

Aus der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie (MUSK)  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor:

Prof. Dr. med. Wolfgang Böcker & Prof. Dr. med. Boris Holzapfel  
vormals

Aus der Klinik für Orthopädie,

Physikalische Medizin und Rehabilitation

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

***Prognose und Ergebnisse der operativen Therapie  
von Patienten mit Knochenmetastasen  
eines Mammakarzinoms***

Dissertation

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

vorgelegt von

Christina Obst, geb. Weis

aus

Hannover

Jahr

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Hans Roland Dürr

Mitberichterstatter: PD Dr. Stefanie Corradini

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>7</b>
<b>2 Epidemiologie, Ätiologie, Biologie, Diagnostik und Therapie der Knochenmetastasen .....</b>	<b>8</b>
2.1 Ätiologie und Epidemiologie.....	8
2.2 Biologie und Klassifizierung .....	8
2.2.1 Klassifizierungen .....	8
2.2.2 Histopathologie .....	10
2.3 Diagnostik .....	10
2.3.1 Klinisches Bild .....	10
2.3.2 Bildgebung und Differentialdiagnostik .....	10
2.4 Therapie ossärer Metastasen .....	16
2.4.1 Allgemeine Therapiegrundsätze .....	16
2.4.2 Chirurgische Therapie.....	16
2.4.3 Strahlentherapie.....	17
2.4.4 Chemotherapie .....	18
2.4.5 Hormontherapie .....	18
2.4.6 Bisphosphonattherapie .....	19
2.4.7 Denosumabtherapie.....	19
<b>3 Patienten und Methodik .....</b>	<b>20</b>
<b>4 Ergebnisse.....</b>	<b>21</b>
4.1 Patientenkollektiv .....	21
4.2 Symptomatik .....	21
4.3 Lokalisation der Metastasen .....	22
4.4 Dissemination.....	22
4.5 Operative Eingriffe .....	22
4.6 Postoperative Komplikationen .....	27
4.7 Analyse der Überlebenszeit .....	28
4.7.1 Gesamtüberleben .....	28
4.7.2 Einfluss der Dissemination auf das Überleben .....	29
4.7.3 Gesamtüberleben im Vergleich zu Bronchial- und Nierenkarzinom .....	30
4.7.4 Gesamtüberleben in Abhängigkeit zum Alter .....	31
4.7.5 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Zeit nach Primärtumor .....	32
4.7.6 Zusammenhang von Fraktur und Gesamtüberleben .....	33
4.7.7 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsrand.....	34

---

4.7.8	Gesamtüberleben in Abhängigkeit „Tumorfrei“ vs. „nie tumorfrei“ .....	35
4.7.9	Zusammenhang zwischen Tumor-TEP, Standart-TEP und Nagelung in Bezug auf das Gesamtüberleben.....	36
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>37</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>40</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>41</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>45</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b>	Projektionsradiographie Osteolytische Metastase rechter Humerus .....	11
<b>Abbildung 2:</b>	Computertomographie .....	12
<b>Abbildung 3:</b>	Skelettszintigraphie .....	13
<b>Abbildung 4:</b>	MRT der Brustwirbelsäule mit stenosierender Knochenmetastase und Myelonkompression .....	14
<b>Abbildung 5:</b>	PET-CT .....	15
<b>Abbildung 6:</b>	Altersverteilung .....	21
<b>Abbildung 7:</b>	Lokalisation der Knochenmetastasen .....	22
<b>Abbildung 8:</b>	Tumorendoprothese nach Metastasenresektion bei einer 42-jährigen Patientin, drei Jahre nach Mamma-CA .....	23
<b>Abbildung 9:</b>	Standartprothese bei einer 61-jährigen Patientin, zwei Jahre nach Mamma-CA mit Radiatio der acetabulären Metastase .....	24
<b>Abbildung 10:</b>	Intramedulläre Osteosynthese des rechten Humerus bei einer 62-jährigen Patientin mit nachfolgender Bestrahlung .....	25
<b>Abbildung 11:</b>	Dekompression und Wirbelsäulenstabilisierung einer 76-jährigen Patientin nach neurologischen Ausfällen .....	26
<b>Abbildung 12:</b>	Gesamtüberlebenszeiten .....	28
<b>Abbildung 13:</b>	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Disseminationsgrad (0 = solitäre Knochenmetastasierung, 1 = Multiple Knochenmetastasierung, 2 = zusätzlich viszerale Metastasen) .....	29
<b>Abbildung 14:</b>	Gesamtüberleben im Vergleich zu Bronchial- und Nierenkarzinom bei ossären Metastasen nach operativer Intervention am Skelettsystem .....	30
<b>Abbildung 15:</b>	Gesamtüberleben Alter (<=55, >55), 0 = <=55 Jahre, 1 = >55 Jahre .....	31
<b>Abbildung 16:</b>	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Zeit nach Primärtumor (0 = <=12 Monate, 1 = > 12 Monate) .....	32
<b>Abbildung 17:</b>	Zusammenhang von Fraktur und Gesamtüberleben (0 = keine Fraktur, 1 = mit Fraktur) .....	33
<b>Abbildung 18:</b>	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsrand .....	34
<b>Abbildung 19:</b>	Gesamtüberleben in Abhängigkeit „Tumorfrei“ vs „nie tumorfrei“ .....	35
<b>Abbildung 20:</b>	Gesamtüberleben Tumor-TEP vs Standart-TEP vs Nagelung .....	36

## Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
<b>Tabelle 1:</b> TNM-Klassifizierung Stand 2018 .....	9
<b>Tabelle 2:</b> R-Klassifizierung .....	9
<b>Tabelle 3:</b> Sensitivität und Spezifität Bildgebender Verfahren .....	15
<b>Tabelle 4:</b> Klassifikation des Frakturrisikos metastasierter Röhrenknochen nach Mirels .....	17
<b>Tabelle 5:</b> Postoperative Komplikationen .....	27
<b>Tabelle 6:</b> Lokalisation Knochenmetastasen bei Mamma-CA nach G.W. Dominiok 1982 .....	38

# 1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist der in Deutschland mit 32 % am häufigsten vorkommende maligne Tumor der Frau. Es erkranken pro Jahr ca. 74.500 Frauen [1], Männer erkranken hingegen sehr selten. Auf etwa 100 Erkrankungen bei Frauen kommt eine Erkrankung bei Männern [2].

Das Mammakarzinom metastasiert in fast alle Regionen des Körpers. Die am häufigsten auftretenden Lokalisationen sind Skelett, Leber und Lunge. Mehr als die Hälfte der erkrankten Frauen entwickeln im weiteren Verlauf Knochenmetastasen [3].

Diese Dissertation beschreibt retrospektiv die Evaluation verschiedener therapeutischer und prognostischer Parameter der operativen Behandlung von solitären und multiplen Knochenmetastasen nach einer Mammakarzinomerkrankung. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits 2012 publiziert [59]. Ausgewertet wurden 115 Patientenfälle (112 Frauen, 3 Männer), welche im Zeitraum von Januar 1980 bis September 2005 an der Klinik für Orthopädie, Physikalische Medizin und Rehabilitation der Ludwig-Maximilians-Universität München operativ versorgt wurden.

Folgende Parameter wurden analysiert und dokumentiert:

- Alter des Patienten
- Behandlung des Primärtumors
- Klinische Symptome
- Operatives Vorgehen
- Rezidive und Überlebenszeiten
- Komplikationen

## 2 Ätiologie, Epidemiologie, Biologie, Diagnostik und Therapie der Knochenmetastasen

### 2.1 Ätiologie und Epidemiologie

Knochenmetastasen entstehen, indem sich Zellen des Primärtumors durch die Blut- oder Lymphbahn in den Knochen absiedeln und sich dort unkontrolliert vermehren. Mehr als 80 Prozent der Knochenmetastasen entfallen auf folgende Primärtumoren [4]:

- Mammakarzinom
- Prostatakarzinom
- Bronchialkarzinom
- Nierenzellkarzinom
- Schilddrüsenkarzinom

Bei etwa 20 Prozent der Mammakarzinompatienten treten trotz effektiver Primärtherapie und adjuvater Behandlung Fernmetastasen auf.

Der Behandlung von Knochenmetastasen kommt aufgrund ihrer Folgebeschwerden (Schmerz, Fraktur, Querschnittssymptomatik) und ihrer Häufigkeit ein hoher Stellenwert in der Onkologie zu. In dieser Situation ist die Therapie meist palliativer Natur. Die Behandlung umfasst hauptsächlich das Beseitigen physischer und psychischer Beschwerden. Es gilt Schmerzen zu lindern, Frakturen zu vermeiden bzw. bereits entstandene Knochenbrüche zu versorgen [5].

Metastasen entstehen, indem sich Krebszellen vom Primärtumor ablösen und sich auf hämatogenem und/oder lymphogenem Weg in anderen Körperteilen wieder ansiedeln und vermehren [6].

Die Metastasierung des Mammakarzinoms erfolgt zum einen lymphogen hauptsächlich in die regionalen Lymphknoten der Axilla, aber auch supraklavikulär und retrosternal.

Hämatogen metastasiert das Mammakarzinom bevorzugt in das Skelettsystem (60 Prozent der Metastasen), Lunge (20 Prozent), Leber (10 Prozent) und seltener in das Gehirn (ca. 2 Prozent) [7].

### 2.2 Biologie und Klassifizierung

#### 2.2.1 Klassifizierungen

##### Die TNM-Klassifizierung

Die TNM-Klassifizierung dient der Stadieneinteilung von malignen Tumoren

- **T** (Tumorgröße): Dimension des Primärtumors
- **N** (Node): Existenz oder Nicht-Existenz von Metastasen in den regionalen Lymphknoten
- **M** (Metastasis): Existenz oder Nicht-Existenz von Fernmetastasen

Den Buchstaben sind jeweils Ziffern zugeordnet, um die Ausdehnung der Erkrankung genauer einzugrenzen (Tabelle 1).

<b>TNM-Klassifizierung</b>	
<b>T Primärtumor</b>	
TIS	Carzinoma in situ
T0	kein Nachweis für einen Primärtumor
T1-T4	Nachweis eines Primärtumors unterschiedlicher Größe
TX	keine Angaben möglich
<b>N Regionale Lymphknoten</b>	
N0	kein Nachweis für einen Befall der regionalen Lymphknoten
N1-N3	Nachweis über einen Befall regionaler Lymphknoten
N4	Nachweis des Befalls juxta regionaler Lymphknoten
NX	keine Angaben möglich
<b>M Fernmetastasen</b>	
M0	kein Nachweis für Fernmetastasen
M1	Nachweis für Fernmetastasen
MX	keine Angaben möglich

**Tabelle 1:** TNM-Klassifizierung Stand 2018

## Die R-Klassifikation

Innerhalb der TNM-Klassifizierung stellt die Residualtumorklassifikation (R-Klassifikation) eine Untergruppierung dar. Sie schildert die Existenz oder Nicht-Existenz eines Residualtumors nach therapeutischem Vorgehen in Bezug auf seine mikroskopische oder makroskopische Ausdehnung (Tabelle 2).

<b>R-Klassifizierung nach der TNM Ergänzung 2012. Mod. Nach Wittekind C [60]</b>	
RX	Existenz eines Residualtumors nicht beurteilbar
R0>1mm	kein Residualtumor, Abstand zw. Tumor und Resektionsrand > 1 mm
R0<1mm	kein Residualtumor, Abstand zw. Tumor und Resektionsrand < 1 mm
R1-dir	Mikroskopischer Residualtumor, Tumor direkt am Resektionsrand
R2a	Lokaler Residualtumor
R2b	Residualtumor als Metastase
R2c	Residualtumor in beiden Lokalisationen

**Tabelle 2:** R-Klassifizierung

## 2.2.2 Histopathologie

Zwei Aspekte spielen bei der mikroskopischen Untersuchung die Hauptrolle.

Das Gewebe der Knochenmetastasen ähnelt dem des Primärtumors. Tumormetastasen sind also mit dem Primärtumor identisch oder diesem mindestens sehr ähnlich. Dadurch kann der Primärtumor häufig identifiziert werden, sofern er noch nicht bekannt ist. In manchen Fällen ist das Tumorgewebe jedoch soweit verändert, dass die Identifizierung des Primärtumors durch die histopathologische Untersuchung der Knochenmetastase nicht möglich ist [8, 9].

Der zweite histopathologische Aspekt betrifft die Art der strukturellen Veränderung des Knochens durch eine Metastase. Es lassen sich dabei Knochenmetastasen in osteolytische, osteoblastische und gemischtförmige Metastasen unterteilen.

Alle drei Formen der Knochenmetastasen bedeuten eine Störung des Gleichgewichts zwischen An- und Abbauvorgängen, denen das gesamte Skelettsystem ständig unterliegt [10].

## 2.3 Diagnostik

### 2.3.1 Klinisches Bild

In der Praxis existieren zwei Arten von Patienten:

- Zum einen die, die sich mit unklaren (Knochen-)Schmerzen oder bereits eingetretener pathologischer Fraktur vorstellen. Bei diesen Patienten wurde noch keine Tumorerkrankung diagnostiziert und erst im Rahmen der weiteren Abklärung erkannt.
- Zum anderen die Patienten, bei denen bereits eine Tumorerkrankung bekannt ist. Bei diesen Patienten sollen im Rahmen des Stagings Knochenmetastasen diagnostiziert oder ausgeschlossen werden, da diese Einfluss auf die Therapie, den weiteren Verlauf und die Prognose der Krankheit haben.

Das Staging stellt das Ziel der Diagnostik dar. Dabei muss auf die Belastbarkeit und/oder mögliche Spontanfrakturen geachtet werden.

Knochenmetastasen werden hauptsächlich durch Symptome wie pathologische Frakturen, neurologische Störungen und/oder Schmerzen auffällig [11, 12]. Deswegen stehen an erster Stelle der Diagnostik die Anamnese des Patienten und die allgemeine klinische körperliche Untersuchung, gefolgt von der primärtumorspezifischen Fachuntersuchung (Gynäkologie) sowie neurologische Untersuchungen. Mechanische Belastungstest sind absolut kontraindiziert [13].

### 2.3.2 Bildgebung und Differentialdiagnostik

Knochenmetastasen sollen möglichst früh durch bildgebende Verfahren gefunden und lokalisiert werden. Die Bildgebung von Knochenmetastasen kann entweder anatomisch dargestellt werden oder über eine Messung des Knochen- oder Tumorstoffwechsels stattfinden. [14].

Geeignete Verfahren sind:

- Projektionsradiographie

- Computertomographie (CT)
- Skelett-Szintigraphie
- Magnetresonanztomographie (MRT)
- Hybridverfahren

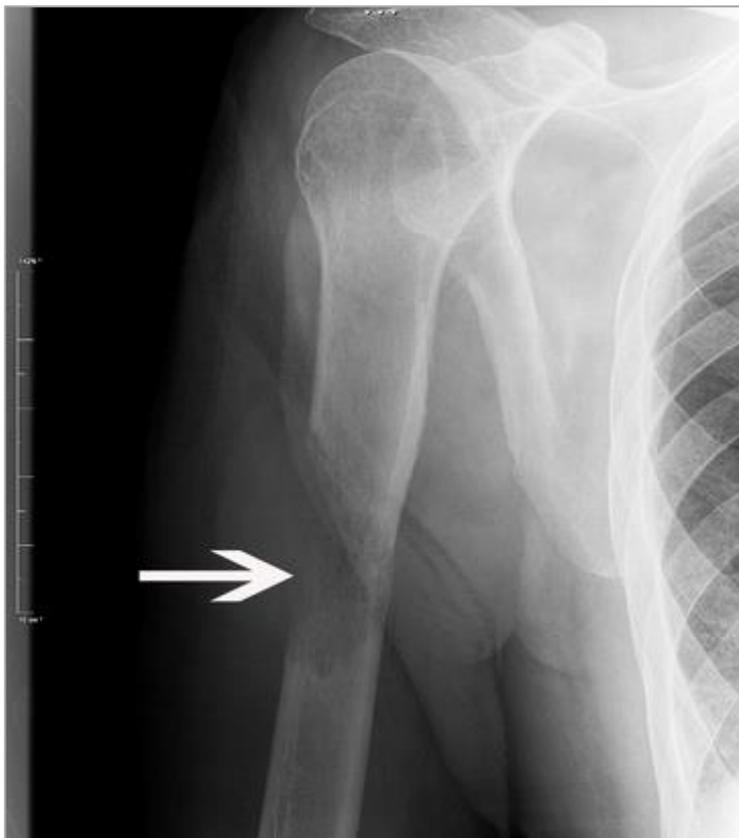
### Projektionsradiographie

Konventionelle Röntgendiagnostik ist weiterhin ein wichtiges Mittel bei der Abklärung von Knochenmetastasen, insbesondere bei symptomatischen Knochenschmerzen und zur Beurteilung der Stabilität.

Im Bereich des Schädels, des Beckenskeletts und der Wirbelsäule ist die diagnostische Aussagekraft des klassischen Röntgenbildes durch Überlagerungsphänomene limitiert. Die Sensitivität der Projektionsradiographie für das Auffinden von Knochenmetastasen beträgt deswegen in diesen Skelettabschnitten nur ca. 44–50 Prozent [15].

30 % der Knochenmetastasen müssen destruiert sein, bevor projektionsradiographisch eine Osteolyse erkennbar wird.

Abb. 1 zeigt eine ausgeprägte osteolytische Metastase eines rechten Humerus.



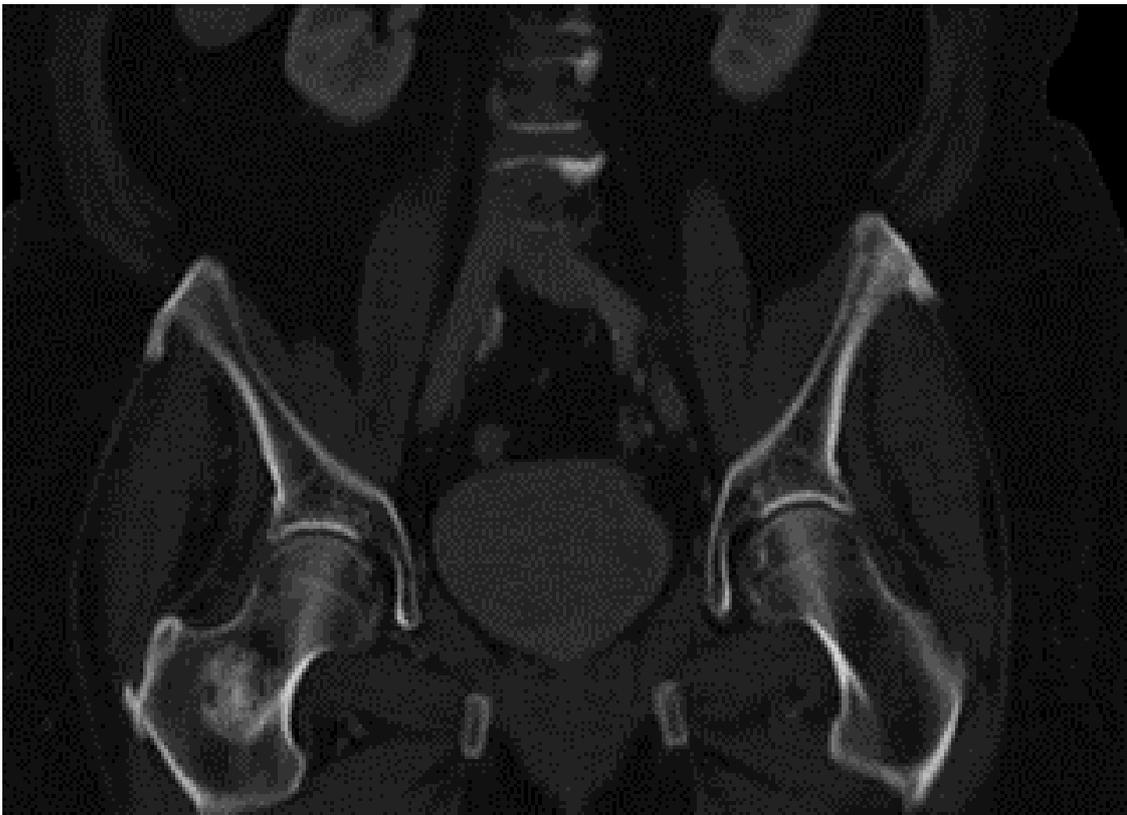
**Abbildung 1:** Projektionsradiographie osteolytische Metastase rechter Humerus

## Computertomographie (CT)

Im klinischen Alltag ist die CT Mittel der Wahl zum Staging des Abdomens und des Thorax. Des Weiteren wird es zur Verlaufsbeurteilung eingesetzt [17].

Die CT spielt zudem bei der Stabilitätsbewertung von Knochenläsionen eine wichtige Rolle und sollte deswegen unter anderem eingesetzt werden, um eine Frakturgefährdung bei nachgewiesenem Befall der Wirbelsäule zu beurteilen. Dank der hochauflösenden Abbildung der Trabekel und der Kortikalis ist die CT das Mittel der Wahl, um nuklearmedizinische und MR-tomographische Befunde einzuordnen. [18].

In Abb. 2 werden osteoblastische Knochenmetastasen eines Mamma-Karzinoms gezeigt.

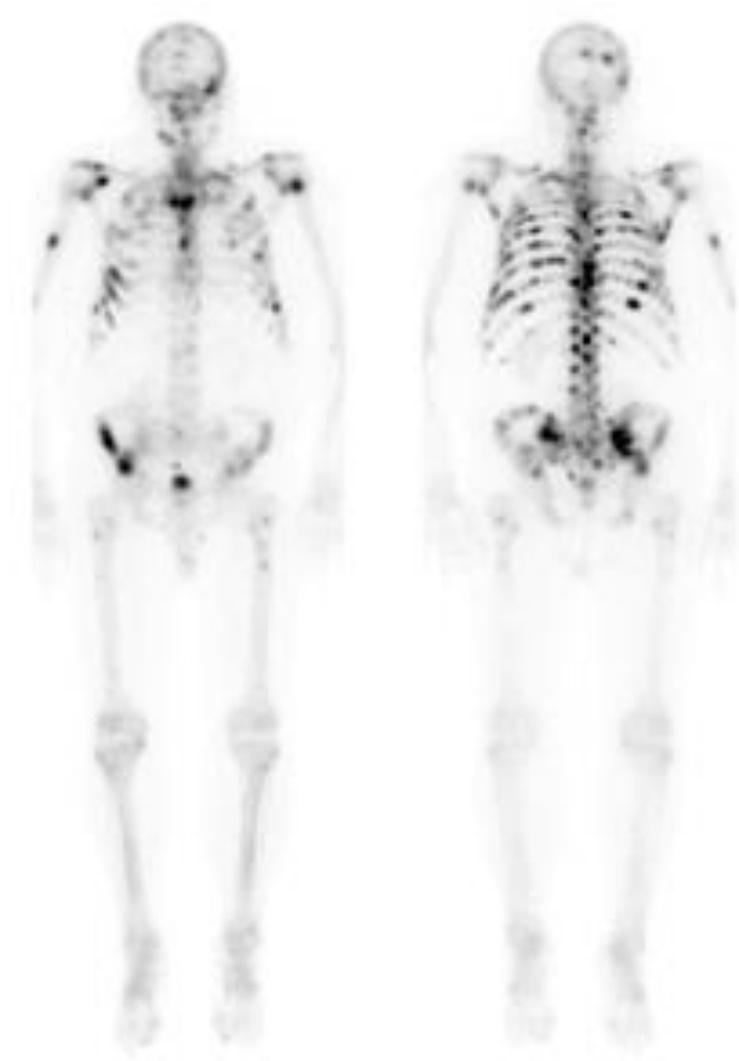


**Abbildung 2:** Computertomographie  
Osteoblastische Knochenmetastasen bei Mamma-Karzinom im rechten proximalen Femur (links im Bild) und am linken Os ilium

## Skelettszintigraphie

Die Skelettszintigraphie mit radioaktiv markierten Phosphonaten markiert Gebiete mit erhöhtem Mineralumsatz und färbt diese wie in Abb. 3 zu erkennen dunkel. So wird eine Stoffwechselanalyse des Skelettsystems ermöglicht. Metastasen, die eine starke reaktive Stoffwechselsteigerung des Knochens auslösen, lassen sich daher besonders gut erkennen, wie dies u. a. bei Metastasen des Mammakarzinoms der Fall ist.

Diese Mehranreicherung ist aber nicht spezifisch für Knochenmetastasen, sondern kann z. B. auch nach Frakturen oder entzündlichen Prozessen auftreten. Daher schließen sich zur Abklärung positiver Knochenszintigraphiebefunde die konventionelle röntgenologische Untersuchung des Thorax und bei nicht eindeutigem Röntgenbefund ein MRT und/oder CT an [19].



**Abbildung 3:** Skelettszintigraphie  
Multiple Knochenmetastasen nach Mamma-Karzinom

### **Magnetresonanztomographie (MRT)**

Dank einer guten räumlichen Auflösung und des hohen Weichteilkontrastes ermöglicht die MRT bereits in einem frühen Stadium das Auffinden maligner Prozesse im Markraum der Knochen. Hier sind unter Umständen im CT morphologische Veränderungen der Knochenbinnenstruktur noch nicht zu erkennen.

Abb. 4 zeigt in der MRT eine stenosierende Knochenmetastase mit Myelonkompression in der Brustwirbelsäule.

Setzt man ein MRT mit T1-Gewichtung und STIR-Sequenzen ein, ist die zusätzliche Gabe von Kontrastmitteln nicht notwendig, so dass diese Methode auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Verwendung findet.

Zusätzlich wird die MRT aufgrund der fehlenden Strahlenexposition im Staging-Prozess gerne eingesetzt [20].

In einer prospektiven Doppelblindstudie wurde die MRT mit der planaren Skelettszintigraphie verglichen. Hier war bei ossär metastasiertem Mammakarzinom die MRT der Skelettszintigraphie überlegen [21].



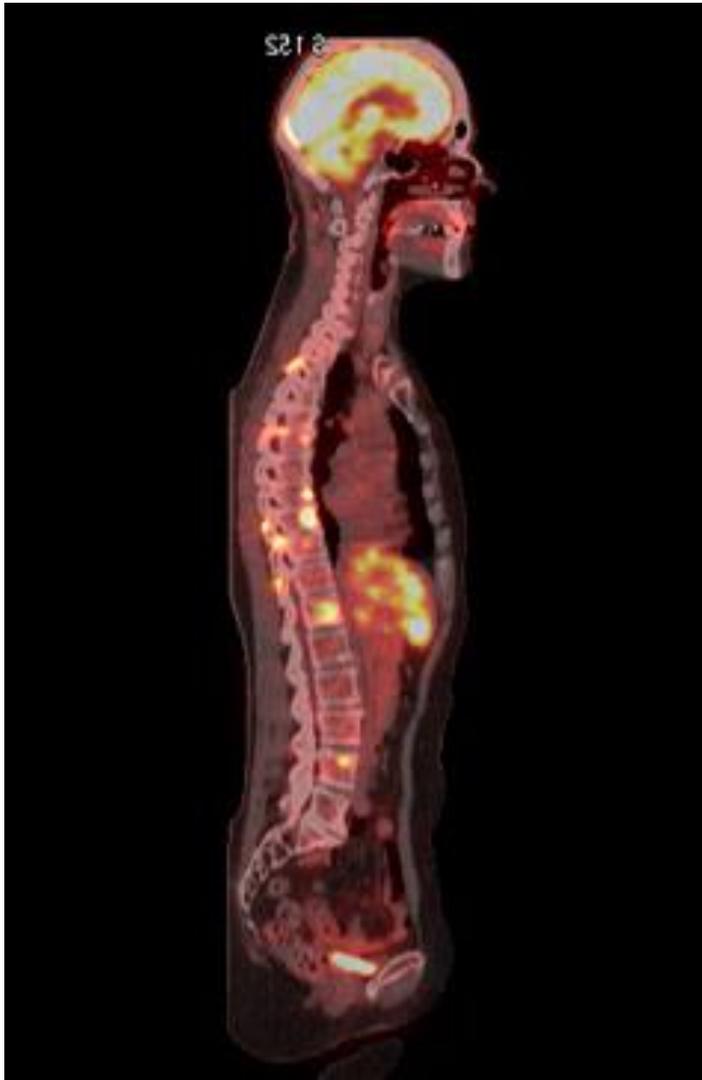
**Abbildung 4:** MRT der Brustwirbelsäule mit stenosierender Knochenmetastase und Myelomkompression

### **Hybridverfahren (PET-MRT, PET-CT)**

Die Skelettszintigraphie stellt den Knochenstoffwechsel dar, die PET-CT hingegen die Abbildung der Stoffwechselaktivität der Tumorzellen durch den Einsatz spezifischer Radiopharmaka [22].

Die Darstellung des Glukosestoffwechsels mit der PET in baulicher Einheit mit der CT unter Verwendung der Fluor-18-Fluor-Desoxyglukose (Abb. 5) ist zu einem klinischen Standardverfahren in der onkologischen Diagnostik geworden.

Hybridverfahren wie PET-MRT oder PET-CT kombinieren die Stärken der einzelnen Modalitäten und können deren Schwächen dadurch mindern [23].



**Abbildung 5:** PET-CT

Tabelle 3 zeigt die Sensitivität und Spezifität verschiedener bildgebender Verfahren hinsichtlich der Detektion von Knochenmetastasen [24].

	MRT	PET-CT	CT	Szintigraphie
<b>Sensitivität (%)</b>	91	90	73	86
<b>Spezifität (%)</b>	95	97	95	81

**Tabelle 3:** Sensitivität und Spezifität Bildgebender Verfahren

## Differentialdiagnose

Häufige Differentialdiagnosen von Knochenmetastasen sind der primäre Knochentumor, die Osteomyelitis und das Multiple Myelom.

## 2.4 Therapie ossärer Metastasen

### 2.4.1 Allgemeine Therapiegrundsätze

Neben der Bestrahlung und der chirurgischen Therapie (lokal wirkende Therapieverfahren) gibt es vier Arten der Systembehandlung:

- Chemotherapie
- Hormontherapie
- Bisphosphonattherapie/Denosonabtherapie
- Antikörpertherapie

Diese systemisch wirkenden Therapien sind entsprechend dem Metastasierungstyp, dem Alter bzw. Menopausenstatus der Patientinnen, dem Rezeptorstatus und der Dauer des rezidivfreien Intervalls anzuwenden [25].

### 2.4.2 Chirurgische Therapie

Eine meist klare Indikation zur operativen Therapie von Knochenmetastasen besteht bei pathologischen Frakturen im Bereich der Extremitäten [26].

Bei drohenden Frakturen (Mirels-Score >8, siehe Tabelle 3) ergibt sich eine dringliche Operationsindikation [27].

Eine Indikation zur operativen Therapie ergibt sich außerdem bei Lokalisation der Knochenmetastasen im Bereich der Wirbelsäule, bei therapieresistenten Schmerzen nach Ausschöpfung aller konservativer Behandlungsmaßnahmen, bei neurologischer Symptomatik sowie bei Instabilität oder Wirbelkörperkollaps mit drohender Gefährdung des Myeloms [28].

	Risikofaktoren	Punkte
<b>Lokalisation</b>	Obere Extremität	1
	Untere Extremität	2
	Pertrochanter	3
<b>Läsion</b>	Osteoblastisch	1
	Gemischt	2
	Osteolytisch	3
<b>Schmerz</b>	Gering	1
	Mäßig	2
	Stark	3

<b>Größe</b>	<1/3 der corticalen Circumferenz	1
	1/3 – 2/3 der corticalen Circumferenz	2
	>2/3 der corticalen Circumferenz	3

**Tabelle 4:** Klassifikation des Frakturrisikos metastasierter Röhrenknochen nach Mirels [61]

### Standardoperationsverfahren

Ziele der Operation sind die ossäre Stabilisierung bzw. der Erhalt der Stabilität, Gelenkfunktionserhalt bzw. Wiederherstellung und Rezidivvermeidung.

Angestrebt wird, wenn sinnvoll möglich, eine Resektion der Metastasen von extraläsional [29].

Lange Röhrenknochen werden durch den Ersatz von Endoprothesen oder Tumorendoprothesen versorgt, wenn die Lokalisation der Metastase gelenknah ist. Bei gelenkfernen Metastasen werden Verbundosteosynthesen, Nagelosteosynthesen oder Spacer benutzt.

Bei einem monosegmentalen Befall der Wirbelsäule von ventral kommt in der Regel eine ventrale Metastasenausräumung, Wirbelkörperersatz und/oder eine ventrale Vierpunkt-Stabilisierung zu Einsatz. Bei einem monosegmentalen Befall von dorsal die dorsale Dekompression und/oder dorsale Stabilisierung.

Bei einem mehrsegmentalen Befall der Wirbelsäule von ventral ist das ventrale Vorgehen eher die Ausnahme. Eine zusätzliche Stabilisierung von dorsal sollte stattfinden. Bei einem mehrsegmentalen Befall von dorsal die dorsale Dekompression und/oder dorsale, langstreckige Stabilisierung.

#### 2.4.3 Strahlentherapie

Die Indikation zur perkutanen Strahlentherapie von Knochenmetastasen ergibt sich bei bestehender Schmerzsymptomatik, die mit neurologischen Ausfallerscheinungen kombiniert sein kann, bei drohender Frakturgefahr, bereits eingetretener pathologischer Fraktur, wenn ein operatives Vorgehen nicht in Frage kommt, und nach operativer interner Fixation zur Vermeidung lokaler Rezidive, wenn eine Tumorsektion nicht gewährleistet ist [28, 30, 31].

Die Strahlentherapie von Knochenmetastasen erfordert die Anwendung energiereicher Strahlen, im Allgemeinen ultraharter Röntgenstrahlen oder, heute obsolet, Kobald-60-Gammastrahlen [32].

Die zu wählende Strahlendosis ist abhängig von der Zielsetzung oder davon, ob die Therapie kurativ oder palliativ erfolgt. Eine kurative Behandlung erfolgt hauptsächlich bei solitären Knochenmetastasen.

Häufig handelt es sich jedoch um eine palliative Therapie infolge multipler Knochenläsionen mit dem Ziel einer Analgesie und durch Tumorrückbildung eine Immobilisation des Patienten zu verhindern oder eine bestehende Bewegungseinschränkung aufzuheben [33].

Als palliative Maßnahme mit dem Ziel der Schmerzlinderung kann bei generalisierter Skelettmetastasierung eine Radionuklidtherapie durchgeführt werden. Das Tumorgewebe wird dabei mit

schwach radioaktiven Substanzen angereichert. Die Isotope Strontium-89, Rhenium-186 und Samarium-153 sind zum Beispiel Wirkstoffe, die dabei eingesetzt werden. Durch die Strahlung der Radionuklide wird zum einen die Entzündung gehemmt und außerdem die Tumorzellen geschädigt [34].

#### 2.4.4 Chemotherapie

Die Chemotherapie ist eine sogenannte systemisch wirkende Therapieform, d. h. sie greift in den gesamten Organismus ein. Mithilfe der Chemotherapie sollen alle im Körper befindlichen Tumorzellen und damit auch Knochenmetastasen bekämpft werden.

Generell ist das Nichtansprechen auf eine Hormontherapie bzw. nach letzter Stufe der Hormontherapie das Hauptkriterium für die Indikation einer Chemotherapie. Der primäre Einsatz einer Chemotherapie kann jedoch insbesondere bei lebensbedrohlicher, rasch progredienter Erkrankung indiziert sein.

Wann, ob und welche Chemotherapie zum Einsatz kommt, ist abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten und seiner bisherigen Behandlungsgeschichte, dem Beschwerdebild und von der Art und Ausprägung des Tumors [35].

#### 2.4.5 Hormontherapie

Das Prinzip der Hormontherapie basiert darauf, das Wachstum der rezeptorpositiven Tumorzellen hormonell (Antiöstrogene, Aromatasehemmer, Gestagene, Ovariectomie) zu unterdrücken.

Die Ansprechrate beim metastasierenden Mammakarzinom hängt vom Rezeptorstatus der Erkrankten ab und beträgt bei rezeptorpositiven Patienten 55–80 %, bei rezeptornegativen Patienten nur 5–10 % [36].

Antiöstrogene wie zum Beispiel Tamoxifen werden am häufigsten eingesetzt. Sie stoppen die Produktion von Östrogen hormonabhängiger Tumorzellen und blockieren die Rezeptoren, an die sich sonst die Östrogene anlagern. So kann das Östrogen nicht mehr wirken und keinen Wachstumsreiz auslösen.

Tamoxifen besetzt lediglich die Östrogenrezeptoren der Tumorzelle, eine Restaktivität bleibt dabei bestehen. Bei dem Antiöstrogen Fulvestrant wird der Rezeptor dagegen komplett zerstört und zudem der Abbau der Rezeptoren gefördert. Zugelassen ist Fulvestrant aber derzeit nur für Patientinnen mit einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Brustkrebs.

Aromatase-Inhibitoren blockieren die Produktion von Östrogenen im Fettgewebe und kommen bei postmenopausalen Patientinnen zum Einsatz.

Gestagene senken den Östrogenspiegel im Blut und schwächen so das Tumorstadium. In der Tumorthherapie werden künstlich synthetisierte Gestagene verordnet [37].

Eine endokrine Therapie ist indiziert, wenn die Beschwerdesymptomatik leicht ist und kein Organversagen vorliegt oder bald zu erwarten ist. Die Gabe von Zytostatika kann durch den Einsatz

einer Hormontherapie verzögert oder verhindert werden, und dadurch dem Patienten länger eine bessere Lebensqualität sichern [35].

### 2.4.6 Bisphosphonattherapie

Bisphosphonate sind synthetische Analoga des anorganischen Pyrophosphats, die heute effektiv zur Remineralisation osteolytischer Metastasen eingesetzt werden [38].

Ihre Hauptwirkung beruht in einer Hemmung der Aktivität der Osteoklasten, was einen positiven Einfluss sowohl auf die Rate skelettbedingter Komplikationen als auch auf die Schmerzen hat. Durch die Bisphosphonattherapie kann bei Mammakarzinompatienten mit Knochenmetastasen die Häufigkeit von Knochenereignissen um ca.  $\frac{1}{4}$  reduziert werden [39, 40, 41, 42, 43].

Die Bisphosphonattherapie kommt häufig in Kombination mit einer Chemotherapie zum Einsatz. Eine Indikation besteht bei manifester Knochenmetastasisierung. Zum Einsatz kommen sowohl intravenös als auch oral verabreichte Bisphosphonate. Den Therapiestandard stellen intravenöse Bisphosphonate dar mit einer Therapiewiederholung alle drei bis vier Wochen. Durch ihren schnellen Wirkungseintritt werden sie vor allem bei ausgeprägten Beschwerden und rascher Progression eingesetzt. Folgende Substanzen kommen zum Einsatz:

- Pamidronat: 90 mg in 500 ml 0,9%iger NaCl- oder 5%iger Glukoselösung über 2 Stunden
- Zoledronat: 4 mg in 100 ml 0,9%iger NaCl- oder 5%iger Glukoselösung über 15 min
- Ibandronat: 6 mg über 1 Stunde

Die Indikation von oralen Bisphosphonaten besteht bei Fernmetastasen, jedoch keine Knochenmetastasisierung. Eingesetzt werden sie bei geringen Beschwerden und/oder langsamer Progression. Verwendet wird Clodronat (1.600 mg/Tag).

### 2.4.7 Denosumabtherapie

Monoklonale Antikörper wie Denosumab finden ebenfalls Verwendung in der Therapie von Knochenmetastasen.

Ähnlich wie die Bisphosphonate hemmen sie die Aktivität der Osteoklasten, welche für ihre Differenzierung und ihre Funktion beim Knochenabbau das Protein RANK-L (Receptor Activator des NF- $\kappa$ B-Liganden) benötigen. Tumorzellen induzieren verstärkt die RANK-L-Expression. Denosumab bindet selektiv an RANK-L und verhindert damit eine Osteolyse.

Sowohl Bisphosphonate als auch der Antikörper Denosumab verzögern bei Knochenmetastasen das Auftreten von Knochenkomplikationen, lindern Symptome und verbessern die Lebensqualität. Nach bisherigen Erkenntnissen wirkt Denosumab dem Knochenabbau effektiver entgegen als Bisphosphonate [44, 45, 46].

### 3 Patienten und Methodik

Aus den Akten der Klinik für Orthopädie, Physikalische Medizin und Rehabilitation der LMU in Großhadern wurden alle Patienten von Januar 1980 bis einschließlich September 2005 selektiert, bei denen ossäre Metastasen bei Mammakarzinom operativ versorgt wurden. Im Anschluss wurden die Akten ausgeschlossen, die ungenügend Aufschluss über die notwendigen Daten gaben. Mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens wurden die verbliebenen Krankenakten evaluiert.

Die Überlebens- bzw. Todesdaten aller Patienten wurden bis Dezember 2006 ausgewertet und tabellarisch erfasst. Falls diese nicht aus den Patientenakten abzuleiten waren, wurden die zuständigen Einwohnermeldeämter im Zeitraum Mai bis Juli 2006 angeschrieben und so die Überlebenszeiten festgestellt.

Die Lokalisation der Metastase und die Art des operativen Eingriffes wurden mit Hilfe einer Kodierungsliste verschlüsselt.

Das Diagnosedatum entspricht dem Zeitpunkt, bei dem das erste Mal ein begründeter Tumorverdacht erhoben und dokumentiert werden konnte.

Aus den entsprechenden pathohistologischen Befunden wurden die Tumorgöße, Tumorgading und Informationen über die Resektionsränder entnommen.

Sofern ein Patient mehrere Metastasenoperationen zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhalten hatte, wurden diese getrennt untersucht, wobei auch hier die Folgen der Entstehung und deren Konsequenzen analysiert wurden.

Berücksichtigt wurden die Daten der Diagnose des Primärtumors und der aufgetretenen Metastasen, Lokalisation und R-Status sowie Beschwerdebild und Therapieverfahren und Komplikationen.

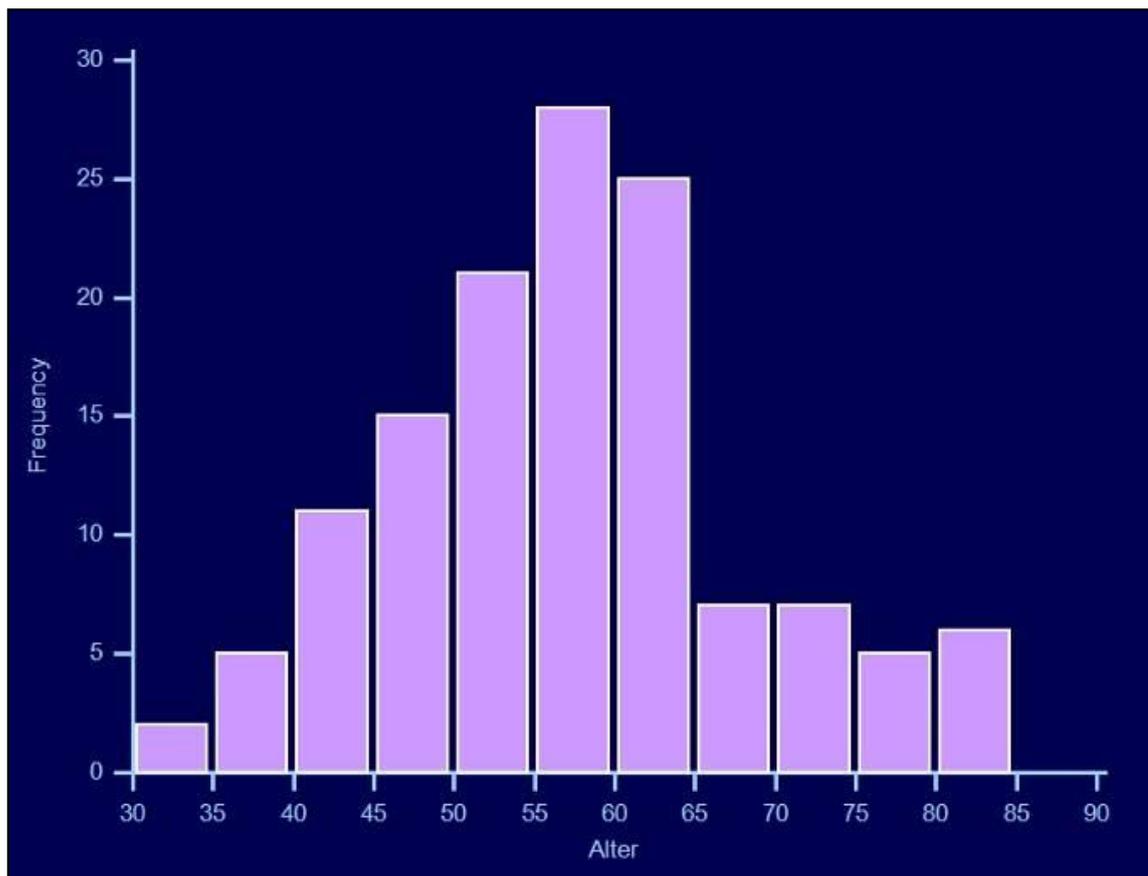
Überlebenszeiten und Rezidivquoten wurden nach dem Verfahren von Kaplan-Meier mit MedCalc® erstellt. Die Evaluation potentieller prognostischer Verfahren erfolgte anhand des Cox-Regressionsmodelles.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Für diese Arbeit wurden Daten von insgesamt 115 Patienten (132 Fälle) im Alter zwischen 30 und 85 Jahren analysiert. Das Durchschnittsalter betrug bei den 112 weiblichen und 3 männlichen Patienten bei der Operation 57,3 Jahre. Die drei männlichen Patienten waren mit durchschnittlich 50,5 Jahren 6,8 Jahre jünger.

Die Altersverteilung ist Abbildung 6 zu entnehmen.



**Abbildung 6:** Altersverteilung

### 4.2 Symptomatik

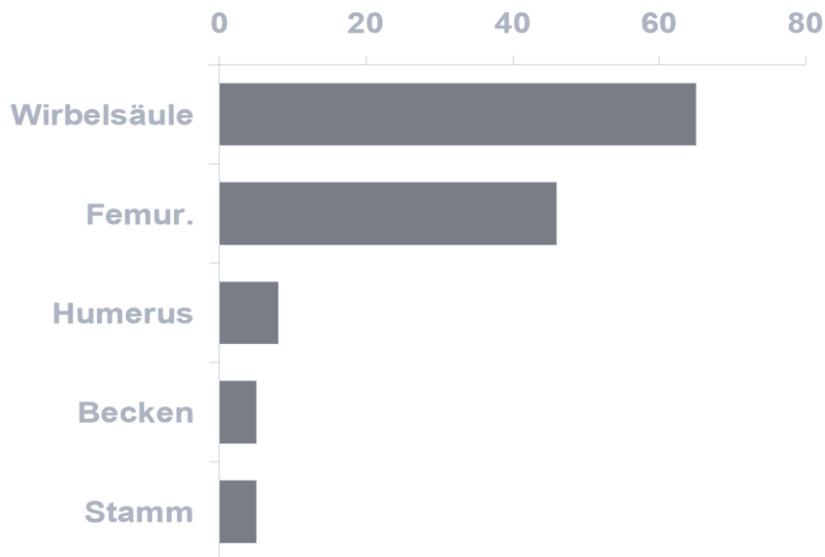
Das häufigste Symptom zur Diagnose der Knochenmetastasen war zu 98 % der Schmerz, gefolgt von Frakturen der Wirbelsäule und der Extremitäten bei 63 der Fälle (72 Patienten). Neurologische Ausfälle aufgrund von Spinalkanalläsionen kamen bei 14 Patienten (12 %) vor.

Im Mittel trat die ossäre Metastasierung erst 5,7 (0–30) Jahre nach der Diagnosestellung des Primärtumors auf.

Bei 11 % der Patienten führte die von den Knochenmetastasen ausgehende Symptomatik zur Diagnosestellung des Mammakarzinoms.

Im Durchschnitt betrug die Anamnesedauer 4,5 Monate (Median: 2,9 Monate).

### 4.3 Lokalisation der Metastasen



**Abbildung 7:** Lokalisation der Knochenmetastasen

Wie aus Abbildung 7 zu entnehmen ist, traten die meisten Metastasen im Bereich der Wirbelsäule (65 Patienten) auf. Darauf folgten Metastasen im Femur (46 Patienten), Humerus (8 Patienten) sowie jeweils bei 5 Patienten im Becken und im Stamm.

### 4.4 Dissemination

In 50 % aller Fälle (57 Patienten) wurden multiple Knochenmetastasen festgestellt.

Solitäre Knochenmetastasen traten dagegen in nur in 8 % aller Fälle (9 Patienten) auf.

43 % der Patienten (49 Patienten) hatten bzw. entwickelten zusätzlich viszerale Metastasen.

### 4.5 Operative Eingriffe

Abhängig von der Lokalisation der Metastasen und der Ausdehnung der Dissemination sowie dem Allgemeinzustand des Patienten waren unterschiedliche operative Maßnahmen erforderlich.

Starke, nicht anders behandelbare Schmerzen, Instabilität, bevorstehender oder bereits erfolgter Knochenbruch sowie tumorbedingte Spinalkanalkompression stellten eine Indikation für einen operativen Eingriff dar.

18 % der Patienten benötigte im ersten Jahr nach Diagnosestellung des Mammakarzinoms eine Operation der Knochenmetastasen, 58 % in den ersten fünf Jahren und 89 % innerhalb der ersten zehn Jahre. Davon bestanden bei neun Patienten solitäre Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen. Diese erhielten eine weite Resektion.

Bei 14 Patienten (12 %) wurde eine Biopsie entnommen.

Bei einem Patienten erfolgte eine Resektion des proximalen Humerus ohne Rekonstruktion.

Bei 65 Patienten traten Knochenmetastasen in der Wirbelsäule auf.

Davon wurden 32 Patienten mit einer dorsalen Instrumentation, fünf Patienten mit einer Vertebroplastie und vier Patienten mit einer dorsalen Dekompression versorgt.

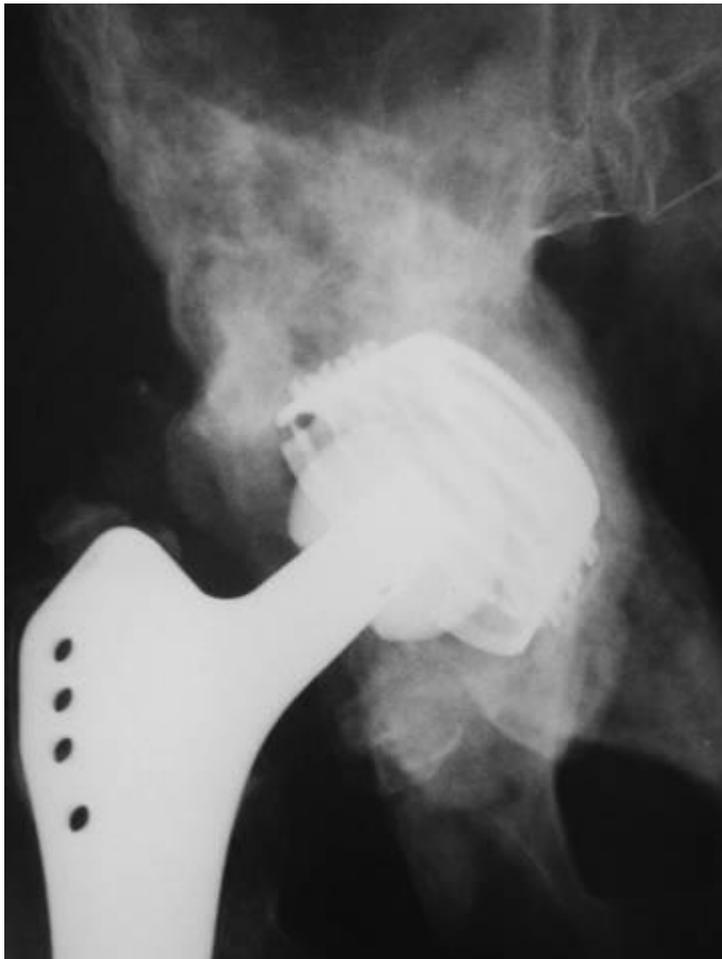
17 Patienten erhielten eine komplette oder partielle Resektion des Wirbelkörpers mit Wirbelsäulenstabilisierung. In sieben Fällen wurde eine CT-gesteuerte Biopsie zur Diagnosebestätigung durchgeführt.

Bei 15 Patienten wurde nach vollständiger Resektion der Metastase eine Tumorendoprothese (siehe Abb. 8) und bei 19 Patienten eine Standardprothese der Hüfte (Abb. 9) eingesetzt. Ein Patient erhielt eine Knie-Endoprothese.

Bei 60 Patienten war das Vorgehen rein palliativ.



**Abbildung 8:** Tumorendoprothese nach Metastasenresektion bei einer 42-jährigen Patientin, drei Jahre nach Mamma-CA

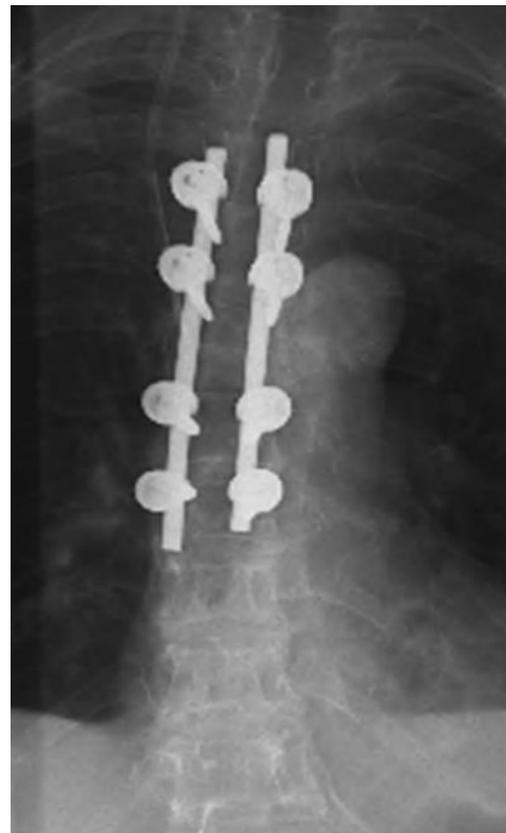
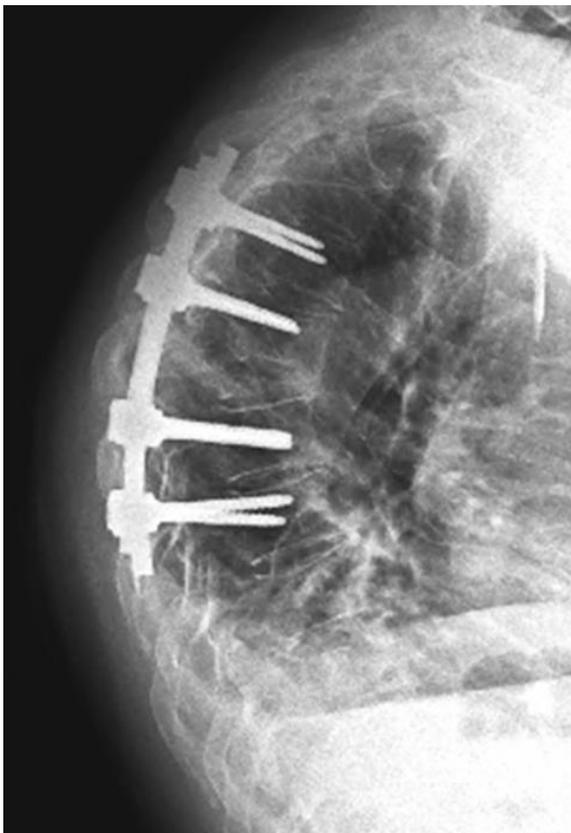
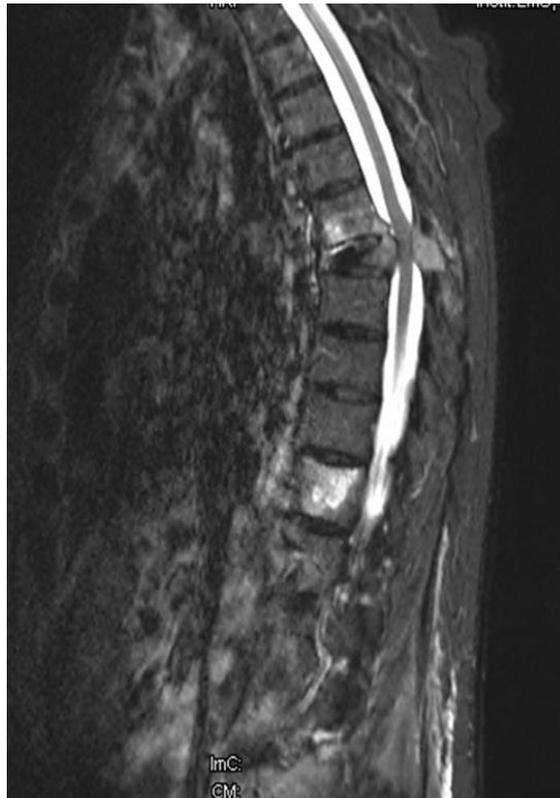


**Abbildung 9:** Standardprothese bei einer 61-jährigen Patientin, zwei Jahre nach Mamma-CA mit Radiatio der acetabulären Metastase

Verbund-/Osteosynthesen fanden in 17 % der Fälle statt (Abb. 10), 44 % waren Wirbelsäuleneingriffe (Abb. 11) und 11 % Biopsien. Nur 2 % aller operativen Eingriffe waren Resektionen.



**Abbildung 10:** Intramedulläre Osteosynthese des rechten Humerus bei einer 62-jährigen Patientin mit nachfolgender Bestrahlung



**Abbildung 11:** Dekompression und Wirbelsäulenstabilisierung einer 76-jährigen Patientin nach neurologischen Ausfällen

## 4.6 Postoperative Komplikationen

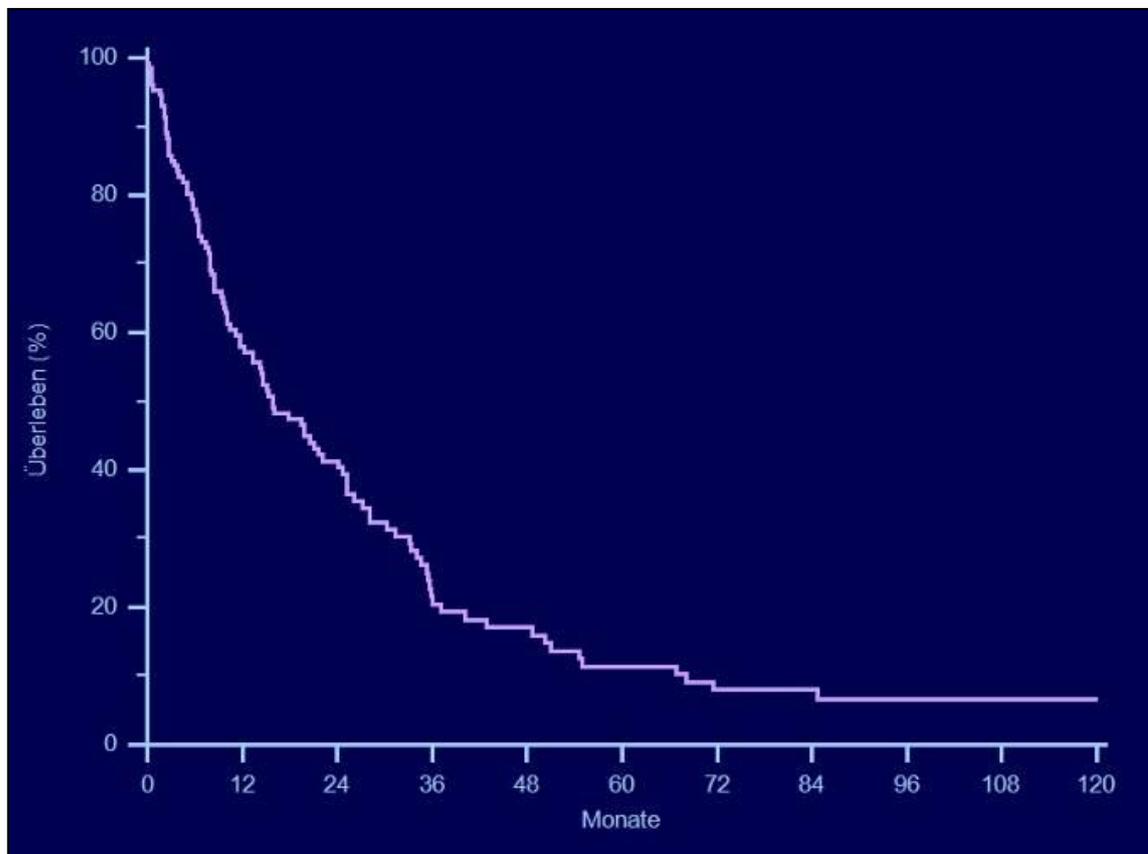
Art der Komplikation	Fälle
Wundheilungsstörung	2
Thrombose/Embolie	3
Neurologische Ausfälle	1
Hämatom/Blutung	3
Implantatbezogen (z. B. Luxation)	3
Pseudoarthrose	1
Sonstige	3

**Tabelle 5:** Postoperative Komplikationen

Tabelle 5 stellt die Art und Häufigkeit der postoperativen Komplikationen dar, wobei es bei den 132 operativen Eingriffen in 15 Fällen (13 %) postoperativ zu Komplikationen kam.

## 4.7 Analyse der Überlebenszeit

### 4.7.1 Gesamtüberleben

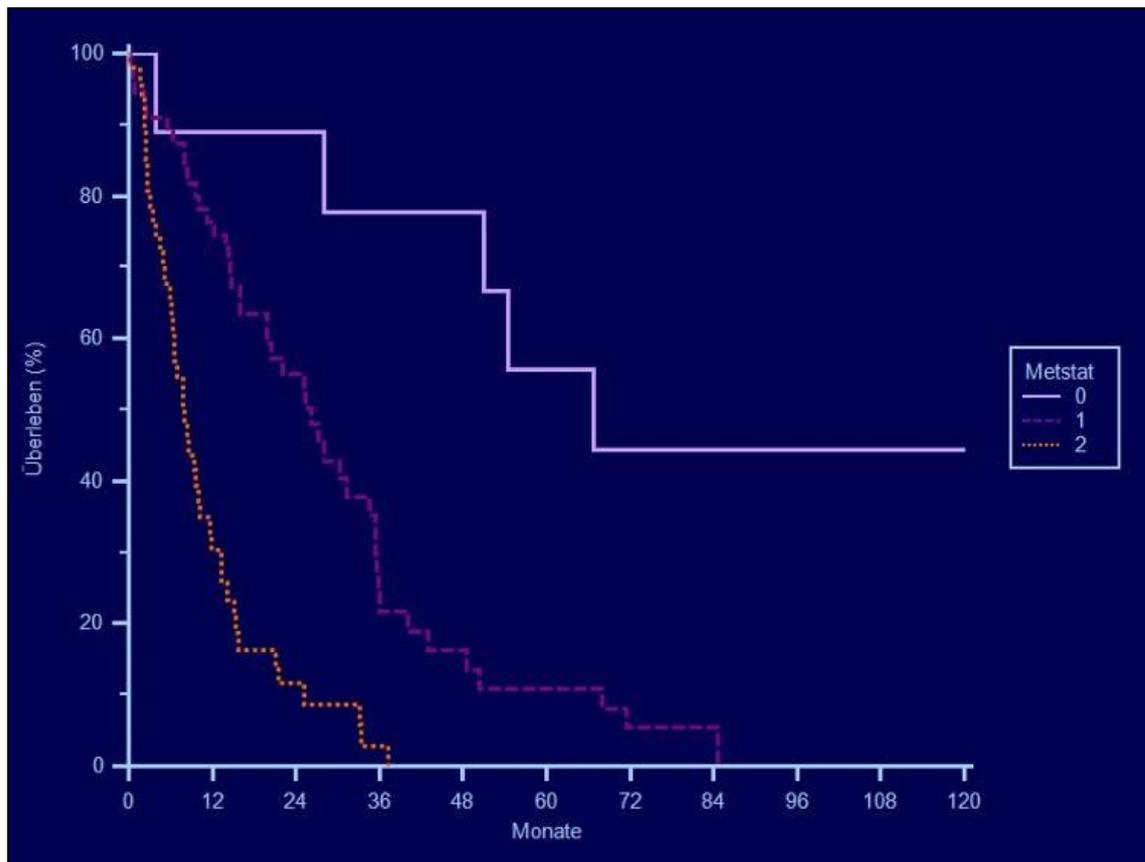


**Abbildung 12:** Gesamtüberlebenszeiten

Abbildung 12 zeigt die Gesamtüberlebenszeiten. Innerhalb der ersten 30 Tage nach dem operativen Eingriff verstarben sechs Patienten. Im Mittel betrug die Gesamtüberlebensrate in dieser Studie 17 Monate nach Diagnosestellung der Knochenmetastasen.

Abhängig war die Gesamtüberlebenszeit davon, wo und wie viele Metastasen auftraten.

### 4.7.2 Einfluss der Dissemination auf das Überleben

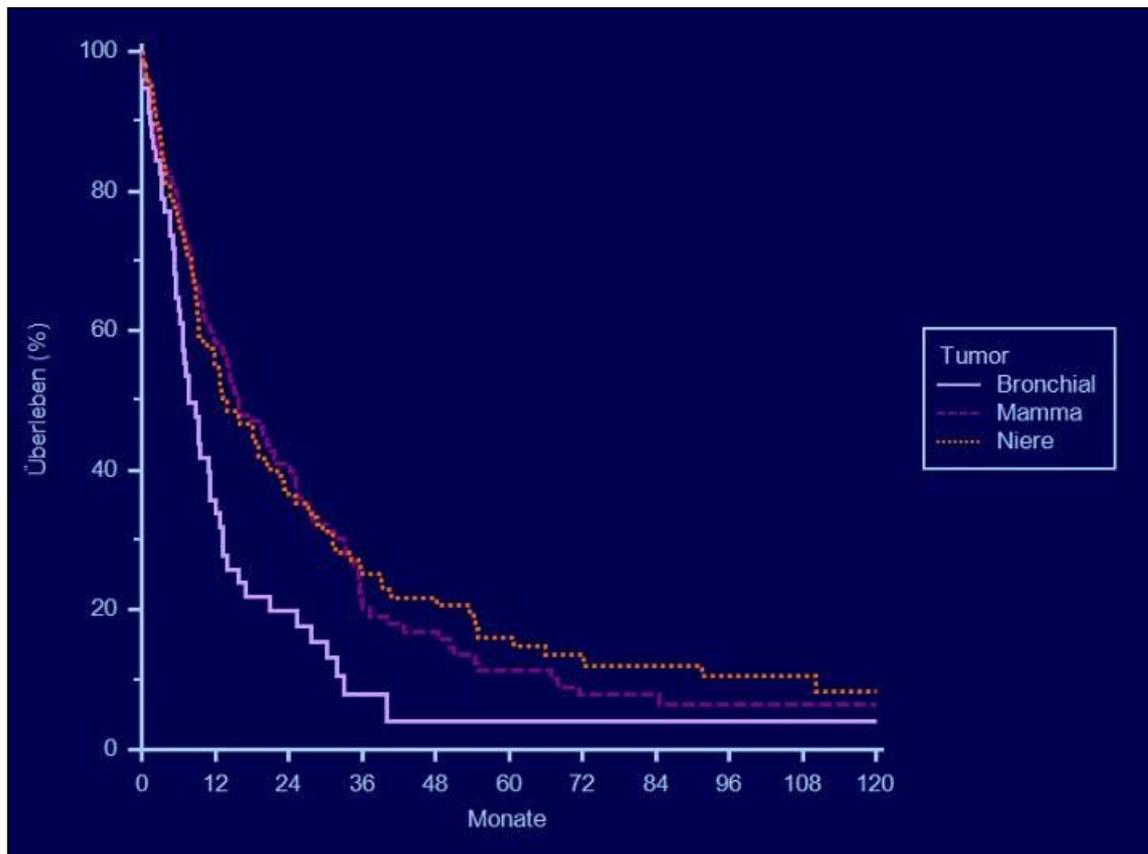


**Abbildung 13:** Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Disseminationsgrad (0 = solitäre Knochenmetastasierung, 1 = Multiple Knochenmetastasierung, 2 = zusätzlich viszerale Metastasen)  
 $P < 0,0001$

Der Prognosefaktor mit der höchsten Signifikanz für die Überlebenszeit war der Disseminationsgrad im Knochen und den viszerale Organen (siehe Abb. 13).

Patienten mit nur einer Knochenmetastase hatten die längste Überlebenszeit nach Diagnosestellung der Knochenmetastasen mit im Mittel 65 Monaten, wohingegen Patienten mit zusätzlich viszerale Metastasen eine mittlere Überlebenszeit von nur 13 Monaten hatten.

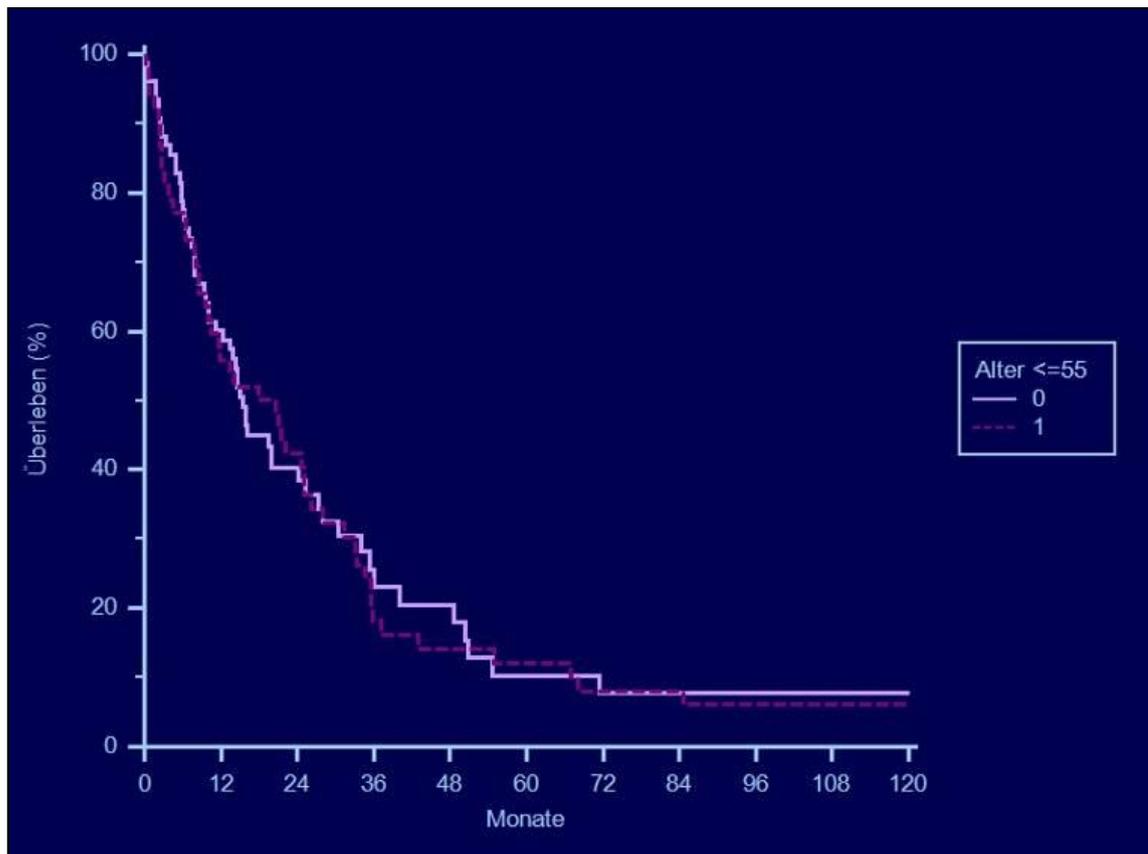
### 4.7.3 Gesamtüberleben im Vergleich zu Bronchial- und Nierenkarzinom



**Abbildung 14:** Gesamtüberleben im Vergleich zu Bronchial- und Nierenkarzinom bei ossären Metastasen nach operativer Intervention am Skelettsystem

Patienten mit Bronchialkarzinom und gleichzeitiger Knochenmetastasierung hatten eine schlechtere Prognose als solche mit Mamma- oder Nierenzellkarzinomen (Abb. 14).

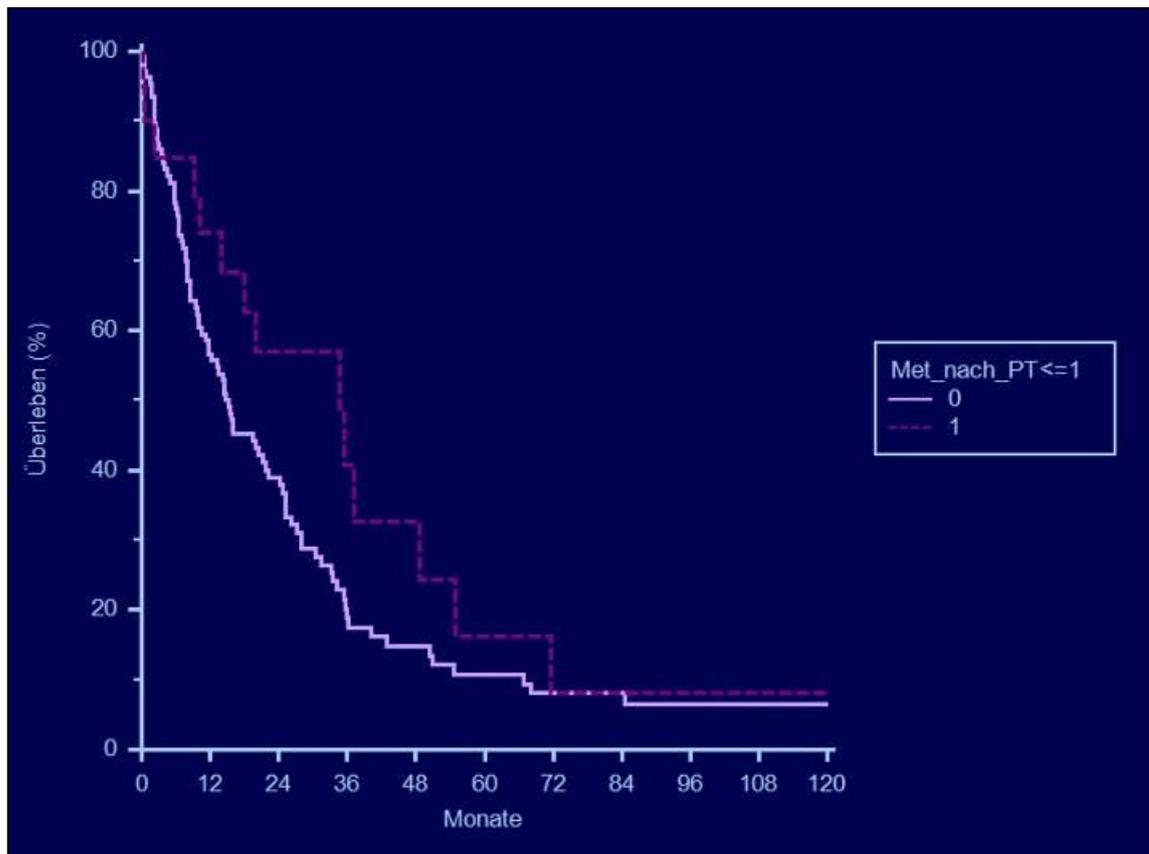
#### 4.7.4 Gesamtüberleben in Abhängigkeit zum Alter



**Abbildung 15:** Gesamtüberleben Alter (<=55, >55), 0 = <=55 Jahre, 1 = >55 Jahre

Dem Patientenalter kam keine signifikante Bedeutung zu.

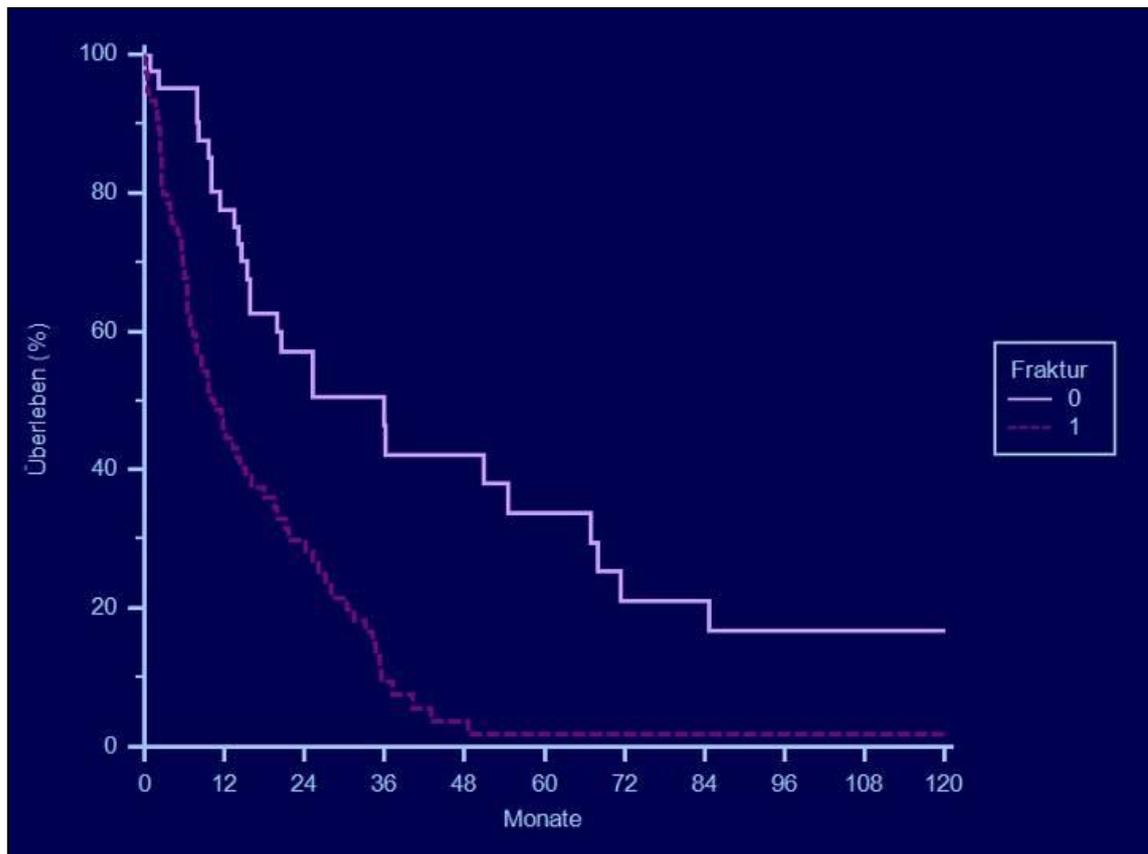
#### 4.7.5 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Zeit nach Primärtumor



**Abbildung 16:** Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Zeit nach Primärtumor (0 =  $\leq 12$  Monate, 1 =  $> 12$  Monate)  
P=0,1520

Die Zeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und der operativen Versorgung der Knochenmetastasen hat keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.

#### 4.7.6 Zusammenhang von Fraktur und Gesamtüberleben



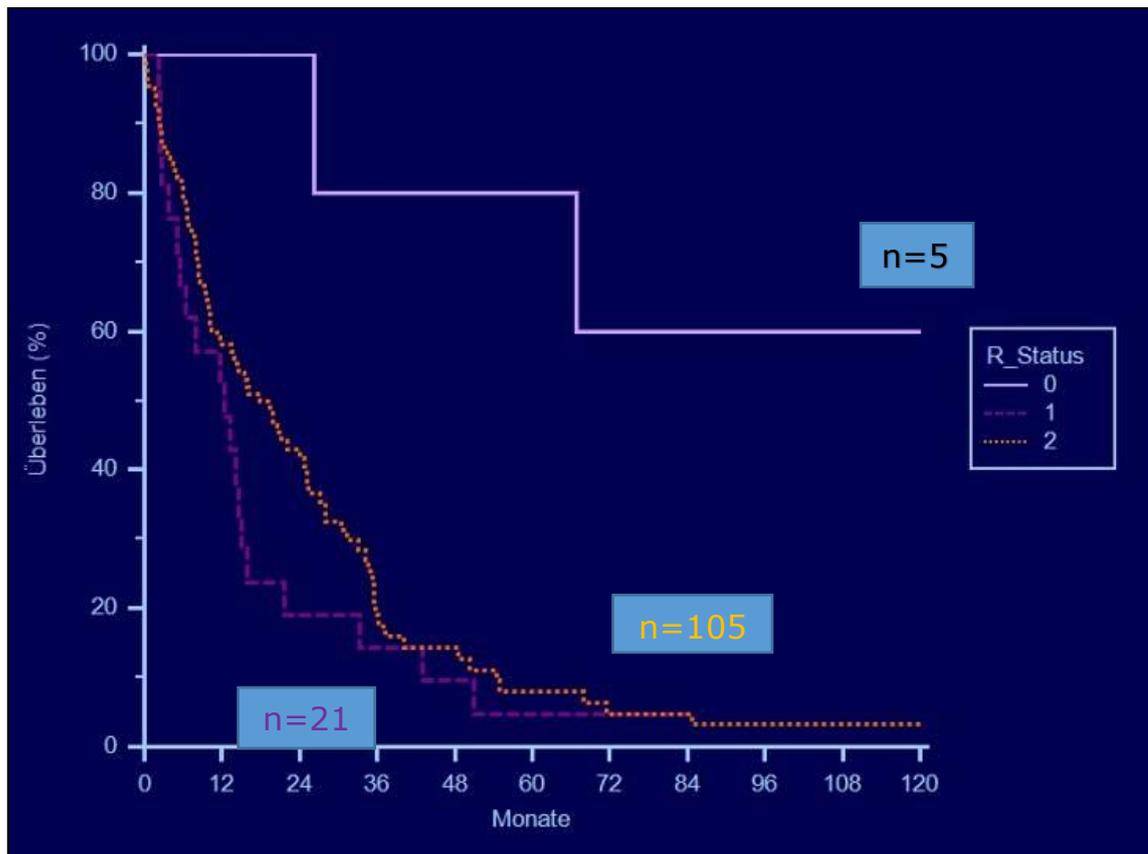
**Abbildung 17:** Zusammenhang von Fraktur und Gesamtüberleben (0 = keine Fraktur, 1 = mit Fraktur)  
P=0,0001

Eine Fraktur verschlechtert die Prognose signifikant.

Patienten mit Fraktur hatten im Mittel eine Überlebenszeit von zehn Monaten.

Im Vergleich dazu hatten Patienten ohne Fraktur eine Überlebenszeit von 25 Monaten.

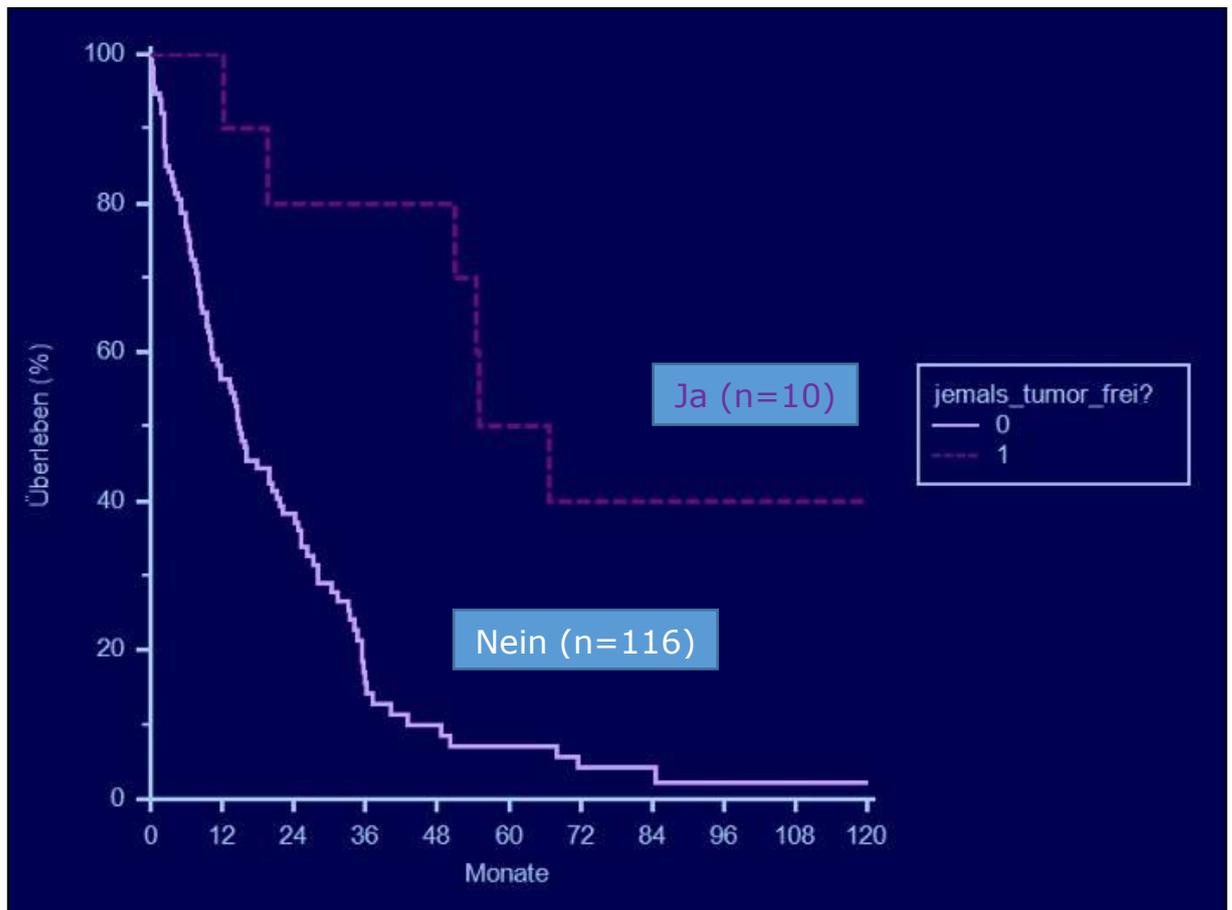
#### 4.7.7 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsrand



**Abbildung 18:** Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsrand  
P=0,0123

Für das Langzeitüberleben wirkte sich ein R0-Status positiv aus.

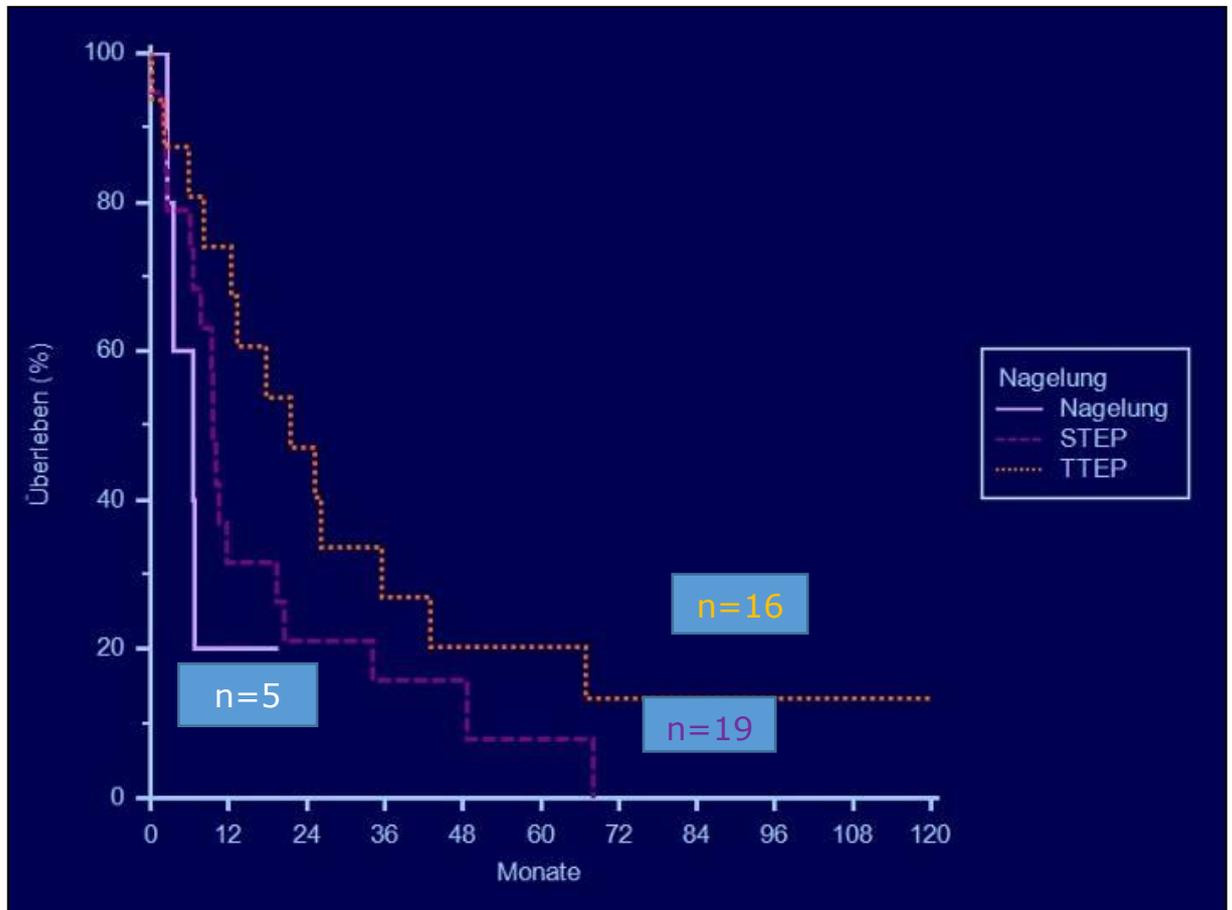
#### 4.7.8 Gesamtüberleben in Abhängigkeit „Tumorfrei“ vs. „nie tumorfrei“



**Abbildung 19:** Gesamtüberleben in Abhängigkeit „Tumorfrei“ vs. „nie tumorfrei“  
P=0,0002

Gelang es, den Tumor einmal vollständig zu entfernen, so wirkte sich dies ebenfalls positiv auf das Gesamtüberleben aus.

#### 4.7.9 Zusammenhang zwischen Tumor-TEP, Standart-TEP und Nagelung in Bezug auf das Gesamtüberleben



**Abbildung 20:** Gesamtüberleben Tumor-TEP vs Standart-TEP vs Nagelung  
P=0,1695

Die Art der operativen Versorgung spielte keine signifikante Rolle.

## 5 Diskussion

Knochenmetastasen sind die häufigsten malignen Knochentumoren überhaupt [56, 57].

Die operative Therapie von Knochenmetastasen ist daher die am häufigsten vorkommende onkologische Operation in der Chirurgie des Bewegungsapparates. Da die Überlebenszeiten dieser Patienten meist kurz sind, kann eine bessere Lebensqualität durch Operationen am Bewegungsapparat erzielt werden [51].

Die Gesamtüberlebensrate dieser Studie betrug im Mittel 17 Monate nach Diagnosestellung der Knochenmetastasen. Zwischen der Erstdiagnose des Mammakarzinoms und der Diagnose von Knochenmetastasen lagen im Mittel 4,3 Jahre, was sich mit Ergebnissen anderer Studien deckt [52]. Die Zeit zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und der operativen Therapie der Knochenmetastasen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.

Abhängig ist die Gesamtüberlebensrate von Mammakarziompatienten mit Metastasen davon, wo und wie viele Metastasen auftreten.

Diese Arbeit zeigt wenig überraschend, dass Mammakarzinompatienten mit Knochenmetastasen und zusätzlichen viszeralen Metastasen eine deutlich schlechtere Prognose haben, als solche, die nur Knochenmetastasen aufweisen. Andere Studien kamen zum gleichen Ergebnis [53, 54, 55].

Eine erheblich längere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten entsprechend Patienten mit solitärem Knochenbefall.

Bei einem Großteil der Patienten (69 %) liegen multiple Knochenmetastasen vor [47]. Die Metastasierung des Knochens nimmt mit dem Fortschreiten der Tumorerkrankung zu. Wir gehen davon aus, dass Patienten mit multiplen Herden sich entsprechend in einem späteren Stadium ihrer Erkrankung befinden. Bei 80 % der Patienten, die an einem Mammakarzinom verstorben sind, lässt sich ein Knochenbefall nachweisen [48].

Ähnlich zu der Studie von G.W. Dominiok aus dem Jahre 1982, der in 80 % seiner Fälle die Wirbelsäule als Lokalisation der Knochenmetastasen angab (siehe Tab. 6), kommt auch diese Dissertationsschrift zu einem vergleichbaren Ergebnis von 80 % Metastasen in der Wirbelsäule (siehe Abb. 7, Seite 22).

Hier liegt jedoch auch eine Selektion vor, da unsere Studie nur am Skelett operierte Patienten einschloss. Mittelbar also vor allem Läsionen der Wirbelsäule und der unteren Extremitäten.

Lokalisation	
Wirbelsäule	80 %
Femur	10 %
Rippen	10 %
Schädel	9 %
Becken	5 %
Humerus	2 %

**Tabelle 6:** Lokalisation Knochenmetastasen bei Mamma-CA nach G.W. Dominiok 1982

Vergleicht man Patienten mit Skelettmetastasen anderer Primärtumore, z. B. Nierenzellkarzinom oder Bronchialkarzinom, sind die Überlebenszeiten von Patienten mit Knochenmetastasen aufgrund des Mammakarzinoms länger [49, 50]. Prognostisch am ungünstigsten ist das Bronchialkarzinom (Abb. 14).

Dies hat neben biologischen Gründen sicher auch Gründe in den verfügbaren Behandlungsoptionen und ihrer Effektivität.

Pathologische Frakturen stellen zwingend eine Indikation für ein operatives Vorgehen dar. In der hier dargestellten Studie war der Prozentsatz von pathologischen Frakturen mit 49 % hoch, was für eine schlechte Prognose dieser Gruppe spricht. Zudem konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Frakturen der Extremitäten eine schlechtere Prognose haben als solche mit Wirbelsäulenfrakturen. Dies deckt sich mit der Studie von Bauer et al. [50]. Patienten ohne Fraktur hatten eine deutlich längere Überlebenszeit von 25 Monaten als Patienten mit pathologischer Fraktur (10 Monate), was zum Anlass genommen werden sollte, orthopädische Operationen frühzeitig vorzunehmen, um Frakturen zu vermeiden.

Aber auch hier spielt sicher der Bias eines späten Krankheitsstadiums bei Auftreten einer Fraktur eine wichtige Rolle.

Eine ausgedehnte Resektion (R0) wirkt sich auf den ersten Blick positiv auf das Langzeitüberleben der Patienten aus. Die 50%ige Überlebenswahrscheinlichkeit wurde aber von der R0-Gruppe nicht erreicht, im Gegensatz zu der R1-Gruppe mit 19 Monaten und der R2-Gruppe mit 12 Monaten. R0-resezierte Patienten befanden sich in einem besseren Zustand und ihr Krankheitsbild war überschaubarer, weshalb das therapeutische Vorgehen aggressiver war. Dies muss als Selektionsvorteil angesehen werden.

Da lokale Resektionen also nicht der Prognoseverbesserung dienen und beim Mammakarzinom außerdem andere Therapiemöglichkeiten wie Bestrahlung, Chemotherapie, Antikörpertherapie, Hormontherapie oder Bisphosphonate sehr effektiv sind, ist ein funktionserhaltenes Prozedere den ausgedehnten Resektionen vorzuziehen.

Diese Studie zeigte zwar einen Überlebensvorteil für Patienten, die durch Tumorresektionen tumorfrei wurden. Hier ist jedoch ein erheblicher Bias durch die Selektion von Patienten in frühen Krankheitsstadien anzunehmen.

Die Art der operativen Versorgung hatte keinen Einfluss auf die Überlebensdauer der Patienten.

Die Komplikationsrate der vorgenommenen Eingriffe lag mit 11 % unter der anderer Studien [58]. Thrombosen bzw. Embolien, Hämatome und Komplikationen mit dem Implantat traten am häufigsten auf, gefolgt von Wundheilungsstörungen. Neurologische Ausfälle und Pseudoarthrosen kamen dagegen selten vor (Tab. 5, Seite 27).

Neun Patienten mit solitären Knochenmetastasen überlebten länger als solche mit multiplen oder zusätzlich viszeralen Metastasen. Auch hier ist von einem Selektionsvorteil auszugehen, da diese Patienten aufgrund ihres besseren Allgemeinzustandes eine aggressivere Therapie erhielten.

Aufgrund des langen Nachbeobachtungszeitraumes dieser Studie ist eine Differenzierung adjuvanter Therapiemodalitäten nicht möglich, da sich diese über den genannten Zeitraum verändert haben.

## 6 Zusammenfassung

Es wurden 115 Patienten (132 Operationen) mit Knochenmetastasen nach Mammakarzinom ausgewertet, die im Zeitraum 1980 bis 2005 an der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München operativ versorgt wurden.

Patienten ohne pathologische Frakturen und ohne viszerale Metastasen sowie Patienten, bei denen ein R0-Status erreicht werden konnte, hatten eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit. Patienten mit nur einer solitären Knochenmetastase überlebten signifikant länger. Hatten die Patienten jemals eine tumorfreie Zeit, wirkte sich dies ebenfalls positiv auf das Gesamtüberleben aus.

Weder das Alter der Patienten in dieser untersuchten Gruppe noch die Zeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und der operativen Versorgung der Knochenmetastasen hatten einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeiten.

Diese Beobachtung deckt sich mit anderen Arbeiten aus der Literatur [62].

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland/ Robert- Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005–2006, Häufigkeit und Trends: Brustdrüse der Frau, 8. Auflage 2012; 64–67
2. [www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-des-mannes](http://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-des-mannes), 2009
3. **Coleman** RE, Rubens RD (1985), Bone metastases and breast cancer, *Cancer Treat Rev* 12: 251-270
4. Diel IJ, Seegenschmiedt H (2006), Kompendium internistische Onkologie: Therapie von Skelettmastasen, 994-1014
5. S3-Leitlinien Mammakarzinom der Frau, 5.4 Fernmetastasen
6. **Adler** CP, (1998), Knochenkrankheiten: Diagnostik makroskopischer, histologischer und radiologischer Strukturveränderungen des Skeletts, 207-421
7. **Albert** US et al. Patientenratgeber Brustkrebs II. Die fortgeschrittene Erkrankung, Rezidiv und Metastasierung. „Leitlinienprogramm Onkologie“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Deutschen Krebshilfe e. V. Berlin, 2011.
8. **Johnston** AD (1970) Pathology of metastatic tumors in bone. *Clin Orthop* 73: 8–32
9. **Spjut** HJ, Dorfman HD, Fechner RE und Ackerman LV (1971), Tumors of bones and cartilage, Washington Armed Forces Institute of Pathology 347–390
10. **Carter** RL (1985), Patterns and mechanisms of bone metastases. *Soc Med [Suppl 9]* 78:– 6
11. **Papac** RJ (1994) Bone marrow metastases. A review *Cancer* 74: 2403–2413
12. **Hanks** GW (1985), Drug treatments for relief of pain due to bone metastases *J R Soc Med* 78 Suppl 9: 26–30
13. Dt. Ges. f. Orthopädie und orthopäd. Chirurgie + BV d. Ärzte f. Orthopädie (Hrsg.) Leitlinien der Orthopädie, Dt. Ärzte-Verlag, 2. Auflage, Köln 2002
14. **Rybak** LD, Rosenthal DI (2001), Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases. *Q J Nucl Med*, 45(1): 53-64
15. **Hamaoka** T et al. (2004), Bone imaging in metastatic breast cancer. *J. Clin Oncol*, 22(14):2942-53
16. **Costelloe** CM et al. (2009), Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis. *Lancet Oncol*
17. **McLeod** RA et al. (1978), Computed tomography of the skeletal system.
18. **Layer** G, Skelettmastasen. In *Muskuloskelettales System 2*: Berlin, Heidelberg: Springer 2005
19. **Freyschmidt** J, Stäbler A (2005), *Handbuch diagnostische Radiologie: Muskuloskelettales System 2*, 126-127
20. **Piccardo** A et al. (2012), Detection of metastatic bone lesions in breast cancer patients

21. **Ohlmann-Knafo S**, Kirschbaum M et al. (2009), Diagnostischer Stellenwert der Ganzkörper-MRT und der Skelettszintigraphie in der ossären Metastasendetektion bei Mammakarzinompatienten
22. **Grankvist J**, Fisker R et al. (2012), MRI and PET/CT of patients with bone metastases from breast carcinoma
23. **Niikura N**, Costelloe CM et al. (2011), FDG-PET/CT compared with conventional imaging in the detection of distant metastases of primary breast cancer. *Oncologist* 2011
24. **Yang HL**, Liu T et al. (2011), Diagnosis of bone metastases : a meta-analysis comparing (1)(8)FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy
25. **Diehl IJ** et al., Knochenmetastasen. Pathophysiologie, Diagnostik und aktuelle Therapiekonzepte. *Best Practice Onkologie* 2010
26. **Bertermann O**, Senn HJ, Jung WF et al. (1983), Osteosynthese bei metastatischem Skelettbefall des Mammakarzinoms
27. **Mirels**, Hilton (1989), Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures
28. **Haase W**, Schuhmacher W, Rey G (1978), Therapie der Knochenmetastasen. *Radiologe* 18
29. Dt. Ges. für Orthopädie und orthopäd. Chirurgie + BV d. Ärzte für Orthopädie (Hrsg.) Leitlinien der Orthopädie, Dt. Ärzte-Verlag, 2. Auflage, Köln 2002
30. **Garmatis CJ**, Chu FCH (1978), The effectiveness of radiation therapy in the treatment of bone metastases from breast cancer
31. **Kuttig H** (1983), Die Strahlentherapie von Knochenmetastasen
32. **Wannenmacher M** (1982), Strahlentherapeutische Gesichtspunkte der Metastasentherapie. In: Wolter D (Hrsg.) Osteolysen – Patholog. Frakturen
33. **Schocker JD**, Brady LW (1982), Radiation therapy for bone metastasis. **Clin Orthop** 169
34. **Kimmig B**, Hermann HJ, Kober B (1983), Nuklearmedizinische Therapie von Knochenmetastasen
35. **Kaufmann M**, Jonat W, Maass H et al. (1995), Vorschläge zur Therapie von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. *Dt. Ärzteblatt* 1995; 92
36. **Van Scoy-Mosher** (1981), Hormonal therapy of metastatic bone disease.
37. **Fossati R**, Confalonieri C et al. (1998), Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer
38. **Diehl IJ**, Solomayer EF, Costa SD et al. (1998), Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med*
39. **Hortobagyi GN**, Theriault RL, Lipton A et al. (1998), Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J Clin Oncol* 16: 2038–2044
40. **Theriault RL**, Lipton Hortobagyi GN (1999), Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1999; 17

41. **Lipton A**, Theriault RL, Hortobayi GN, Simeone J et al. (2000), Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer J* 2000; 88
42. **Rosen LS**, Gordon D, Kaminski M (2001), Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7
43. **Berenson JR**, Rosen LS, Howell A (2001), Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer J* 2001; 91
44. **Bördeerlein Wahl I** (2015), Knochenmetastasen erfordern interdisziplinäre Therapie. *Mamazone Mag* Jun 2015
45. [www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal](http://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal), 2010
46. **Stopeck AT** et al. (2010), Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 28
47. **Clavel M** (1991), Management of breast cancer with bone metastases. *Bone* 12: 11-12
48. **Kamby C.**, Rasmussen B. B. und Kristensen B. (1991) Prognostic indicators of metastatic bone disease in human breast cancer *Cancer* 68: 2045–2050
49. **Dürr H. R.** und Refior H. J. (1998): Prognosis of skeletal metastases *Orthopade* 27: 294-300
50. **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
51. **Utzsneider S.**, Weber P., Fottner A., Wegener B., Jansson V., Dürr H. R. (2009): Prognosis-adapted surgical management of bone metastases *Orthopade*
52. **Wedin R.**, Bauer H. C., Rutqvist L. E. (2001): Surgical treatment for skeletal breast cancer metastases: a population-based study of 641 patients
53. **Coleman R. E.**, Rubens R. D. (1987): The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 55(1): 61-66
54. **Ulmar B.**, Richter M., Cakir B. et al. (2005): Surgical treatment and prognosis factors in spinal metastases of breast cancer. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 143: 186-194
55. **Yavas O.**, Hayran M., Ozisik Y. (2007): Factors affecting survival in breast cancer patients following bone metastasis. *Tumori* 93: 580-586
56. **Coleman R. E.** (2006): Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal breast morbidity. *Clin Cancer Res* 12: 624-629
57. **Dahlin C.**, Unni K. K. (1986): Bone tumours, 4 edn. Thomas, Springfield
58. **Shehadi J. A.**, Scclubba D. M., Suk I. et al.(2007): Surgical treatment strategies and outcome in patients with breast cancer metastatic to the spine: a review of 87 patients
59. **Wegener B.**, Schlemmer M., et al.(2012): Analysis of orthopedic surgery of bone metastases in breast cancer patients
60. International Union Against Cancer (UICC): TNM Supplement. A commentary on uniform use. 4th ed. Wittekind Ch, Compton CC, BrierleyJD, Sobin LH, eds. New York: Wiley; 2012.

- 
61. Dt. Ges. f. Orthopädie und orthopäd. Chirurgie + BV d. Ärzte f. Orthopädie (Hrsg.) Leitlinien der Orthopädie, Dt. Ärzte-Verlag, 2. Auflage, Köln 2002
  62. **Miller** et al., 1984

**Eidesstattliche Versicherung**

\_\_\_\_\_Obst, Christina\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

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

*Prognose und Ergebnisse der operativen Therapie von Patienten mit Knochenmetastasen eines Mammakarzinoms*

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

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

\_\_\_\_\_Celle, 31.10.2023\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_Christina Obst\_\_\_\_\_  
Unterschrift Doktorandin