit ca. 2000 Neuerkrankungen pro Jahr deutlich häufiger betroffen als Männer. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 57 und für Männer bei 55 Jahren und damit jeweils deutlich unter dem für Karzinome insgesamt (Krebsregister 2002).

Es lassen sich vier Typen von Schilddrüsenkarzinomen unterscheiden, die jeweils unterschiedliche klinische Verläufe und Prognosen zeigen. Papilläre Karzinome (ca. 50%, typisch bei jungen Erwachsenen), follikuläre Karzinome (20-30%, Häufigkeitsspitze im 5. Lebensjahrzehnt), anaplastische Karzinome (10%, überwiegend in hohem Alter) und medulläre oder C-Zell-Karzinome. Letztere gehen von Zellen aus, die den Kalziumstoffwechsel regulieren (Krebsregister 2002).

In 21-50% der Fälle eines Schilddrüsenkarzinoms kommt es zu einer Skelettmetastasierung (Castillo et al. 1980).

2.4.4.2 Besonderheiten

Ähnlich wie bei Metastasen des Nierenzellkarzinomes findet sich hier zum Teil auch ein osteolytisches, blasiges Bild, das sich auf das stark expansive Wachstum zurückführen lässt (Greenspan 2001).

2.4.5 Prostatakarzinom

2.4.5.1 Epidemiologie

In Deutschland werden derzeit jährlich etwa 31.500 Prostatakarzinome diagnostiziert. So ist die Prostata mit 18,7% inzwischen die häufigste Lokalisation bösartiger Neubildungen beim Mann. Bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen steht das Prostatakarzinom mit 10,5% an dritter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei vergleichsweise hohen 72 Jahren, 6 Jahre höher als für Karzinome insgesamt. Erste Erkrankungen treten kaum vor dem 50. Lebensjahr auf (Krebsregister 2002).

Die 5-Jahres-Überlebensrate ist mit ca. 70% ausgesprochen hoch, jedoch kommt es bei aggressiv verlaufenden, metastasierenden Formen des Prostatakarzinoms zu erheblich kürzeren Überlebenszeiten. Diese drastischeren Verlaufsformen kommen vor allem bei Männern deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter vor (Krebsregister 2002). Eine Metastasierung in den Knochen liegt nach Literaturangaben zwischen 50 und 85% autoptisch gesichert vor (Coleman et al. 1985, Galasko 1981, Lumbroso et al. 1985, McNeil 1978, 1984).

Nach der Diagnose der Knochenmetastasen haben die Patienten eine mittlere Überlebenszeit von 17 Monaten (Rubens 1988).

2.4.5.2 Besonderheiten

Das Prostatakarzinom metastasiert bevorzugt in den Knochen. Durch zahlreiche runde, röntgendichte Herde oder eine diffuse Dichtezunahme des Knochens, vor allem im Bereich der Lendenwirbelsäule, kann mit relativ großer Wahrscheinlichkeit auf eine Metastasierung eines Prostatakarzinoms geschlossen werden (Rieden 1988, Rubens 1988). Diese Knochenfiliae sind in aller Regel nicht frakturgefährdet, führen jedoch in Folge der Sklerose und Markraumfibrose mit Verdrängung der Hämatopoese häufig zu einer Panzytopenie. Durch die exzessive Knochenneubildung kann es zu einer Nerven- und Gefäßkompression mit motorischen und sensiblen Ausfällen oder Gewebsveränderungen kommen (Rieden 1988).

Trotz der zumeist osteosklerotischen Läsionen im Knochen, kann die Suche mit dem Computertomogramm oft auch osteolytische Bereiche innerhalb der überwiegend osteosklerotischen Filiae aufdecken (Rubens 1988).

Die Metastasierung erfolgt sehr häufig in die Lendenwirbelsäule. Nach einer bereits 1940 von Batson gestellten Hypothese (Batson 1940) besteht eine Verbindung zwischen dem periprostatiscen und prävertebralen Venenplexus, dem später sogenannten Batson'schen Plexus. Diese Annahme konnte experimentell, mit in Tiermodelle injizierten Farbstoffen, bewiesen werden (Batson 1967). Es stellte sich weiter heraus, dass ein Teil des in Penisvenen eingebrachten Farbstoffes in die Vena Cava, jedoch unter erhöhtem abdominellen Druck direkt in die Lendenwirbelkörper gelangte. So lässt sich erklären, wie durch retrograde hämatogene Disseminierung Metastasen eines Prostatakarzinoms

unter Umgehung der Lungen direkt im Achsenskelett entstehen (Harada et al. 1992).

2.5 Therapie

2.5.1 Allgemeine Therapiegrundsätze

Das Auftreten von Skelettmetastasen ist Ausdruck der hämatogenen Streuung des Primärtumors und somit ein prognostisch ungünstiger Faktor, da das Krankheitsstadium in aller Regel dann schon relativ weit fortgeschritten ist. Die Behandlung der Skelettmetastasen erfolgt in den allermeisten Fällen mit dem Ziel einer Palliation. Ausnahmen zu diesem Therapiegrundsatz werden zunehmend diskutiert, insbesondere wird die vollständige Resektion bestimmter Entitäten vorgeschlagen (Herrmann 1992).

Vor der Entscheidung zu einer adäquaten Therapie steht die genaue Beantwortung der Fragen nach der exakten Lokalisation der Läsion(en), dem Grad und Ort der Dissemination, dem Vorhandensein von Komplikationen, wie zum Beispiel einer Hyperkalzämie, drohender oder bereits eingetretener pathologischer Fraktur, Instabilität von Wirbeln oder neurologischen Ausfällen, aber auch die nach einer Weichteilbeteiligung und Vaskularisierung der Läsion (Galasko 1995).

Als Therapie kommen systemische und lokale Konzepte in Betracht.

Eine systemische Therapie von Knochenmetastasen unterscheidet sich aufgrund des fast immer gleichzeitigen Vorliegen weiterer Fernmetastasen in anderen Organen kaum von der Behandlung dieser. Die lokalen Therapiemöglichkeiten sind Bestrahlung und operative Verfahren, aber auch die interventionelle Radiologie, zum Beispiel mit der gezielten Embolisation von Gefäßen, die eine Läsion versorgen.

Die Behandlung der Metastasen im Skelett muss drei verschiedene Aspekte berücksichtigen:

Schmerzbekämpfung

Im Fokus der Behandlung sollte bei bestehender metastasenbedingter Schmerzsymptomatik deren Linderung stehen. Hierbei bilden jedoch nicht Analgetika und Opiate die Basis der therapeutischen Überlegungen, sondern möglichst tumorspezifische Therapiekonzepte, wie sie im folgenden beschrieben werden. Erst wenn diese Versuche ohne Erfolg bleiben, sollte eine reine analgetische symptomatische Behandlung erfolgen (Sonntag 1969).

Prophylaxe von Komplikationen

Um Komplikationen der Metastasierung zu verhindern, sollte auf das gesamte Spektrum der Therapiemöglichkeiten durch Strahlen-, Hormon-, Radio-, Chemo- und Bisphosphonattherapie, aber auch die interventioneller Radiologie und nicht zu letzt die operative Therapie zurückgegriffen werden (Sonntag 1969).

Ziel kann so das Aufhalten weiterer Knochendestruktion und gegebenenfalls eine Rekalzifizierung des osteolytischen Knochens sein (Herrmann 1992).

Therapeutische Maßnahmen bei eingetretenen Komplikationen

Die häufigste Komplikation durch Knochenmetastasen ist die pathologische Fraktur, welche nach den weiter unten angeführten Grundsätzen sicher operativ versorgt werden muss, um den Patienten vor einer Immobilisierung, soweit möglich, zu bewahren und so die Lebensqualität in der ihm verbleibenden Zeit zu verbessern (Sonntag 1969). Ein weiteres häufig auftretendes unerwünschtes Ereignis sind Nervenkompressionssyndrome, vor allem des Rückenmarks, die ebenso mit allen therapeutisch zur Verfügung stehenden Mitteln angegangen werden müssen.

2.5.2 Hormontherapie

Prinzipiell sollte die Hormontherapie einem chemotherapeutischen Behandlungsversuch vorgezogen werden. Dies gilt insbesondere für den Fall des Nachweises von Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren im Tumorgewebe, bei Patientinnen in der Postmenopause und beim Fehlen von Organmetastasen (Herrmann 1992).

Das ossär metastasierende Prostatakarzinom weist von allen Tumorarten nach Literaturangaben mit 70-80% die höchste Ansprechrate auf eine Hormonbehandlung durch Östrogene, LHRH-Agonisten, Antiandrogene, Gestagene oder Orchiektomie, auf (Nowakowski 1982, Van Scoy-Mosher 1981). Deshalb steht die Behandlung mit Hormonen an erster Stelle der systemischen Therapieansätze. Östrogene sind allerdings heute aufgrund ihrer Nebenwirkungen, die sich insbesondere auf das kardiovaskuläre System auswirken, als obsolet zu betrachten (Herrmann 1992). Weitere Nebenwirkungen gibt Abbildung 2-7 wieder.

Abbildung 2-7 Nebenwirkungen der Hormontherapie bei Prostatakarzinomen (Oehl 1986)

Nebenwirkung	Orchiektomie	LHRH-Agonisten	Cyproteronacetat Flutamid	Östrogene
kardiovaskulär	-	-	-	+
gastrointestinal	-	-	-/+	+
Impotenz	+	+	+/-	+
Gynäkomastie	-	-	-/+	+
Hitzewallungen	+	+	-	(+)

Prinzipiell wäre die Orchiektomie als Therapie der Wahl bei Knochemetastasen durch ein Prostatakarzinom anzusehen. Die Vorteile sind der nur einmalige und unkomplizierte, sowie kostengünstige Eingriff, der den Testosteronspiegel rasch auf Kastrationsniveau senkt, der Ausschluss von Malcompliance und nicht zuletzt das Fehlen der medikamentenassoziierten Nebenwirkungen (Herrmann 1992). Diesen pragmatischen Vorzügen steht jedoch die zumeist nicht vorhandene Akzeptanz der Patienten gegenüber, sodass vermehrt zu LHRH-Agonisten gegriffen wird, die, nach einem kurzem Anstieg des Testosterons nach Therapiebeginn, ebenso wie die Orchiektomie, zuverlässig das Testosteron auf den gewünschten Spiegel supprimieren (Herrmann 1992).

Das Ansprechverhalten des metastasierenden Mammakarzinoms auf eine Hormontherapie mit Antiöstrogenen, Gestagenen oder Ovarektomie, ist in wesentlichem Maße vom Rezeptorstatus des Gewebes abhängig. In der Literatur finden sich hier Angaben für ein gutes Ansprechen bei rezeptorpositiven Patientinnen mit 55-80%, allerdings bei rezeptornegativen eine wesentlich geringere Rate von nur 5-10% (Nowakowski 1982, Van Scoy-Mosher 1981, Westernberg 1980). Eine subjektive Beschwerdebesserung durch die Hormontherapie kann bei 80-90% der Patientinnen erreicht werden (Henderson et al. 1989)

Die Behandlung mit Progesteron und Androgenen beim metastasierenden Nierenzellkarzinom ist recht umstritten, da bei mitunter weniger als 2% der so behandelten Patienten ein positiver Effekt verzeichnet werden konnte (Javadpour 1984, Onkologischer Arbeitskreis 1986).

2.5.3 Chemotherapie

Für das ossär metastasierende Prostatakarzinom werden in der Literatur Remissionsraten unter Polychemotherapie zwischen 30% und 50% angegeben (Chlebowski et al. 1981, Erdmann 1982).

Das gleichzeitige Vorhandensein von Metastasen eines Mammakarzinomes im Skelett und in weiteren Organen spricht, ebenso wie ein insgesamt rasches Tumorwachstum oder eine primäre Progredienz des Tumorwachstums unter einer Hormontherapie, für ein chemotherapeutisches Behandlungsschema (Herrmann 1992). Dadurch kann beim ossär metastasierenden Mammakarzinom in 51% bis 56% (Chlebowski et al. 1981, Oliver et al. 1984, Whitehouse 1985) ein therapeutischer Erfolg und eine subjektive Beschwerdeverbesserung in 80% bis 90% (Henderson et al. 1989) erzielt werden. Zu bemerken ist jedoch, dass bei einer primär ineffektiven Hormonbehandlung, durch eine Behandlung mit Zytostatika eine Verlängerung der Überlebenszeit nicht sicher erreicht werden kann (Herrmann 1992).

Beim Nierenzellkarzinom kann in 20% bis 25% (Oliver et al. 1984, Onkologischer Arbeitskreis 1986) und bei einem kleinzelligen Bronchialkarzinom in 70% bis 80% (Erdmann 1982) mit dem erfolgreichen Ansprechen einer Chemotherapie gerechnet werden.

Dies alles gilt für an die jeweilige Tumorart angepasste Polychemotherapieschemata, die neben dem zum Teil sehr guten Ansprechverhalten auch erhebliche Nebenwirkungen verursachen können (Rieden 1988).

2.5.4 Bisphosphonate

Die ehemals in der Waschmittelindustrie als Weichmacher verwendeten Bisphosphonate binden Kalzium. Analoga, die in der Medizin eingesetzt werden, haben die selbe kalziumbindende Eigenschaft und bewirken somit in vivo eine Hemmung der Kalzifikation und der Knochenresorption über eine Osteoklastenhemmung, weshalb sie neben der Behandlung des Morbus Paget und der Tumorhyperkalzämie auch zur Therapie von Skelettmetastasen eingesetzt werden (Fleisch 1989).

In einer plazebokontrollierten Studie an Patienten mit Metastasen eines Prostatakarzinoms konnte mit dem Bisphosphonat Clodrant bei intravenöser

Infusion bereits nach drei Tagen eine signifikante Schmerzlinderung erreicht werden (Adami 1997).

In der Behandlung der Skelettmastasen von Mammakarzinomen werden Bisphosphonate inzwischen als Standardtherapie eingesetzt (Lipton 2003b, Major et al. 2002). Da neue Bisphosphonate der dritten Generation nach aktuellsten Studien die Komplikationen durch Läsionen im Knochen signifikant hinauszögern können und Vorteile in der Applikation gegenüber älteren Präparaten haben, sind durch fortführende Untersuchungen wichtige Erkenntnisse für neue Therapieschemata zu erwarten (Lipton 2003a, Major et al. 2002). Präklinische Studien zeigten sogar eine Apoptose der Tumorzellen unter der Gabe von Bisphosphonaten (Coleman 2002).

2.5.5 Radiotherapie

Die Strahlentherapie hat im Vergleich zu den systemisch wirkenden Therapieformen, wie zum Beispiel Chemo-, Bisphosphonat- oder Hormontherapie, den Nachteil der lokal auf das Bestrahlungsfeld eingeschränkten Wirksamkeit. Dennoch führt sie nach Übersichtsangaben in der Literatur zu höchsten Remissionsraten von zwischen 50% und 90% (Gilbert et al. 1977, Kuttig 1983, Pandova et al. 1983, Schocker et al. 1982, Trodella et al. 1984, Wannemacher 1982, Yarnold 1985).

Um die Ergebnisse der Strahlenbehandlung zu verbessern wird meist ein Therapieschema in Kombination mit Hormon- oder Chemotherapie, oder auch, im Fall von frakturgefährdeten Läsionen, mit chirurgisch-orthopädischen Eingriffen angewendet.

Bei der Verabreichung palliativer Strahlendosen sind die zu erwartenden Nebenwirkungen relativ gering. Allerdings müssen bei einer zusätzlichen Gabe von Methotrexat, Adriblastin und Bleomycin starke lokale Reaktionen einkalkuliert werden (Kuttig 1983, Mende et al. 1987).

Kurative Strahlendosen sind nur in seltenen Fällen wegen ihrer massiven lokalen Nebenwirkungen zu vertreten (Wannemacher et al. 1992).

Bei der Applikation von energiereicher Strahlung sind Osteoradionekrosen nur dann zu erwarten, wenn dazu prädisponierende Umstände wie Infektionen, Traumata oder ausgeprägte Durchblutungsstörungen am bestrahlten Knochen zu finden sind (Schocker et al. 1982).

Die Indikation zur Strahlentherapie von Skelettmetastasen ergibt sich bei vorhandener Schmerzsymptomatik, gegebenenfalls in Kombination mit neurologischen Ausfallserscheinungen. Ebenso bei gegebener Frakturgefahr, sowie bei bereits manifester pathologischer Fraktur, bei vorliegenden Kontraindikationen für einen operativen Eingriff, wie zum Beispiel eine weit fortgeschrittene Tumorerkrankung, ein infolge des Leidens reduzierter Allgemeinzustand des Patienten und eine aus der Gesamtsituation resultierende kurze zu erwartende Überlebenszeit. In einer solchen Situation kann durch eine Strahlentherapie in Kombination mit konservativen Maßnahmen der Frakturbehandlung eine Stabilisierung des Knochens erreicht werden (Wannenmacher et al. 1992). Nach einer erfolgten orthopädisch-chirurgischen internen Fixation, insbesondere von nicht vollständig ausgeräumten Tumorbereichen, ist eine Nachbestrahlung notwendig (Gilbert et al. 1977, Haase et al. 1978, Kuttig 1983, Patterson 1980, Schocker et al. 1982, Wannenmacher 1982). Hierbei stellen auch eingebrachtes Osteosynthesematerial oder Knochenzement keine Kontraindikation zur postoperativen Bestrahlung dar, da es lediglich zu einer unwesentlichen Beeinflussung der Strahlendosis kommt (Frossler et al. 1977). Auch wird die Heilung einer Fraktur durch eine Strahlentherapie nur minimal verzögert, wie tierexperimentell nachgewiesen werden konnte (Tetsch et al. 1976).

2.5.6 Interventionelle Radiologie

Insgesamt hat die interventionelle Radiologie mit den Techniken der Transkatheterembolisation einen relativ geringen Stellenwert in der Behandlung von Skelettmetastasen. Dies lässt sich in erster Linie darauf zurückführen, dass aufgrund der ausgeprägten Tumorkollateralgefäße eine zentrale Embolisation im Bereich der großen Arterien der Metastase nicht möglich ist. Die Embolisation wird in der Regel allenfalls präoperativ angewandt, um den intraoperativen Blutverlust zu minimieren, oder im Rahmen palliativer Therapieansätze Blutungskomplikationen und Schmerzen zu lindern (Richter et al. 1992).

An neuen Verfahren ist die Vertebro- oder Kyphoplastik zu erwähnen, die signifikant zur Schmerzreduktion und Stabilisierung von Wirbelkörpern in selektierten Patienten führt.

2.5.7 Operative Therapie

Die neueren multimodalen Therapieansätze für Tumoren, die bekanntermaßen bevorzugt in das Skelett metastasieren, haben deren Prognose in den letzten Jahren erheblich verbessert (Kolles et al. 1987). Dadurch ergibt sich in der Folge auch die Notwendigkeit einer umfassenden operativen Versorgung der häufigen Skelettmetastasen, zumeist als palliative Therapie (Dürr et al. 1998, Sim 1992)

Pathologische Frakturen im Extremitätenbereich stellen eine absolute Indikation zur operativen Therapie von Knochenmetastasen dar, wenn kein ubiquitärer Skelettbefall vorliegt und die zu erwartende Überlebenszeit über zwei Monate beträgt (Bertermann et al. 1983, Cheng et al. 1980, Haase et al. 1978, Katzner et al. 1985).

In Abhängigkeit vom Lokalbefund des betroffenen Knochens, dem allgemeinen Zustand des Patienten und der Strahlensensibilität des Primärtumors, ist eine prophylaktische Stabilisierung frakturgefährdeter osteolytischer Skelettmetastasen anzustreben (Bertermann et al. 1983, Haase et al. 1978).

Unumstritten ist auch die Notwendigkeit einer operativen Intervention im Bereich der Wirbelsäule bei Kompression des Rückenmarks und resultierender Querschnittssymptomatik (Haase et al. 1978, Kuttig 1983, Patterson 1980).

In den letzten Jahren konnte die operative Versorgung der metastatischen Knochenläsionen durch die Übernahme von Techniken der Frakturversorgung aus der Traumatologie, durch Fortschritte in der rekonstruierenden chirurgischen Orthopädie und durch die Weiterentwicklung der Endoprothetik verbessert werden. Dies lässt sich auf stabile Fixationsimplantate und Endoprothesen, die zusätzlich unter Verwendung von Knochenzement eingebracht werden, und so in den meisten Fällen stabile und sichere postoperative Verhältnisse erlauben, zurückführen (Habermann et al. 1982, Harrington et al. 1976).

Entscheidend ist in jedem Fall die individuelle Indikationsstellung unter kritischer Abwägung des Risikos und der Schwere des Eingriffs gegenüber dem zu erwartenden Gewinn für den Patienten in dessen Krankheitssituation (Sim 1992).

Insbesondere der primäre Ansatz einer weiten Resektion lässt in vielen Fällen die Rate von Lokalrezidiven sinken und scheint die Prognose zu verbessern (Dürr et al. 1998).

3 Material und Methodik

Aus den Operationsbüchern der Orthopädischen Universitätsklinik in Großhadern wurden alle Patienten mit operativen Eingriffen von Mai 1980 bis einschließlich April 1996 herausgesucht, bei denen ein Tumorverdacht bestand. Anschließend erfolgte anhand der histologischen Befunde aus den Archiven des Pathologischen Institutes in Großhadern die Selektion derjenigen Patienten, welche aufgrund der vorliegenden Befunde sicher keinen Tumor aufwiesen, wie beispielsweise Patienten mit Osteomyelitis oder reaktiven Läsionen. Diese wurden von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten mit multiplen Myelomen, aufgrund des grundsätzlich unterschiedlichen biologischen Verhaltens dieser Läsionen, nicht in dieser Studie berücksichtigt.

Von den verbliebenen Patienten wurden die Krankenakten aus dem Archiv angefordert und anhand eines standardisierten Fragebogens evaluiert (Anlage 1). Die Patienten konnten mittels einer zugewiesenen Identifikationsnummer, die sich aus der Operationsnummer (Ziffer 1-4) und dem Operationsjahr (Ziffer 5-6) zusammensetzte, erkannt werden. Anhand einer Schlüsselliste wurden Primärtumor, Lokalisation, sowie die jeweilige Art des operativen Eingriffes kodiert. Als Diagnosedatum wurde ein Zeitpunkt gewählt, bei dem erstmals ein begründeter Tumorverdacht erhoben werden konnte (z.B. auffälliger Röntgenbefund). Das TNM-Stadium wurde präoperativ, soweit dies möglich war, anhand der vorliegenden Epikrise bestimmt und schließlich nach der jeweiligen Operation bzw. Probeexzision anhand des resultierenden histopathologischen Befundes ermittelt.

Nachoperationen bezogen sich grundsätzlich auf den gleichen stationären Aufenthalt. Andernfalls wurde für den Folgeeingriff, zum Beispiel eine Rezidiv-Operation, ein eigener Erfassungsbogen angelegt.

Das R-Stadium (R 0: kein Tumor mehr vorhanden; R 1: mikroskopischer Tumorrest; R 2: makroskopischer Tumorrest) wurde, wie auch die Intention der Intervention, immer zum Zeitpunkt der Entlassung beurteilt.

Das histopathologische Tumorgrading wurde dem entsprechenden endgültigen histologischen Befund entnommen, bei benignen Läsionen wurde es prinzipiell als „0“ gewertet (Enneking et al. 1980).

Entscheidend für die vorliegende Untersuchung war die Bewertung im Abschnitt „Primärtumoren bei Metastasen“ des Erfassungsbogens.

Die weiteren Punkte sind ohne zusätzliche Erläuterungen aus dem Erhebungsbogen ersichtlich. Aus den vorliegenden Krankenakten konnten keine ausreichenden Daten bezüglich des Karnofsky-Indexes und der Familienanamnese hinsichtlich der Tumorerkrankungen erhoben werden, so dass diese nicht weiter berücksichtigt werden konnten.

Rezidivraten wurden analog zu den Aufzeichnungen erfasst, die Überlebenszeiten der Patienten, soweit sie nicht aus den Krankenakten zu entnehmen waren, wurden mittels einer, mit freundlicher Unterstützung des Institutes für Biometrie und Epidemiologie in Großhadern, im September 1996 durchgeführten Anfrage bei den zuständigen Einwohnermeldeämtern ermittelt.

Aufgrund der interessanten Zwischenergebnisse bei den zwei größten Gruppen, den Mamma- und Nierenkarzinomen, wurden hier zusätzliche Patienten späterer Jahre eingeschlossen. Auf diese Untersuchungen wird in den entsprechenden Einzelkapiteln noch einmal eingegangen.

An 206 Patienten wurden im Verlauf dieser Studie 228 operative Eingriffe vorgenommen. Bei 18 Patienten waren im Untersuchungszeitraum zwei, bei drei Patienten drei Eingriffe notwendig. Diese Folgeinterventionen bei Auftreten von Läsionen an unterschiedlichen Lokalisationen oder aufgrund von Rezidiven wurden zur statistischen Auswertung, wie oben geschildert, jeweils als eigenständiger Fall erfasst.

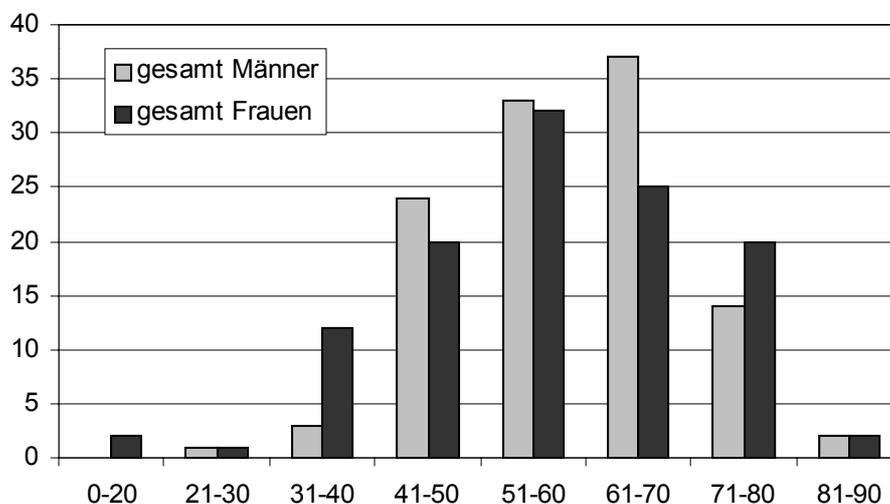
Datenarchivierung und statistische Auswertung dieses Erfassungsprogramms für Knochen- und Weichteiltumoren erfolgten mit SAS (Version 6.04), Überlebenszeiten und Rezidivquoten wurden nach dem Verfahren von Kaplan-Meier (Kaplan et al. 1958) ermittelt. Für multivariante Analysen wurde die Log-Rank-Methode verwendet.

4 Ergebnisse Gesamtstudie

4.1 Patientenkollektiv

Für diese Studie wurden die Daten von insgesamt 228 Patienten im Alter zwischen 16,3 und 86,9 Jahren ausgewertet, wovon 114 weiblichen und 114 männlichen Geschlechts waren. Das Durchschnittsalter bei den weiblichen Patienten lag mit 57,4 Jahren 2,1 Jahre unter dem der männlichen (59,5) (Abbildung 4-1).

Abbildung 4-1 Altersverteilung des Patientenkollektivs



Der insgesamt häufigste Primärtumor war das Mammakarzinom mit 57 Fällen, davon zwei bei Männern, gefolgt vom Nierenzellkarzinom mit 45 und dem Bronchialkarzinom mit 33 weiblichen und männlichen Patienten. Die genaue Verteilung der Fälle ist Tabelle 4-1 zu entnehmen.

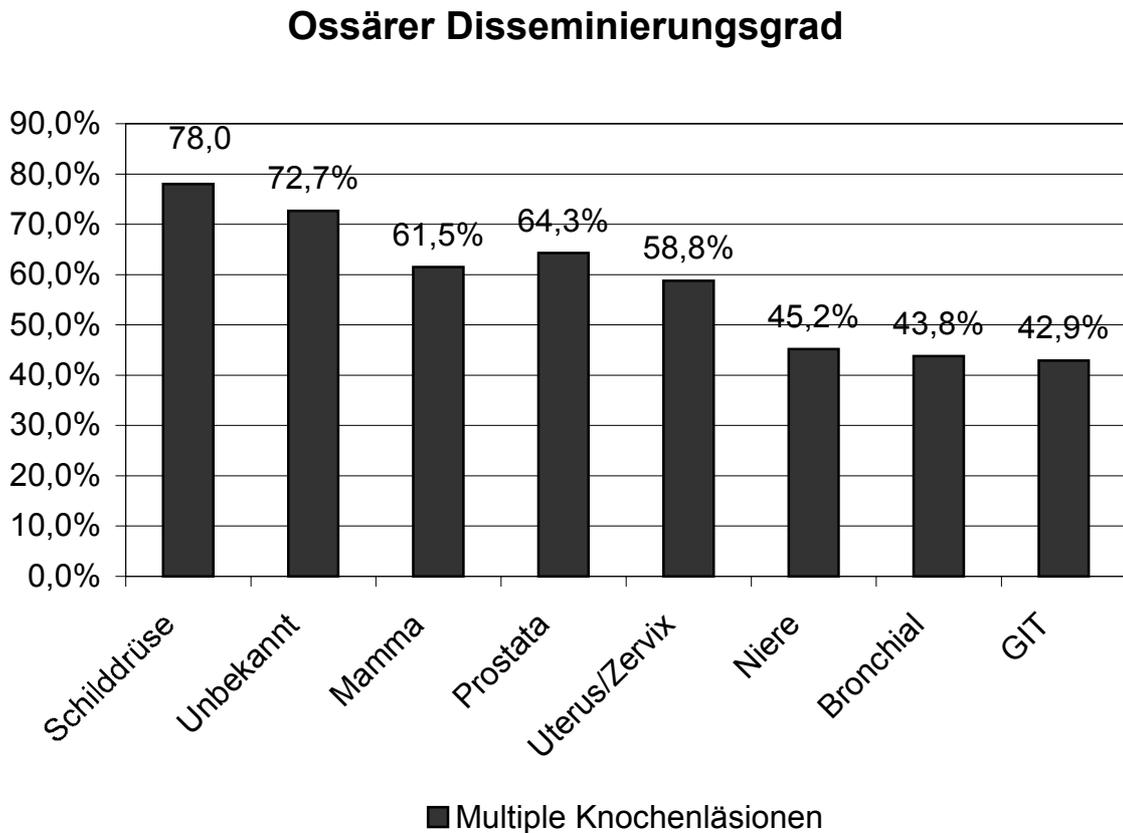
Tabelle 4-1 Übersicht aller Tumoren des Patientenkollektivs

	Männer	Frauen
Mamma	2	55
Niere	36	9
Bronchial	27	6
Uterus/ Zervix	0	17
Prostata	15	0
Unbekannt	4	7
Schilddrüse	7	2
GIT	4	3
Urogenital	6	1
Melanom	6	0
Andere	7	14

Bei 96 Patienten (42,1%) lag eine solitäre Lokalisation im Skelett vor, in 57 (25%) Fällen waren zwei oder drei Läsionen an unterschiedlichen Stellen zu finden. Zum Operationszeitpunkt waren bereits 32,9% der Primärtumoren mit mehr als drei Läsionen ossär metastasiert.

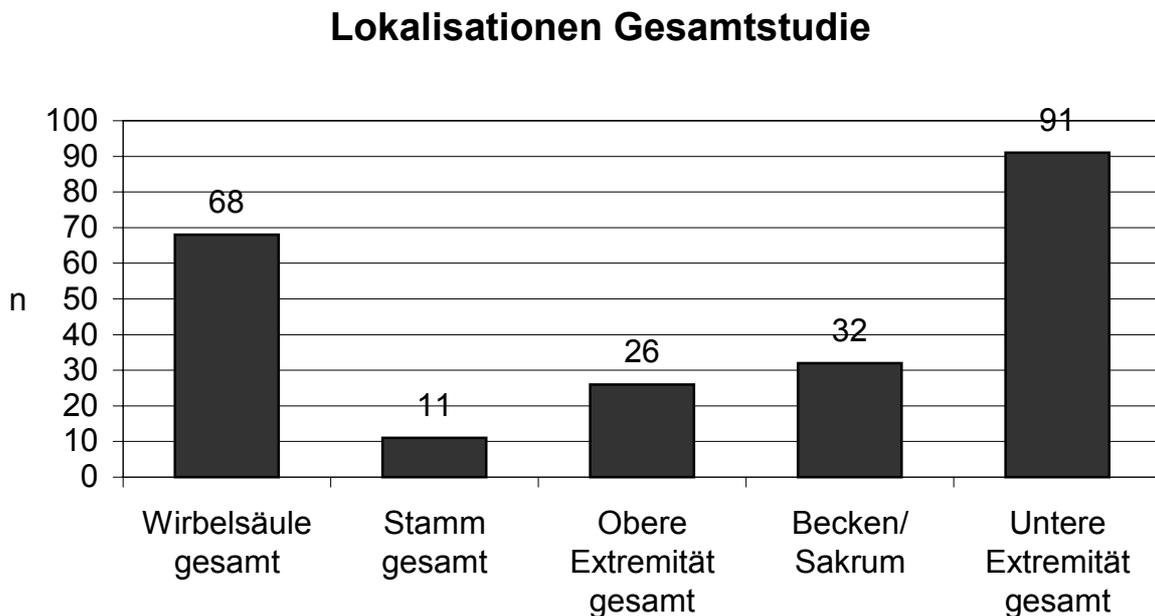
Der Grad der Disseminierung ist vom Primärtumor abhängig in Abbildung 4-2 dargestellt. Am häufigsten hat das Schilddrüsenkarzinom in 78,0% der Fälle disseminiert in den Knochen metastasiert. An zweiter und dritter Stelle folgen mit 72,7% unbekannte Primärtumoren und mit 61,5% das Mammakarzinom.

Abbildung 4-2 Grad der ossären Disseminierung



In Abbildung 4-3 ist die Lokalisation der operativ versorgten Filiae im Skelett dargestellt. Die Wirbelsäule war insgesamt bei 68 Patienten (30%) befallen, wobei die Halswirbelsäule in acht Fällen (12%), die Brust- und Lendenwirbelsäule in 24 (35%) und 36 (53%) Fällen betroffen war (Abbildung 4-4).

Abbildung 4-3 Lokalisation der Metastasen



Am Stamm (exklusive Wirbelsäule und Becken) traten insgesamt 11 Metastasen auf, was 5% des Gesamtpatientenkollektivs entspricht. Diese Absiedlungen waren bei jeweils zwei (je 18%) Patienten in den Rippen und im Sternum zu finden, die Klavikula war in vier (37%) und die Skapula in drei Fällen (27%) betroffen (Abbildung 4-5).

26 Patienten (11%) hatten eine Metastasierung im Bereich der oberen Extremität, davon 16 (62%) im Humerus und 10 (38%) in Radius oder Ulna (Abbildung 4-6).

Das Becken wurde bei 32 (14%) Patienten als Absiedlungsort des Primärtumors gesehen.

Im Bereich der unteren Extremität zeigte sich mit 91 Fällen (40%), am häufigsten eine metastatische Absiedlung. In deutlicher Mehrzahl wurde der proximale Femur mit 57 Fällen (63%), gefolgt vom distalen Femur mit 14 Fällen (15%), dem diaphysären Femur mit 9 Fällen (10%), der proximalen und distalen Tibia mit 6 (7%) und 3 (3%) und schlussendlich dem Fuß mit 2 Fällen (2%) (Abbildung 4-7) befallen.

Abbildung 4-4 Verteilung Wirbelsäule

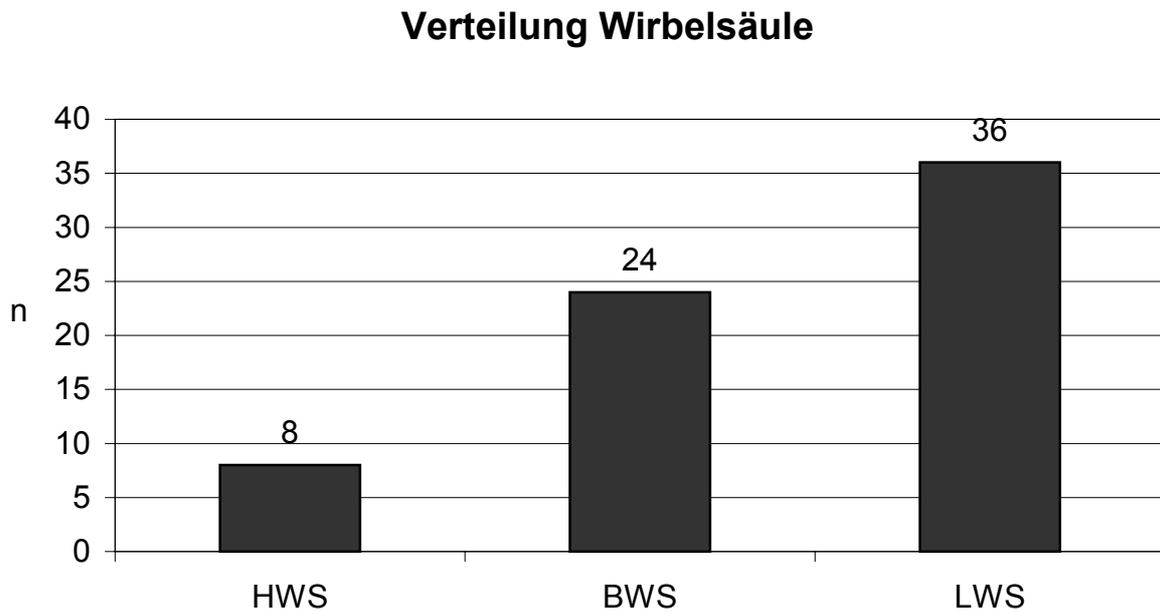


Abbildung 4-5 Verteilung Stamm

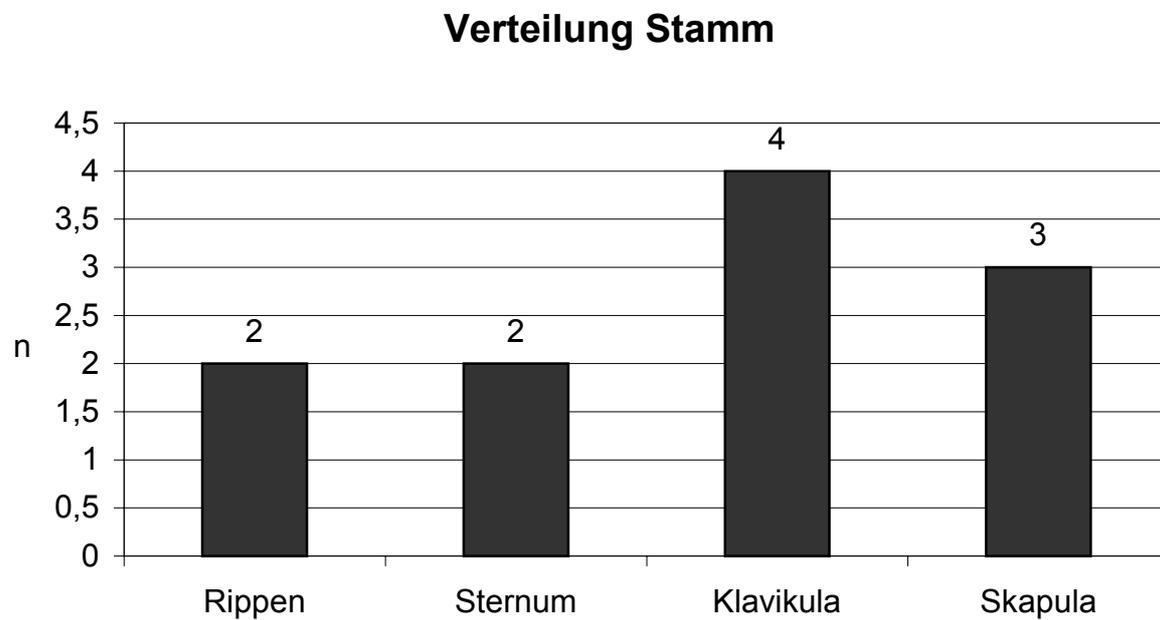


Abbildung 4-6 Verteilung obere Extremität

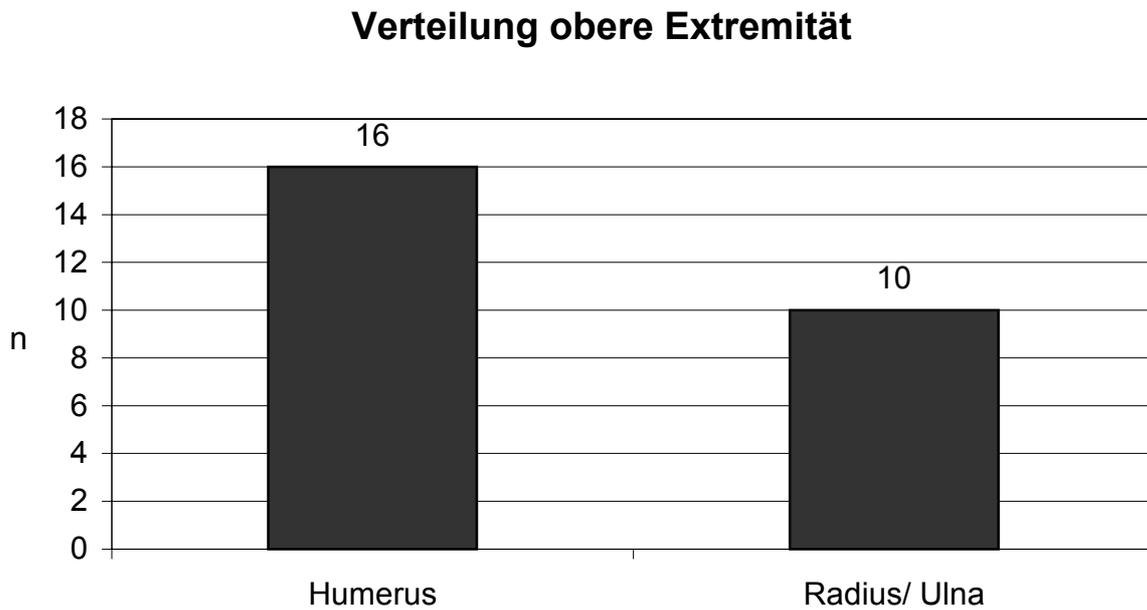
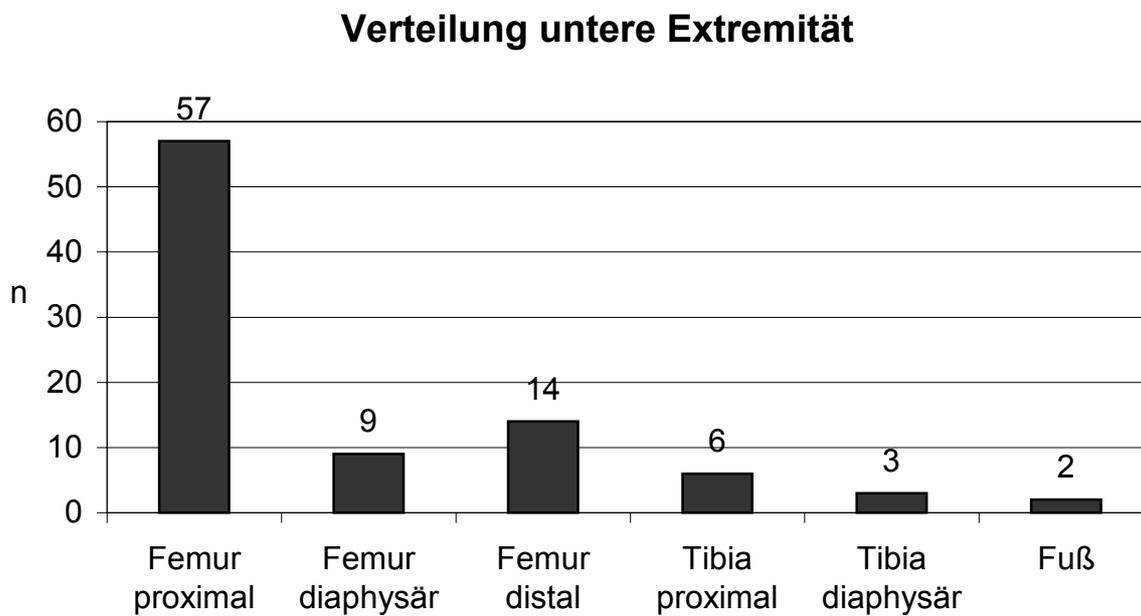


Abbildung 4-7 Verteilung untere Extremität

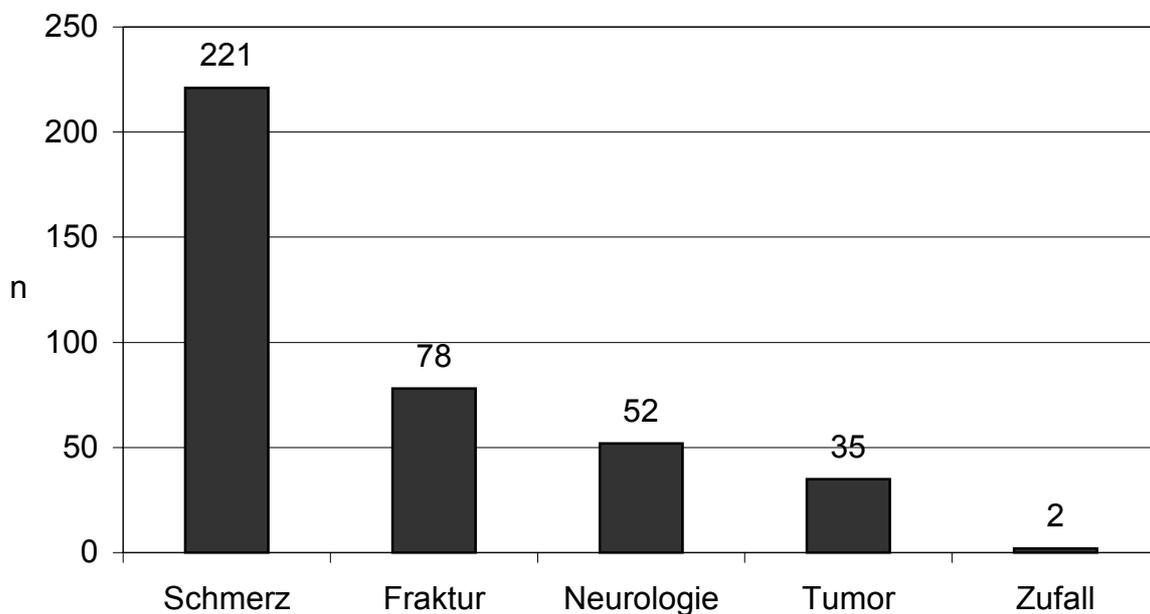


4.2 Symptomatik

Das leitende Symptom zur Diagnose der ossären Metastasierungen war bei 221 von 228 Patienten (97 Prozent) der Schmerz, mit erheblichem Abstand gefolgt von pathologischen Frakturen bei 78 Patienten (34 Prozent). Neurologische Symptome traten bei 52 Patienten (23 Prozent), palpable Tumore imponierten bei 35 Patienten (15 Prozent), wohingegen bei 2 Patienten (1 Prozent) eine Zufallsdiagnose gestellt werden konnte (Abbildung 4-8).

Im Durchschnitt war die Beschwerdedauer bis zur Diagnose 6,2 Monate, bei einer Spanne von 0 bis 68 Monaten.

Abbildung 4-8 Zur Diagnose führende Symptome



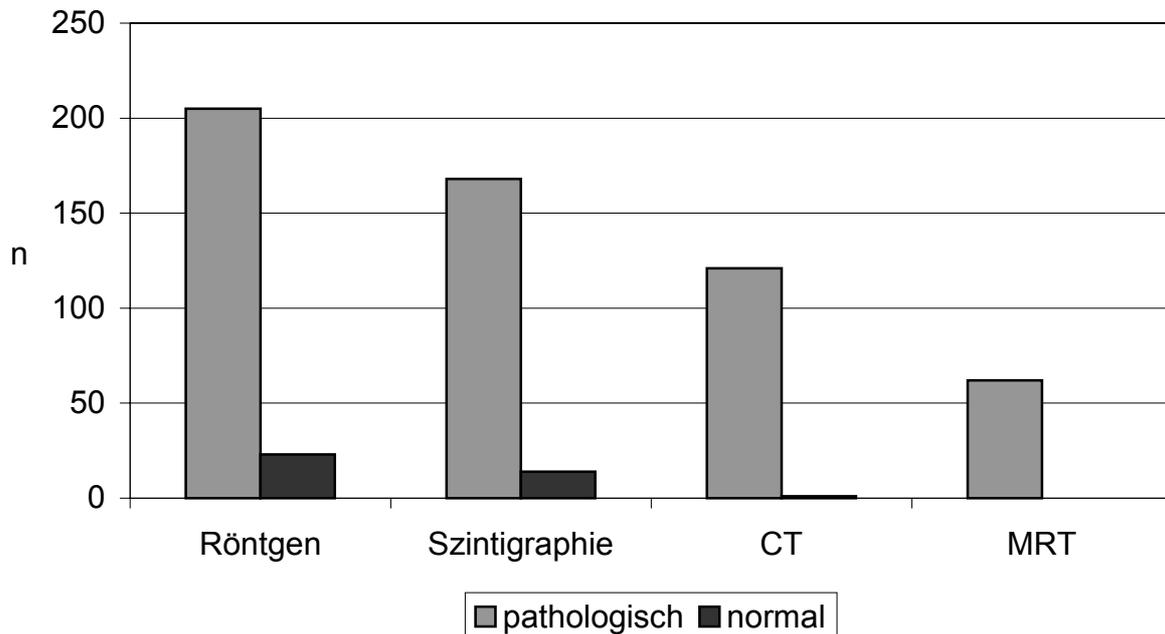
4.3 Ergebnisse der Diagnostischen Verfahren

Diagnostisch kamen mehrere Verfahren zur Anwendung, wobei die Röntgendiagnostik bei 205 von 228 Patienten ein pathologisches Bild zeigte.

Szintigraphische Untersuchungen wurden bei 182 Patienten durchgeführt und erbrachten in 168 Fällen pathologisch zu bewertende Ergebnisse.

Nur eine der 121 angefertigten Computertomographien war unauffällig, bei den 62 gefahrenen Magnetresonanztomographien war ausnahmslos in jedem Fall ein pathologisches Bild zu sehen (Abbildung 4-9).

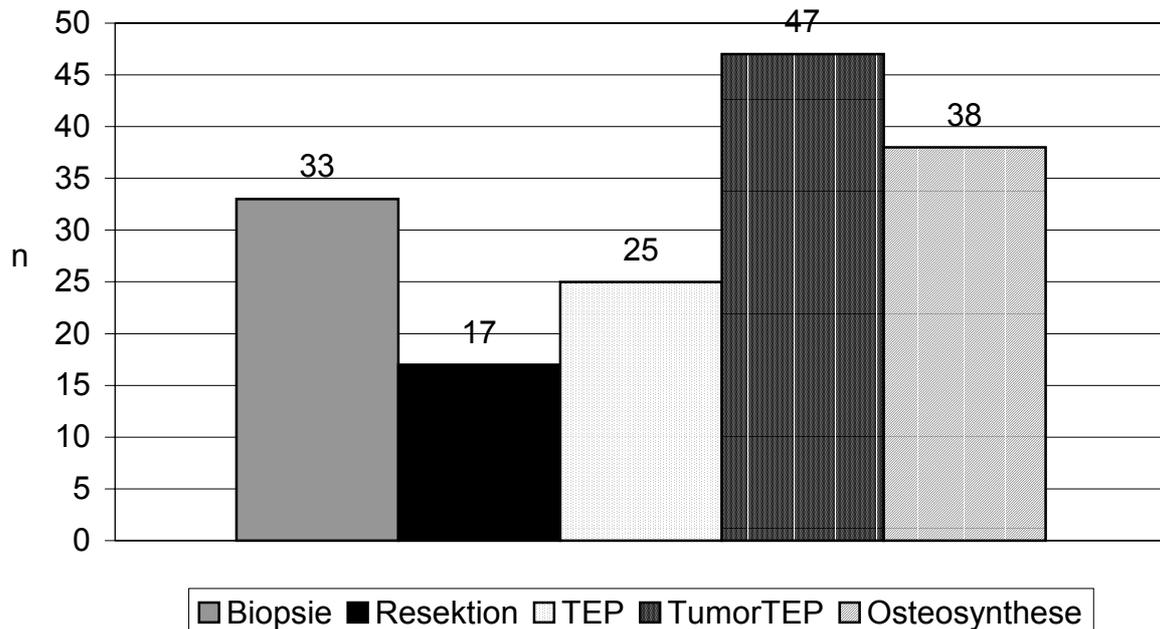
Abbildung 4-9 Diagnostische Bildgebung



4.4 Operative Eingriffe

Die operative Versorgung der Filiae an den Extremitäten erfolgte bei 33 Patienten (21 Prozent) lediglich mittels einer Inzisionsbiopsie, bei 17 Patienten (11 Prozent) wurde eine Resektion vorgenommen. Im Fall von 25 Patienten (16 Prozent) wurde eine Standard Totalendoprothese implantiert, bei 47 Patienten (29 Prozent) war allerdings der Einsatz von Tumorspezialprothesen notwendig. Eine Verbundosteosynthese war bei 38 Patienten (24 Prozent) indiziert (Abbildung 4-10).

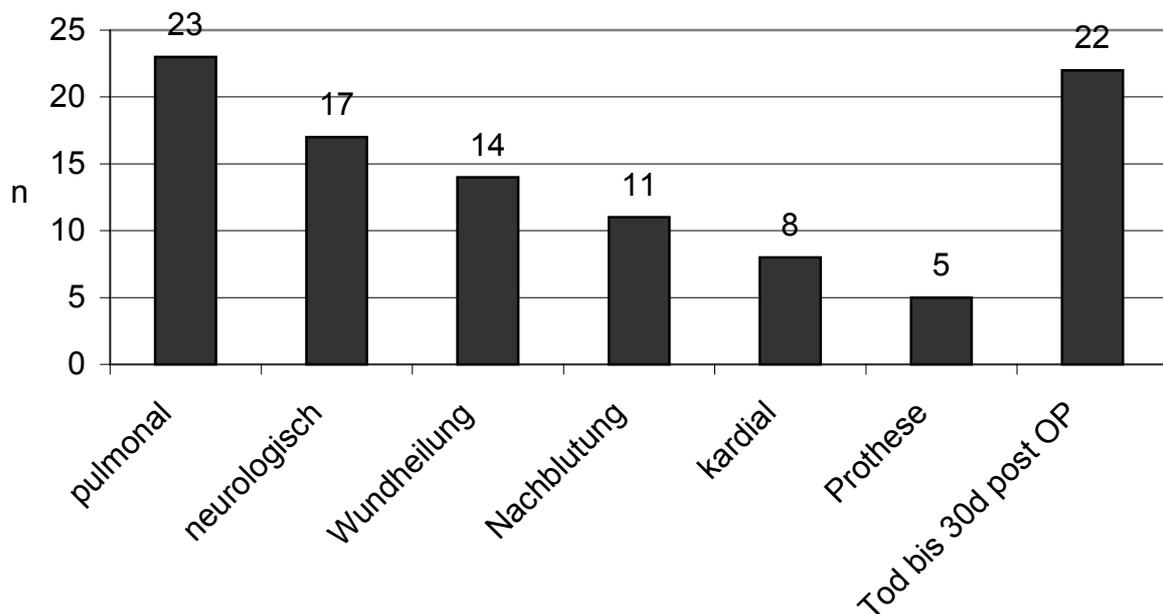
Abbildung 4-10 Operative Massnahmen zur Versorgung (Extremitäten)



4.5 Postoperative Komplikationen

Bei 23 Patienten (10,1 Prozent) traten nach dem chirurgischen Eingriff pulmonale Komplikationen, wie zum Beispiel eine Pneumonie, auf. Neurologische Komplikationen wurden bei 17 Patienten (7,5 Prozent), Wundheilungsstörungen bei 14 (6,1 Prozent), Nachblutungen bei 11 (4,8 Prozent), sowie kardiale Komplikationen bei 8 Patienten (3,5 Prozent) gesehen. Unerwünschte Ereignisse waren bei 5 Patienten (2,2 Prozent) prothesenspezifischen Ursprungs. Letztlich sind 22 Patienten (9,6 Prozent) bereits innerhalb von 30 Tagen nach der Operation verstorben (Abbildung 4-11).

Abbildung 4-11 postoperative Komplikationen



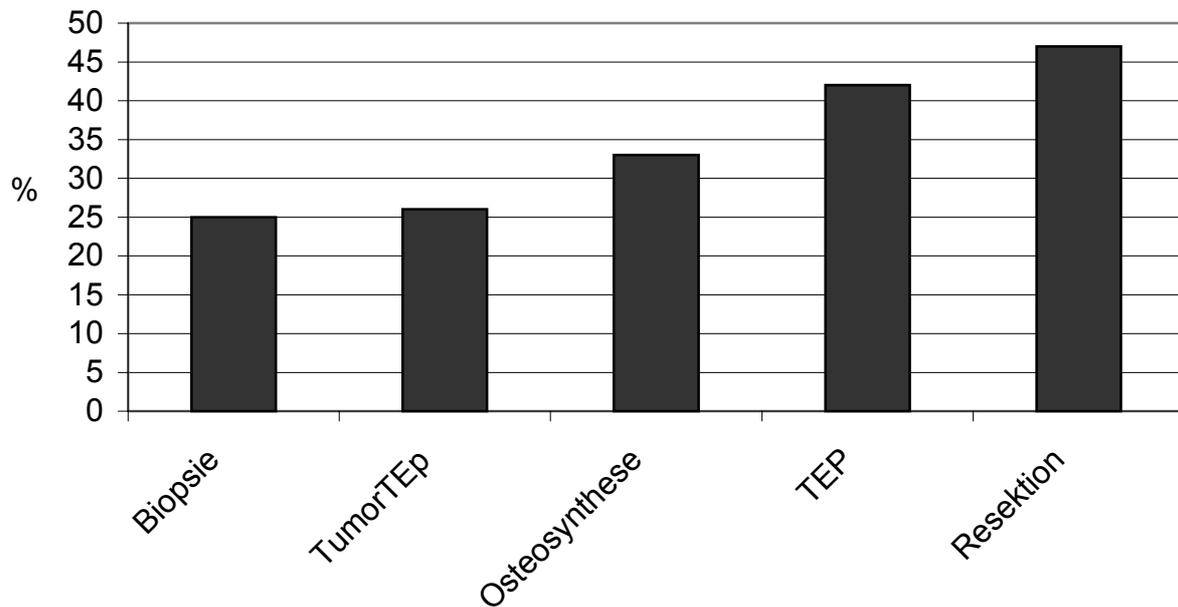
4.6 Analyse der Überlebenszeiten

22 Patienten (9,6%) konnten nicht nachverfolgt werden und wurden aus diesem Grund zur Analyse der Überlebenszeit aus der Studie ausgeschlossen.

Im gesamten Durchschnitt betrug die Nachbeobachtungszeit 21,0 Monate (Median 4,5 Monate), bei 38 (16,7%) der Patienten, die nicht als verstorben bekannt waren, betrug die Nachbeobachtungszeit weniger als zwölf Monate.

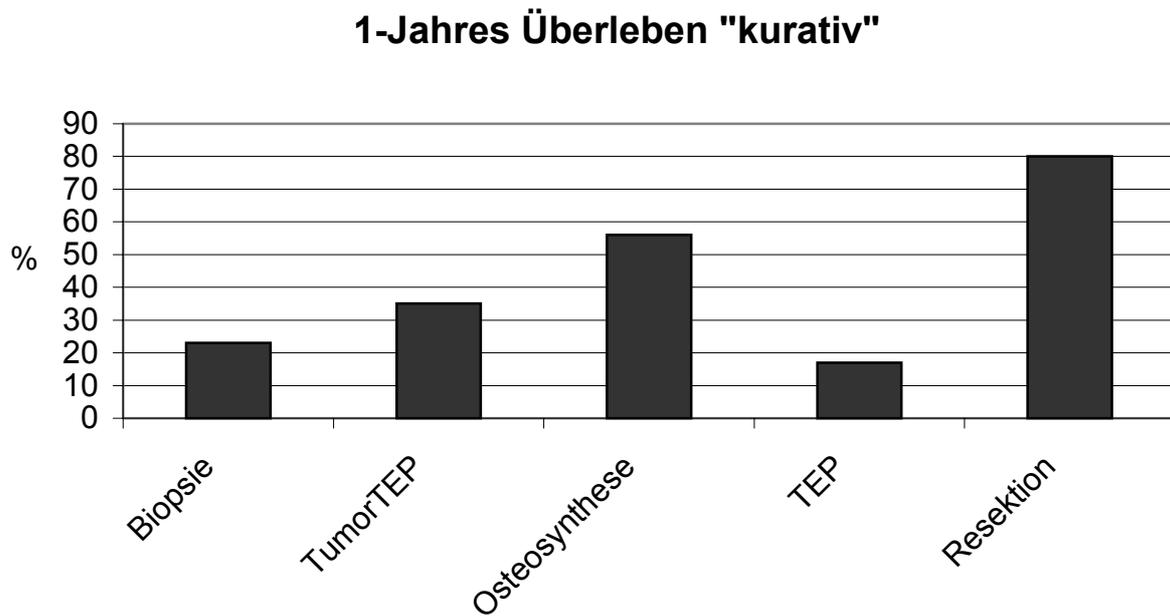
Die Gesamtüberlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs betrug 49% nach einem Jahr, 32% nach zwei Jahren, 22% nach drei Jahren und 11% nach fünf Jahren (Median 12 Monate, \bar{x} 21,6 \pm 1,7 Monate).

Die Analyse der Überlebensrate bei initial solitären ossären Läsionen im ersten Jahr nach chirurgischer Intervention ergab nach Inzisionsbiopsie lediglich 25 Prozent Überleben. Gefolgt wurden diese mit 26 Prozent im Falle der Implantation einer Tumorspezialprothese, 33 Prozent bei einer Verbundosteosynthese, 42 Prozent nach der Implantation einer Standard Totalendoprothese und 47 Prozent Überlebensrate bei einer Resektion der Filiae (Abbildung 4-12).

Abbildung 4-12 1-Jahres-Überleben bei initial solitären ossären Läsionen in Prozent

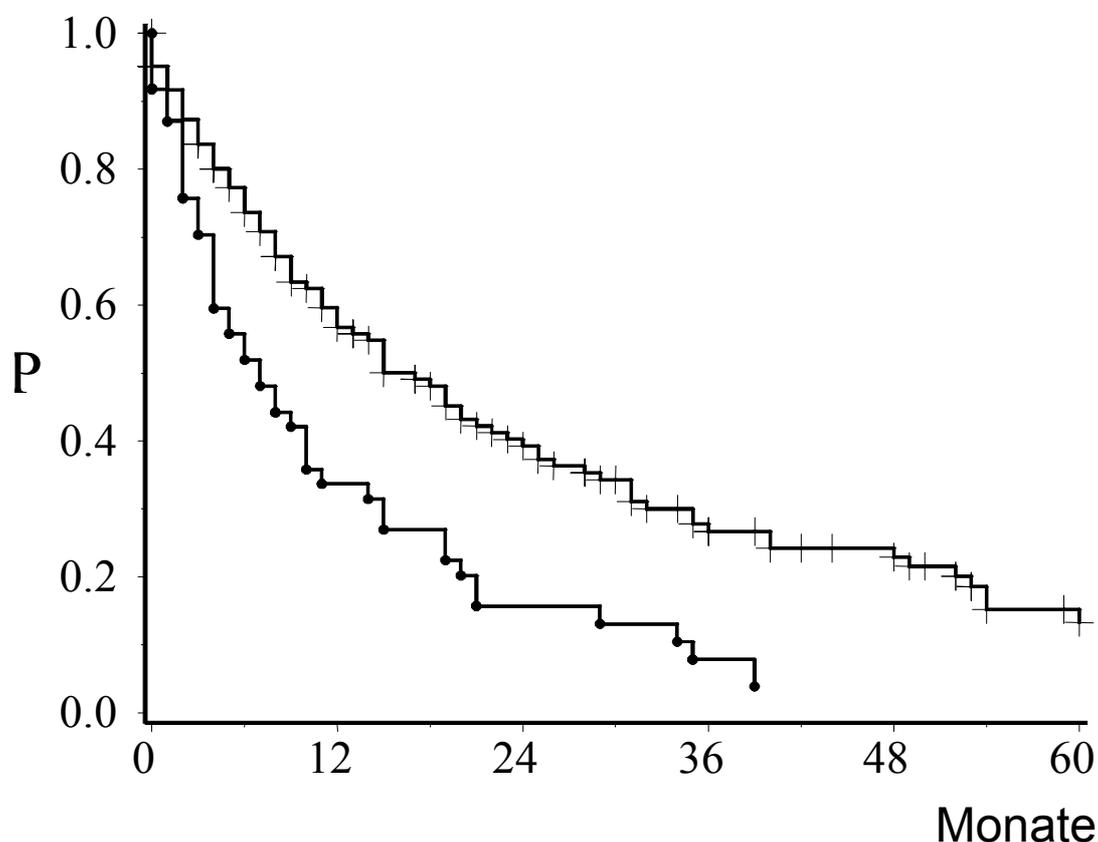
Dem gegenüber wurde das prozentuale 1-Jahres-Überleben bei initial potentiell kurativer Therapieintention im Falle von 72 der 228 analysierten Patienten (32 Prozent) betrachtet. Bei den Fällen mit Inzisionsbiopsie und nachfolgender Radiatio ergab sich somit ein 1-Jahres-Überleben von 23 Prozent, bei der Standard Totalendoprothese 17 Prozent, 35 Prozent für die Tumorspezialendoprothese, 56 Prozent bei den Verbundosteosynthesen und 80 Prozent für die Fälle mit Resektion des Tumors (Abbildung 4-13).

Abbildung 4-13 1-Jahres-Überleben bei potentiell kurativer Therapieintention



Es stellte sich heraus, dass insbesondere das Fehlen von extraossären Metastasen in 124 (55,7%) Patienten von signifikanter Bedeutung für die postoperative Überlebenszeit war (Abbildung 4-14).

Abbildung 4-14 Überlebenszeit nach operativem Eingriff. 124 Patienten mit ausschließlich skelettärer Metastasierung (+) und 73 Patienten mit zusätzlicher extraossärer Metastasierung (*), $p=0,0002$. In 31 Fällen war der extraossäre Tumorstatus nicht gesichert oder die Überlebenszeit nicht bekannt.



Bei einer ausschließlich solitären ossären Metastasierung ($n=66$, 28,9%) zeigte sich mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 27,3 Monaten (Median 15 Monate) gegenüber der multiplen ossären Metastasierung ($n=58$, 25,4%) ohne weitere Fernmetastasen (\bar{x} 20,5 Monate, Median 19 Monate) keine signifikant bessere Prognose im Gesamtkollektiv (Abbildung 4-15).

Die Prognose verschlechterte sich jedoch signifikant in Abhängigkeit vom Primärtumor bei Zunahme der ossären Tumormasse in der selektierten Gruppe von Mamma- und Nierenzellkarzinomen (Tabelle 4-2)

Abbildung 4-15 Überlebenszeit nach operativem Eingriff. 66 Patienten mit solitärer skelettärer Metastasierung (+) und 58 Patienten mit multipler ossärer Metastasierung (•) jeweils ohne weitere Fernmetastasen, $p=0,2162$.

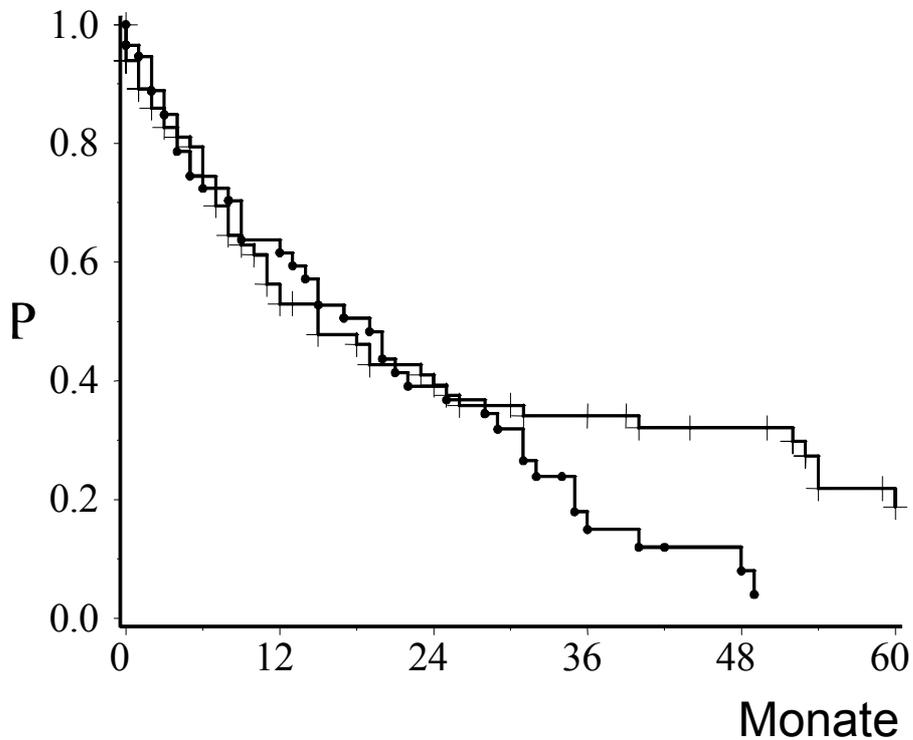


Tabelle 4-2 Univariate Analyse des Einflusses einer multiplen versus solitären Skelettläsion in 124 ausschließlich ossär metastasierten Patienten

	Parameter	SE	Risikofaktor	p
Mammakarzinom	0,87	0,27	2,4	0,0013
Nierenzellkarzinom	0,60	0,22	1,8	0,0086
Schilddrüsenkarzinom	0,46	0,85	1,6	0,5831
Gastrointestinal	0,10	0,44	1,1	0,8251
Uterus/Zervixkarzinom	0,22	0,40	1,2	0,5831
Prostatakarzinom	0,51	0,48	1,7	0,2829
Bronchialkarzinom	0,45	0,31	1,6	0,1402

4.7 Analyse prognostisch bedeutender Faktoren

Es wurden daraufhin weitere potentiell prognostische klinische Parameter bei Patienten mit bekannter ausschließlich ossärer Metastasierung gegenüber Patienten mit zusätzlicher extraossärer Organmanifestation untersucht (Tabelle 4-3)

Die dazu korrespondierenden Überlebenszeiten finden sich in Tabelle 4-4. Weder konnte ein Einfluss des Alters und des Geschlechts, noch der Lokalisationen Wirbelsäule gegenüber Extremitäten gefunden werden. Prognostisch ebenfalls von keiner Bedeutung waren pathologische Frakturen, auch dann, wenn Wirbelsäule- und Extremitätenfiliae getrennt betrachtet wurden.

Der Primärtumor und die Dauer der Anamnese (nur univariant) waren dahingegen von erheblicher prognostischer Bedeutung (Tabelle 4-5, Tabelle 4-6). Je nach Primärtumor zeigten sich Unterschiede in der Länge der Latenzzeit zwischen der Erstdiagnose und der Metastasierung, wie Tabelle 4-7 zu entnehmen ist.

Vier prognostisch positive Faktoren wurden definiert:

1. Nichtvorhandensein einer extraossären Metastasierung
2. Mamma- oder Schilddrüsenkarzinom
3. kein Bronchialkarzinom
4. Anamnesedauer länger als drei Monate

Patienten, die keinen oder nur einen dieser Faktoren aufwiesen, verstarben zu 83% im ersten Jahr nach der Diagnosestellung. Wenn für Patienten zwei oder drei der Faktoren zutrafen, verstarben diese zu 48% im ersten Jahr. Lediglich 7% der Patienten, für die alle vier Faktoren nachweisbar waren, verstarben in dem oben genannten Zeitraum (Abbildung 4-16).

Tabelle 4-3 Klinische Daten von 197 Patienten mit bekanntem Metastasierungsstatus und Überlebenszeit

	Ossär	Weitere Organe	p
Patienten	124	73	
Männer	62	34	
Frauen	62	39	
Alter	58,2 +/- 13,0	59,5 +/- 10,0	
Lokalisation			
Wirbelsäule	43 (34,7%)	21 (28,7%)	
Extremitäten	81 (65,3%)	52 (71,3%)	
Anamnesedauer (Monate)	5,4 +/- 6,0	5,0 +/- 9,2	0,0174
Pathologische Fraktur			
Ja	43 (43,7%)	32 (43,8%)	
Nein	81 (65,3%)	41 (56,2%)	
Dissemination			
Solitär	66 (53,2%)	26 (38,8%)	
Multipel	68 (46,8%)	41 (61,2%)	
Primärtumor			
Mamma	32 (25,8%)	19 (26,0%)	
Nierenzell	26 (21,0%)	14 (19,2%)	
Bronchial	22 (17,7%)	9 (12,3%)	
Uterus/Zervix	13 (10,5%)	4 (5,5%)	
Prostata	8 (6,5%)	5 (6,8%)	
Schilddrüse	6 (4,8%)	2 (2,7%)	
Gastrointestinal	2 (2,4%)	4 (5,5%)	
Andere	11 (8,9%)	12 (16,4%)	
Unbekannt	3 (2,4%)	4 (5,5%)	0,0001
Latenz z. Primärtumor			
Monate	17,5 +/- 37,9	18,9 +/- 40,0	

Tabelle 4-4 Überleben (%) (1 und 2 Jahre) von 197 Patienten mit bekanntem Metastasierungsstatus

	Ossär		Weitere		Alle		p
	1Jahr	2 Jahre	1Jahr	2 Jahre	1Jahr	2 Jahre	
Patienten							
Männer	0,46	0,35	0,29	0,17	0,40	0,29	
Frauen	0,67	0,44	0,39	0,16	0,58	0,34	
Alter < 60 Jahre	0,58	0,35	0,33	0,17	0,49	0,29	
Alter > 60 Jahre	0,56	0,44	0,34	0,15	0,49	0,35	
Lokalisation							
Wirbelsäule	0,52	0,36	0,36	0,12	0,47	0,28	
Extremitäten	0,60	0,41	0,33	0,18	0,50	0,34	
Anamnese							
< 3 Monate	0,47	0,30	0,31	0,15	0,40	0,24	
> 3 Monate	0,56	0,44	0,40	0,18	0,54	0,36	0,017
Pathologische Fraktur							
Ja	0,58	0,41	0,35	0,15	0,49	0,31	
Nein	0,56	0,39	0,31	0,16	0,49	0,32	
Dissemination							
Solitär	0,53	0,39	0,35	0,23	0,48	0,35	
Multipel	0,62	0,39	0,33	0,11	0,50	0,32	
Primärtumor							
Mamma	0,85	0,61	0,60	0,17	0,77	0,46	
Nierenzell	0,65	0,50	0,27	0,18	0,53	0,40	
Bronchial	0,16	0,05	0,00	0,00	0,14	0,05	
Uterus/Zervix	0,53	0,26	0,33	0,33	0,49	0,28	
Prostata	0,54	0,36	0,80	0,00	0,61	0,24	
Schilddrüse	0,80	0,80	0,05	0,50	0,71	0,71	
Gastrointestinal	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Andere	0,55	0,33	0,38	0,38	0,46	0,30	
Unbekannt	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Latenz							
< 12 Monate	0,49	0,36	0,32	0,20	0,44	0,31	
> 12 Monate	0,81	0,49	0,39	0,19	0,65	0,32	

Tabelle 4-5 Univariate Analyse klinisch prognostischer Faktoren

	Parameter	SE	Risikofaktor	p
Günstig				
Schilddrüsenkarzinom	-1,24	0,59	0,29	0,0331
Mammakarzinom	-0,48	0,21	0,62	0,0219
Lange Anamnese	-0,05	0,02	0,95	0,0141
Ungünstig				
Bronchialkarzinom	0,94	0,24	2,57	0,0001
Unbekannter Primärtumor	0,86	0,43	2,36	0,0431
Organmetastasen	0,67	0,18	1,95	0,0003

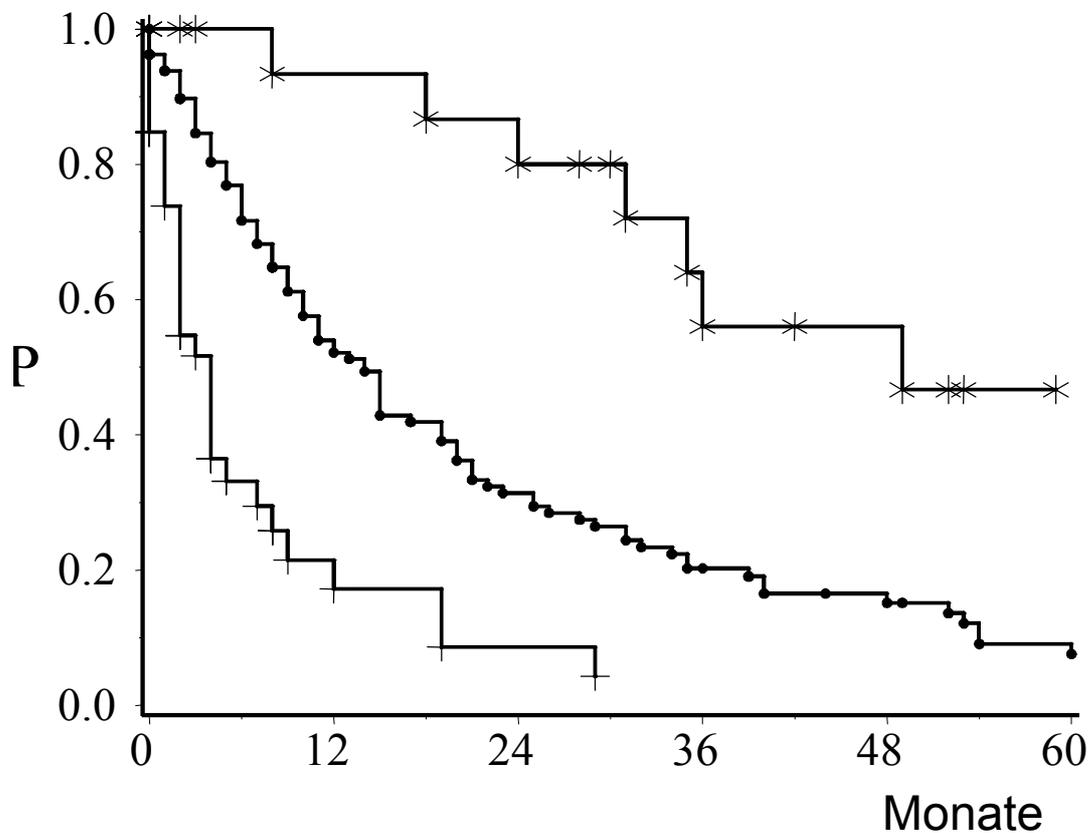
Tabelle 4-6 Multivariate Analyse klinisch prognostischer Faktoren

	Parameter	SE	Risikofaktor	p
Günstig				
Schilddrüsenkarzinom	-1,22	0,59	0,30	0,0396
Mammakarzinom	-0,42	0,22	0,66	0,0512
Lange Anamnese	-0,30	0,18	0,74	0,0848
Ungünstig				
Bronchialkarzinom	0,94	0,25	2,57	0,0002
Weitere Organmetastasen	0,78	0,19	2,18	0,0001

Tabelle 4-7 zeitlicher Abstand von Tumorerstdiagnose und operativer Therapie der ossären Metastasierung in 228 Patienten und in 117 Patienten mit einer Latenzzeit von mind. 1 Monat

	Ø	Median	Spanne	1 Monat Ø	1 Monat Median
Mammakarzinom	30,5	13,9	0-199	48,3	37,3
Nierenzellkarzinom	14,1	1,1	0-281	26,2	4,5
Schilddrüsenkarzinom	11,7	0,9	0-55	25,7	23,2
Gastrointestinal	8,8	3,0	0-25	10,4	10,3
Uterus/Zervixkarzinom	8,1	4,0	0-31	12,1	8,8
Prostatakarzinom	7,9	1,1	0-68	14,7	3,4
Bronchialkarzinom	2,4	0,6	0-15	6,5	6,8
Unbekannt	2,4	0,7	0-14	7,9	8,5

Abbildung 4-16 Überlebenszeit in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren. 46 Patienten (+) mit 0-1, 133 Patienten (•) mit 2-3 und 18 Patienten (*) mit 4 positiven Parametern



Aus dem oben gezeigten lässt sich ersehen, dass die operative Therapie der Skelettmetastasierung in den allermeisten Fällen rein palliativen Charakter hat. Zum Untersuchungszeitpunkt waren von den 228 Patienten lediglich 7 nach einer Zeit von mindestens 7 Jahren noch nicht verstorben (3 davon mit Prostatakarzinom, 2 mit Nierenzellkarzinom und jeweils ein Patient mit Schilddrüsenkarzinom und Zervixkarzinom).

Es lassen sich somit, mit nur wenigen Ausnahmen, unabhängig vom Primärtumor folgende Ergebnisse festhalten:

1. Die Prognose wird durch die Anzahl der ossären Focae, solitär oder multipel (ohne die Beteiligung weiterer Organsysteme), zumindest beim Mamma- und Nierenzellkarzinom signifikant beeinflusst. Beim Auftreten von extraossären Metastasen, sind diese alleinverantwortlich für die Prognose, wobei die ossären Metastasen an Signifikanz verlieren.

2. Die Lokalisation der Knochenfiliae hat keinen prognostischen Einfluß, wohl aber erhebliche Bedeutung für die erzielbare Radikalität der chirurgischen Eingriffe.
3. Das Patientenalter hat keine prognostische Relevanz.
4. Durch das Vorliegen einer extraossären weiteren Organmanifestation verschlechtert sich die Prognose erheblich.

Die Betrachtung der Überlebenszeiten ergab, dass erst ab circa dem 30. Monat die Anzahl der Knochenfiliae für die Überlebenszeit relevant wird, vorausgesetzt dass keine extraossären Metastasen vorlagen. Wird diese Gruppe der Patienten, die so lange überleben, differenziert, so zeigt sich, dass sie im wesentlichen von Patienten mit Mamma- und Nierenzellkarzinomen gebildet wird. Diese Beobachtung war Anlass, diese beiden Diagnosegruppen in einer erweiterten Studie detailliert zu analysieren.

5 Nierenkarzinom

Bei 25-50 Prozent aller Patienten mit Nierenzellkarzinomen können Metastasen im Knochen gefunden werden (Althausen et al. 1997), wobei auch hier häufig die Diagnose der ossären Metastasen vor der des Primärtumors gestellt wird. Werden die Fälle, in denen vor der Diagnose des Primärtumors Metastasen manifest wurden, nicht berücksichtigt, so ergibt sich mit durchschnittlich 26 Monaten eine relativ lange Latenz zwischen der Diagnose von Primärtumor und ossärer Metastase, wobei bei mehr als der Hälfte der Patienten eine in der Prognose günstigere solitäre Metastasierung erfolgte.

Die Zwei-Jahres Überlebensrate ist mit über 50 Prozent durchwegs recht gut.

Aufgrund der geringen Strahlensensibilität und dem schlechten Ansprechen auf Chemotherapeutika, wurden bereits frühzeitig radikale Resektionen des Tumors empfohlen (Stener et al. 1984), was durch neuere Untersuchungen mit einer Zehn-Jahres-Überlebensrate von bis zu 39 Prozent zusätzlich bestätigt wird (Althausen et al. 1997).

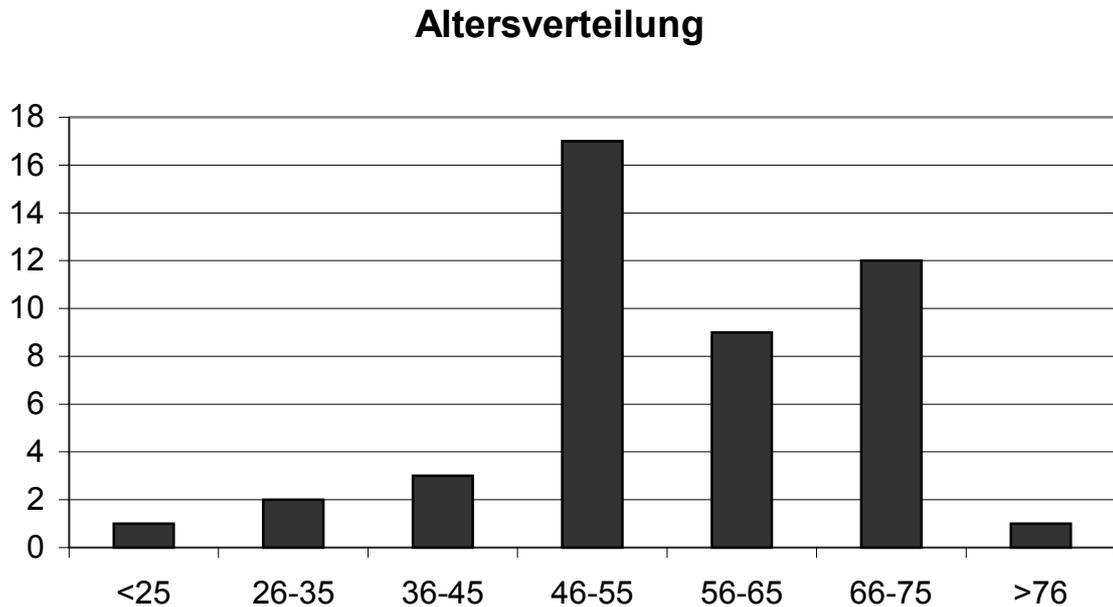
Aufgrund dieser Erkenntnisse wurden die Daten von 45 Patienten, die zwischen September 1980 und Januar 1998 aufgrund von ossären Metastasen eines Nierenzellkarzinoms operativ behandelt wurden, retrospektiv untersucht.

Für die statistische Auswertung wurden die Cox Regression bei multivariaten Analysen, der Log-rank Test bei univariaten Analysen und das Verfahren nach Kaplan-Meier verwendet.

5.1 Patientenkollektiv

Im untersuchten Patientenkollektiv waren 34 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von $61,5 \pm 9$ Jahren (Altersspanne 46 bis 78,3 Jahre) und 11 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von $55,2 \pm 17,6$ Jahren (Altersspanne 27 bis 84 Jahre) (Abbildung 5-1).

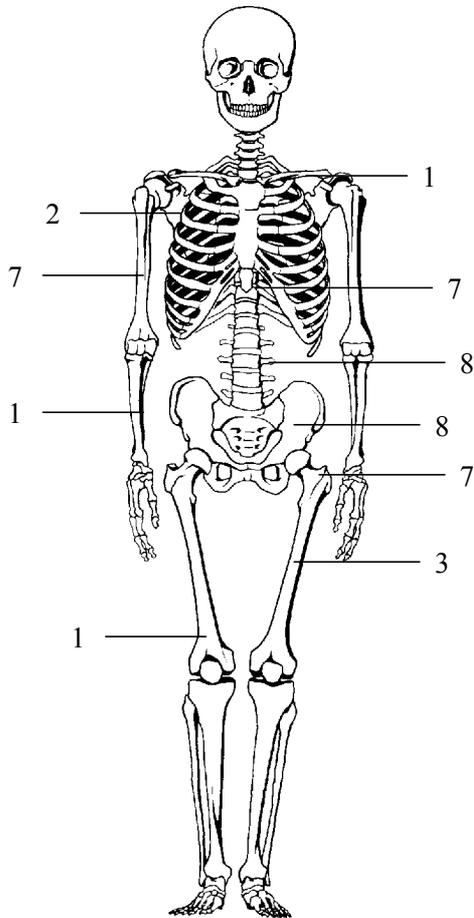
Abbildung 5-1 Altersverteilung Patientenkollektiv Nierenzellkarzinom



Die Lokalisation der ossären Filiae wird in Abbildung 5-2 wiedergegeben. Die Wirbelsäule war mit 15 Fällen vor dem Femur mit 11 und dem Becken mit 8 der führende Ort der metastatischen Absiedlung.

Bei allen 45 Patienten waren Schmerzen das leitende Symptom. Bei 5 Patienten kamen neurologische Symptome hinzu und bei 4 Patienten traten pathologische Frakturen der Extremitäten auf.

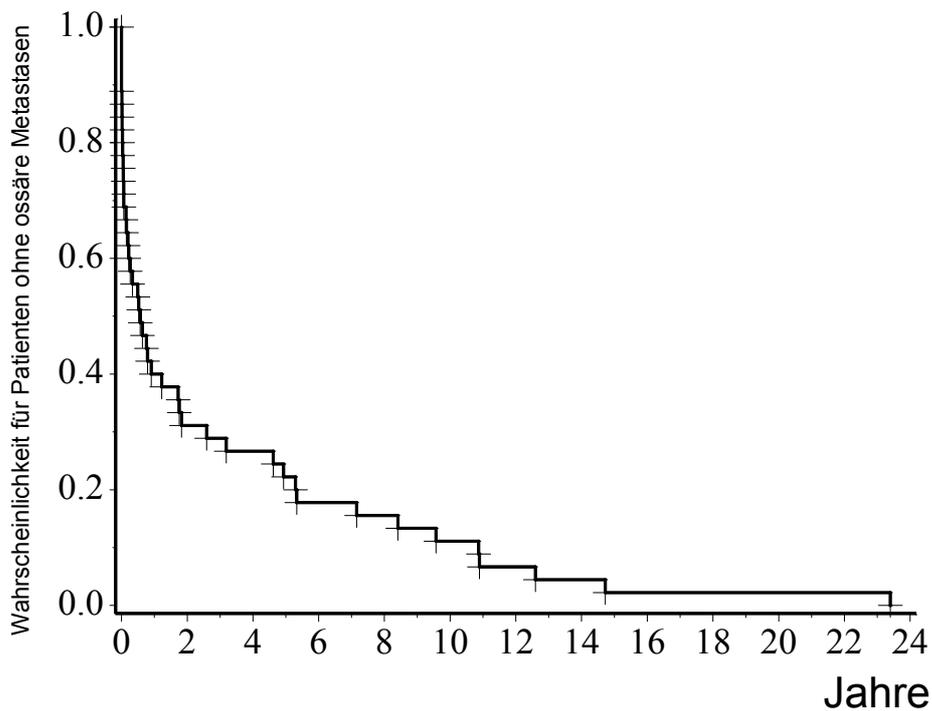
Abbildung 5-2 Verteilung der ossären Metastasen bei 45 Patienten mit Nierenzellkarzinom



Bei 21 Patienten (47 Prozent) wurden das Nierenzellkarzinom beim Auftreten der ossären Metastasierung entdeckt, wohingegen bei 18 Patienten der Primärtumor erst aufgrund der symptomatischen Knochenfiliae gefunden wurde.

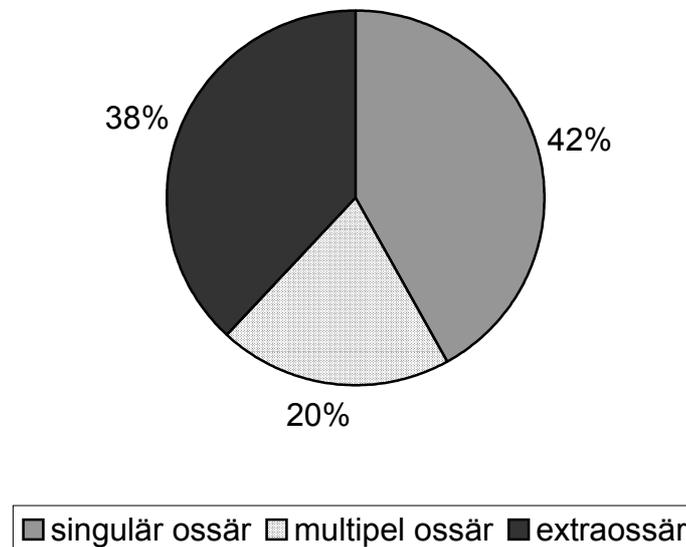
Die Zeitspanne von der Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms bis zur Diagnose von ossären Metastasen variierte zwischen 0 und 23,4 Jahren (Mittel 3 ± 5 Jahre, Median 0,57 Jahre). Bei 60 Prozent der Patienten metastasierte der Primärtumor bereits initial oder im ersten Jahr nach der Diagnose, bei 78 Prozent in den ersten 5 Jahren und bei 89 Prozent in den ersten 10 Jahren. Nach einem Intervall von mehr als 10 Jahren nach der Diagnose des Primärtumor waren nur mehr 5 Patienten ohne eine Metastasierung in den Knochen (Abbildung 5-3).

Abbildung 5-3 Zeitspanne von der Diagnose des Nierenzellkarzinoms bis zur ossären Metastasierung bei 45 Patienten.



Zum Zeitpunkt des operativen Eingriffes waren bei 19 der 45 Patienten (42 Prozent) alleine ossäre Metastasen vorhanden, wobei bei 4 Patienten bereits eine Resektion extraossärer Metastasen erfolgte. Im Falle von 9 der 45 Patienten (20 Prozent) lagen bei der chirurgischen Intervention multiple ossäre Metastasen vor und bei 17 Patienten (38 Prozent) fanden sich zusätzlich extraossäre Absiedlungen des Primärtumors (Abbildung 5-4).

Abbildung 5-4 Metastasierung zum Zeitpunkt der Operation



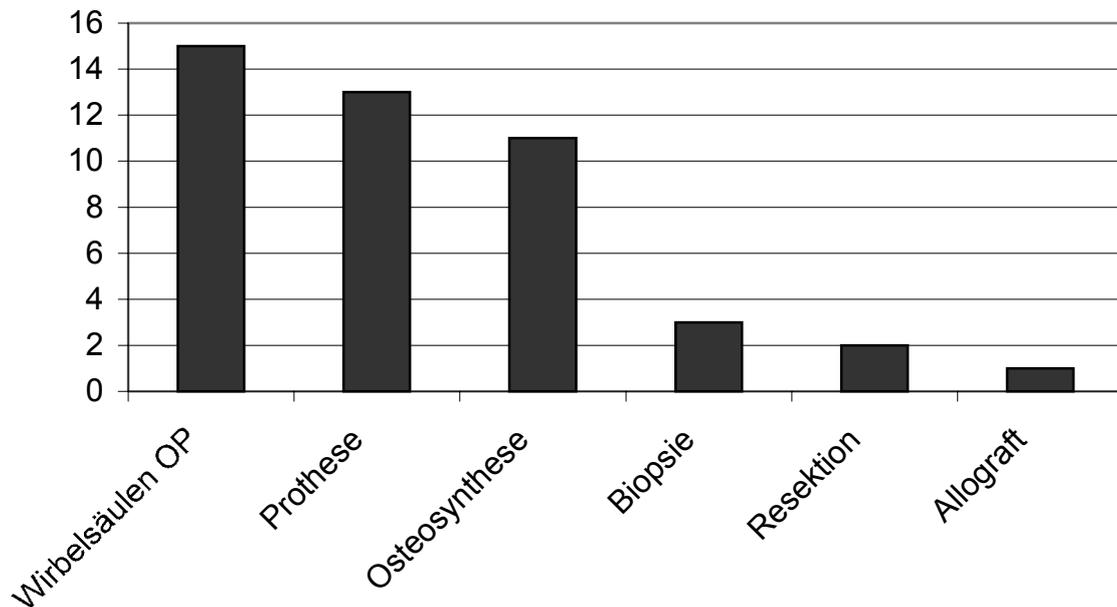
5.2 Operative Verfahren

Zur Behandlung der 45 Patienten in dem beschriebenen Kollektiv wurden die folgenden operativen Verfahren angewandt:

Bei 15 Patienten (33,3 Prozent) war ein operativer Eingriff an der Wirbelsäule notwendig, hiervon wurden bei 9 Patienten dorsale Zugänge und bei 6 Patienten ein Zugang von ventral, bzw. ein kombiniertes Vorgehen gewählt. In 13 Fällen (28,9 Prozent) war die Implantation von Totalendoprothesen notwendig, wobei hiervon nur in einem einzigen Fall eine Standard-Totalendoprothese eingesetzt werden konnte, in den anderen 12 Fällen war eine Tumorspezialprothese indiziert. Bei 11 Patienten (24,4 Prozent) wurde eine Verbundosteosynthese, bei 3 Patienten (6,7 Prozent) eine reine Probeexzision durchgeführt, bei 2 Patienten (4,4 Prozent) erfolgte eine Resektion des Tumors ohne eine weitere Rekonstruktion des entstandenen Defektes und bei einem einzigen Patienten (2,2 Prozent) kam ein Allograft zum Einsatz (Abbildung 5-5).

Bei 5 Patienten wurde vor dem operativen Eingriff eine Katheterembolisation durchgeführt, um die hypervaskularisierten Tumorabsiedlungen von der Blutversorgung so weit als möglich zu isolieren.

Abbildung 5-5 Operative Verfahren



5.2.1 Adjuvante Therapie

Zusätzlich zu den chirurgischen Maßnahmen wurde bei 35 Patienten (77,8 Prozent) eine präoperative (9 Patienten) oder postoperative (26 Patienten) Strahlentherapie durchgeführt.

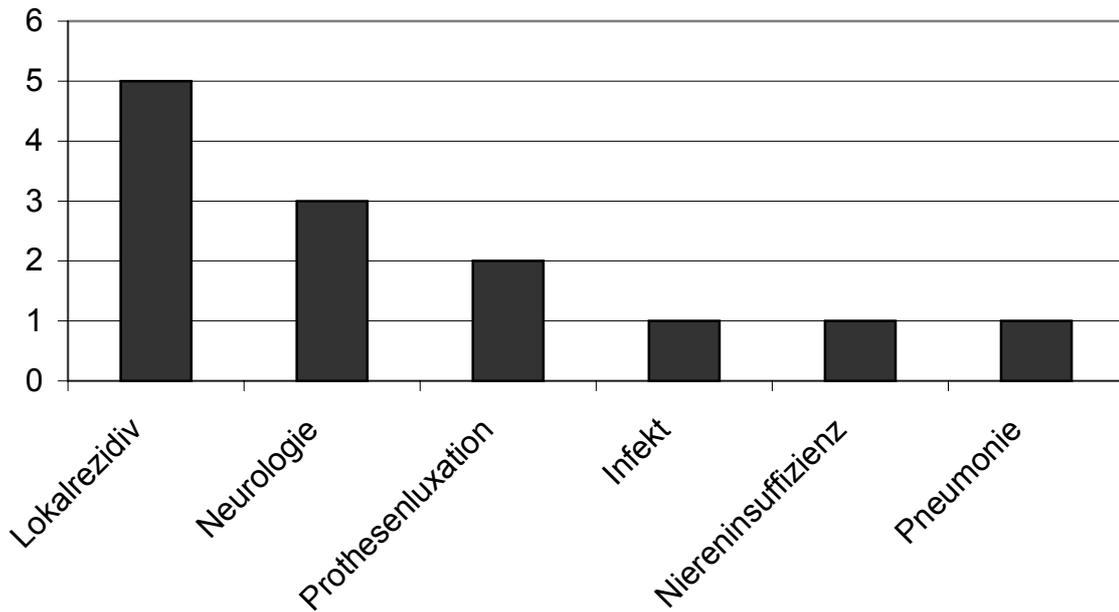
Chemotherapeutische Schemata wurden insgesamt bei 14 Patienten (31,1 Prozent) zur Reduktion der Tumormasse angewandt.

5.3 Postoperative Komplikationen

Die nach den operativen Interventionen aufgetretenen Komplikationen waren am häufigsten mit 5 Fällen (11,1 Prozent) ein Lokalrezidiv, gefolgt von 3 Fällen (6,7 Prozent) ein neurologischer Schaden. Bei 2 Patienten (4,4 Prozent) kam es zu einer Prothesenluxation. Infektion, Niereninsuffizienz und Pneumonie traten jeweils in einem Fall (je 2,2 Prozent) als postoperative Komplikation auf.

Die in 5 Fällen aufgetretenen Lokalrezidive wurden bei 2 der 13 Tumorprothesen, sowie bei 2 der 11 Verbundosteosynthesen gesehen. Lediglich bei einem der 15 Patienten mit einem Wirbelsäuleneingriff, in diesem Fall einer dorsalen Spondylodese, kam es zum Lokalrezidiv (Abbildung 5-6).

Abbildung 5-6 Postoperative Komplikationen

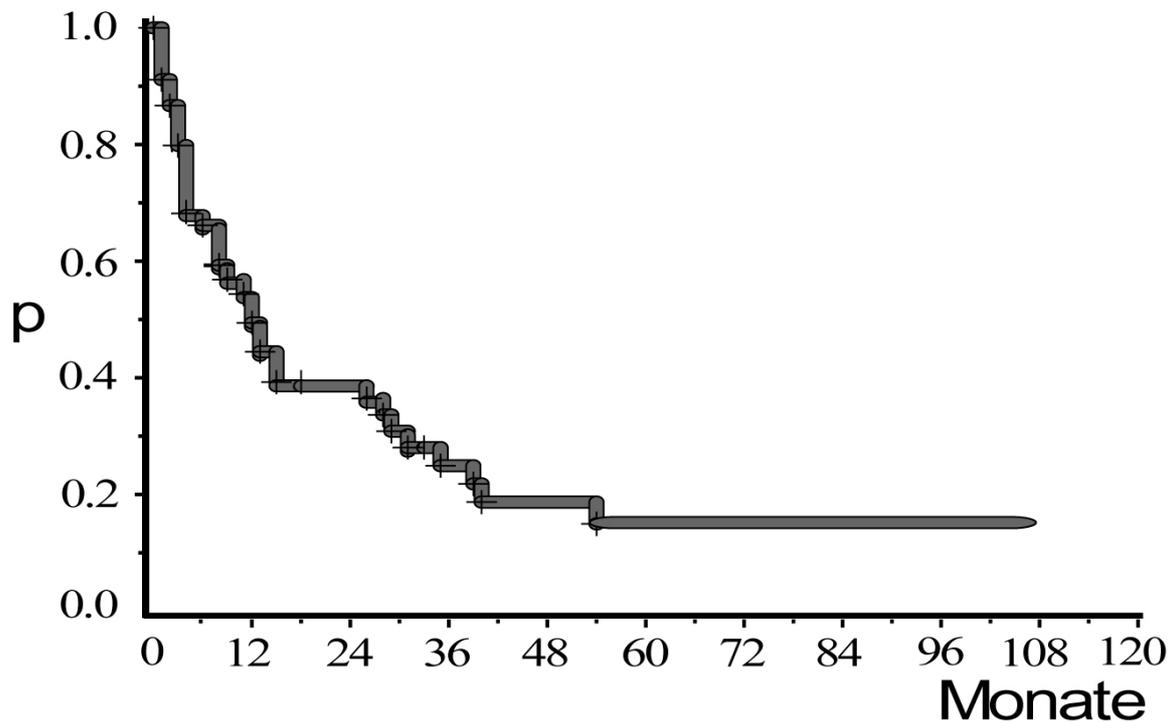


5.4 Überlebenszeiten

In einem Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 41,6 Monaten (Median 33 Monate, minimal 2 und maximal 109 Monate, 3 Fälle unter 12 Monaten) sind 34 von den 45 Patienten (76 Prozent) verstorben. Nur 11 Patienten (24 Prozent) sind nach der oben genannten Nachbeobachtungszeit noch am Leben gewesen.

Der prozentuale Anteil der Überlebenden in der gesamten Patientengruppe war nach einem Jahr 49 Prozent, nach 2 Jahren 39 Prozent, nach 3 Jahren 25 Prozent und nach 5 Jahren nur mehr 15 Prozent (Abbildung 5-7).

Abbildung 5-7 Überlebenszeit insgesamt



Der Prognosefaktor mit der höchsten Aussagekraft war die ossäre Dissemination (solitär/ multipel) oder eine viszerale Metastasierung. Patienten mit solitären ossären Knochenfiliae hatten nach einem Jahr eine Überlebensrate von 78 Prozent. Diese ist im zweiten Jahr auf 60 Prozent abgefallen. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit solitären Knochenmetastasen betrug 28 Prozent. Nur ein einziger Patient mit multiplen ossären Filiae und Lungenmetastasen blieb nach Resektion aller Herde bis ins sechste Jahr nach dem operativen Eingriff tumorfrei.

Viszerale Metastasen, die nicht reseziert werden konnten, waren deletär (Abbildung 5-8).

Ein weiterer Faktor den es zu betrachten galt war das Patientenalter. Bei der Analyse der Überlebenszeiten im gesamten beobachteten Patientenkollektiv ergab sich keine signifikante Prognoserelevanz des Alters ($p=0,17$) wie der Abbildung 5-9 zu entnehmen ist.

Im Falle der solitär ossären Metastasierung hatte das Patientenalter ebenso keine Signifikanz für das Überleben der Patienten (Abbildung 5-10).

Abbildung 5-8 Überlebenszeit nach Disseminierungsgrad

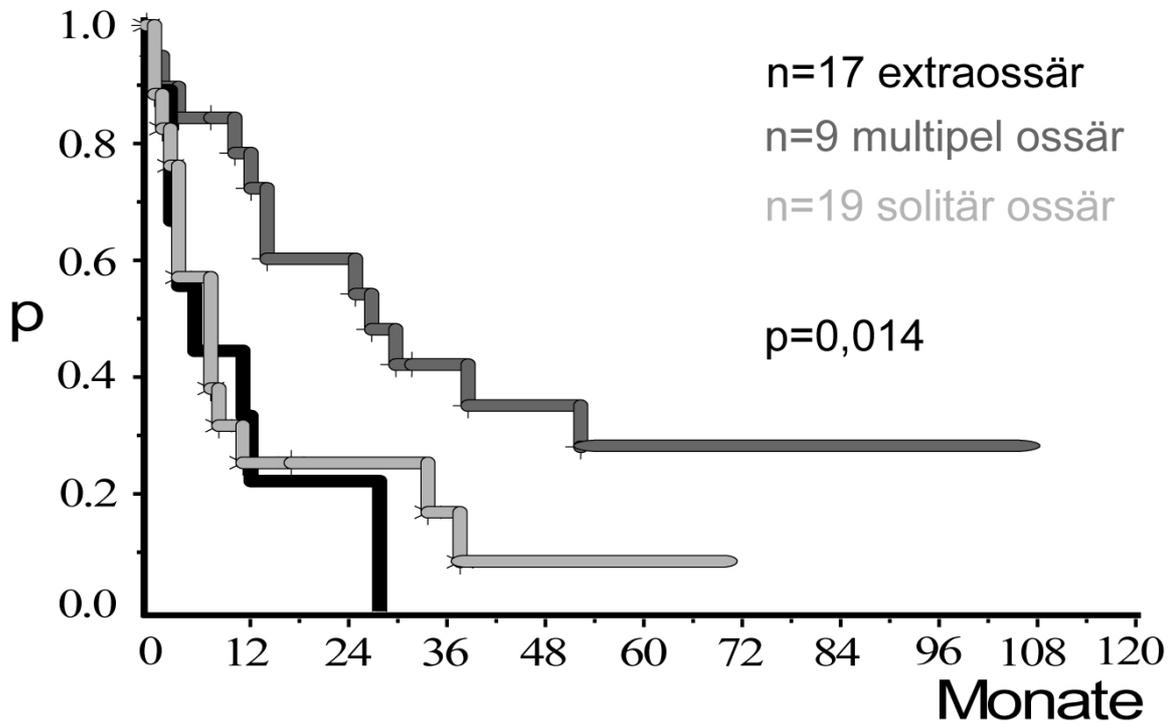


Abbildung 5-9 Prognosefaktor Patientenalter – gesamtes Patientenkollektiv

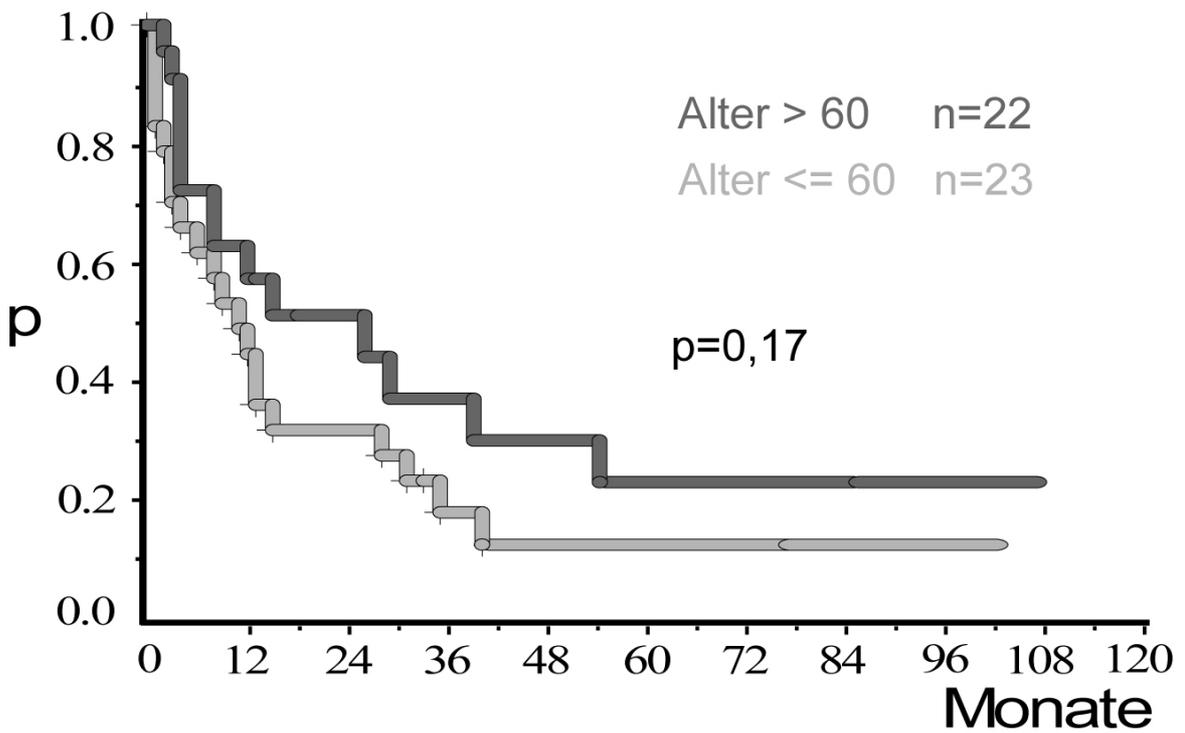
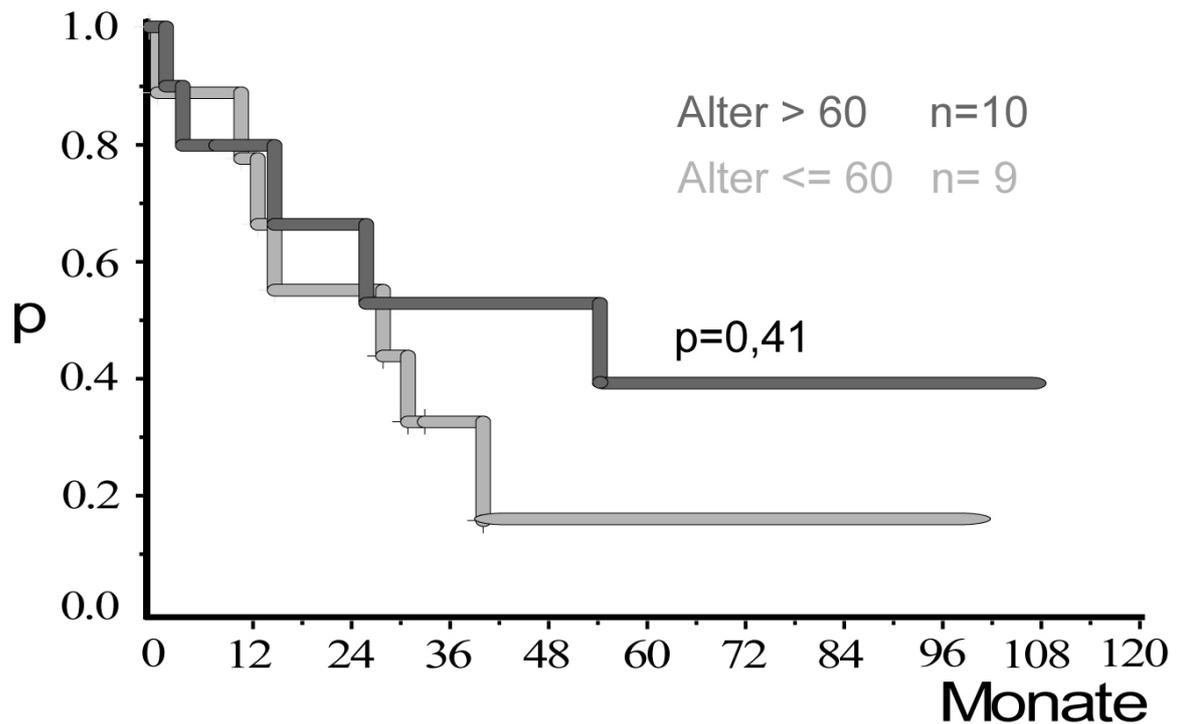


Abbildung 5-10 Prognosefaktor Patientenalter – solitär ossäre Metastasierung



Trat die Metastasierung im Knochen im Verlauf der Erkrankung spät auf, so war dies ein Faktor für eine signifikant bessere Überlebenszeit ($p=0,001$) (Abbildung 5-11).

Auch bei den Patienten mit solitär ossärer Metastasierung konnte dies bestätigt werden (Abbildung 5-12).

Abbildung 5-11 Prognosefaktor Latenzperiode – gesamtes Patientenkollektiv

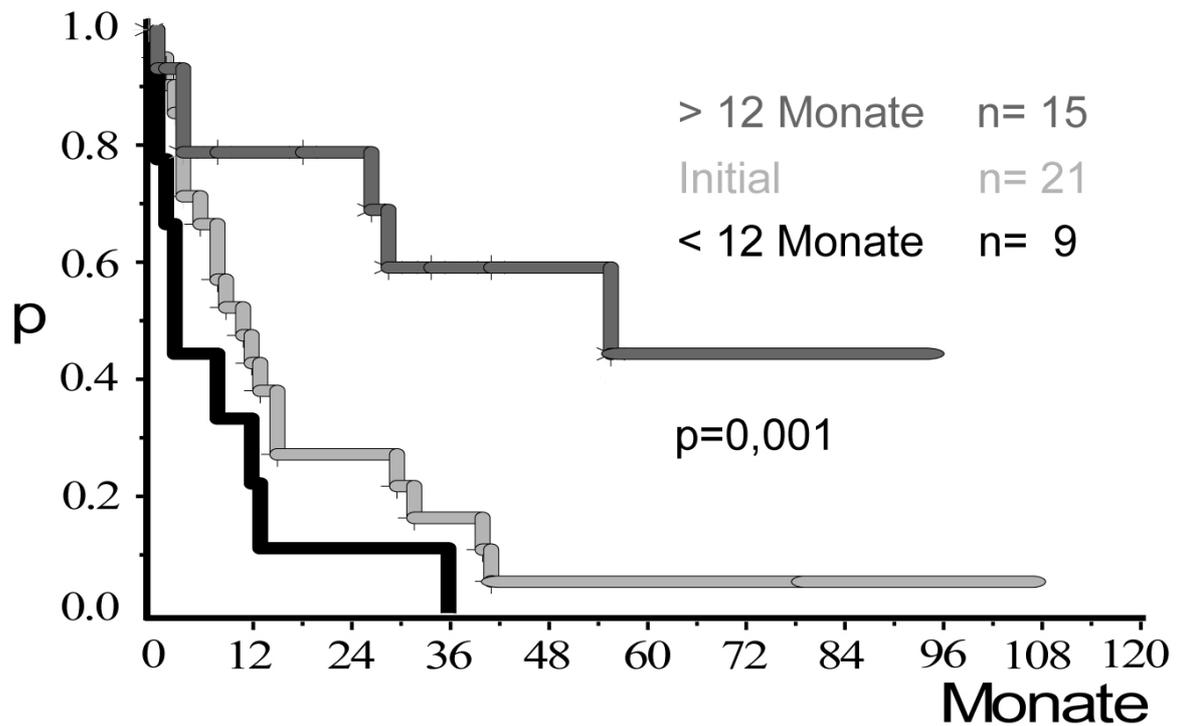
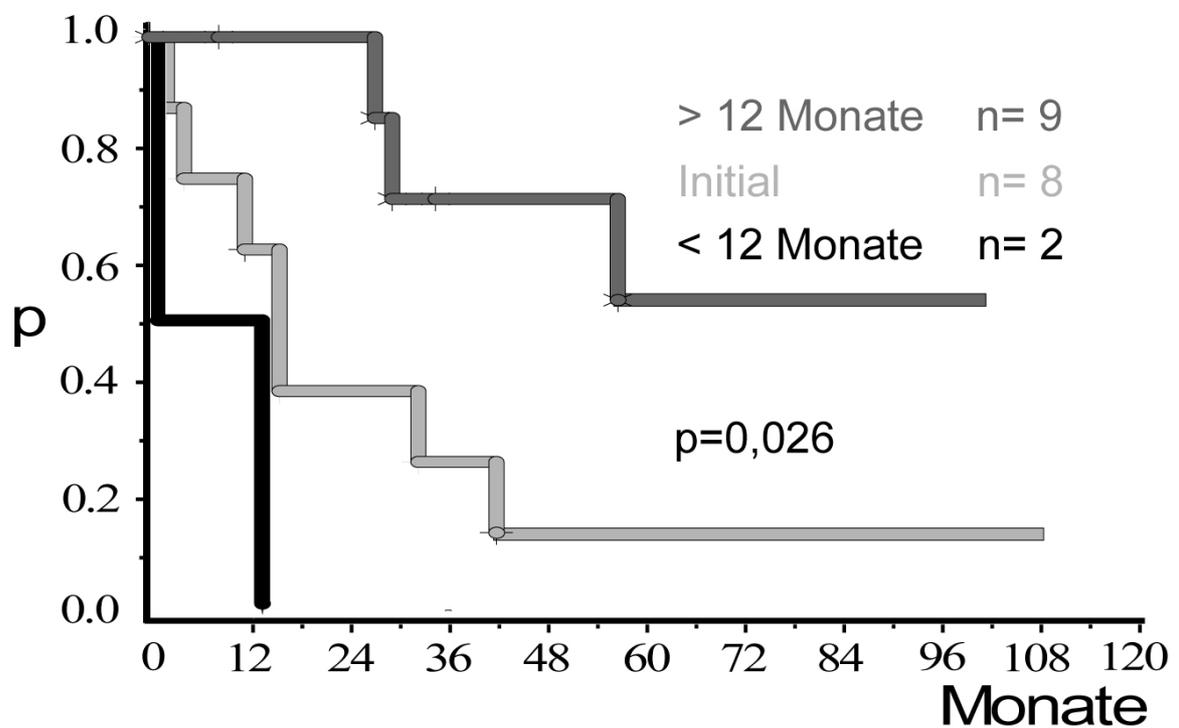


Abbildung 5-12 Prognosefaktor Latenzperiode – solitär ossäre Metastasierung



Die Betrachtung der Lokalisation der ossären Metastasen für die Extremitäten oder den Stamm erbrachte keine signifikante Aussagekraft für die Prognose

(Abbildung 5-13), auch nicht bei weiterer Aufschlüsselung in solitäre und multiple Knochenfiliae (Abbildung 5-14).

Abbildung 5-13 Prognosefaktor Lokalisation – gesamtes Patientenkollektiv

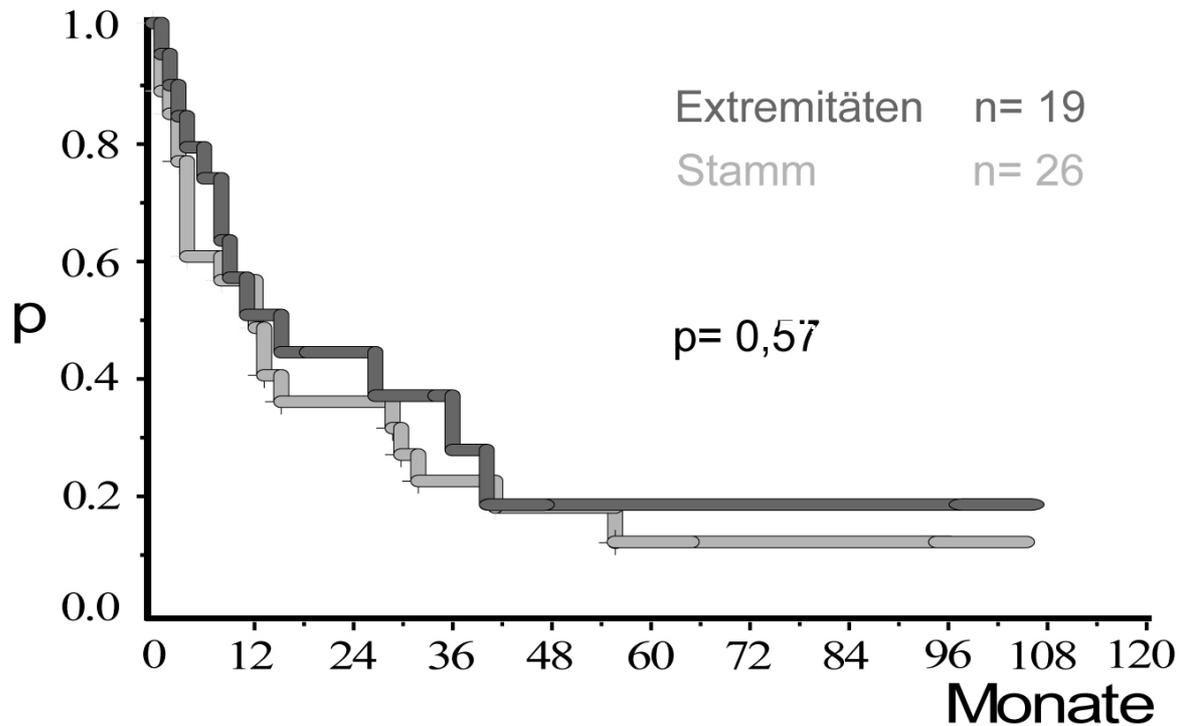
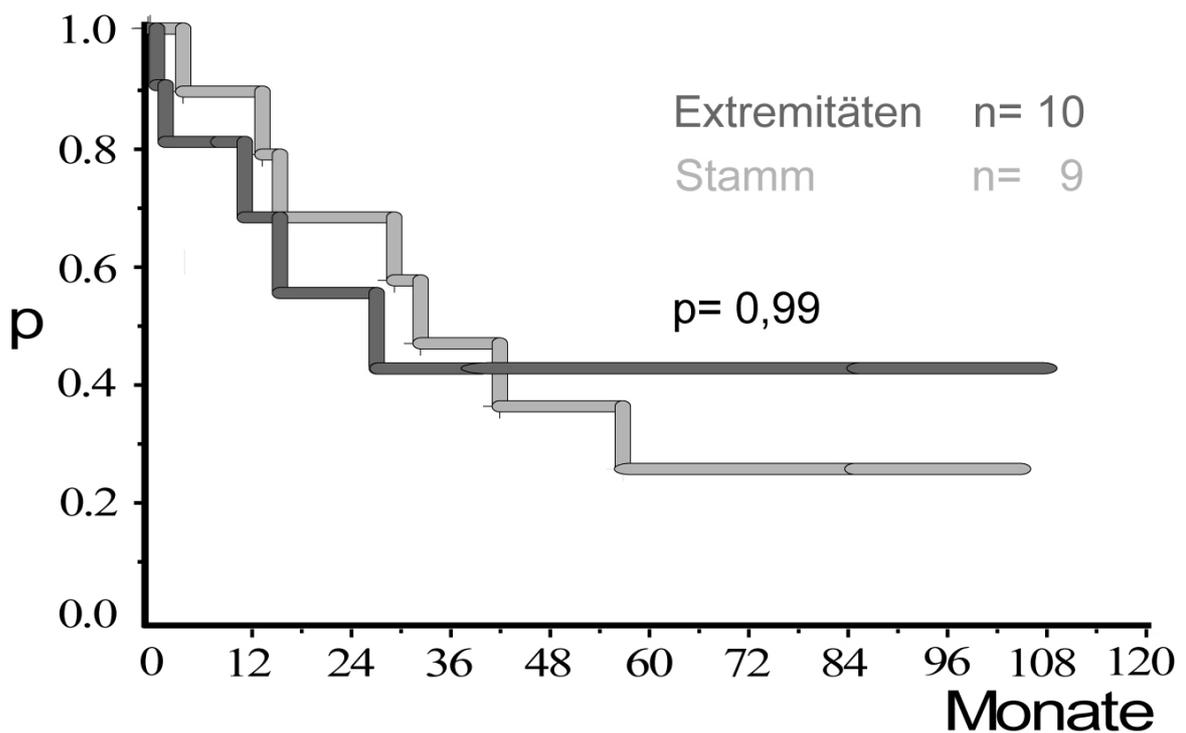


Abbildung 5-14 Prognosefaktor Lokalisation – solitär ossäre Metastasierung



Letztlich kann man zusammenfassen, dass lediglich zwei unabhängige prognostische Faktoren für die Überlebenszeit bei metastatischen Absiedlungen von Nierenzellkarzinomen gefunden werden konnten. So waren einzig die Dissemination der Tumorerkrankung und die Latenzzeit zwischen der initialen Tumordiagnose und dem ersten Erkennen von ossären Metastasen von prognostischer Wertigkeit (Tabelle 5-1).

Tabelle 5-1 Multivariate Analyse der potentiellen Prognosefaktoren für die Überlebenszeit bei 45 operativ behandelten Patienten mit ossären Metastasen eines Nierenzellkarzinoms

Faktor	Parameter	SE	Risk Ratio	P
Latenz*	-0.482	0.219	0.618	0.0277
Tumorausdehnung ⁺	0.493	0.233	1.638	0.0341
Alter	-0.011	0.018	0.989	0.5363
Geschlecht	0.331	0.520	1.393	0.5243
Lokalisation [§]	-0.466	0.407	0.627	0.2524
Fraktur	0.855	0.740	2.351	0.2478

* Initial, < 12 Monate, ≥ 12 Monate, ⁺ solitär ossär, multipel ossär, viszeral,

[§] Stamm, Extremität, SE = Standardabweichung

6 Mammakarzinom

Da Knochenmetastasen bei Patienten mit Mammakarzinomen typisch und Mammakarzinome häufig sind, haben sie eine erhebliche Bedeutung für den klinischen Alltag.

Mammakarzinome metastasieren bevorzugt in das Skelett, wie aus Tabelle 6-1 zu ersehen ist.

In einer Studie von Coleman (Coleman et al. 1985) hatten von 587 untersuchten Patientinnen mit Mammakarzinomen 405 (69 Prozent) radiologisch nachgewiesene Metastasen im Knochen. Eine andere Untersuchung zeigte in Autopsien, dass bei Mammakarzinomen metastatische Absiedlungen mindestens genauso häufig im Knochen wie in der Lunge auftreten (Lee 1983).

Tabelle 6-1 Verteilung von Metastasen des Mammakarzinoms nach (Clavel 1991)

Lokalisation	Anteil in %
Skelett	66%
Haut	59%
Thorax	55%
Lymphknoten	53%
Leber	59%
Kontralaterale Mamma	26%
Abdomen	18%

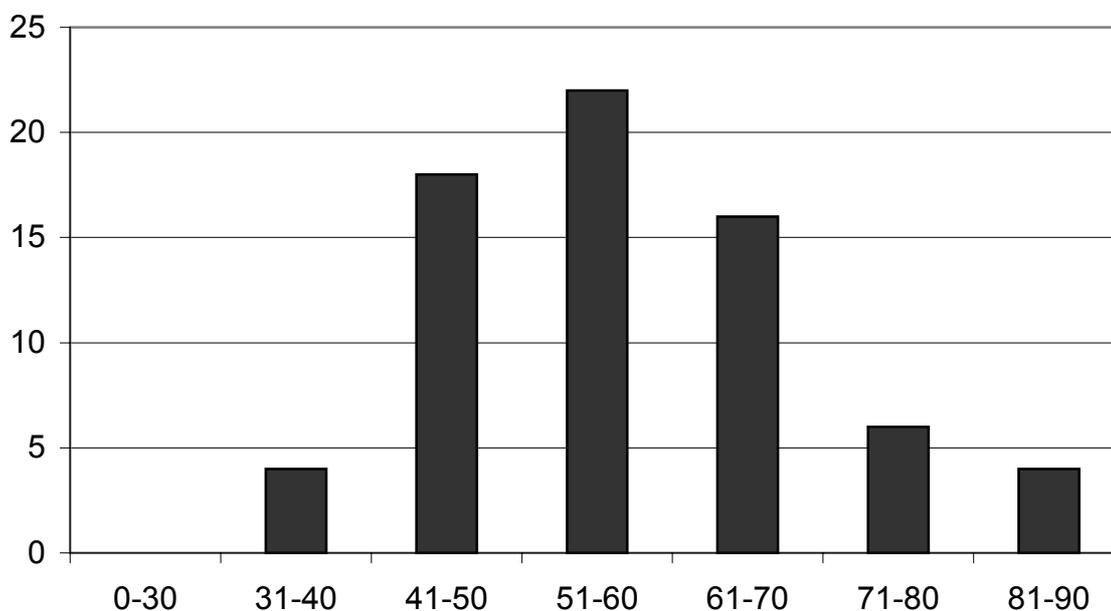
6.1 Patientenkollektiv

Das im Zeitraum von 1980 bis 1998 untersuchte Kollektiv von 70 Patienten setzte sich aus 69 Frauen und einem Mann zusammen, die in diesem Zeitraum an der Orthopädischen Universitätsklinik Großhadern operativ versorgt wurden. Retrospektiv wurden die Patientenakten und die Bildgebung nach Alter, Behandlung des Primärtumors, Auftreten von ossären und extraossären Metastasen, klinischer Symptomatik, chirurgischer Behandlung, Komplikationen und der Überlebenszeit überprüft.

Für die statistische Auswertung wurden die Cox Regression bei multivarianten Analysen, der Log-rank Test bei univarianten Analysen und das Verfahren nach Kaplan-Meier verwandt.

Das mittlere Alter der Patienten war 58,6 Jahre, bei einer Spanne von 30,7 bis 82,7 Jahren. Die Altersverteilung ist Abbildung 6-1 zu entnehmen.

Abbildung 6-1 Altersverteilung im Patientenkollektiv mit Mammakarzinom



Die Abbildung 6-2 zeigt die Verteilung der Metastasen, die operativ behandelt wurden. Am häufigsten waren metastatische Absiedlungen in der Wirbelsäule (29 Patienten) und im proximalen Femur (27 Patienten).

Allen Patienten gemein war die Schmerzsymptomatik. Bei 17 Patienten traten pathologische Frakturen der Wirbelsäule und bei 22 der Extremitäten auf. 17 dieser pathologischen Frakturen betrafen das proximale Femur. Neurologische Symptome aufgrund von Spinalkanalläsionen traten bei 10 Patienten auf. Im Mittel dauerten die Symptome 5,8 Monate ($\pm 8,9$ Monate) an (Median, 2,7 Monate, minimal 0 bis maximal 41 Monate). Die von den ossären Metastasen ausgehende Symptomatik führte bei 15 Patienten (21 Prozent) zur Diagnosestellung des Mammakarzinoms. Bei weiteren 4 Patienten waren zum Zeitpunkt der initialen Diagnose Mammakarzinom bereits Knochenmetastasen vorliegend. Bei der Vorstellung hatten 19 Patienten solitäre ossäre Metastasen, weitere 19 hatten multiple Knochenfiliae und bei 32 lagen zusätzlich auch viszerale Absiedlungen des Primärtumors vor. Die Zeitspanne von der Diagnose des Mammakarzinoms bis zur Operation der aufgetretenen Knochenmetastasen variierte von 0 bis 29,8

Jahren (Mittel $5,9 \pm 6$ Jahre, Median 4,3 Jahre). Bei 18 Prozent der Patienten war eine chirurgische Intervention aufgrund der Knochenmetastasen im ersten Jahr notwendig, in den ersten 5 Jahren waren es bereits 60 Prozent und innerhalb von 10 Jahren 79 Prozent der Patienten. Bei lediglich 14 Patienten konnte ein Intervall von mehr als 10 Jahren verzeichnet werden (Abbildung 6-3).

Abbildung 6-2 Lokalisation der ossären Metastasen bei 70 Patienten mit Mammakarzinom

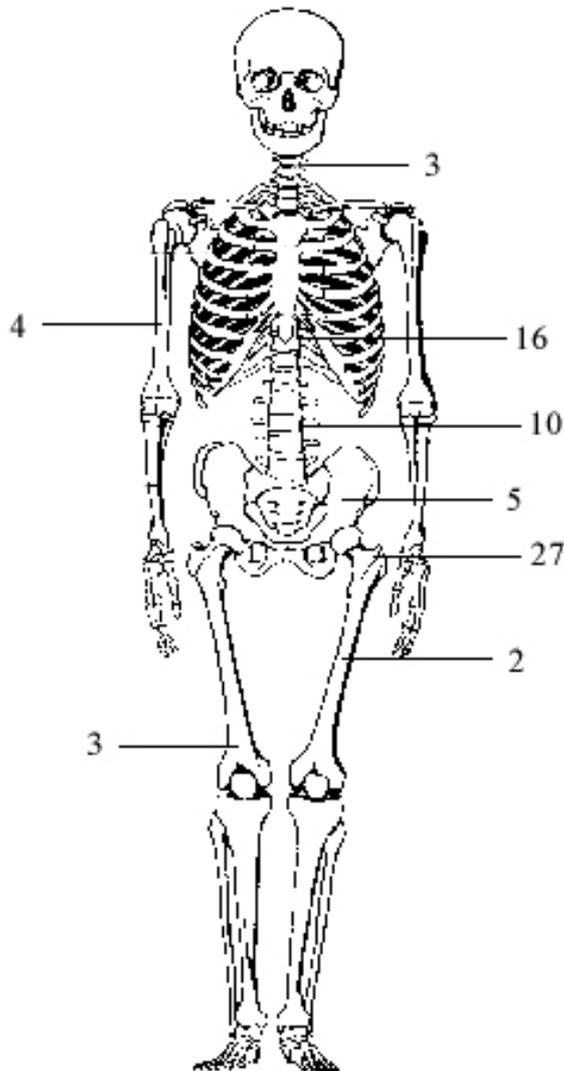
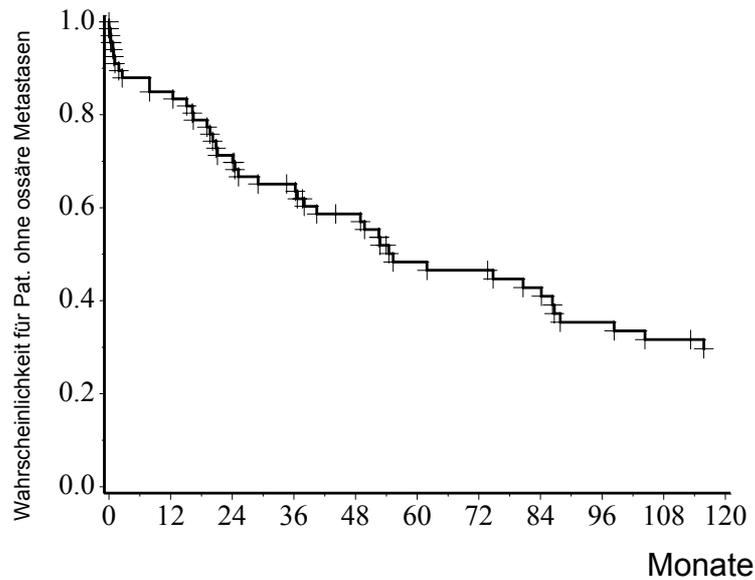


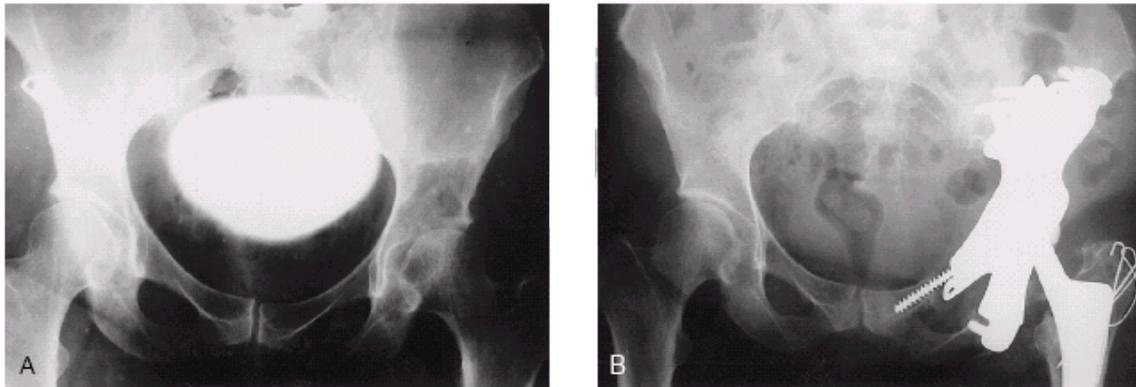
Abbildung 6-3 Zeitspanne zwischen Diagnose des Mammakarzinoms und operativer Versorgung der Knochenmetastasen bei 70 Patienten



6.2 Operative Verfahren

Abhängig von der Metastasenlokalisierung, der Ausdehnung der Dissemination, dem allgemeinen Zustand des Patienten und der Nachbeobachtungszeit waren sehr unterschiedliche chirurgische Maßnahmen zur Therapie der Patienten notwendig. Als Indikationen zur operativen Intervention standen drohende Frakturen, bereits eingetretene Frakturen der Extremitäten, sowie therapieresistente Schmerzen, Instabilitäten und Spinalkanalverengungen durch den Tumor im Vordergrund. Bei 4 Patienten wurde eine Exzisionsbiopsie entnommen. Bei einem Patienten war eine Resektion des proximalen Humerus bei Erhaltung der Extremität notwendig. Ein Befall der Wirbelsäule wurde in 29 Fällen vorgefunden, von diesen konnten 11 mit einer dorsalen Dekompression, 15 zusätzlich mit einer dorsalen Spondylodese behandelt werden. Bei 3 Patienten wurde eine partielle Resektion des befallenen Wirbels vorgenommen. Eine Resektion des Tumors mit anschließender Implantation einer Tumorspezialprothese war bei 15 Patienten indiziert. In 7 Fällen wurde eine Standard Hüfttotalendoprothese und in einem Fall eine gekoppelte Knieendoprothese zum Einsatz gebracht. Bei 12 Patienten wurde eine intraläsionale Resektion mit Verbundosteosynthese durchgeführt. Einer Patientin wurde nach einer kompletten Resektion des Acetabulums eine maßangefertigte Tumorspezialendoprothese eingesetzt (Abbildung 6-4).

Abbildung 6-4 (A) Röntgenbild einer 42 jährigen Patientin mit osteolytischer Metastase eines Mammakarzinoms zwei Jahre nach der Erstdiagnose des Primärtumors. Zu diesem Zeitpunkt lagen keine weiteren Metastasen vor. -
(B) Beckenübersicht der gleichen Patientin zwei Jahre nach Resektion des Azetabulums und Implantation einer maßgefertigten Tumorspezialendoprothese. Zu diesem Zeitpunkt lagen weitere Metastasierungen in Knochen, Leber und Lunge vor. Die Patientin war 58 Monate nach der Operation noch am Leben.



Eine weite totale Tumorresektion wurde bei 6 Patienten mit solitären ossären Läsionen ohne weitere viszerale Metastasen vorgenommen. Bei 60 Patienten wurde eine palliative oder marginale operative Intervention und bei vier Patienten lediglich eine Biopsieentnahme durchgeführt.

Einen zusammenfassenden Überblick über die durchgeführten chirurgischen Eingriffe gibt Tabelle 6-2.

Tabelle 6-2 Zusammenfassender Überblick der chirurgischen Interventionen

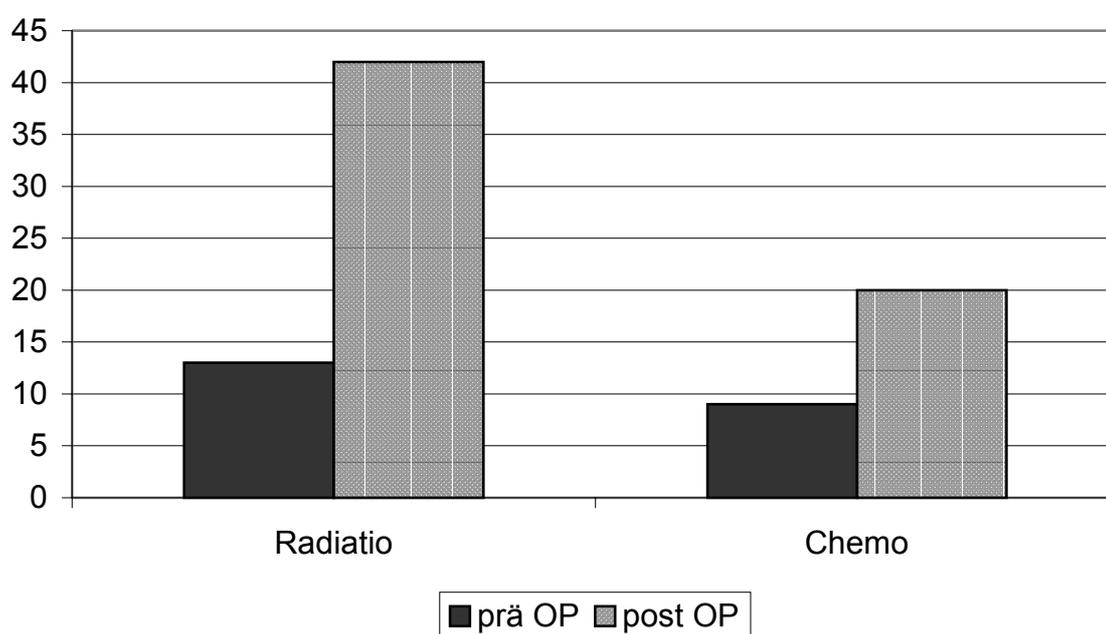
Eingriff	Zahl	prozentual
Inzisionsbiopsie	4	5,7%
Resektion	1	1,4%
Standard-TEP	8	11,4%
Tumor-TEP	16	22,8%
Verbundosteosynthese	12	17,1%
Wirbelsäulen OP	29	41,4%

6.3 Adjuvante Therapie

In 55 Fällen wurde eine zusätzliche Radiotherapie durchgeführt, in 13 Fällen präoperativ. Von diesen 13 Patienten hatten 8 eine pathologische Fraktur am Femur erlitten und 2 Patienten entwickelten aufgrund von pathologischen Wirbelfrakturen neurologische Komplikationen.

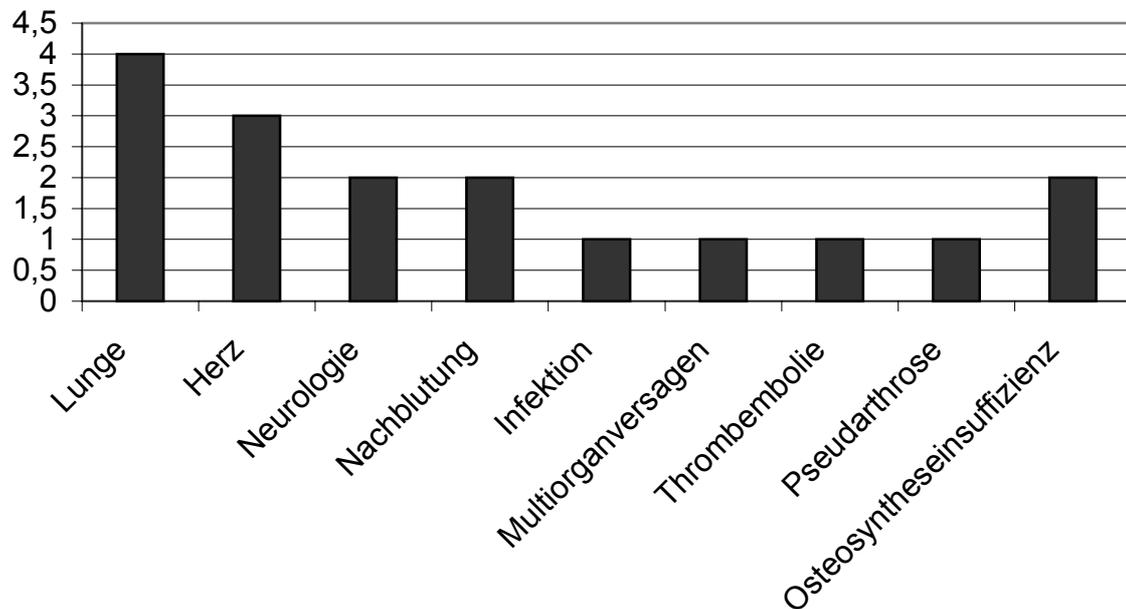
Chemotherapeutische Schemata kamen bei 29 Patienten zum Einsatz, in 9 Fällen wurden diese vor der chirurgischen Intervention angewandt (Abbildung 6-5).

Abbildung 6-5 Adjuvante Therapieverfahren bei Metastasen von Mammakarzinomen



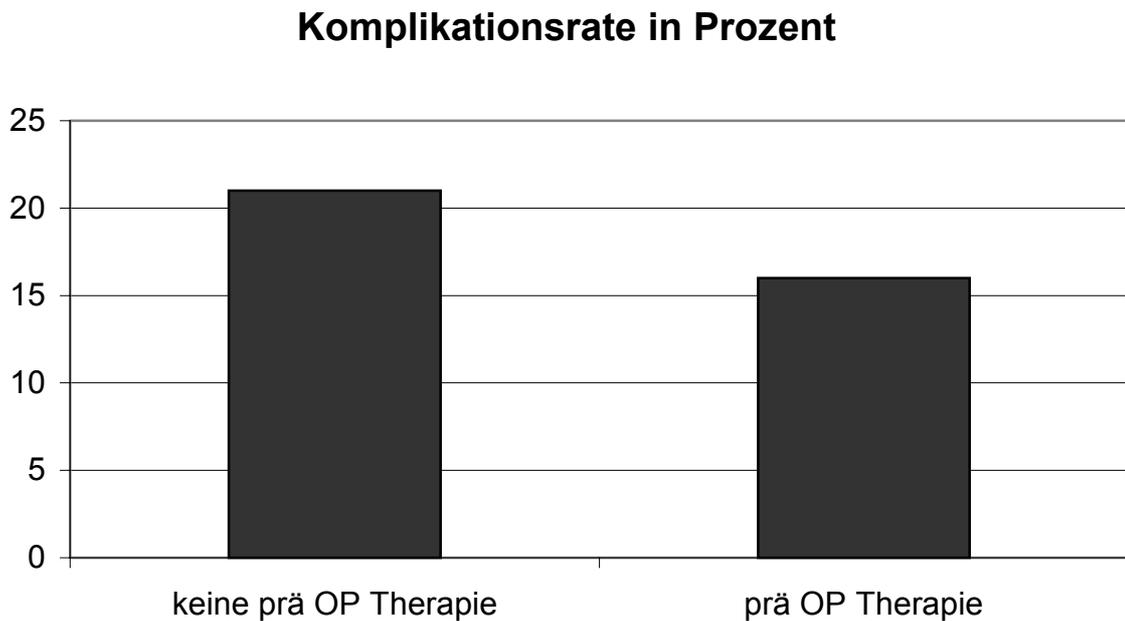
6.4 Postoperative Komplikationen

Insgesamt traten bei 14 der 70 Patienten (20 Prozent) postoperative Komplikationen auf. Im einzelnen waren dies pulmonale Komplikationen bei 4 Patienten, in 3 Fällen Herzinsuffizienz, neurologische Symptome bei 2 Patienten, sowie in 2 Fällen postoperative Nachblutungen und je einmal eine tiefe Infektion, Multiorganversagen, Thrombembolie und Pseudarthrosenbildung. Bei 2 Patienten war ein Versagen der Osteosynthese zu verzeichnen. Einen Überblick der postoperativen Komplikationen gewährt Abbildung 6-6.

Abbildung 6-6 postoperative Komplikationen bei 70 Patienten mit Mammakarzinom

Von diesen 14 Patienten mit postoperativen Komplikationen erhielten 3 (21 Prozent) vor der chirurgischen Intervention Chemotherapie, Radiotherapie oder beides. Im Vergleich traten bei 11 Patienten (16 Prozent) im gesamten Patientenkollektiv ohne entsprechende präoperative Vorbehandlung Komplikationen ein. Dies zeigt, dass eine präoperative adjuvante Therapie die postoperative Komplikationsrate nicht signifikant beeinflussen konnte (Abbildung 6-7).

Abbildung 6-7 Komplikationsrate mit und ohne präoperativer adjuvanter Therapie



6.5 Überlebenszeiten

Innerhalb der ersten 30 Tage nach dem operativen Eingriff verstarben 6 Patienten (8,6%). Kein Patient zeigte ein Lokalrezidiv oder eine lokale Progression des Tumorwachstums. Von den 6 Patienten, bei denen eine radikale Resektion solitärer Skelettläsionen vorgenommen wurde, verstarben 4 aufgrund eines Fortschreitens der Tumorerkrankung, einer ist mit zusätzlichen viszeralen und ossären Metastasen noch am Leben und ein Patient ist nach der Resektion des proximalen Femurs 10,9 Jahre nach dem Eingriff rezidivfrei. Von den 19 Patienten mit mutmaßlich nur solitärer ossärer Metastasierung, sind 12 (63 Prozent) aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung verstorben, bei 3 weiteren Patienten ist die Erkrankung fortschreitend und 4 Patienten sind tumorfrei, 3 davon nun länger als 5 Jahre nach der Operation. In der Gruppe der solitären Läsionen ist die 5-Jahres-Überlebensrate 39 Prozent.

Unter den 19 Patienten mit multipler Knochenmetastasierung ohne initiale viszerale Absiedlungen, sind 17 (89 Prozent) aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung verstorben und 2 Patienten sind nach 2 und 16 Monaten nach dem operativen Eingriff noch am Leben.

Von 32 Patienten mit zusätzlichen viszeralen Metastasen zum Operationszeitpunkt sind 29 (91 Prozent) bereits verstorben. Die 3 noch lebenden Patienten sind bei einer Nachbeobachtungszeit von jeweils unter 12 Monaten nicht tumorfrei.

In der gesamten untersuchten Patientengruppe mit Metastasen im Skelett bei Mammakarzinomen war die Überlebensrate nach einem Jahr 59 Prozent, nach 2 Jahren 36 Prozent, nach 5 Jahren 13 Prozent und nach 10 Jahren nur mehr 7 Prozent (Abbildung 6-8).

Der Prognosefaktor mit der höchsten Signifikanz für die Überlebenszeit war die Dissemination der Metastasen in verschiedene Skelettanteile und andere Organe (Abbildung 6-9).

Es zeigte sich keine signifikante prognostische Aussagekraft von Patientenalter und der Latenzzeit der primären Diagnose des Mammakarzinoms und der chirurgischen Behandlung der ossären Metastasen für die Überlebenszeit. Dies macht auch die Gegenüberstellung mit den anderen in der Gesamtstudie untersuchten Primärtumoren ersichtlich. Des weiteren konnte keine Signifikanz der Metastasenlokalisierung in den Extremitäten oder dem Stamm für die Überlebenszeit nachgewiesen werden, auch nicht bei getrennter Betrachtung von solitären und multiplen Läsionen (Tabelle 6-3).

Abbildung 6-8 Überlebenszeiten des gesamten Patientenkollektivs mit chirurgischer Therapie von ossären Metastasen eines Mammakarzinoms

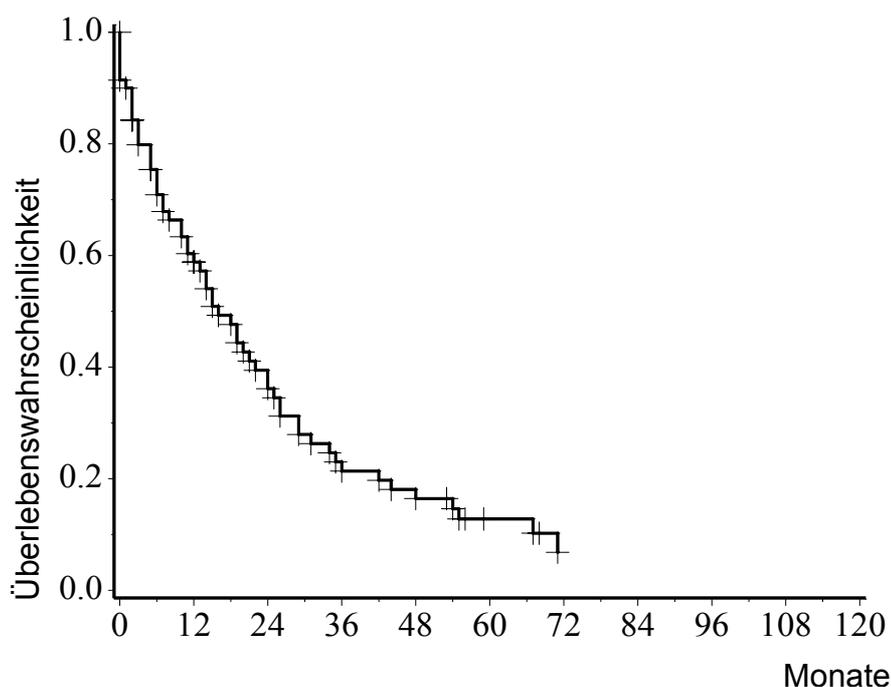
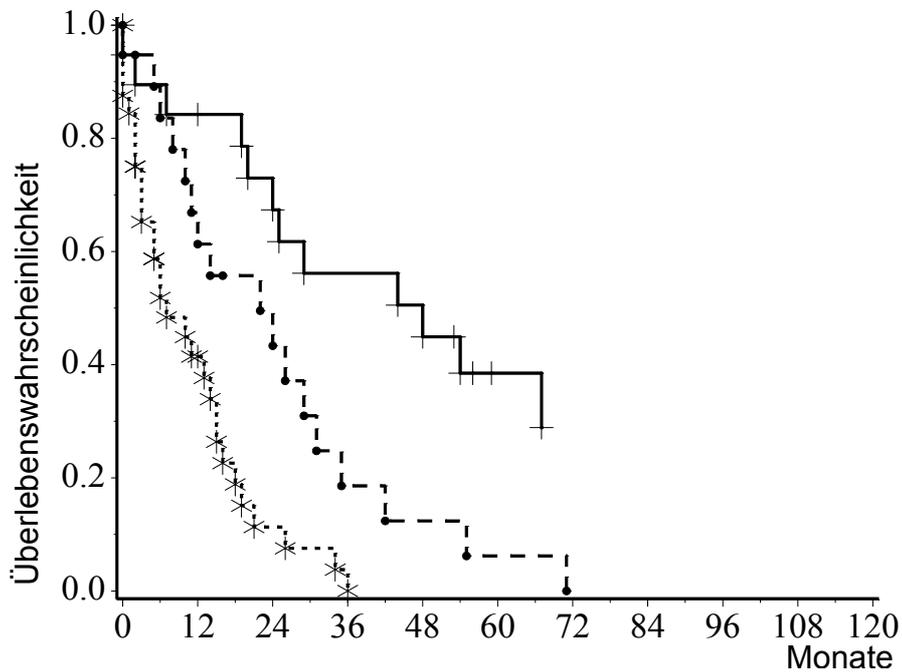


Abbildung 6-9 Überlebenszeiten von 19 Patienten mit solitären Knochenmetastasen (+), 19 Patienten mit multiplen ossären Metastasen (•) und 32 Patienten mit zusätzlicher viszeraler Metastasierung (*), p=0,0001



Es konnte jedoch beim Vergleich von solitärer ossärer und multipler ossärer Metastasierung der Mammakarzinome in der Gegenüberstellung mit den anderen in der Gesamtstudie betrachteten Primärtumoren eine signifikante Bedeutung für die Überlebenszeit gefunden werden, wie die Tabelle 6-4 wiedergibt.

Tabelle 6-3 Zeitintervall zum Primärtumor: Vergleich aller in der Gesamtstudie erfassten Tumore

	Ø	Median	Spanne	1 Monat Ø	1 Monat Median
Mammakarzinom	30,5	13,9	0-199	48,3	37,3
Nierenzellkarzinom	14,1	1,1	0-281	26,2	4,5
Schilddrüsenkarzinom	11,7	0,9	0-55	25,7	23,2
Gastrointestinal	8,8	3,0	0-25	10,4	10,3
Uterus/Cervix	8,1	4,0	0-31	12,1	8,8
Prostatakarzinom	7,9	1,1	0-68	14,7	3,4
Bronchialkarzinom	2,4	0,6	0-15	6,5	6,8
Unbekannt	2,4	0,7	0-14	7,9	8,5

Tabelle 6-4 Univariate Analyse von solitärer versus multipler ossärer Beteiligung

	Koeffizient	SE	Relatives Risiko	p
Mammakarzinom	0,87	0,27	2,4	0,0013
Nierenzellkarzinom	0,60	0,22	1,8	0,0086
Schilddrüsenkarzinom	0,46	0,85	1,6	0,5831
Gastrointestinal	0,10	0,44	1,1	0,8251
Uterus/Cervix	0,22	0,40	1,2	0,5831
Prostatakarzinom	0,51	0,48	1,7	0,2829

Die Behandlung der Patienten mit Zytostatika hatte insgesamt keinen signifikanten Einfluß auf die Überlebenszeit (Abbildung 6-10). Allerdings hatten die Patienten, die vor der chirurgischen Intervention chemotherapeutisch behandelt wurden eine erheblich schlechtere Prognose als jene, die nach der Operation behandelt wurden (Abbildung 6-11).

Abbildung 6-10 Überlebensrate Metastasen Mammakarzinome: Adjuvante Chemotherapie vs. keine adjuvante Therapie

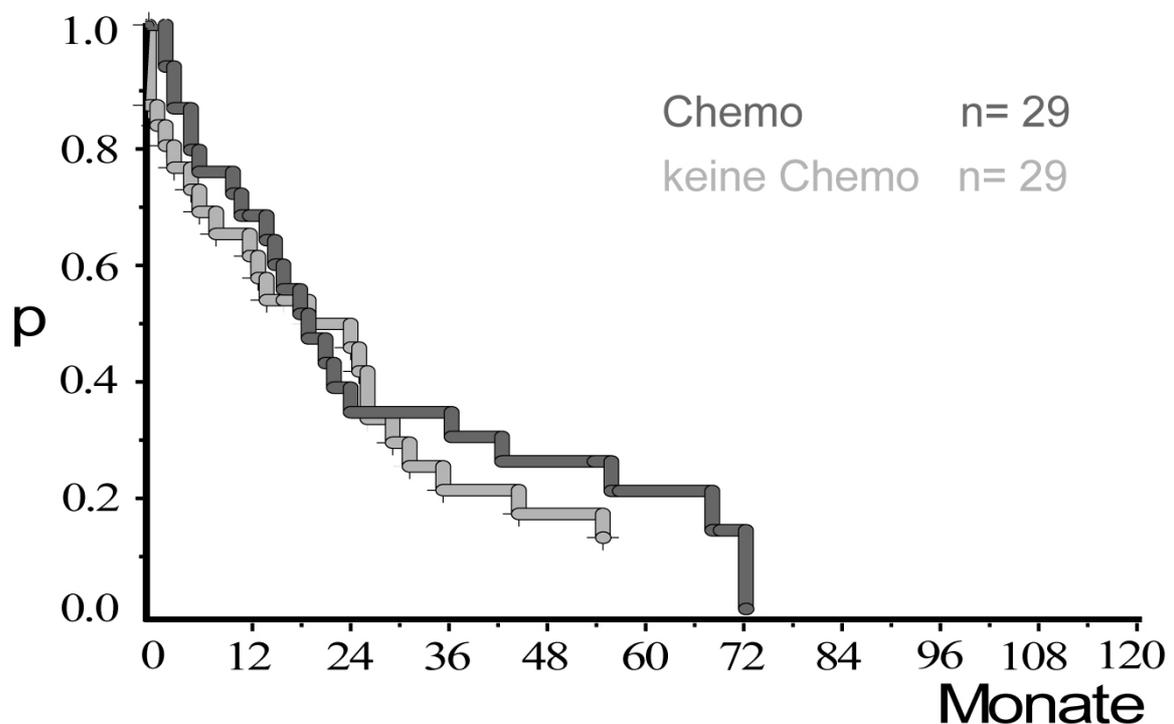
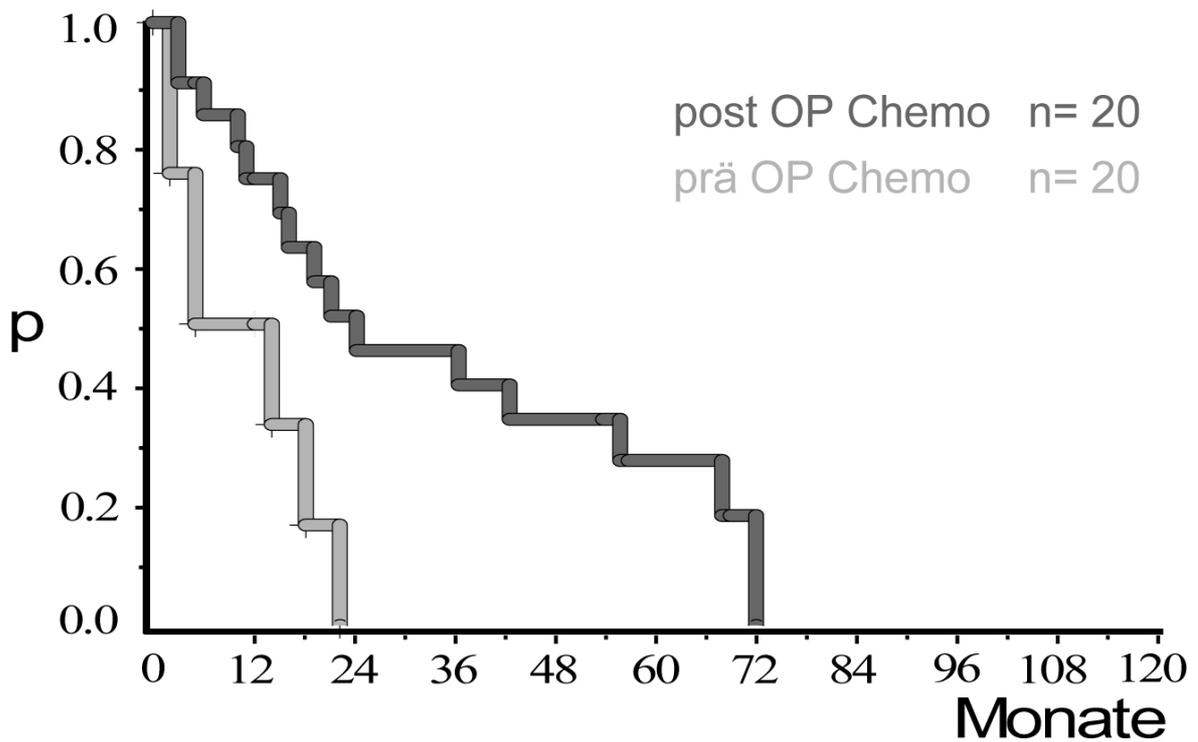
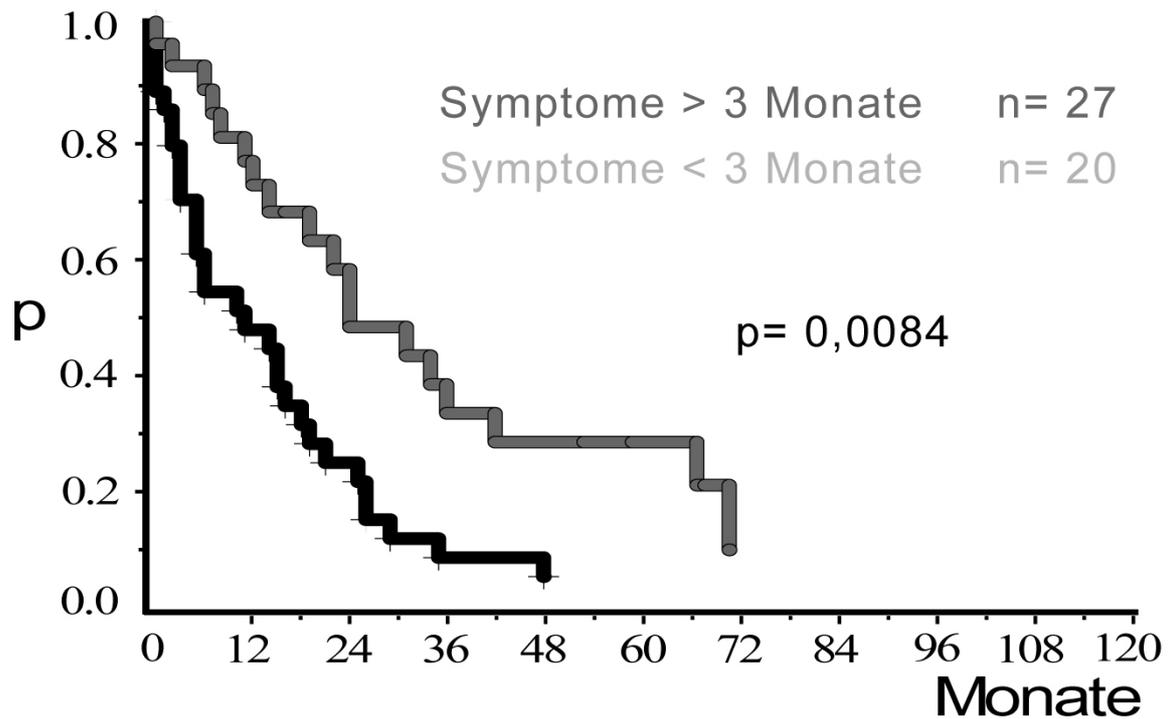


Abbildung 6-11 Überlebenszeiten Metastasen Mammakarzinom: präoperative vs postoperative adjuvante Chemotherapie



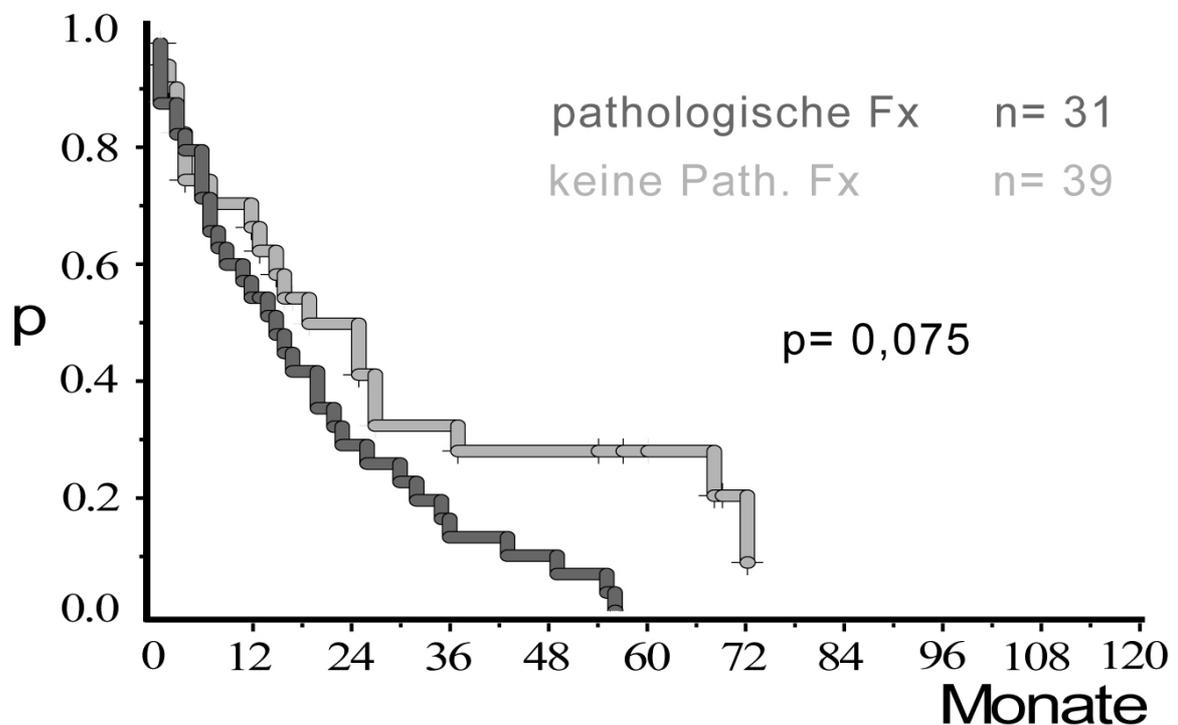
Ein weiterer Prognosefaktor der betrachtet wurde war die Dauer der durch die ossären Metastasen ausgelösten Symptome. Jene Patienten, bei denen die Symptombdauer unter 3 Monaten war, zeigten eine signifikant schlechtere Überlebensrate, als die Patienten mit einer längeren Symptombdauer (Abbildung 6-12).

Abbildung 6-12 Überlebenszeit abhängig von der Symptombdauer



Weiterhin konnte keine Signifikanz bezüglich des Vorhandenseins oder Fehlens von pathologischen Frakturen gefunden werden (Abbildung 6-13).

Abbildung 6-13 Überlebenszeit abhängig von pathologischen Frakturen



Somit waren zusammenfassend die beiden einzigen Prognosefaktoren mit Signifikanz für die Überlebenszeiten der Patienten die Dissemination des Tumors und die Dauer der Symptome, die von den ossären Metastasen ausgelöst wurden. Dies wird im Überblick aus Tabelle 6-5 ersichtlich.

Tabelle 6-5 Multivariate Analyse der angenommenen Prognosefaktoren für die Überlebenszeit bei 70 Patienten mit chirurgischer Behandlung von Knochenmetastasen eines Mammakarzinoms

Faktor	Parameter	SE	Risk Ratio	P
Latenz*	0,195	0,167	1,22	0,2468
Tumorausdehnung ⁺	0,881	0,215	2,41	0,0001
Alter	0,007	0,014	1,01	0,6193
Symptome [#]	-0,700	0,319	0,50	0,0283
Lokalisation [§]	0,041	0,328	1,04	0,9007
Fraktur	0,287	0,328	1,33	0,3814

* Initial, < 12 Monate, ≥ 12 Monate, ⁺ solitär ossär, multipel ossär, viszeral,
[§] Stamm, Extremität, [#] ≤ 3 Monate, > 3 Monate, SE = Standardabweichung

7 Diskussion

7.1 Gesamtstudie

Die prognostische Wertigkeit hat in der Studie unter den, im Patientengut repräsentierten, Primärtumoren mitunter erheblich differiert. Zu beachten ist auch der erhebliche Einfluß der Patientenselektion (nur operierte Fälle). Dies führt zum Beispiel zu einer Überrepräsentation der Läsionen am eher frakturgefährdeten proximalen Femur. Im folgenden soll nun auf die einzelnen Tumoren eingegangen werden.

7.1.1 Schilddrüsenkarzinom

Das Schilddrüsenkarzinom hat sich in der Gesamtstudie als prognostisch ausgesprochen günstig herausgestellt. Bei einem differenzierten Primärtumor ist in etwa bei einem Zehntel der Fälle mit einer metastatischen Absiedlung zu rechnen, die in zirka 20-30 Prozent in den Knochen erfolgt (Ruegamer et al. 1988). Die Ergebnisse in der Literatur mit 5-Jahres-Überlebenszeiten von 65 Prozent und 10-Jahres-Überlebenszeit von 18 Prozent (Marcocci et al. 1989), können durch unsere Studie bestätigt werden. (Marcocci et al. 1989) konnten bei drei Patienten, die mit einer Resektion mit weitem Sicherheitsabstand und zusätzlicher Radiojodtherapie behandelt wurden in zwei Fällen Rezidivfreiheit erreichen, was im Großhaderner Patientenkollektiv einmal gelang. Somit wäre ein potentiell kurativer Therapieansatz im Falle einer Metastasierung eines Schilddrüsenkarzinoms denkbar.

7.1.2 Prostatakarzinom

Die Situation beim Prostatakarzinom ist in etwa vergleichbar mit der des Mammakarzinoms der Frau. Initial multiple ossäre Metastasierungen treten auch hier mit 64 Prozent im betrachteten Großhaderner Patientengut recht häufig auf. Bei der Obduktion der an einem Prostatakarzinom verstorbenen Patienten lassen sich in 85 Prozent Knochenmetastasen nachweisen (Rana et al. 1993). Anders als beim Mammakarzinom fällt hier eine sehr kurze Latenzphase zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und der ossären Metastasierung auf. Dies lässt sich jedoch hauptsächlich dadurch erklären, dass die Erstdiagnose des zumeist wenig symptomatischen Primärtumors durch die Symptome der Metastasierung

erfolgt. In einer großen Studie mit 169 Patienten konnte eine signifikante Korrelation der Überlebenszeit mit der Anzahl der Filiae im Knochen und deren Lokalisation, bei der sich periphere Metastasen als ungünstiger herausstellten, gezeigt werden (Rana et al. 1993). Dieses Ergebnis kann unsere Studie aufgrund der geringen Fallzahl nicht bestätigen. Ähnlich wie beim Mammakarzinom scheinen hormonelle Faktoren über verschiedene Rezeptoren einen erheblichen Einfluss auf die Prognose zu haben (Cheville et al. 2002, Suzuki et al. 2003).

7.1.3 Bronchialkarzinom

Bei einem Anteil von 20 bis 40 Prozent der Patienten mit Bronchialkarzinomen kann eine metastatische Absiedlung in den Knochen gesehen werden (Brage et al. 1992). Von den in unserer Studie eingeschlossenen Patienten verstarben, unabhängig vom Status der Metastasierung bei der Erstkonsultation, 61 Prozent in den ersten 6 Monaten. Von den verbliebenen Patienten sind, bis auf zwei Patienten, die nach 17 und 19 Monate verstarben, alle innerhalb des ersten Jahres nach der Operation verstorben.

Somit kann durch eine operative Intervention bei ossärer Metastasierung keine Verbesserung erreicht werden und die chirurgischen Maßnahmen sollten deshalb mit rein palliativer Zielsetzung erfolgen.

7.1.4 Unbekannter Primärtumor

Auch bei intensiver Suche nach dem Primärtumor, ließ sich dieser bei 21 unserer Patienten (9,1 Prozent) nicht nachweisen. Dieser Anteil deckt sich mit Angaben aus der Literatur (Rougraff et al. 1993). Anhand der prognostischen Parameter, die mit denen des Bronchialkarzinoms identisch waren, kann wahrscheinlich in den meisten Fällen ein Primärtumor in der Lunge angenommen werden. Analog den Daten des Bronchialkarzinomes hat keiner unserer Patienten länger als 12 Monate überlebt.

7.1.5 Gastrointestinales Karzinom

Im fortgeschrittenen Stadium metastasieren gastrointestinale Tumoren mit 5 bis 8 Prozent nur ausgesprochen selten in den Knochen (Bonnheim et al. 1986). Unsere Ergebnisse kommen mit einer Überlebenszeit von 10 Monaten denen anderer

Autoren, die eine mediane Überlebenszeit von 6 Monaten bei 66 Patienten beschreiben (Bonnheim et al. 1986), sehr nahe.

7.1.6 Zervixkarzinom

Bei Zervix- und Uteruskarzinomen lassen sich in etwa bei 11 Prozent der Patientinnen ossäre Metastasen nachweisen (Hovy 1992). Dabei sind selten die Extremitäten, jedoch häufig die Wirbelsäule betroffen. Bei 9 von 17 unserer Patienten war eine Absiedlung des Primärtumors im Bereich der Wirbelsäule zu verzeichnen. Anders als in der Literatur, mit Angaben eines nahezu vollständigen Versterbens der Patientinnen nach 18 Monaten (Blythe et al. 1975), konnten wir bei 5 unserer Patientinnen ein wesentlich längeres Überleben beobachten. In unserer Studie lag die gesamte Überlebenszeit bei 9 Monaten im Median mit einer Streuung von 0 bis 70 Monaten.

7.2 Nierenzellkarzinom

Die ossäre Metastasierungsrate bei den Nierenzellkarzinomen sind in der Literatur zwischen 25 und 50 Prozent angegeben (Althausen et al. 1997). Wie auch beim Prostatakarzinom steht vor der Diagnose des Primärtumors häufig die Metastasierung.

Da bei Patienten mit Knochenmetastasen die zu erwartende Überlebenszeit gering ist, stehen in der Therapie zumeist palliative und lokale chirurgische Maßnahmen im Vordergrund. Auch wenn dieses Vorgehen allgemein anerkannt scheint, fallen doch Patientengruppen mit einer längeren Überlebenszeit auf (Dürr et al. 1998). Nach der Erfahrung bei einem ersten Patienten, der nach radikaler Tumorresektion von solitären pulmonalen Metastasen eines Nierenzellkarzinoms 23 Jahre tumorfrei weiterlebte (Barney et al. 1939), wurde ein aggressiveres Vorgehen bei der Behandlung von Metastasierungen propagiert. Die sehr optimistischen Überlebensraten von 23 Prozent (Swanson et al. 1981), 35 Prozent (Tolia et al. 1975), 45 Prozent (Tobisu et al. 1989) und sogar von über 50 Prozent nach 5 Jahren (Althausen et al. 1997), können weder von der vorliegenden aktuellen Studie, noch von anderen Studien, die von weniger als 15 Prozent Überlebensrate berichten (Giuliani et al. 1990, Maldazys et al. 1986, Middleton 1980, Montie et al. 1977, Skinner et al. 1971, Smith et al. 1992), bestätigt werden.

Das legt die Notwendigkeit einer detaillierten Betrachtung der Behandlungsschemata von Untergruppen und prognostisch aussagekräftigen Faktoren nahe.

Die genannten Studien mit den längeren Überlebenszeiten haben durchwegs eine stark vorselektierte Patientengruppe untersucht. Die jetzige Untersuchung brachte eine 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 28 Prozent bei Patienten mit solitären ossären Metastasen. Die mit insgesamt 586 Patienten sehr umfangreiche Studie von Tolia (Tolia et al. 1975) zeigte bei den nur 12 Patienten mit solitären Knochenabsiedlungen im Gesamtkollektiv eine 5-Jahres-Überlebensrate von 35 Prozent. Drei dieser Patienten wurden nur mit Strahlentherapie behandelt. Bei 2 Patienten musste im späteren Verlauf eine Extremität amputiert werden, nachdem nach einer primären intraläsionalen chirurgischen Intervention ein Lokalrezidiv aufgetreten ist. Die Arbeit von (Tobisu et al. 1989) brachte bei Patienten mit solitärem metastatischem Knochenbefall eine 5-Jahres-Überlebensrate von 37 Prozent hervor. Althausen (Althausen et al. 1997) berichtet in der neuesten Untersuchung von einer 5-Jahres-Überlebensrate von insgesamt 55 Prozent, wobei hier 16 der 38 Patienten mit Knochenmetastasen mit weiten oder radikalen Resektionen behandelt wurden. Der Großteil der Diskrepanz zwischen den angegebenen 5-Jahres-Überlebensraten kann durch die Selektion der Patienten mit unterschiedlich ausgedehntem Metastasenbefall begründet werden. Dies ist auch der Prognosefaktor mit der größten Relevanz in verschiedenen Untersuchungen (Althausen et al. 1997, de Forges et al. 1988, Dineen et al. 1988, Middleton 1980, Skinner et al. 1971, Swanson et al. 1981, Tobisu et al. 1989, Tolia et al. 1975). Nur in einer Arbeit wird angenommen, dass eine zusätzliche Metastasierung in andere Organsystemen als das Skelett die Prognose nicht verschlechtert (Dineen et al. 1988). Andersherum hat eine ossäre Absiedlung des Primärtumors, die zusätzlich zu bekannten viszerale Metastasen erfolgt, keine Auswirkung auf die Überlebenszeit des Patienten (Bohnenkamp et al. 1980). Interessant sind, wie (Swanson et al. 1981) aufzeigten, die erheblichen negativen Auswirkungen von multiplen ossären Metastasen bei nicht vorhandenen zusätzlichen Organmetastasen.

Der einzige weitere Faktor von prognostischer Bedeutung, der in der selektierten Patientengruppe gefunden werden konnte, war die Zeit zwischen der Diagnose des primären Nierenzellkarzinoms und dem Auftreten der Knochenmetastasen.

Diese Tatsache wurde bereits von einigen Autoren berichtet (Maldazys et al. 1986, Skinner et al. 1971, Talley et al. 1969, Tobisu et al. 1989, Tongaonkar et al. 1992). Bei allen diesen Betrachtungen muss bewusst bleiben, dass eine sekundäre Metastasierung mitunter mehr als 20 Jahre nach der ersten Behandlung auftreten kann. Die Definition der Heilung als eine tumorfreie Überlebenszeit von 5 oder 10 Jahren scheint insofern also nicht gerechtfertigt. Die Prognose des Patienten wird weder durch dessen Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors, noch durch dessen Geschlecht beeinflusst. Lediglich eine Studie konnte in der Literatur gefunden werden, die von einer längeren Überlebenszeit von Frauen mit solitären Fernmetastasen eines Nierenzellkarzinoms berichtet (Kjaer et al. 1982).

Pathologische Frakturen hatten ebenso keinen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten in der vorliegenden Studie, wie der Tabelle 5-1 zu entnehmen ist. Dies scheint durch die an der Orthopädischen Universitätsklinik Großhadern übliche Praxis einer frühen chirurgischen Behandlung zur Prävention pathologischer Frakturen begründet zu sein. Somit wurden in dieser Patientengruppe nur bei 4 Patienten pathologische Frakturen gesehen, wobei 3 dieser Patienten eine multiple Metastasenabsiedlung aufwiesen.

Des Weiteren konnte auch keine signifikante Beeinflussung der Prognose durch die Lokalisation des Tumors, in Stamm oder Extremitäten, gefunden werden. Bei der Literaturrecherche konnte ein Bericht gefunden werden, der in einer ähnlichen Patientengruppe diesen Aspekt aufgegriffen hat. In diesem war allerdings die 5-Jahres-Überlebensrate doppelt so hoch, wie in der vorliegenden Studie (Althausen et al. 1997). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Patientenselektion vor Behandlungsbeginn erfolgte, oder dass in der aktuellen Studie zu Beginn der Beobachtungszeit eine deutlich aggressivere chirurgische Therapie noch nicht durchgeführt wurde.

Der wichtigste Grundsatz für die chirurgische Behandlung von ossären Metastasen eines Nierenzellkarzinoms ist die radikale Resektion der Läsion, um einen tumorfreien Status zu erreichen und so durch ausreichende Aggressivität des Eingriffs eine Prävention späterer Lokalrezidive zu erzielen. Aufgrund der verlängerten Überlebenszeit und dem offenkundig schlechten Ansprechen auf adjuvante Therapieschemata, wie zum Beispiel Bestrahlung, müssen diese Patienten erheblich aggressiver operiert werden.

Auch eine Strahlentherapie kann jedoch die Schmerzsymptomatik der Knochenmetastasen bei nahezu allen Patienten positiv beeinflussen. Eine komplette Schmerzfreiheit konnte bei etwa 55 Prozent der Patienten erreicht werden (DiBiase et al. 1997). Die Schwierigkeit bestand darin, durch die Bestrahlung eine Sklerosierung der osteolytischen Läsionen zu erreichen. Dies wurde an 41 Lokalisationen, die jeweils mit über 30 Gy bestrahlt wurden, untersucht (Bostel et al. 1983). Bei nur maximal 9 Prozent konnte eine Sklerosierung unmittelbar nach der Verabreichung der Strahlendosis erreicht werden, 3 Monate später waren es lediglich zwischen 13 und 33 Prozent. In einer anderen Studie konnten bei 16 von 39 Patienten keinerlei Effekte beobachtet werden, wohingegen bei 5 Patienten der Tumor im Bestrahlungsfeld weitergewachsen ist (Seitz et al. 1988). Es konnte kein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit bewiesen werden (Halperin et al. 1983).

7.3 Mammakarzinom

In gut einem Drittel der Patienten (30 Prozent), bei denen ein lokalisierter Tumor nachgewiesen werden kann, ist immunhistochemisch eine ossäre Mikrometastasierung zu erkennen, die allerdings in einer ersten Analyse ohne prognostisch signifikante Bedeutung war (Funke et al. 1996). Die ossäre Metastasierung nimmt mit dem Fortschreiten der Tumorerkrankung zu, so kann bei einem Tumorrezidiv zu 50 Prozent und bei an einem Mammakarzinom verstorbenen Patientinnen zu 80 Prozent mit einem nachweisbaren Knochenbefall gerechnet werden (Kamby et al. 1991). Bei über 60 Prozent der Patientinnen konnte eine bereits initiale multiple ossäre Metastasierung gesehen werden, die dennoch mit einer recht langen Überlebenszeit von bis zu 21 Prozent nach 5 Jahren, wenn keine weitere viszerale Beteiligung vorlag, einhergeht. Diese Beobachtung deckt sich mit anderen Arbeiten in der Literatur (Kölbl et al. 1997). In vielen Fällen war aber auch ein langes Intervall zwischen dem Primärtumor und der Metastasierung zu sehen.

Diese im Rahmen der Gesamtstudie erfassten Daten und Ergebnisse wurden anhand einer erweiterten detaillierten Betrachtung und Studie zum Mammakarzinom aufgearbeitet.

Im Vergleich zu Patienten mit Knochenmetastasen anderer Primärtumoren, sind die Überlebenszeiten von Patientinnen mit ossären Absiedlungen von Mammakarzinomen länger (Bauer et al. 1995, Dürr et al. 1998). Durch die aktuelle Studie und auch andere Arbeiten (Coleman et al. 1985) konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit einem ossär metastasierten Mammakarzinom und zusätzlichen viszeralen Metastasen eine schlechtere Prognose haben, als jene, die nur Knochenmetastasen aufweisen. Wenn man nun die Lokalisationen der Knochenläsionen betrachtet, zeigte eine Studie an 82 Patientinnen, dass ein signifikant höherer Anteil an Patientinnen mit einer Läsion oberhalb des lumbosacralen Übergangs eine viszerale Absiedlung aufwies, als jene mit einer metastatischen Läsion unterhalb des selben (Yamashita et al. 1991). In der aktuellen vorliegenden Studie war die viszerale Tumorstreuung gleichmäßig auf alle Knochenlokalisationen verteilt. Die gesamte ossäre Tumormasse war ein hochsignifikanter Parameter für die Überlebenszeit. Patientinnen mit solitären ossären Foliae hatten eine erheblich längere Überlebenszeit als jene mit einer multiplen metastatischen Absiedlung. Die Ausdehnung der ossären Tumormasse ist jedoch nur bei Patienten mit einer Überlebenszeit von mehr als zwei Jahren von signifikanter prognostischer Bedeutung, wie dies zum Beispiel auch bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen der Fall ist (Althausen et al. 1997, Dürr et al. 1998, Dürr et al. 1999).

In dieser untersuchten Patientengruppe hatten, in Übereinstimmung mit der Literatur, sowohl das Alter der Patientinnen, als auch die Zeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und der operativen Versorgung der Knochenmetastasen, keinen Einfluss auf die Überlebenszeit (Miller et al. 1984). Lediglich die Dauer der Symptome war ein zusätzlicher Prognosefaktor unabhängig von der Tumorstreuung. Bei einer Symptombdauer unter drei Monaten schien der Tumor der Patientinnen aggressiver zu sein, was eine schlechtere Gesamtprognose bedingte.

Es war ein Ziel der Studie zu zeigen, ob durch eine radikale Resektion von Knochenmetastasen bei Patientinnen mit Mammakarzinomen eine signifikant längere Überlebenszeit erreicht werden kann. Von den sechs Patientinnen, bei denen eine weite radikale Resektion der solitären Knochenläsion vorgenommen wurde, überlebte nur eine mehr als fünf Jahre tumorfrei. Die anderen fünf Patientinnen wiesen ein progressives Tumorwachstum auf. Somit lässt sich

annehmen, dass durch eine weite radikale Resektion der Knochenmetastasen von Mammakarzinomen keine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit erreicht werden kann.

Nur drei von 19 Patientinnen (16 Prozent) mit initial solitären Läsionen im Knochen überlebten nach der Operation fünf Jahre tumorfrei. Hier zeigt sich ein deutlicher Unterschied zu Patienten mit Knochenmetastasen nach Nierenzellkarzinomen, mit tumorfreien Überlebensraten fünf Jahre nach der Operation von bis zu 55 Prozent (Althausen et al. 1997, Dürr et al. 1999).

Da durch eine lokale Strahlentherapie die Tumorprogression, insbesondere nach randständiger oder intraläsionaler Resektion, gut verhindert werden konnte (Cheng et al. 1980), erscheint eine radikale Tumorresektion nicht notwendig. Allerdings zeigte die aktuelle Studie, dass eine pathologische Fraktur oder das Auftreten neurologischer Komplikationen durch die Radiotherapie alleine bei den meisten Patienten nicht verhindert werden konnte. Andere effektive adjuvante Therapieformen bei Knochenmetastasen von Mammakarzinomen sind Chemotherapie, Hormone und auch die Behandlung mit Bisphosphonaten (Clavel 1991, Diel et al. 1998).

Die chirurgischen rekonstruktiven Maßnahmen müssen sich dennoch auch an den vergleichsweise langen Überlebenszeiten dieser Patientinnen orientieren. In der aktuellen Studie versagte eine von zwölf Rekonstruktionen mit zementierten Osteosynthesemaßnahmen aufgrund einer ungenügenden Fixation. Aus dem selben Grund musste ein interner Fixateur zur dorsalen Spondylodese wieder entfernt werden. Diese Beobachtungen decken sich mit denen anderer Studien, in denen ebenso eine endoprothetische der osteosynthetischen Versorgung, bei Patienten mit Knochenmetastasen, vorgezogen wird. Dies gilt insbesondere für die Behandlung von Patienten, die vor der operativen Versorgung eine Radiotherapie erhielten (Wedin et al. 1999).

Aufgrund der aktuellen Ergebnisse kann angenommen werden, dass bei einer orthopädisch-chirurgischen Versorgung von Patienten mit sekundären Metastasen im Knochen bei Mammakarzinomen, aller Wahrscheinlichkeit nach eine weite radikale Resektion der Metastasen nicht notwendig ist. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren beträgt für Patientinnen mit solitären ossären Filiae 39 Prozent. Dies muss bei der Planung des Eingriffs berücksichtigt werden. Ein operativer Eingriff sollte in dieser Gruppe von

Patientinnen jenen vorbehalten sein, bei denen aufgrund von drohenden oder bereits eingetretenen pathologischen Frakturen oder bei neurologischen Komplikationen eine operative Intervention unabdingbar ist.

8 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, dem Operateur prognostische Faktoren zur Entscheidung über die Art und Radikalität des chirurgischen Eingriffes an die Hand zu geben.

Zusammenfassend ergaben die Untersuchungen vier wesentliche Faktoren, die für die Wahl des operativen Vorgehens entscheidend sein können:

- Die Prognose des Patienten wird bei Mamma- und Nierenkarzinomen von der Zahl der ossären Metastasen signifikant beeinflusst.
- Die Lokalisation der metastatischen Absiedlung hat per se keinen signifikanten Einfluß auf die Prognose, sehr wohl allerdings auf die Wahl des operativen Eingriffs und dessen Radikalität.
- Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und dessen Prognose hergestellt werden.
- Das Auftreten von extraossären Metastasen, neben den ossären, verschlechtert die Prognose des Patienten erheblich.

Aus diesen prognostischen Faktoren lässt sich nun für die verschiedenen betrachteten Primärtumore und deren Knochenmetastasen eine Schlussfolgerung für das operative Vorgehen ziehen.

Im Falle einer Metastasierung des insgesamt prognostisch günstigen Schilddrüsenkarzinoms scheint ein potentiell kurativer Therapieansatz mittels weiter Resektion und adjuvanter Radiojodtherapie realistisch.

Das Prostata- und das Mammakarzinom sind in ihrem Metastasierungsverhalten sehr ähnlich. Eine frühzeitige Absiedlung in den Knochen ist beim Prostatakarzinom nach einer längeren Latenzphase symptomatisch. Die chirurgische Intervention beschränkt sich, gerade bei den prognostisch ungünstigen multiplen Herden, auf die Palliation. Eine Resektion scheinbar solitärer Herde des Knochens ist nicht prognoseverbessernd.

Die operativen Eingriffe im Falle des Bronchialkarzinomes sollten sich auf eine reine Palliation beschränken, da die Prognose, unabhängig von der Ausdehnung der Metastasierung und der Wahl des chirurgischen Eingriffs, ausgesprochen schlecht ist.

Sofern ein Primärtumor nicht identifiziert werden kann, war in dem von uns untersuchten Patientekollektiv die Prognose mit der des Bronchialkarzinomes identisch, was auch hier die rein palliativen chirurgischen Maßnahmen nahe legt.

Bei einer sehr seltenen Metastasierung von Karzinomen des Gastrointestinaltraktes in den Knochen, ist die Prognose insgesamt ebenfalls sehr schlecht. Bei einer mittleren Überlebenszeit von 6 bis 10 Monaten, unabhängig vom Eingriff, bleiben auch hier die chirurgischen Möglichkeiten auf die Palliation beschränkt.

Karzinome der Zervix metastasierten bevorzugt in die Wirbelsäule. Dies alleine legt schon nahe, dass operative Eingriffe zur Vermeidung von schwerwiegenden Folgeerscheinungen, wie neurologischen Ausfällen, in vielen Fällen unumgänglich sind.

Die häufigen Metastasen von Nierenzellkarzinomen sind oftmals vor dem Primärtumor symptomatisch. Die Studie konnte eine Latenzzeit von mehr als 12 Monaten zwischen der Diagnose des primären Nierenzellkarzinoms und dem Auftreten von Knochenmetastasen als unabhängigen signifikanten prognostischen Faktor herausstellen. Aufgrund unserer Erkenntnisse sollte ein chirurgischer Eingriff früh mit hoher Radikalität erfolgen, um einen tumorfreien Status zu erreichen und spätere Lokalrezidive zu vermeiden.

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass im Falle des Mammakarzinomes durch ein aggressives chirurgisches Vorgehen bei Knochenmetastasen die Überlebenszeit nicht signifikant verlängert werden kann. Die adjuvanten Therapieformen sind demnach von großer Bedeutung. Die chirurgischen Eingriffe orientieren sich an den verhältnismässig langen Überlebenszeiten. Dies erfordert zum einen Interventionen bei eingetretenen Komplikationen, wie pathologischen Frakturen oder neurologischen Ausfällen, aber auch rekonstruktive Maßnahmen.

**Orthopädische
Universitätsklinik
Großhadern**

**Erfassungsprogramm Knochen- und
Weichteiltumore**

EPRUM KUWEIT

Primärtumor bei Metastasen Diagnosedatum Therapie

(0=Keine Therap., 1=Kur. resez., 2=Pall. resez., 3=Chemo, 4=Radiatio, 5=Pall. Komb, 6=Kur. Komb.)

T N M GRD Genauer Tumortyp: _____

Pathologie aktuell Präop. Histologie J N R-Stadium 0 1 2 Intention

(1=Kur., 2=Pall., 3=Diagn.)

Durchmesser (max) mm Resektionsabstand (min) mm Enneking

T N M GRD (1=Intraläsional, 2=Grenzzone, 3=Weite Excision, 4=Radikale Excision)

Organmetastasen Andere _____ Genauer Tumortyp _____

(1=Knochen, 2=Lymphkn. (außer "N"), 3=Lunge, 4=Leber, 5=Haut, 6=Hirn, 7=Andere, Mehrfachnennung möglich)

Perioperative Komplikationen Fraktur Osteomyelitis Wundprobl. Pulmon. Probl. Kard. Probl.

Implan.probl. Thromb./Emb. Nervenläsion Blutung

Sonstige _____

Langfristige Komplikationen Pseudarthrose Beweg.einschr. Fraktur Impl.lock. (Monate n. OP)

Sonstige _____

Weitere Therapiformen	Vor dem Eingriff	Nach dem Eingriff
	Chemotherapie <input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	Chemotherapie <input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N
	Strahlentherapie <input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	Strahlentherapie <input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N

Verlauf Rezidivdatum Lokal Metastase Metastase wo Andere _____

Letzte Info Todesdatum Tumor Zweitcca. Sonstige

Unbek. Sonstige _____

Präoperatives Labor

Hb (g/dl) MCV (fl) Eiweiß (g/dl) Alk. Phos (U/l) Calcium (mmol/l)

GGT (U/l) GOT (U/l) CRP (mg/dl) BKS1 (mm) BKS2 (mm)

Elpho norm. path.

Tumorm. _____	Wert 	Tumorm. _____	Wert
Tumorm. _____	Wert 	Tumorm. _____	Wert
Tumorm. _____	Wert 	Tumorm. _____	Wert
Tumorm. _____	Wert 	Tumorm. _____	Wert

Postoperatives Labor

Hb (g/dl) MCV (fl) Eiweiß (g/dl) Alk. Phos (U/l) Calcium (mmol/l)

GGT (U/l) GOT (U/l) CRP (mg/dl) BKS1 (mm) BKS2 (mm)

Elpho norm. path.

Tumorm. _____	Wert 	Tumorm. _____	Wert
Tumorm. _____	Wert 	Tumorm. _____	Wert
Tumorm. _____	Wert 	Tumorm. _____	Wert
Tumorm. _____	Wert 	Tumorm. _____	Wert

10 Anhang

Abrams H. L.

1950

Skeletal metastases in carcinoma

Radiology 534-538

Adami S.

1997

Bisphosphonates in prostate carcinoma

Cancer 80: 1674-1679

Alazraki N. Resnick, D.

1989

Radionuclide techniques

WB Saunders Philadelphia Bone and joint imaging 185-198

Algra P. R. und Bloem J. L. Bloem, J. L. und Sartoris, D. J.

1992a

Magnetic resonance imaging of metastatic disease and multiple myeloma

Williams and Wilkins Baltimore MRI and CT of the musculoskeletal system 218

Algra P. R., Heimans J. J., Valk J., Nauta J. J., Lachniet M. und Van Kooten B.

1992b

Do metastases in vertebrae begin in the body or the pedicles? Imaging study in 45 patients

AJR Am J Roentgenol 158: 1275-1279

Althausen P., Althausen A., Jennings L. C. und Mankin H. J.

1997

Prognostic factors and surgical treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma

Cancer 80: 1103-1109

Ardran G. M.

1951

Bone destruction not demonstrable by radiography

Br J Radiol 24: 107-109

Asdourian P. L., Weidenbaum M., DeWald R. L., Hammerberg K. W. und Ramsey R. G.

1990

The pattern of vertebral involvement in metastatic vertebral breast cancer

Clin Orthop 164-170

Avrahami E., Tadmor R., Dally O. und Hadar H.

1989

Early MR demonstration of spinal metastases in patients with normal radiographs and CT and radionuclide bone scans

J Comput Assist Tomogr 13: 598-602

Bachman A. S. und Sproul E. E.

1940

Correlation of radiographic and autopsy findings in suspected metastases in the spine

Bull NY Acad Med 169-175

Barney J. D. und Churchill E. J.

1939

Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung: Cured by nephrectomy and lobectomy.

J Urol 42: 269-276

Bassett L. W. und Steckel R. J.

1977

Imaging techniques in the detection of metastatic disease

Semin Oncol 4: 39-52

Batson O. V.

1940

The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. 1940

Clin Orthop 4-9

Batson O. V.

1967

The vertebral system of veins as a means for cancer dissemination

Prog Clin Cancer 3: 1-18

Batson O. V. Weiss, L. und Gilbert, H.

1981

The vertebral vein system. Caldwell Lecture.

Hall Medical Boston Bone Metastasis 21-48

Bauer H. C. und Wedin R.

1995

Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients

Acta Orthop Scand 66: 143-146

Bertermann O., Senn H. J. und Jung W. F.

1983

Osteosynthese bei metastatischem Skelettbefall des Mammakarzinoms

Deutsche Medizinische Wochenschrift 500-503

Bloom R. A., Libson E., Husband J. E. und Stoker D. J.

1987

The periosteal sunburst reaction to bone metastases. A literature review and report of 20 additional cases

Skeletal Radiol 16: 629-634

Blythe J. G., Cohen M. H., Buchsbaum H. J. und Latourette H. B.

1975

Bony metastases from carcinoma of cervix. Occurrence, diagnosis, and treatment
Cancer 36: 475-484

Bohnenkamp B., Rhomberg W., Sonnentag W. und Feldmann U.

1980

Prognosis of metastatic renal cell carcinoma related to the pattern of metastasis
(author's transl)
J Cancer Res Clin Oncol 96: 105-114

Bonnheim D. C., Petrelli N. J., Herrera L., Walsh D. und Mittelman A.

1986

Osseous metastases from colorectal carcinoma
Am J Surg 151: 457-459

Bostel F., Kuhne-Velte H. J. und Wollgens P.

1983

[Value of radiotherapy in metastases of hypernephroid carcinoma]
Strahlentherapie 159: 404-411

Brage M. E. und Simon M. A.

1992

Evaluation, prognosis, and medical treatment considerations of metastatic bone
tumors
Orthopedics 15: 589-596

Braunstein E. M. und Kuhns L. R.

1983

Computed tomographic demonstration of spinal metastases
Spine 8: 912-915

Brown B., Laorr A., Greenspan A. und Stadalnik R.

1994

Negative bone scintigraphy with diffuse osteoblastic breast carcinoma metastases
Clin Nucl Med 19: 194-196

Bushnell D. L., Kahn D., Huston B. und Bevering C. G.

1995

Utility of SPECT imaging for determination of vertebral metastases in patients with
known primary tumors
Skeletal Radiol 24: 13-16

Carter R. L.

1985

Patterns and mechanisms of bone metastases
J R Soc Med 78 Suppl 9: 2-6

Castillo L. A., Yeh S. D., Leeper R. D. und Benua R. S.

1980

Bone scans in bone metastases from functioning thyroid carcinoma

Clin Nucl Med 5: 200-209

Cheng D. S., Seitz C. B. und Eyre H. J.

1980

Nonoperative management of femoral, humeral, and acetabular metastases in patients with breast carcinoma

Cancer 45: 1533-1537

Cheville J. C., Tindall D., Boelter C., Jenkins R., Lohse C. M., Pankratz V. S., Sebo T. J., Davis B. und Blute M. L.

2002

Metastatic prostate carcinoma to bone: clinical and pathologic features associated with cancer-specific survival

Cancer 95: 1028-1036

Chlebowski R. T. und Block B. Weiss, L. und Gilbert, H. A.

1981

Chemotherapy of bone metastasis

Hall Medical Boston Bone metastasis 312-324

Citrin D. L., Bessent R. G. und Greig W. R.

1977

A comparison of the sensitivity and accuracy of the ⁹⁹TcM-phosphate bone scan and skeletal radiograph in the diagnosis of bone metastases

Clin Radiol 28: 107-117

Clavel M.

1991

Management of breast cancer with bone metastases

Bone 12 Suppl 1: S11-12

Coerkamp E. G. und Kroon H. M.

1988

Cortical bone metastases

Radiology 169: 525-528

Coleman R. E. und Rubens R. D.

1985

Bone metastases and breast cancer

Cancer Treat Rev 12: 251-270

Coleman R. E. und Rubens R. D.

1987

The clinical course of bone metastases from breast cancer

Br J Cancer 55: 61-66

Coleman R. E.

2002

Bisphosphonates for the prevention of bone metastases

Semin Oncol 29: 43-49

Coran A. G., Banks H. H., Aliapoulios M. A. und Wilson R. E.

1968

The management of pathologic fractures in patients with metastatic carcinoma of the breast

Surg Gynecol Obstet 127: 1225-1230

Cottler-Fox M., Ryd W., Hagmar B. und Fox C. H.

1980

Adhesion of metastatic and non-metastatic carcinoma cells to glass surfaces

Int J Cancer 26: 689-694

Cumming J., Hacking N., Fairhurst J., Ackery D. und Jenkins J. D.

1990

Distribution of bony metastases in prostatic carcinoma

Br J Urol 66: 411-414

Daffner R. H., Lupetin A. R., Dash N., Deeb Z. L., Sefczek R. J. und Schapiro R. L.

1986

MRI in the detection of malignant infiltration of bone marrow

AJR Am J Roentgenol 146: 353-358

Datz F. L., Patch G. G., Arias J. M. und Morton K. A.

1992

Nuclear medicine. A teaching file.

Mosby Year Book St. Louis 28-29

de Forges A., Rey A., Klink M., Ghosn M., Kramar A. und Droz J. P.

1988

Prognostic factors of adult metastatic renal carcinoma: a multivariate analysis

Semin Surg Oncol 4: 149-154

Delbeke D., Powers T. A. und Sandler M. P.

1990

Negative scintigraphy with positive magnetic resonance imaging in bone metastases

Skeletal Radiol 113-116

Deutsch A. und Resnick D.

1980

Eccentric cortical metastases to the skeleton from bronchogenic carcinoma

Radiology 137: 49-52

Deutsch A., Resnick D. und Niwayama G.

1981

Case report 145. Bilateral, almost symmetrical skeletal metastases (both femora) from bronchogenic carcinoma

Skeletal Radiol 6: 144-148

DiBiase S. J., Valicenti R. K., Schultz D., Xie Y., Gomella L. G. und Corn B. W.

1997

Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: support for dose escalation based on a biological model

J Urol 158: 746-749

Diel I. J., Solomayer E. F., Costa S. D., Gollan C., Goerner R., Wallwiener D., Kaufmann M. und Bastert G.

1998

Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment

N Engl J Med 339: 357-363

Dineen M. K., Pastore R. D., Emrich L. J. und Huben R. P.

1988

Results of surgical treatment of renal cell carcinoma with solitary metastasis

J Urol 140: 277-279

Dürr H. R. und Refior H. J.

1998

Prognosis of skeletal metastases

Orthopade 27: 294-300

Dürr H. R., Maier M., Pfahler M., Baur A. und Refior H. J.

1999

Surgical treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma

Clin Orthop 283-290

Elte J. W., Bijvoet O. L., Cleton F. J., van Oosterom A. T. und Slesboom H. P.

1986

Osteolytic bone metastases in breast carcinoma pathogenesis, morbidity and bisphosphonate treatment

Eur J Cancer Clin Oncol 22: 493-500

Enneking W. F., Spanier S. S. und Goodman M. A.

1980

Current concepts review. The surgical staging of musculoskeletal sarcoma

J Bone Joint Surg Am 62: 1027-1030

Erdmann H. Wolter, D.

1982

Chemotherapeutische Maßnahmen bei den häufigsten in den Knochen metastasierenden Tumoren

Thieme Stuttgart Osteolysen - pathologische Frakturen 334-342

Even-Sapir E., Martin R. H., Barnes D. C., Pringle C. R., Iles S. E. und Mitchell M. J.

1993

Role of SPECT in differentiating malignant from benign lesions in the lower thoracic and lumbar vertebrae

Radiology 187: 193-198

Fechner R. E. und Mills S. E.

1993

Tumors of the bones and joints, 3rd series, fascicle 8

Armed Forces Institute of Pathology Washington DC

Fig L. M. und Gross M. D.

1989

Metastatic prostate carcinoma mimicking Paget's disease on bone imaging

Clin Nucl Med 14: 777-778

Fleisch H.

1989

Bisphosphonates: a new class of drugs in diseases of bone and calcium metabolism

Recent Results Cancer Res 116: 1-28

Forbes G. S., McLeod R. A. und Hattery R. R.

1977

Radiographic manifestations of bone metastases from renal carcinoma

AJR Am J Roentgenol 129: 61-66

Foster D. R. und Cameron D. C.

1982

Cortical skeletal metastasis in malignant melanoma

Australas Radiol 26: 178-179

Frossler H., Cremer M., Brokamp A. und Wannemacher M.

1977

[Radiation monitoring in the area of metallic dental replacement during cobalt 60 gamma radiation and in electron radiation of oral tumors]

Dtsch Zahnarztl Z 32: 248-251

Funke I., Fries S., Rolle M., Heiss M. M., Untch M., Bohmert H., Schildberg F. W. und Jauch K. W.

1996

Comparative analyses of bone marrow micrometastases in breast and gastric cancer

Int J Cancer 65: 755-761

Gabler A. Schwiegk, H.

1985

Das Bronchuskarzinom. Lokale Symptome, Verlauf, Komplikationen, lokale Ausbreitung, Fernmetastasierung.

Springer Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo Erkrankungen der Atmungsorgane. Tumoren der Atmungsorgane und des Mediastinums. B Spezieller Teil. VI/B: 38-119

Galasko C. S.

1982

Mechanisms of lytic and blastic metastatic disease of bone
Clin Orthop 20-27

Galasko C. S.

1995

Diagnosis of skeletal metastases and assessment of response to treatment
Clin Orthop 64-75

Galasko C. S. B. Weiss, L. und Gilbert, H.

1981

The anatomy and pathways of skeletal metastases
GK Hall Boston Bone metastasis 49-63

Ghandur-Mnaymneh L., Broder L. E. und Mnaymneh W. A.

1984

Lobular carcinoma of the breast metastatic to bone with unusual clinical, radiologic, and pathologic features mimicking osteopoikilosis
Cancer 53: 1801-1803

Gherlinzoni F., Antoci B. und Canale V.

1983

Case report 250. Multicentric osteosarcomata (osteosarcomatosis)
Skeletal Radiol 10: 281-285

Gilbert H. A., Kagan A. R., Nussbaum H., Rao A. R., Satzman J., Chan P., Allen B. und Forsythe A.

1977

Evaluation of radiation therapy for bone metastases: pain relief and quality of life
AJR Am J Roentgenol 129: 1095-1096

Giuliani L., Giberti C., Martorana G. und Rovida S.

1990

Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors
J Urol 143: 468-473; discussion 473-464

Godersky J. C., Smoker W. R. und Knutzon R.

1987

Use of magnetic resonance imaging in the evaluation of metastatic spinal disease
Neurosurgery 21: 676-680

Gold R. I., Seeger L. L., Bassett L. W. und Steckel R. J.

1990

An integrated approach to the evaluation of metastatic bone disease

Radiol Clin North Am 28: 471-483

Gosfield E., 3rd, Alavi A. und Kneeland B.

1993

Comparison of radionuclide bone scans and magnetic resonance imaging in detecting spinal metastases

J Nucl Med 34: 2191-2198

Greenspan A., Klein M. J. und Lewis M. M.

1984a

Case report 272. Skeletal (predominately) cortical metastases in the left femur arising from bronchogenic carcinoma

Skeletal Radiol 11: 297-301

Greenspan A., Klein M. J. und Lewis M. M.

1984b

Case report 284. Osteolytic cortical metastasis in the femur from bronchogenic carcinoma

Skeletal Radiol 12: 146-150

Greenspan A. und Norman A.

1988

Osteolytic cortical destruction: an unusual pattern of skeletal metastases

Skeletal Radiol 17: 402-406

Greenspan A.

1991

Sclerosing bone dysplasias--a target-site approach

Skeletal Radiol 20: 561-583

Greenspan A., Gerscovich E., Szabo R. M. und Matthews J. G., 2nd

1991a

Condensing osteitis of the clavicle: a rare but frequently misdiagnosed condition

AJR Am J Roentgenol 156: 1011-1015

Greenspan A., Steiner G. und Knutzon R.

1991b

Bone island (enostosis): clinical significance and radiologic and pathologic correlations

Skeletal Radiol 20: 85-90

Greenspan A. und Klein M. J. Lewis, M. M.

1992

Radiology an pathology of bone tumors

WB Saunders Philadelphia Musculoskeletal oncology: a multidisciplinary approach
13-72

Greenspan A. und Stadalnik R. C.

1995

Bone island: scintigraphic findings and their clinical application
Can Assoc Radiol J 46: 368-379

Greenspan A. und Klein M. J.

1996

Giant bone island
Skeletal Radiol 25: 67-69

Greenspan A. Walthers, E. M.

2001

Knochentumoren
Thieme 348-365

Gullino P. M. und Liotta L. A. Weiss, L. und Gilbert, H.

1981

Cell shedding by tumors
Hall Medical Boston Bone metastasis 11-20

Haase W., Schuhmacher W. und Rey G.

1978

Therapie der Knochenmetastasen
Radiologie 310-315

Habermann E. T., Sachs R., Stern R. E., Hirsh D. M. und Anderson W. J., Jr.

1982

The pathology and treatment of metastatic disease of the femur
Clin Orthop 70-82

Halperin E. C. und Harisiadis L.

1983

The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma
Cancer 51: 614-617

Hanks G. W.

1985

Drug treatments for relief of pain due to bone metastases
J R Soc Med 78 Suppl 9: 26-30

Harada M., Shimizu A., Nakamura Y. und Nemoto R.

1992

Role of the vertebral venous system in metastatic spread of cancer cells to the bone
Adv Exp Med Biol 324: 83-92

Harbin W. P.

1982

Metastatic disease and the nonspecific bone scan: value of spinal computed tomography

Radiology 145: 105-107

Harrington K. D., Sim F. H., Enis J. E., Johnston J. O., Diok H. M. und Gristina A. G.

1976

Methylmethacrylate as an adjunct in internal fixation of pathological fractures.

Experience with three hundred and seventy-five cases

J Bone Joint Surg Am 58: 1047-1055

Healey J. H., Turnbull A. D., Miedema B. und Lane J. M.

1986

Acrometastases. A study of twenty-nine patients with osseous involvement of the hands and feet

J Bone Joint Surg Am 68: 743-746

Hellman R. S. und Wilson M. A.

1982

Discordance of sclerosing skeletal secondaries between sequential scintigraphy and radiographs

Clin Nucl Med 7: 97-98

Helms C. A., Cann C. E., Brunelle F. O., Gilula L. A., Chafetz N. und Genant H. K.

1981

Detection of bone-marrow metastases using quantitative computed tomography

Radiology 140: 745-750

Henderson I. C., Harris J. R. und Kinne D. W. DeVita, V. T., Hellmann, S. und Rosenberg, S. A.

1989

Cancer of the breast

Lippincott Philadelphia Cancer principles and practice of oncology 1197-1268

Hendrix R. W., Rogers L. F. und Davis T. M., Jr.

1991

Cortical bone metastases

Radiology 181: 409-413

Henriksson C., Haraldsson G., Aldenborg F., Lindberg S. und Pettersson S.

1992

Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma

Scand J Urol Nephrol 26: 363-366

Herrmann R. Ewerbeck, V. und Friedl, W.

1992

Indikation und Ergebnisse der Hormon- und Chemotherapie von Knochenmetastasen

Springer Berlin Chirurgische Therapie von Knochenmetastasen 61-65

HL Abrams R. S., N Goldstein

1950

Metastasis in Carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases
Cancer 74-85**Hölzel D.**

1999

Tumorregister - München

Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
Ludwig-Maximilians-Universität München 2003:**Hove B. und Gyldensted C.**

1990

Spiculated vertebral metastases from prostatic carcinoma. Report of first two cases

Neuroradiology 32: 337-339

Hovy L.

1992

[Surgical treatment of stability problems and pain in osseous metastases of gynecologic tumors]

Gynakologe 25: 105-108

Hudson T. M.

1987

Radiologic-pathologic correlation of musculoskeletal lesions
Williams and Wilkins Baltimore 421-440**Igou D., Sundaram M., McDonald D. J., Janney C. und Chalk D. E.**

1995

Appendicular metastatic prostate cancer simulating osteosarcoma, Paget's disease, and Paget's sarcoma

Skeletal Radiol 24: 447-449

Ishida T., Dorfman H. D., Steiner G. C. und Norman A.

1994

Cystic angiomatosis of bone with sclerotic changes mimicking osteoblastic metastases

Skeletal Radiol 23: 247-252

Jaffe H.

1958

Tumors metastatic to the skeleton

Lea and Febinger Philadelphia Tumors and tumorous conditions of the bones and joints 594-595

Javadpour N. Javadpour, N.

1984

Overview of renal cancer

Thieme Stuttgart Cancer of the kidney 1-3

Johnston A. D.

1970

Pathology of metastatic tumors in bone

Clin Orthop 73: 8-32

Kamby C., Rasmussen B. B. und Kristensen B.

1991

Prognostic indicators of metastatic bone disease in human breast cancer

Cancer 68: 2045-2050

Kaplan E. und Meier P.

1958

Nonparametric estimation from incomplete observations.

J Am Stat Ass 457-481

Kattapuram S. V., Khurana J. S., Scott J. A. und el-Khoury G. Y.

1990

Negative scintigraphy with positive magnetic resonance imaging in bone metastases

Skeletal Radiol 19: 113-116

Katzner M., Babin S. R. und Schvingt E.

1985

[Twenty-year record of osteosynthesis of bone metastases. Analyses of 300 cases]

Int Orthop 9: 89-96

Kido D. K., Gould R., Taati F., Duncan A. und Schnur J.

1978

Comparative sensitivity of CT scans, radiographs and radionuclide bone scans in detecting metastatic calvarial lesions

Radiology 128: 371-375

Kim E. E., Deland F. H. und Maruyama Y.

1978

Decreased uptake in bone scans ("cold lesions") in metastatic carcinoma. Two case reports

J Bone Joint Surg Am 60: 844-846

Kjaer M. und Engelholm S. A.

1982

The clinical course and prognosis of patients with renal adenocarcinoma with solitary metastasis

Int J Radiat Oncol Biol Phys 8: 1691-1698

Kölbl O., Kiricuta I. C., Willner J. und Flentje M.

1997

[Bone metastasis in breast carcinoma]

Zentralbl Chir 122: 97-102

Kolles H. und Schmitt O.

1987

Course of illness in malignant primary tumors with skeletal metastases

Z Orthop Ihre Grenzgeb 125: 513-517

Kori S. H. Weiss, L. und Gilbert, H.

1981

Computed tomographic evaluation of bone and soft tissue metastases

GK Hall Boston Bone metastasis 245-257

Krebsregister D.

2002

Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland
mit Unterstützung des Robert Koch - Instituts Saarbrücken**Kumar R., David R., Madewell J. E. und Lindell M. M., Jr.**

1987

Radiographic spectrum of osteogenic sarcoma

AJR Am J Roentgenol 148: 767-772

Kuttig H.

1983

[Radiotherapy of bone metastases]

Rontgenblätter 36: 209-215

Lee Y. T.

1983

Breast carcinoma: pattern of metastasis at autopsy

J Surg Oncol 23: 175-180

Legier J. F. und Tauber L. N.

1968

Solitary metastasis of occult prostatic carcinoma simulating osteogenic sarcoma

Cancer 22: 168-172

Lehrer H. Z., Maxfield W. S. und Nice C. M.

1970

The periosteal "sunburst" pattern in metastatic bone tumors

Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 108: 154-161

Lipton A.

2003a

Bisphosphonates and metastatic breast carcinoma

Cancer 97: 848-853

Lipton A.

2003b

Bone metastases in breast cancer

Curr Treat Options Oncol 4: 151-158

Lodwick G. S., Wilson A. J., Farrell C., Virtama P. und Dittrich F.

1980

Determining growth rates of focal lesions of bone from radiographs

Radiology 134: 577-583

Ludwig H., Kumpan W. und Sinzinger H.

1982

Radiography and bone scintigraphy in multiple myeloma: a comparative analysis

Br J Radiol 55: 173-181

Lumbroso J., Guermazi F., Wibault P., Henry-Amar M. und Travagli J. P.

1985

[Cancer of the prostate: value of bone scintigraphy. Point of view]

Bull Cancer 72: 436-441

Major P. P. und Cook R.

2002

Efficacy of bisphosphonates in the management of skeletal complications of bone metastases and selection of clinical endpoints

Am J Clin Oncol 25: S10-18

Maldazys J. D. und deKernion J. B.

1986

Prognostic factors in metastatic renal carcinoma

J Urol 136: 376-379

Mall J. C., Bekerman C., Hoffer P. B. und Gottschalk A.

1976

A unified radiological approach to the detection of skeletal metastases

Radiology 118: 323-328

Marcocci C., Pacini F., Elisei R., Schipani E., Ceccarelli C., Miccoli P., Arganini M. und Pinchera A.

1989

Clinical and biologic behavior of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma

Surgery 106: 960-966

McDougall I. R. und Kriss J. P.

1975

Screening for bone metastases. Are only scans necessary?

Jama 231: 46-50

McNeil B. J.

1978

Rationale for the use of bone scans in selected metastatic and primary bone tumors

Semin Nucl Med 8: 336-345

McNeil B. J.

1984

Value of bone scanning in neoplastic disease

Semin Nucl Med 14: 277-286

Mende U., Braun A. und Rieden K. Voth, D. und Glees, P.

1987

Radiotherapy in metastatic disease of the cervical spine and the craniospinal region

de Gruyter Berlin Disease process of the cranio-cervical junction 377-388

Middleton A. W., Jr.

1980

Indications for and results of nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma

Urol Clin North Am 7: 711-717

Miller F. und Whitehill R.

1984

Carcinoma of the breast metastatic to the skeleton

Clin Orthop 121-127

Montie J. E., Stewart B. H., Straffon R. A., Banowsky L. H., Hewitt C. B. und Montague D. K.

1977

The role of adjunctive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma

J Urol 117: 272-275

Muindi J., Coombes R. C., Golding S., Powles T. J., Khan O. und Husband J.

1983

The role of computed tomography in the detection of bone metastases in breast cancer patients

Br J Radiol 56: 233-236

Mulder J., Schuette H., Kroon H. und Taconis W.

1993

Radiologic atlas of bone tumors

Elsevier Amsterdam

Mulvey R. B.

1964

Peripheral bone metastases

Am J Roentgenol 155-160

Mundy G. R. und Spiro T. P. Weiss, L. und Gilbert, H.

1981

The mechanisms of bone metastasis and bone destruction by tumor cells
GK Hall Boston Bone metastasis 64-82

Murray R. O. und Jacobson H. G.

1977

The radiology of skeletal disorders
Churchill-Livingstone New York 585

Myers J. L., Arocho J., Bernreuter W., Dunham W. und Mazur M. T.

1991

Leiomyosarcoma of bone. A clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of five cases
Cancer 67: 1051-1056

Napoli L. D., Hansen H. H., Muggia F. M. und Twigg H. L.

1973

The incidence of osseous involvement in lung cancer, with special reference to the development of osteoblastic changes
Radiology 108: 17-21

Noltenius H. Wolter, D.

1982

Zur allgemeinen Pathologie der Tumormetastasen
Thieme Stuttgart Osteolysen - Pathologische Frakturen 2-14

Norman A. und Ulin R.

1969

A comparative study of periosteal new-bone response in metastatic bone tumors (solitary) and primary sarcomas
Radiology 92: 705-708

Norman A., Greenspan A. und Steiner G.

1981

Case report 173: Verified osteolytic metastasis in the clavicle from a bronchial carcinoid tumor and probable osteoblastic metastasis in the humerus from the same lesion
Skeletal Radiol 7: 155-157

Nowakowski H. Wolter, D.

1982

Hormonelle Therapie metastasierender Tumoren
Thieme Stuttgart Osteolysen - Pathologische Frakturen 353-360

Oehl S.

1986

Hormontherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms
Münchener Medizinische Wochenschrift 8-11

Oliver I. N. und Leavitt R. D. Javadpour, N.

1984

Chemotherapy and immunotherapy of disseminated renal cancer

Thieme Stuttgart Cancer of the kidney 109-120

O'Mara R. E.

1974

Bone scanning in osseous metastatic disease

Jama 229: 1915-1917

Onitsuka H.

1977

Roentgenologic aspects of bone islands

Radiology 123: 607-612

Onkologischer Arbeitskreis H. M.

1986

Das Nierenzellkarzinom: Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim Heidelberg/Mannheim Schriftreihe des Tumorzentrums Heidelberg/Mannheim

Ontell F. K. und Greenspan A.

1995

Blastic osseous metastases in ovarian carcinoma

Can Assoc Radiol J 46: 231-234

Osmond J. D., 3rd, Pendergrass H. P. und Potsaid M. S.

1975

Accuracy of 99mTC-diphosphonate bone scans and roentgenograms in the detection of prostate, breast and lung carcinoma metastases

Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 125: 972-977

Pagani J. J. und Libshitz H. I.

1982

Imaging bone metastases

Radiol Clin North Am 20: 545-560

Pandova V., Bogdanov G., Mitrov G. und Pancev P.

1983

[Personal experiences with radiotherapy of bone metastases in breast cancer]

Radiobiol Radiother (Berl) 24: 293-297

Panebianco A. C. und Kaupp H. A.

1968

Bilateral thumb metastasis from breast carcinoma

Arch Surg 96: 216-218

Papac R. J.

1994

Bone marrow metastases. A review

Cancer 74: 2403-2413

Parthasarathy K. L., Landsberg R., Bakshi S. P., Donoghue G. und Merrin C.

1978

Detection of bone metastases in urogenital malignancies utilizing ^{99m}Tc-labeled phosphate compounds

Urology 11: 99-102

Patterson R. H., Jr.

1980

Metastatic disease of the spine: surgical risk versus radiation therapy

Clin Neurosurg 27: 641-644

Peavy P. W., Rogers J. V., Jr., Clements J. L., Jr. und Burns J. B.

1973

Unusual osteoblastic metastases from carcinoid tumors

Radiology 107: 327-330

Powell J. M.

1988

Metastatic carcinoid of bone. Report of two cases and review of the literature

Clin Orthop 266-272

Rana A., Chisholm G. D., Khan M., Sekharjit S. S., Merrick M. V. und Elton R. A.

1993

Patterns of bone metastasis and their prognostic significance in patients with carcinoma of the prostate

Br J Urol 72: 933-936

Resnick D. und Niwayama G. Resnick, D.

1995

Skeletal metastases

WB Saunders Philadelphia Diagnosis of bone and joint disorders 3991-4064

Richter G. M., Roeren T., Noeldge G. und Kauffmann G. W. Ewerbeck, V. und Friedl, W.

1992

Interventionelle Radiologie: Embolisation von Skelettmetastasen

Springer Berlin Chirurgische Therapie von Knochenmetastasen 67-73

Rieden K.

1988

Knochenmetastasen

Springer

Robert-Koch-Institut

2003

Aktuelle Daten zu Inzidenz und Mortalität (Rangordnung) 2003:

Rougraff B. T., Kneisl J. S. und Simon M. A.

1993

Skeletal metastases of unknown origin. A prospective study of a diagnostic strategy

J Bone Joint Surg Am 75: 1276-1281

Rubens R. D. Rubens, R. D. und Folgeman, I.

1988

The Nature of Metastatic Bone Disease

Springer Bone Metastases

Ruegger J. J., Hay I. D., Bergstralh E. J., Ryan J. J., Offord K. P. und Gorman C. A.

1988

Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables

J Clin Endocrinol Metab 67: 501-508

Sartoris D. J., Pate D., Haghighi P., Greenway G. und Resnick D.

1986

Plasma cell sclerosis of bone: a spectrum of disease

Can Assoc Radiol J 37: 25-34

Schajowicz F., Velan O., Santini Araujo E., Plantalech L., Fongi E., Ottolenghi E. und Fromm G. A.

1988

Metastases of carcinoma in the pagetic bone. A report of two cases

Clin Orthop 290-296

Schicha H. und Brandau W.

1997

Nuklearmedizin

Schattauer Stuttgart

Schocker J. D. und Brady L. W.

1982

Radiation therapy for bone metastasis

Clin Orthop 38-43

Schurman D. J. und Amstutz H. C.

1973

Orthopedic management of patients with metastatic carcinoma of the breast

Surg Gynecol Obstet 137: 831-836

Schweitzer M. E., Levine C., Mitchell D. G., Gannon F. H. und Gomella L. G.

1993

Bull's-eyes and halos: useful MR discriminators of osseous metastases

Radiology 188: 249-252

Seitz W., Karcher K. H. und Binder W.

1988

Radiotherapy of metastatic renal cell carcinoma

Semin Surg Oncol 4: 100-102

Shih W. J., Riley C., Magoun S. und Ryo U. Y.

1988

Paget's disease mimicing skeletal metastases in a patient with coexisting prostatic carcinoma

Eur J Nucl Med 14: 422-423

Sim F. H. und Frassica F. J.

1988

Metastatic bone disease

Churchill-Livingstone New York Unni KK, ed. Bone tumors 226

Sim F. H.

1992

Metastatic bone disease: philosophy of treatment

Orthopedics 15: 541-544

Simon M. A. und Bartucci E. J.

1986

The search for the primary tumor in patients with skeletal metastases of unknown origin

Cancer 58: 1088-1095

Skinner D. G., Colvin R. B., Vermillion C. D., Pfister R. C. und Leadbetter W. F.

1971

Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases

Cancer 28: 1165-1177

Smith E. M., Kursh E. D., Makley J. und Resnick M. I.

1992

Treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma

J Urol 148: 784-787

Soederlund V.

1996

Radiological diagnosis of skeletal metastases

Eur Radiol 587-595

Sonntag R. W.

1969

[Diagnosis and therapy of skeletal metastases and their complications]

Ther Umsch 26: 408-415

Spjut H. J., Dorfman H. D., Fechner R. E. und Ackerman L. V.

1971

Tumors of bones and cartilage

Washington Armed Forces Institute of Pathology 347-390

Steinborn M. M., Heuck A. F., Tiling R., Bruegel M., Gauger L. und Reiser M. F.

1999

Whole-body bone marrow MRI in patients with metastatic disease to the skeletal system

J Comput Assist Tomogr 23: 123-129

Stener B., Henriksson C., Johansson S., Gunterberg B. und Pettersson S.

1984

Surgical removal of bone and muscle metastases of renal cancer

Acta Orthop Scand 55: 491-500

Suzuki H., Ueda T., Ichikawa T. und Ito H.

2003

Androgen receptor involvement in the progression of prostate cancer

Endocr Relat Cancer 10: 209-216

Swanson D. A., Orovan W. L., Johnson D. E. und Giacco G.

1981

Osseous metastases secondary to renal cell carcinoma

Urology 18: 556-561

Takashi M., Takagi Y., Sakata T., Shimoji T. und Miyake K.

1995

Surgical treatment of renal cell carcinoma metastases: prognostic significance

Int Urol Nephrol 27: 1-8

Talley R. W., Moorhead E. L., 2nd, Tucker W. G., San Diego E. L. und Brennan M. J.

1969

Treatment of metastatic hypernephroma

Jama 207: 322-328

Tetsch P., Terwort H., Wannemache M. und Strunz M. Suchardt, K. und Pfeifer, G.

1976

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Knochenregeneration nach Strahlenbelastung

Thieme Stuttgart Fortschritte Kiefer- und Gesichtschirurgie 21: 206-208

Thrall J. H. und Ellis B. I.

1987

Skeletal metastases

Radiol Clin North Am 25: 1155-1170

Tobisu K., Kakizoe T., Takai K. und Tanaka Y.

1989

Prognosis in renal cell carcinoma: analysis of clinical course following nephrectomy

Jpn J Clin Oncol 19: 142-148

Tolia B. M. und Whitmore W. F., Jr.

1975

Solitary metastasis from renal cell carcinoma

J Urol 114: 836-838

Tongaonkar H. B., Kulkarni J. N. und Kamat M. R.

1992

Solitary metastases from renal cell carcinoma: a review

J Surg Oncol 49: 45-48

TR Yochum L. R. TR Yochum, L. R.

1987

Tumor and tumor-like processes

Williams and Wilkins Baltimore Essentials of skeletal radiology 2:

Traill Z., Richards M. A. und Moore N. R.

1995

Magnetic resonance imaging of metastatic bone disease

Clin Orthop 76-88

Trias A. und Fery A.

1979

Cortical circulation of long bones

J Bone Joint Surg Am 61: 1052-1059

Trillet V., Revel D., Combaret V., Favrot M., Loire R., Tabib A., Pages J., Jacquemet P., Bonmartin A., Mornex J. F. und et al.

1989

Bone marrow metastases in small cell lung cancer: detection with magnetic resonance imaging and monoclonal antibodies

Br J Cancer 60: 83-88

Trodella L., Ausili-Cefaro G., Turriziani A., Marmioli L., Cellini N. und Nardone L.

1984

Pain in osseous metastases: results of radiotherapy

Pain 18: 387-396

Ulloa M. A. und Merchan E. C.

1993

Prognostic factors for bone metastases in breast cancer

Int Orthop 17: 60-63

Van Scoy-Mosher M. B. Weiss, L. und Gilbert, H. A.

1981

Hormonal therapy of metastatic bone disease
Hall Medical Boston Bone metastasis 325-347

Vieco P. T., Azouz E. M. und Hoeffel J. C.

1989

Metastases to bone in medulloblastoma. A report of five cases
Skeletal Radiol 18: 445-449

Wannenmacher M. Wolter, D.

1982

Strahlentherapeutische Gesichtspunkte der Metastasentherapie
Thieme Stuttgart Osteolysen - pathologische Frakturen 361-369

Wannenmacher M., Rieden K. und Eble M. J. Ewerbeck, V. und Friedl, W.

1992

Indikation und Ergebnisse zur primären und postoperativen Strahlentherapie bei drohenden und eingetretenen pathologischen Frakturen durch Knochenmetastasen
Springer Berlin Chirurgische Therapie von Skelettmetastasen 53-60

Wedin R., Bauer H. C. und Wersall P.

1999

Failures after operation for skeletal metastatic lesions of long bones
Clin Orthop 128-139

Westernberg H.

1980

Tamoxifen and fluoxymesterone in advanced breast cancer: a controlled clinical trial
Cancer Treat Rep 4: 111-117

Whitehouse J. M.

1985

Site-dependent response to chemotherapy for carcinoma of the breast
J R Soc Med 78 Suppl 9: 18-22

Yamaguchi T., Tamai K., Yamato M., Honma K., Ueda Y. und Saotome K.

1996

Intertrabecular pattern of tumors metastatic to bone
Cancer 78: 1388-1394

Yamashita K., Ueda T., Komatsubara Y., Koyama H., Inaji H., Yonenobu K. und Ono K.

1991

Breast cancer with bone-only metastases. Visceral metastases-free rate in relation to anatomic distribution of bone metastases
Cancer 68: 634-637

Yarnold J. R.

1985

Role of radiotherapy in the management of bone metastases from breast cancer

J R Soc Med 78 Suppl 9: 23-25

11 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Sepp Braun
Geboren am: 16. Juli 1974 in München
Eltern: Dr.Ing. Hardo Braun, Architekt
Alexandra Braun, Zahntechnikerin
Nationalität: deutsch

Schulbildung

1981 – 1985 Grundschule an der Ährenfeldstraße, Gröbenzell
1985 – 1994 Gymnasium in Gröbenzell bei München
Abitur 1994 am Gymnasium Gröbenzell

Zivildienst

15 Monate Zivildienst am Klinikum Rechts der Isar, TU München:
Abteilung für Hämatologie, Prof. Dr. Rastetter
Poliklinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin, Prof.Dr. Jeschke

Medizinische Ausbildung

Studium der Medizin seit 10/95 an der Ludwig Maximilian Universität München
Abschluß mit dem 3. Staatsexamen im November 2002

Praktisches Jahr Oktober 2001 bis September 2002

Kardiologie und Pulmonologie, Krankenhaus München Schwabing,
Direktor Prof. Dr. W. Döring
Allgemeinchirurgie Krankenhaus München Schwabing,
Direktor Prof. Dr. Waldner
Unfallchirurgie Krankenhaus München Schwabing, Direktor Dr. Höcherl
Orthopädie: Schulthess Klinik, Zürich

Arzt im Praktikum seit 01.01.2003

Abt. für Sportorthopädie Technische Universität München, Klinikum Rechts
der Isar, Prof. Dr. A.B. Imhoff

12 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz besonders bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H.R. Dürr für die Betreuung meiner Dissertation bedanken.