

Aus dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Retrospektive Analyse zur multimodalen Therapie von Knochensarkomen an der
Charité

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Christiane Trojan

aus Berlin

Datum der Promotion:06.03.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Abstracts	5
1.1. Deutsch	5
1.2. Englisch	7
2. Einleitung.....	9
2.1. Knochentumore Allgemein.....	9
2.2. Osteosarkom	10
2.2.1. Epidemiologie und Ätiologie.....	10
2.2.2. Klinik, Lokalisation und Diagnosestellung	11
2.2.3. Therapie und Prognose	13
2.3. Ewingsarkom	13
2.3.1. Epidemiologie und Ätiologie.....	13
2.3.2. Klinik, Lokalisation und Diagnosestellung	13
2.3.3. Therapie und Prognose	15
2.4. Chondrosarkom.....	16
2.4.1. Epidemiologie und Ätiologie.....	16
2.4.2. Klinik, Lokalisation und Diagnosestellung	16
2.4.3. Therapie und Prognose	18
2.5. Sarkomchirurgie.....	18
2.6. Zielsetzung der Arbeit.....	19
3. Methoden und Materialien.....	21
3.1. Studiendesign.....	21
3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
3.2. Datenerhebung	21
3.3. Statistische Auswertung.....	27
4. Ergebnisse.....	28
4.1. Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs.....	28
4.2. Osteosarkome	31
4.2.1 Deskriptive Statistik.....	31
4.2.2. Gesamt – und Rezidivfreies Überleben	41

4.2.3. Gruppenvergleiche.....	48
4.2.3.1. Axialskelett vs. Extremität	48
4.2.3.1. Kinder und Jugendliche vs. Erwachsene	50
4.3. Ewingsarkome	51
4.3.1 Deskriptive Statistik.....	51
4.3.2. Gesamt – und Rezidivfreies Überleben	61
4.3.3. Gruppenvergleiche.....	72
4.3.3.1. Axialskelett vs. Extremität	72
4.3.3.1. Kinder und Jugendliche vs. Erwachsene	74
4.4. Chondrosarkome.....	75
4.4.1 Deskriptive Statistik.....	75
4.4.2. Gesamt – und Rezidivfreies Überleben	85
4.4.3. Gruppenvergleiche.....	94
4.4.3.1. Axialskelett vs. Extremität	94
4.5 Vergleich der Studienpopulation der drei Entitäten	95
5. Diskussion.....	99
5.1. Vergleich mit anderen Studien.....	99
5.1.1 Osteosarkome.....	99
5.1.2 Ewingsarkome	104
5.1.3 Chondrosarkome	109
5.1.4 Postoperative Komplikationen und Prothesenassoziierte Komplikationen..	113
5.3. Limitation der Arbeit	113
5.4. Zusammenfassung und Ausblick	114
Literaturverzeichnis	115
Eidesstattliche Erklärung	124
Lebenslauf	125
Danksagung	127

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	–	American Joint Commission on Cancer
AML	–	Akute myeloische Leukämie
ASA	–	American Society of Anesthesiologists
BMI	–	Body Mass Index
CT	–	Computertomographie
CTx	–	Chemotherapie
EK	–	Erythrozytenkonzentrat
FFP	–	Fresh Frozen Plasma
ICD	–	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
JÜR	–	Jahresüberlebensrate
LDH	–	Laktatdehydrogenase
MRT	–	Magnetresonanztomographie
OS	–	Overall Survival
RTx	–	Radiotherapie
UICC	–	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	–	World Health Organisation

1. Abstracts

1.1. Deutsch

Einleitung: Knochentumore gehören zu den seltenen Tumorerkrankungen, deren Versorgung stetig verbessert werden muss. Ziel dieser Studie war es, Patienten, die an einem Osteo -, Ewing - oder Chondrosarkom erkrankt waren, bezüglich therapierelevanter Daten zu betrachten und hinsichtlich ihres Langzeitüberlebens zu untersuchen.

Methoden: Es erfolgte eine retrospektive Datenerhebung aller Patienten, die zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2013 an einem Osteo -, Ewing - oder Chondrosarkom erkrankt waren und deren operative Therapie an der Charité erfolgte. Faktoren, die mit dem tumorfreien und dem Gesamtüberleben assoziiert waren, wurden untersucht. Zudem erfolgten entitätenspezifische Analysen zu Unterschieden bezüglich des Alters (Jugendliche und Kinder vs. Erwachsene) und der Lokalisation (Extremität vs. Axialskelett).

Ergebnisse: 130 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, davon hatten 55 Patienten ein Osteosarkom, 44 Patienten ein Chondrosarkom und 31 Patienten ein Ewingsarkom.

Mit dem tumorfreien Überleben unter den Osteosarkompatienten war der Resektionsstatus assoziiert ($p = 0.004$), das Gesamtüberleben hingegen mit dem Alter und dem Auftreten eines Rezidivs. In der multivariaten Analyse blieb nur die Assoziation mit einem Rezidiv bestehen ($p = 0.019$). Patienten die über 18 Jahre alt waren, erkrankten häufiger an einem Osteosarkom des Axialskeletts (0 % vs. 27 %, $p = 0.021$) und verstarben häufiger (0 % vs. 33 %, $p = 0.020$).

Bei Patienten mit einem Ewingsarkom erwies sich ein gutes pathologisches Ansprechen in der multivariaten Analyse assoziiert sowohl mit dem tumorfreien Überleben ($p = 0.027$) als auch mit dem Gesamtüberleben ($p = 0.032$). Der Raucherstatus zeigte sich in der univariaten Analyse zum tumorfreien und zum Gesamtüberleben als signifikanter Faktor. Zusätzlich war das radiologische Ansprechen signifikant assoziiert mit dem tumorfreien Überleben. Patienten mit einer präoperativen lokalen Radiotherapie hatten ebenfalls ein besseres rezidivfreies Überleben. Die Durchführung plastischer Rekonstruktionen und die intraoperative Gabe von gefrorenem Frischplasma führten zu einem schlechteren Gesamtüberleben.

Bei Chondrosarkompatienten war das Grading in der multivariaten Analyse mit dem tumorfreien ($p = 0.002$) und dem Gesamtüberleben assoziiert ($p < 0.001$). In der univariaten Analyse hatten Patienten mit einer neoadjuvanten Therapie ein schlechteres tumorfreies Überleben. Positive Resektionsgrenzen, die Gabe von gefrorenem Frischplasma und poststationäre Komplikationen führten zu einem schlechteren Gesamtüberleben in der univariaten Analyse, die Durchführung einer adjuvanten Therapie war auch in der multivariaten Analyse ($p = 0.022$) mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert.

Schlussfolgerung: Unsere Studie deckt sich weitgehend mit den Ergebnissen anderer internationaler Studien. Zudem konnten neue Faktoren aufgezeigt werden, die mit dem Überleben bei Patienten mit Knochentumoren assoziiert sind.

1.2. Englisch

Introduction: Primary malignant bone tumors are rare tumors whose treatment needs to be constantly improved. The aim of this study was to examine patients suffering from osteo -, Ewing's - or chondrosarcoma and to investigate their long - term survival.

Methods: In this retrospective study we included all patients who suffered from osteo -, Ewing's - or chondrosarcoma between 01.01.2006 and 31.12.2013 and whose operative therapy was performed at the Charité. Factors associated with tumor - free and overall survivals were investigated. In addition, a patient - specific analysis was made about differences in age (adolescents and children vs. adults) and localization (extremity vs. axial skeleton).

Results: 130 patients were included in the study, of which 55 patients had an osteosarcoma, 44 patients had a chondrosarcoma, and 31 patients suffered from an Ewing's sarcoma.

Among patients with osteosarcoma, tumor - free survival was associated with resection status ($p = 0.004$), whereas overall survival was associated with the age and the tumor relapse. In the multivariate analysis only tumor relapse could be confirmed ($p = 0.019$).

Patients older than 18 years were more likely to develop an osteosarcoma of the axial skeleton (0 % vs. 27 %, $p = 0.021$) and died more frequently (0 % vs. 33 %, $p = 0.020$).

In patients with Ewing's sarcoma, a good histological response was associated with both tumor - free survival ($p = 0.027$) and overall survival ($p = 0.032$) in multivariate analysis. Smoker status was a significant factor in univariate analysis of tumor - free and overall survival. In addition, radiological response to neoadjuvant therapy was significantly associated with tumor - free survival. Patients with preoperative local radiotherapy had a better relapse - free survival. Performing plastic reconstructions and intraoperative administration of frozen plasma resulted in poorer overall survival.

In patients with chondrosarcoma, grading was associated with tumor - free ($p = 0.002$) and overall survival ($p < 0.001$) in multivariate analysis. In univariate analysis, patients with neoadjuvant therapy had worse tumor - free survival. Positive surgical margins, administration of frozen plasma, and postoperative complications resulted in poorer overall survival in univariate analysis, and adjuvant therapy was also associated with worse overall survival in multivariate analysis ($p = 0.022$).

Conclusion: Our study is broadly consistent with the results of other international studies.

In addition, new factors were identified that are associated with survival in patients with primary malignant bone tumors.

2. Einleitung

2.1. Knochentumore Allgemein

Als Knochentumore werden sowohl benigne als auch maligne Neubildungen der Knochenmatrix bezeichnet. Davon abzugrenzen sind tumorähnliche Läsionen, welche radiologische Zeichen eines malignen Prozesses aufweisen, sich allerdings sowohl histologisch als auch von ihrem biologischen Verhalten von einer neoplastischen Transformation unterscheiden.^{1,2} Aufgrund der hohen Vielfalt erfolgte eine WHO - Klassifikation der Knochentumore und der „Tumor - like - Lesions“ anhand ihres Ursprungsgewebes.³ Die folgende Tabelle hilft, sich einen Überblick über die Komplexität von Knochentumoren zu verschaffen.

Ursprung	Benigne	Maligne	Tumorähnlich
Osteogen	Osteom Osteoidosteom Osteoblastom	Osteosarkom	
Chondrogen	Enchondrom Osteochondrom Chondroblastom Chondromyxoid- fibrom	Chondrosarkom	
Fibrös	Benignes fibröses Histozytom Desmoplas- tisches Fibrom	Malignes fibröses Histozytom	Knochenfibrom Nicht - ossifizierendes Knochenfibrom Fibröse Dysplasie
Endothel	Hämangiom Lymphangiom	Hämangioendotheliom Hämangioendothel- sarkom Hämangioperzytom	Aneurysmale Knochenzyste Knochenzyste
Knochenmark		Ewing Sarkom Plasmozytom Non-Hodgkin-Lymphom	Eosinophiles Granulom

			Langerhans-Zell-Histiozytose
Chorda		Chordom	
Unbekannt	Adamantinom	Riesenzelltumor (Osteoklastom)	Solitäre Knochenzyste Epidermoidzyste Intraossäres Ganglion

Tabelle 1. Benigne und maligne Knochentumore sowie Tumorähnliche Läsionen³

Primäre Knochensarkome sind seltene Knochentumore. Laut aktuellen Berichten des Zentrums für Krebsregisterdaten liegt der Anteil von Knochentumoren an allen Tumorerkrankungen bei Erwachsenen unter 1 %, bei Kindern beträgt der Anteil etwa 4 %.^{4, 5} Bei Erwachsenen tritt das Osteosarkom mit einem Anteil von 40 % am häufigsten auf, gefolgt von dem Chondrosarkom mit 20 %. Das Ewingsarkom wird mit einer Prävalenz von 8 % angegeben.⁶ Bei Kindern ist das Osteosarkom mit einer Prävalenz von 44 % ebenfalls der häufigste primäre Knochentumor, gefolgt vom Ewing - Sarkom mit 16 % und vom Chondrosarkom mit 15 %.⁷

2.2. Osteosarkom

2.2.1. Epidemiologie und Ätiologie

Wie bereits erwähnt, handelt es sich beim Osteosarkom um den häufigsten primär malignen Knochentumor, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen. Die Inzidenz in Deutschland wird mit 2 - 3 Neuerkrankungen/1.000.000 Einwohner/Jahr angegeben.⁸ Am häufigsten tritt das Osteosarkom bei Kinder und Jugendlichen zwischen dem 1. und 2. Lebensjahrzehnt auf; ein zweiter Häufigkeitsgipfel wird zwischen dem 50. Und 60. Lebensjahr beschrieben.^{2, 6, 8-10} Während die Ursache des primären Osteosarkom unbekannt bleibt, konnten für das sekundäre Osteosarkom unter anderem folgende Risikofaktoren identifiziert werden: Osteodystrophia deformans (auch: Morbus Paget), vorausgegangene Strahlentherapie, Chemotherapie mit Alkylanzien oder Stammzelltransplantation in der Anamnese sowie verschiedene genetische Syndrome wie das Li - Fraumeni - Syndrom, das Werner - Syndrom, das

Rothmund - Thomson - Syndrom, das Bloom - Syndrom und das hereditäre Retinoblastom.^{10, 11}

2.2.2. Klinik, Lokalisation und Diagnosestellung

Die klinischen Symptome bei Patienten mit Osteosarkomen sind relativ unspezifisch und führen daher oft zu einer verzögerten Diagnosestellung. Die häufigsten Symptome sind Schmerzen im Bereich des tumorbefallenden Areals sowie eine Schwellung. Häufig findet sich ein geringgradiges Trauma mit zeitlichem Zusammenhang.^{1, 2, 12, 13} Eine pathologische Fraktur konnte in 7 - 13 % der Fälle nachgewiesen werden.¹³⁻¹⁵

Osteosarkome manifestieren sich oftmals in den Metaphysen der langen Röhrenknochen. Am häufigsten betroffen ist das distale Femur, gefolgt von der proximalen Tibia. Daher ist auch das Kniegelenk mit über 50 % das am häufigsten befallende Gelenk bei Osteosarkompatienten. An dritter Stelle der häufigsten Lokalisation ist der proximale Humerus. Das Axialskelett ist in weniger als 10 % der Fälle betroffen.^{6, 16, 17}

Initial wird bei den Patienten mit Verdacht auf Osteosarkom eine konventionelle Röntgenaufnahme des betroffenen Gelenks gemacht; gefolgt von einer MRT - Untersuchung. Radiologisch kennzeichnet sich das Osteosarkom durch eine Destruktion des Knochengewebes, eine Weichteilschwellung sowie das häufig beschriebene „Codman - Dreieck“, eine Periostreaktion, die zur Anhebung des Periosts führt. Zudem können so genannte Spiculae beobachtet werden; Knochenneubildungen, die vom Periost in die Peripherie ziehen.^{1, 2, 8, 10}

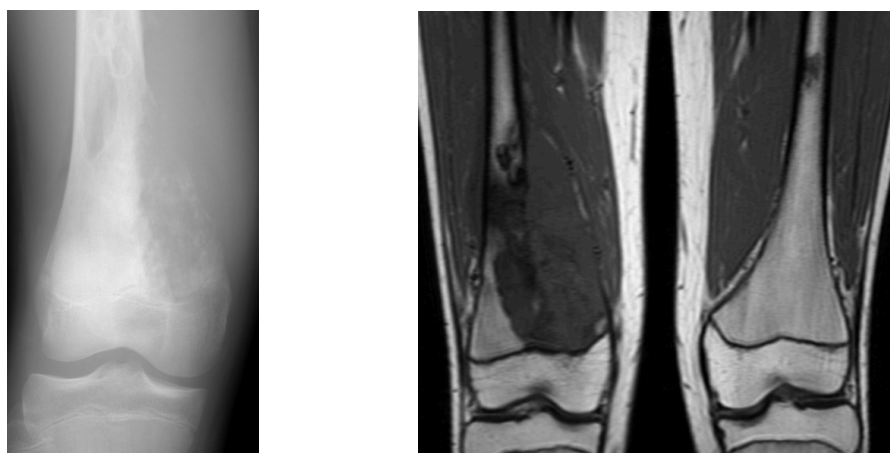


Abbildung 1 und Abbildung 2. 15jähriger Patient mit Osteosarkom. Im konventionellen Röntgenbild ausgeprägte osteolytische Destruktion des Femurs mit begleitender Periostreaktion. Im daraufhin durchgeführten MRT zeigt sich ein infiltratives Wachstum in die benachbarte Muskulatur.

Zur Komplementierung des Stagings erfolgt zudem eine Szintigraphie zur Detektierung von weiteren ossären Läsionen sowie eine CT - Untersuchung des Thorax zur Frage nach pulmonaler Metastasierung. Alternativ kann zur Szintigraphie für die Beurteilung der knöchernen Metastasierung ein PET - CT durchgeführt werden.⁸ Studien berichten, dass 11 - 22 % der Patienten zum Erstdiagnosezeitpunkt bereits Metastasen haben.^{15, 17-20} Sobald das Staging abgeschlossen ist, erfolgt die Biopsie und die histologische Beurteilung des Tumors.⁸

Histopathologisch erfolgt zum einen das Grading.⁶ Hier wird der Tumor nach seiner Morphologie beurteilt; insbesondere Zellzahl, zytologische Atypie und mitotische Aktivität spielen zur Beurteilung des Malignitätsgrads eine wichtige Rolle. Basierend darauf erfolgt eine Einstufung von G1 - Tumore mit dem höchsten Differenzierungsgrad, bis G4 - dedifferenzierte bzw. anaplastische Tumore.²¹ G1 und G2 Tumore werden dabei als niedrigmaligne Tumore bezeichnet, G3 und G4 Tumore entsprechen hochmalignen Tumoren.⁸

Aufgrund der ausgeprägten histopathologischen Heterotypie der Osteosarkome erfolgt eine weitere Unterteilung nach der WHO - Klassifikation von Schajowicz^{6, 22}:

- Zentrales (medulläres) Osteosarkom
 - Konventionelles (Klassisches) Osteosarkom
 - Teleangiekatisches Osteosarkom
 - Intraossäres gut differenziertes Osteosarkom
 - Rundzell- Osteosarkom
- Oberflächiges (peripheres) Osteosarkom
 - Parosteales (juxtakortikales) Osteosarkom
 - Periosteales Osteosarkom
 - High-grade Oberflächen- Osteosarkom
- Kraniofasziales Osteosarkom
- Extraskelletales Osteosarkom
- Intrakortikales Osteosarkom
- Sekundäres Osteosarkom

Sobald das Staging abgeschlossen ist, erfolgt eine Stadieneinteilung nach UICC/AJCC.⁶

2.2.3. Therapie und Prognose

Die Therapie von Osteosarkompatienten erfolgt interdisziplinär und multimodal an spezialisierten Zentren in eingeschlossenen Studien.⁸ Präoperativ erfolgt eine systemische Chemotherapie. Aktuelle Chemotherapieprotokolle sind EURAMOS - 1 und EURO - B.O.S.S., in denen die Patienten aufgrund von Alter, Lokalisation des Tumors etc. eingeordnet werden. Einige Subklassifikationen der Osteosarkome benötigen eine individuelle Therapie.⁶ Zur Kontrolle der lokalen Tumorsituation ist eine vollständige Resektion des Tumors in jedem Fall anzustreben.⁸ Postoperativ erfolgt die Fortführung der Chemotherapie. Aufgrund der geringen Strahlensensibilität von Osteosarkomen ist die Bestrahlung kein integraler Bestandteil der Therapie.^{6, 8} Liegen pulmonale Metastasen vor, ist eine vollständige Resektion dieser anzustreben.^{2, 23-26}

Die 5 - Jahresüberlebensrate beträgt je nach Studie zwischen 65 - 74 %; liegen Metastasen zum Erstzeitpunkt vor, verringert sich das 5 - Jahresüberleben auf 32 - 36 %.^{17, 27, 28} Immer wieder Erwähnung findet die Tatsache, dass sich seit der Einführung des multimodalen Therapiekonzepts um 1950 das Langzeitüberleben von vorher 10 % zwar erheblich gesteigert hat, seitdem allerdings stagniert.^{1, 29}

2.3. Ewingsarkom

2.3.1. Epidemiologie und Ätiologie

Beim Ewing-Sarkom handelt es sich um den am zweithäufigsten auftretenden Knochentumor bei Kindern und Jugendlichen.³⁰ Die Inzidenz ist deutlich abhängig vom Alter. Während bei Erwachsenen die Rate der Neuerkrankungen mit 0,6 auf 1.000.000 angegeben wird,⁶ beträgt die Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2,4 bis 3 Neuerkrankungen auf 1.000.000 Einwohner pro Jahr.³⁰ Wie auch bei dem Osteosarkom liegt der Erkrankungsgipfel zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr.^{7, 30, 31}

2.3.2. Klinik, Lokalisation und Diagnosestellung

Wie auch beim Osteosarkom sind die klinischen Symptome eher unspezifisch, wodurch es ebenfalls zu einer verzögerten Diagnosestellung kommen kann.³¹ Laut einer Studie sind die häufigsten Symptome, mit denen sich die Patienten bei einem Arzt vorstellen, lokaler Schmerz sowie teilweise Schwellung. Zudem konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass etwa ein Drittel der Patienten über episodenhaft auftretendes Fieber

klagen. Pathologische Frakturen treten bei etwa 2 - 15 % der Patienten auf.^{12, 32} Am häufigsten tritt das Ewingsarkom an den langen Röhrenknochen auf; dabei insbesondere an Femur, Tibia und Humerus, sowie am Becken; hier im Speziellen am Os ileum.^{7, 33} Eine Weichteillokalisation betrifft 11 - 25 % der Patienten.^{27, 30, 31, 34} Zur Initialdiagnostik erfolgt eine Röntgenuntersuchung des betroffenen Gelenks. Dabei zeigen sich konventionell - radiologisch ähnliche Befunde wie beim Osteosarkom, d.h. osteolytische Veränderungen sowie reaktive Periostveränderungen. Zur genauen Beurteilung, insbesondere der begleitenden Weichteilreaktion, ist eine MRT - Untersuchung des Gelenkes zu empfehlen.³¹



Abbildung 3 und Abbildung 4. Patient der Studienpopulation, der vorstellig wurde mit einer überwärmten Schwellung des Oberschenkels. Im Röntgenbild zeigt sich bereits ein veränderter Femurknochen mit V.a. Weichteilinfiltation. Im MRT wird das Ausmaß der Weichteilläsion deutlich.

Sobald der Verdacht auf einen malignen Knochentumor besteht, erfolgt eine Biopsie. Dieses Material wird sowohl histologisch, als auch immunhistochemisch und molekularpathologisch untersucht. Dabei gilt es, die charakteristischen genetischen Translokationen nachzuweisen: Die mit 85 - 95 % häufigste Translokation $t(11;22)(q24;q12)$ erfolgt von Chromosom 11 auf Chromosom 22 wodurch ein Fusionsprotein namens EWS/FLI1 entsteht. Seltene Translokationen sind $t(7;22)(p22;q12)$ sowie $t(21;22)(q22;q12)$. Histopathologisch gehören Ewingsarkome zu den hochmalignen Tumoren.^{30, 31}

Hat sich der Verdacht bestätigt, erfolgt das weitere Staging. Dazu gehören eine konventionelle radiologische Untersuchung sowie eine Computertomographie vom Thorax, eine Skelettszintigraphie, eine Knochenmarkspunktion und ggf. eine Sonographie des Abdomens bzw. eine CT - Untersuchung. Weitere Untersuchungen erfolgten symptomadapiert.^{6, 30, 31} Studien gehen von einer Rate an Fernmetastasierung bei Erstdiagnose von 18 – 53 % aus.^{18, 27, 34-37}

Laut den Vorgaben der aktuellen Studie EWING 2008 werden die Patienten zusätzlich anhand individueller Faktoren in drei Risikogruppen eingeteilt. Diese Gruppierung hat Einfluss auf das jeweilige Therapieschema.³⁰

Risikogruppe	Kriterien	5 - JÜR (%)
Standard	Lokalisierter Tumor und Initiales Tumolvolumen ≤ 200ml und Gutes histologisches Ansprechen auf neoadjuvante Chemo	70 - 75
Hoch	Lokalisierter Tumor und Initiales Tumolvolumen > 200ml oder Schlechtes histologisches Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie oder Lungenmetastasen als einzige(r) Lokalisation der Metastasierung	ca. 50
Sehr Hoch	Alle anderen	ca. 20 - 40

Tabelle 2. Risikogruppen der Patienten mit Ewingsarkomen laut EWING 2008³⁰

2.3.3. Therapie und Prognose

Die multimodale Therapie der Patienten mit Ewingsarkom erfolgt in sich darauf spezialisierten Zentren und im Rahmen von Studien. In Europa werden Ewingsarkome nach dem aktuellen Studienprotokoll EWING 2008 behandelt. Danach erhalten zunächst alle Patienten eine neoadjuvante Induktionschemotherapie. Darauf folgt die Behandlung des Tumors, zumeist durch eine operative Therapie, alternativ zusätzlich mit lokaler Bestrahlung. Das postoperative Verfahren richtet sich nach der jeweiligen Risikogruppe. Danach wird je nach individuellen Faktoren entschieden, welche Chemotherapie erfolgt und ob ggf. eine autologe Stammzelltransplantation mit Hochdosischemotherapie

notwendig ist.³⁰ Liegen pulmonale Metastasen vor, ist eine vollständige Resektion dieser anzustreben.^{23, 38} Aufgrund der Strahlensensibilität des Ewingsarkoms profitieren Patienten mit Lungenmetastasen ebenfalls von einer Ganzlungenbestrahlung.^{39, 40} Auch die prophylaktische Lungenbestrahlung wird diskutiert.⁴¹

Patienten ohne Metastasen zur Erstdiagnose haben eine aktuelle 5 - Jahresüberlebensrate von 68 - 85 %; liegen bereits Metastasen vor verringert sich die 5 - JÜR auf 27 - 42 %.^{37, 42-44} Rezidive treten in 35 - 39 % der Fälle auf.^{36, 42, 44} Sobald es zu einem Rezidiv kommt, verschlechtert sich die Überlebensrate deutlich.⁴⁵

2.4. Chondrosarkom

2.4.1. Epidemiologie und Ätiologie

Beim Chondrosarkom handelt es sich um den zweithäufigsten Knochentumor bei Erwachsenen mit einem Erkrankungsalter zwischen dem 5. und 7. Lebensjahrzehnt.^{1, 6.} Kinder sind selten betroffen.^{18, 46, 47}

Wie auch beim Osteosarkom kann das Chondrosarkom je nach seiner Entstehungsart in primäre und sekundäre Chondrosarkome unterschieden werden.⁶ Während bei dem primären Chondrosarkom keine Ursache gefunden werden kann, konnten für sekundäre Chondrosarkome folgende prädisponierende Faktoren ausfindig gemacht werden: Enchondrome (solitär und multipel auftretend; auch als Morbus Ollier bezeichnet), Osteochondrome (solitär und multipel auftretend; auch bekannt unter multiple hereditäre Exostosen), das Maffucci - Syndrom, Morbus Paget sowie eine vorausgegangener Strahlentherapie.⁴⁸⁻⁵²

2.4.2. Klinik, Lokalisation und Diagnosestellung

Aufgrund des meist langsamen Wachstums der Chondrosarkome bleiben diese oftmals lange Zeit inapparent.¹ Sofern es zu Symptomen kommt, berichten Patienten wie auch bei den anderen Knochentumoren über Schmerzen und lokale Schwellung.⁵³ Die am häufigsten betroffenen Lokalisationen sind das Becken, das proximale Femur, der proximale Humerus sowie der Schultergürtel und die Rippen.^{1, 6} Die lokale Ausbreitungsdiagnostik inklusive der Suche nach Fernmetastasen erfolgt analog zum Osteosarkom.⁶ Im Konventionell - radiologischen Bild können zu den allgemeinem Zeichen eines bösen Knochentumors (Codman Dreieck, Spiculae, Periostreaktion)

zusätzlich s.g. Kalkspritzer gefunden werden; ein typisches Zeichen des Chondrosarkoms.¹

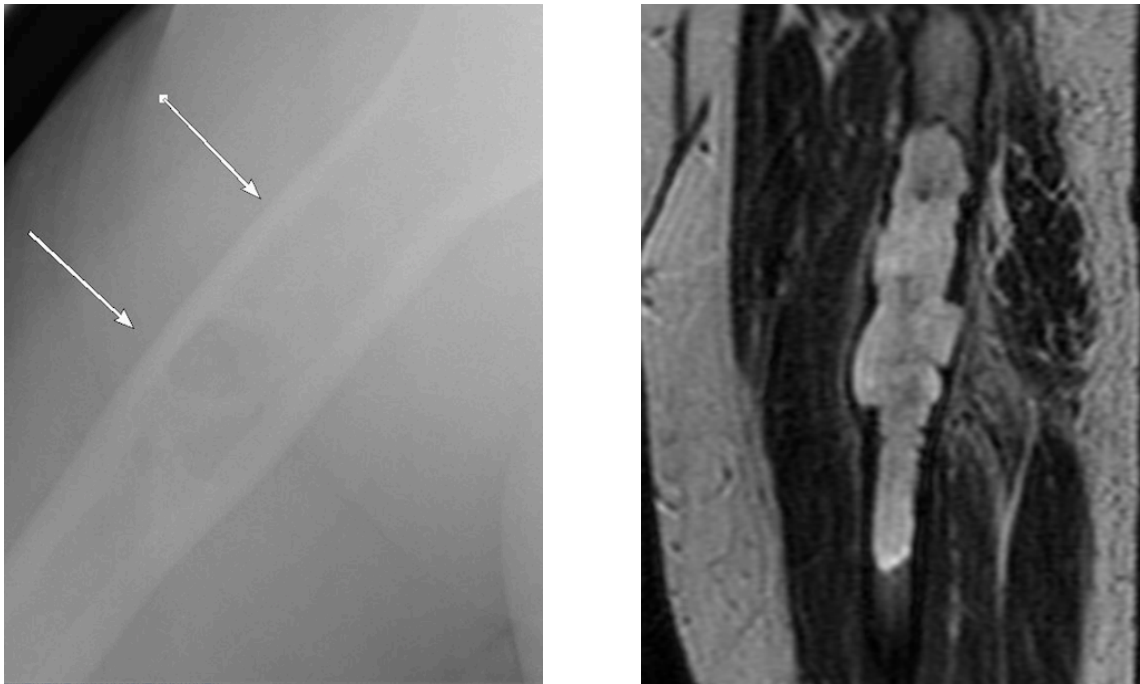


Abbildung 5 und Abbildung 6. Patient der Studienpopulation mit einem Chondrosarkombefall des Femurs. Sichtbar sind die ausgedehnte osteolytische Läsion sowie die deutliche Veränderung des Periosts (Pfeil).

Nach der Biopsie werden Chondrosarkome analog zum Osteosarkom histopathologisch untersucht und einem Malignitätsgrad zugeteilt. Zusätzlich erfolgt eine weitere histologische Unterteilung: ²¹

- Primäre Chondrosarkome
 - Konventionelles (medulläres) Chondrosarkom
 - Periosteales (juxtakortikales) Chondrosarkom
 - Mesenchymales Chondrosarkom
 - Dedifferenziertes Chondrosarkom
 - Klarzellchondrosarkom
- Sekundäre Chondrosarkome

Sofern Metastasen vorliegen, lassen sich diese vor allem in der Lunge nachweisen. Dabei ist das Metastasierungsrisiko abhängig vom Malignitätsgrad: während G1 - Tumore in 0 - 13 % der Fälle metastasieren, liegt die Rate bei G2 - Tumoren bei 10 - 50 % und für G3 - Tumoren bei 44 - 71 %.⁵⁴⁻⁵⁶

2.4.3. Therapie und Prognose

Da Chondrosarkome relativ strahlen - und chemotherapieunsensibel sind,¹ ist die Therapie der Wahl die vollständige Tumorsektion.⁶ Bei inoperablen Tumoren oder bei nicht sicher tumorfreien Resektionsrändern kann eine Strahlentherapie folgen. In einigen Fällen kann auch der Einsatz einer Chemotherapie diskutiert werden.⁶ Das 5 - Jahresüberleben hängt vom Malignitätsgrad des Tumors ab: während G1 - Chondrosarkome eine 5 - Jahresüberlebenschance von 89 - 90 % haben, liegt es bei G2 - Tumoren zwischen 63 - 81 % und bei G3 - Tumoren zwischen 39 - 43 %.^{15, 56}

2.5. Sarkomchirurgie

Die vollständige Tumorsektion ist fester Bestandteil in der operativen Therapie von Knochen - und Weichteilsarkomen. Dabei sollte die Funktionalität des Bewegungsapparates so weit wie möglich erhalten bleiben, um eine gute Lebensqualität nach der onkologischen Behandlung für den Patienten zu gewährleisten. Diese stellt eine besondere Herausforderung an die orthopädischen Tumorchirurgen dar.

Während früher die Amputation bei Knochentumoren als Behandlung der Wahl galt, hat sich seit den 70er Jahren die extremitätenerhaltende Chirurgie durchgesetzt.²⁹

Eine Vielzahl von Studien hat sich in den letzten Jahrzehnten mit der Frage beschäftigt, ob sich das Langzeitüberleben nach den zwei unterschiedlichen chirurgischen Prozeduren unterscheidet mit dem Ergebnis, dass es keinen signifikanten Zusammenhang gibt.⁵⁷⁻⁵⁹ Ebenfalls die Funktionalität und die Lebensqualität wurden untersucht. Obwohl einige Studien von einer besseren Funktionalität und Lebensqualität berichten⁶⁰⁻⁶², gibt es auch viele Studien die zeigen, dass kein signifikanter Unterschied besteht.^{63, 64}

Um eine onkologische Sicherheit trotz extremitätenerhaltender Resektion gewährleisten zu können spielt das Konzept der Kompartimentresektion eine wichtige Rolle. Dabei ist ein Kompartiment ein anatomischer Raum der durch natürliche Barrieren den Tumor begrenzt. Im Bereich der Knochentumoren sind diese Grenzen der kortikale Knochen, der Gelenkknorpel und die Gelenkkapsel. Aus pathophysiologischer Sicht besteht der Tumor aus einem soliden Tumorkern, einer Pseudokapsel und einer umgebenden reaktiven Zone. Von dieser Sicht ausgehend haben Enneking et al. chirurgische Resektionsgrenzen definiert. Zu unterscheiden sind die intraläsionale Resektion, bei der

makroskopisch Tumorreste erkennbar sind, die marginale Resektion, bei der mikroskopische Tumorreste erkennbar sind, die weite Resektion, welche intrakompartimental erfolgt und ein Risiko für s.g. „Skip“ - Metastasen birgt, sowie die radikale Resektion, welches eine Entfernung des gesamten Kompartiments erfordert und somit die onkologisch sicherste Variante darstellt.⁶⁵

Zur Defektüberbrückung bei extremitätenerhaltener Chirurgie gibt es eine Vielzahl von Möglichkeiten; dabei ist die endoprothetische Versorgung das häufigste durchgeführte Verfahren. Nicht zu unterschätzen sind dabei die postoperativen Komplikationen, insbesondere die Protheseninfektionen. In einem Review aus 2013, welches insgesamt 48 Studien zu Protheseninfektionen auswertete, lag die durchschnittliche Infektionsrate bei 10 %.⁶⁶

Ein weiteres häufig angewandtes Verfahren ist die biologische Rekonstruktion. Dabei gibt es zum einen Verfahren ohne knöcherne Rekonstruktion, z.B. bei Tumorbefall der Clavicula oder der Fibula; welche für den Erhalt der Funktionalität nicht rekonstruiert werden müssen sowie die Hüftverschiebeplastik; ein häufig bei Beckentumoren angewendetes Verfahren. Dabei wird der tumorbefallende Beckenteil reseziert und das proximale Femur mit dem verbleibenden Beckenteil befestigt. Bei Rekonstruktionen mit Knochenersatz kommt sowohl autologes als auch homologes Knochenmaterial in Frage.⁶⁷ Weitere rekonstruktive Möglichkeiten sind die Umkehrplastik sowie die extrakorporale Bestrahlung.^{68, 69}

Aufgrund der ausgesprochen hohen Vielfalt der Rekonstruktionsverfahren, der nötigen chirurgischen Präzision sowie der Vielzahl an möglichen Komplikationen ist ein erfahrenes Team aus Chirurgen notwendig; weshalb die Therapie immer an zertifizierten Sarkomzentren erfolgen sollte.

2.6. Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist zunächst die epidemiologische Betrachtung der an der Charité behandelten Patienten mit einem Osteo -, Ewing - und Chondrosarkom. Zudem erfolgt eine Herausarbeitung der Faktoren, die mit dem Gesamt- und rezidivfreien Überleben assoziiert sind. Weiterhin werden Alters- und Lokalisationsgruppen in den Entitäten untersucht und auf Unterschiede analysiert. Außerdem werden postoperative Komplikationen und prothesenassoziierte Komplikationen ausgewertet um die

chirurgische Arbeit der an der Charité tätigen und auf Sarkombehandlung spezialisierten Chirurgen mit der Arbeit an anderen Zentren zu vergleichen. Alle Analysen erfolgen entitätenspezifisch.

3. Methoden und Materialien

3.1. Studiendesign

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Eine Liste aller Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2013 am Centrum der Muskuloskeletalen Chirurgie der Charité Campus Virchow aufgrund eines Knochensarkoms eine Operation erhielten, wurde erstellt. Zur Identifikation dieser Patienten wurde mittels des Patienteninformationssystem SAP gearbeitet. Hierbei erfolgte eine Suchanfrage über dem ICD - Diagnoseschlüssel C40.0 bis einschließlich C41.9 (Bösartige Neubildungen des Knochens und des Gelenkknorpels) sowie dem Kürzel für die orthopädisch - unfallchirurgische Station (WUNF - CH). Mithilfe dieser Suchanfrage ergab sich eine Patientenzahl von 760.

3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zum Einschluss der Patienten in die Studie:

- Erstdiagnose eines Osteosarkoms, Ewingsarkoms oder Chondrosarkoms innerhalb vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2013
- Operative Therapie des Primärtumors an der Charité
- Lokalisation an Extremitäten und Axialskelett

Folgende Kriterien führen zum Ausschluss der Patienten:

- Erstdiagnose außerhalb des oben genannten Zeitraums
- Patienten ohne operative Therapie des Primärtumors
- Nicht eindeutige histologische Befunde
- Benigne Läsionen
- Weichteilsarkome oder andere Knochensarkome
- Primär auswärts resezierte Patienten
- Abdominelle oder atypische Lokalisation

Anhand dieser Kriterien ergab sich eine Patientenzahl von 130.

3.2. Datenerhebung

Die Datensammlung erfolgte hauptsächlich durch die hinterlegten Daten im Software - System der Charité „SAP“. Zusätzlich wurden die Akten des stationären Aufenthaltes, in

dem die Operation stattfand, eingesehen. Die Studie wurde am 01.06.2015 begonnen. Endpunkt der Datenerhebung war der 31.06.2016. Folgende Daten wurden erhoben:

Patientenassoziierte Daten

Zu den Stammdaten der Patienten wurden folgende Parameter notiert:

- Patientenummer
- Geburtsdatum
- Geschlecht

Aus dem Geburtsdatum wurde später das Alter zum Diagnosezeitpunkt berechnet.

Präoperativer Status der Patienten

Hierzu wurden folgende Parameter ausgewertet:

- Größe und Gewicht des Patienten
- Raucherstatus
- Vorerkrankungen
- Datum der Erstdiagnose

Aus Größe und Gewicht wurde der BMI der Patienten ermittelt. Die Vorerkrankungen wurden genutzt, um einen Eindruck vom allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten zu bekommen. Hierfür wurde zudem zusätzlich die ASA - Klassifikation herangezogen. Sofern keine Angaben zur ASA - Gruppe im Anästhesieprotokoll vorhanden waren, erfolgte die eigenständige Einteilung anhand der retrospektiven Daten. Dies erfolgte anhand folgender Kriterien:

ASA 1	Gesunder Patient
ASA 2	Patient mit leichter systemischer Erkrankung
ASA 3	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung
ASA 4	Patient mit lebensbedrohlicher systemischer Erkrankung
ASA 5	Moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
ASA 6	Hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

Tabelle 3. ASA - Klassifikation⁷⁰

Tumorassoziierte Daten

Folgende Daten wurden zum Tumor erfasst:

- Lokalisation des Tumors

- Tumorentität
- TNM - Klassifikation
- UICC/AJCC 2010
- Lokalisation und Anzahl der Metastasen bei Erstdiagnose
- Vorhandensein einer pathologischen Fraktur
- Präoperative Radio - und Chemotherapie
- Radiologisches Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie
- Postoperative Radio - und Chemotherapie
- Behandlung der synchronen Metastasen

Die TNM - Klassifikation sowie die Stadieneinteilung nach UICC/AJCC orientiert sich an 7. Edition der TNM - Klassifikation maligner Tumore, die im Januar 2010 in Kraft trat.

T1	Tumor ≤ 8 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor < 8 cm in größter Ausdehnung
T3	Diskontinuierliche Ausbreitung im primär befallenen Knochen
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknoten- Metastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Lunge
M1b	Andere Fernmetastasen

Tabelle 4. TNM - Klassifikation⁷¹

Stadium IA	T1	N0, NX	M0	Niedriggradig
Stadium IB	T2-3	N0, NX	M0	Niedriggradig
Stadium IIA	T1	N0, NX	M0	Hochgradig
Stadium IIB	T2	N0, NX	M0	Hochgradig
Stadium III	T3	N0, NX	M0	Jedes G
Stadium IVA	Jedes T	N0, NX	M1a	Jedes G
Stadium IVB	Jedes T	N1	Jedes M	Jedes G
	Jedes T	Jedes N	M1b	Jedes G

Tabelle 5. Stadieneinteilung der Knochentumore nach UICC/AJCC⁷¹

Zum Axialskelett zählten die Schädelknochen, die Wirbelsäule, das knöcherne Becken sowie die Knochen des Thorax. Zum Extremitätenskelett zählten die obere und untere Extremität sowie der Schultergürtel. Sofern eine neoadjuvante Therapie erfolgte, wurde das radiologische Ansprechen ausgewertet. Dabei wurde entweder die Tumolvolumenänderung in den präoperativen CT - Untersuchungen bewertet oder – sofern keine CT - Untersuchung vorlag – der Tumornekrosegrad in den MRT - Untersuchungen als Verlaufsmarker verwendet. Das radiologische Ansprechen wurde unterteilt in: progressive Erkrankung, stabile Erkrankung und regressive Erkrankung.

Operationsassoziierte Daten:

Die analysierten Daten zur Operation umfassten:

- Datum der OP
- Operationsart
- Resektionsstatus
- Grading
- Tumorgröße
- Salzer - Kuntschik - Klassifikation
- Funktionelle Rekonstruktion
- Vaskuläre Beteiligung und ggf. Rekonstruktion
- Plastische Rekonstruktion
- Intraoperative Transfusionen
- Intraoperative Radiotherapie
- Postoperative Komplikationen während des stationären Aufenthalts sowie deren Therapie
- Prothesenassoziierte Komplikationen

Der Großteil der Daten entstammt aus den OP Protokollen sowie dem pathologischen Befund. Der Resektionsstatus beschreibt das Fehlen bzw. das Vorhandensein von residualem Tumorgewebe.

RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Tabelle 6. Residualtumor - (R-) Klassifikation⁷¹

Für das histopathologische Grading von Knochen - und Weichteilsarkomen werden verschiedene Gradingssysteme genutzt. Für die hier aufgeführte Studie wurde sich an dem häufigsten verwendeten, dem dreistufigen Gradingssystem, orientiert.

Zweistufiges Gradingssystem	Dreistufiges Gradingssystem	Vierstufiges Gradingssystem
Niedriggradig	Grad 1	Grad 1
		Grad 2
Hochgradig	Grad 2	Grad 3
	Grad 3	Grad 4

Tabelle 7. Histopathologisches Grading von Knochen - und Weichteilsarkomen⁷¹

Die Salzer - Kuntschik - Klassifikation bewertet den prozentualen Anteil vitalen Tumorgewebes nach präoperativer Chemotherapie. Sofern der Regressionsgrad nach Salzer – Kuntschik nicht in dem Bericht der Pathologen notiert wurde, erfolgte eine selbstständige Einteilung anhand des Grades der Nekrose. Es erfolgte eine Unterteilung in Responder (Regressionsgrad 1 - 3) und Non - Responder (Regressionsgrad 4 - 6).

Regressionsgrad 1	Keine vitalen Tumorzellen
Regressionsgrad 2	Einzelne vitale Tumorzellen oder ein Zell-Cluster von 0,5cm
Regressionsgrad 3	Vitaler Tumor < 10% der Gesamttumormasse
Regressionsgrad 4	Vitaler Tumor 10 - 50% der Gesamttumormasse
Regressionsgrad 5	Vitaler Tumor > 50% der Gesamttumormasse
Regressionsgrad 6	Kein Effekt der Chemotherapie

Tabelle 8. Klassifikation nach Salzer - Kuntschik⁷²

Die postoperativen Komplikationen sowie deren Therapie wurden mittels der Clavien - Dindo - Klassifikation eingeteilt. Dies erfolgte anhand folgender Kriterien:

Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne medikamentöse Behandlung und ohne chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention; möglich ist die Gabe von Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Elektrolyten und/oder Diuretika, sowie die Anwendung physiotherapeutischer Maßnahmen, Hier werden auch Wundinfekte eingeordnet, die im Krankenhaus eröffnet werden.
Grad II	Medikamentöse Behandlung mit anderen als dem unter Grad I genannten Substanzen. Hier werden auch Bluttransfusionen und eine totale parenterale Ernährung eingeordnet
Grad III	Chirurgische, endoskopische oder radiologische Interventionen
Grad IIIa	Interventionen ohne Allgemeinanästhesie
Grad IIIb	Interventionen unter Allgemeinanästhesie
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich Komplikationen des zentralen Nervensystems) mit der Notwendigkeit intensivmedizinischer Behandlung
Grad IVa	Dysfunktion eines einzelnen Organs (einschließlich Hämodialyse)
Grad IVb	Multiorganversagen
Grad V	Tod des Patienten

Tabelle 9. Clavien - Dindo - Klassifikation postoperativer Komplikationen⁷³

Prothesenassoziierte Komplikationen wurden im Langzeitverlauf ausgewertet.

Rezidive, Follow - up und Tod

Folgende Daten wurden zum weiteren Krankheitsverlauf der Patienten ausgewertet:

- Datum, Lokalisation und Therapie der ersten drei Rezidive
- Datum des letzten Kontakts
- Sterbedatum (sofern vorhanden)

Die Daten entstammten hauptsächlich aus den dafür notwendigen, späteren stationären Aufenthalten sowie den Kontrolluntersuchungen. Sofern diesbezüglich keine Daten im SAP hinterlegt waren, wurde auf die Datenbank des Gießener Tumordokumentationssystems zurückgegriffen. In letzter Instanz wurde schriftlich Kontakt zu den behandelnden Hausärzten aufgenommen.

3.3. Statistische Auswertung

Die deskriptive Datenanalyse erfolgte mittels Microsoft Excel (Version: 2011 für MAC). Dabei wurde eine entitätenspezifische Analyse durchgeführt, in der patienten – und tumorrelevante Daten ausgewertet wurden und mittels Median und Mittelwert verglichen wurden.

Die explorative Datenanalyse erfolgte mittels SPPS (IBM SPSS Statistics Version 20). Dabei erfolgten die Analysen zunächst ebenfalls entitätenspezifisch. Mithilfe von Kaplan - Meier wurden die Überlebensraten ausgewertet. Das Gesamtüberleben rechnet sich aus dem Datum der Tumorresektion bis zum Datum des letzten Kontakts mit dem Patienten; das rezidivfreie Überleben rechnet sich ebenfalls aus dem Datum der Tumorresektion bis zum Datum des diagnostizierten Rezidivs. Es wurden mithilfe einer univariaten Analyse Risikofaktoren identifiziert, die mit dem Gesamtüberleben bzw. mit dem rezidivfreien Überleben assoziiert sind. Für alle Faktoren, die in der univariaten Analyse mit einem P - Wert $< 0,05$ mit dem Überleben assoziiert waren, wurde ein multivariates COX Regressionsmodell mit schrittweiser Rückwärtsselektion durchgeführt; ein P - Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

Danach erfolgten innerhalb der Entitäten Gruppenvergleiche: nach Alter (unter 18 Jahre vs. 18 Jahre und älter) und nach Lokalisation (Extremität vs. Axialskelett). Abschließend erfolgte ein Gruppenvergleich aller drei Entitäten. Zum Vergleich kategorischer Faktoren wurde der Chi - Quadrat -Test durchgeführt; bei einer Anzahl $n < 5$ erfolgte der exakte Test nach Fischer. Zum Vergleich kontinuierlicher Faktoren erfolgte bei zwei unabhängigen Stichproben der U - Test nach Mann und Whitney; bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben der H - Test nach Kruskal und Wallis. Bei einem P - Wert $< 0,05$ wurde der Unterschied als statistisch signifikant gewertet.

Die Auswertung ist in Kenntnis und unter Beachtung der „Satzung der Charité Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ erfolgt.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs

Insgesamt wurden 130 Patienten identifiziert, die in die Studie eingeschlossen werden konnten. Davon waren 65 Patienten vom weiblichen Geschlecht und 65 vom männlichen Geschlecht. In Abbildung 7 zeigt sich, dass mit 55 Patienten das Osteosarkom die häufigste Entität war, gefolgt von dem Chondrosarkom mit 44 Patienten und dem Ewing-Sarkom mit 31 Patienten.

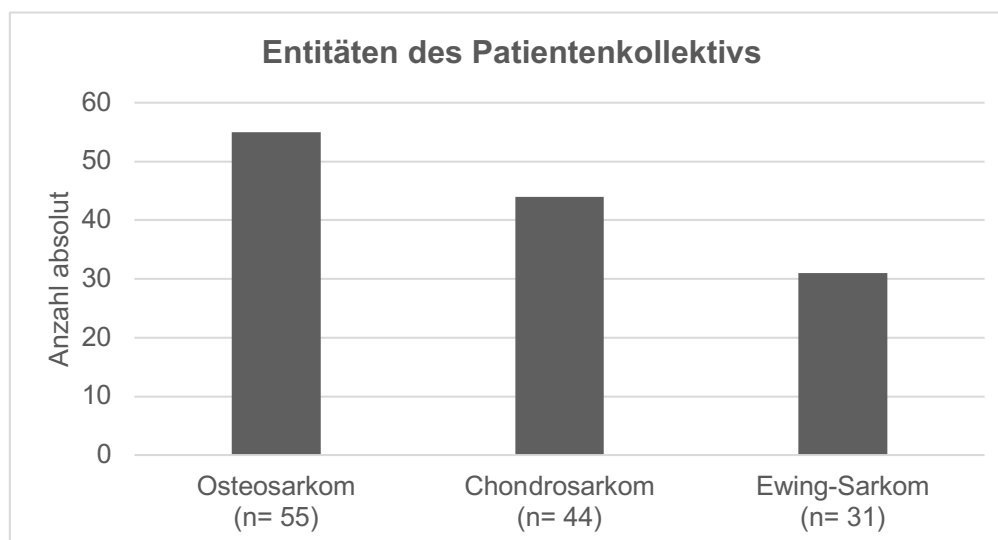


Abbildung 7. Entitäten des Gesamtkollektivs (n = 130)

Die folgende Tabelle gibt einen allgemeinen Überblick über die Eigenschaften der Gesamtpopulation. Weitere Analysen erfolgten entitätenspezifisch.

Geschlecht (n = 130)	
Weiblich	65 (50,00%)
Männlich	65 (50,00%)
Alter (n = 130)	
< 18 Jahre	30 (23,08%)
18 Jahre und älter	100 (76,92%)
ASA-Klassifikation (n = 130)	
ASA 1	74 (56,92%)
ASA 2	37 (28,46%)
ASA 3	19 (14,62%)

Lokalisation des Primärtumors (n = 130)	
Extremität	88 (67,69 %)
Axialskelett	42 (32,31 %)
Pathologische Fraktur (n = 130)	
Ja	8 (6,15 %)
Nein	122 (93,85 %)
T-Stadium (n = 130)	
Unbekannt	4 (3,07 %)
T1	61 (46,92 %)
T2	64 (49,23 %)
T3	1 (0,78 %)
N-Stadium (n=130)	
N0	123 (94,62 %)
N1	7 (5,38 %)
M-Stadium (n = 130)	
M0	105 (80,77 %)
M1	25 (19,23 %)
Grading (n = 130)	
Unbekannt	1 (0,78 %)
G1	22 (16,92 %)
G2	22 (16,92 %)
G3	85 (65,38 %)
Stadieneinteilung nach UICC/AJCC (n = 130)	
Unbekannt	4 (3,07 %)
IA	17 (13,08 %)
IB	22 (16,92 %)
IIA	31 (23,85 %)
IIB	28 (21,54 %)

III	1 (0,78 %)
IVA	21 (16,15 %)
IVB	6 (4,61 %)
Neoadjuvante Therapie (n = 130)	
Ja	81 (62,31 %)
Nein	49 (37,69 %)
Resektionsverfahren (n = 130)	
Extremitäten: Einfache Resektion	25 (19,23 %)
Extremitäten: Weite Resektion	52 (40,00 %)
Extremitäten: Amputation	11 (8,46 %)
Axialskelett: Einfache Resektion	21 (16,15 %)
Axialskelett: Weite Resektion	21 (16,15 %)
Resektionsstatus (n = 130)	
Unbekannt	3 (2,31 %)
R0	118 (90,77 %)
R1	7 (5,38 %)
R2	2 (1,54 %)
Funktionelle Rekonstruktion (n =130)	
Ja	73 (56,15 %)
Nein	57 (43,85 %)
Plastische Rekonstruktion (n = 130)	
Ja	25 (19,23 %)
Nein	105 (80,77 %)
Komplikationen während des stationären Aufenthalts (n = 130)	
Ja	54 (41,54 %)
Nein	76 (58,46 %)
Prothesenassoziierte Komplikationen (n = 63)	
Ja	18 (28,57 %)

Nein	45 (71,43 %)
Adjuvante Therapie (n = 130)	
Unbekannt	2 (1,54 %)
Ja	75 (57,69 %)
Nein	53 (40,77 %)
Rezidive (n = 130)	
Unbekannt	6 (4,62 %)
Ja	46 (35,38 %)
Nein	78 (60,00 %)
Tod (n = 130)	
Unbekannt	14 (10,77 %)
Ja	28 (21,54 %)
Nein	88 (67,69 %)

Tabelle 10. Überblick des Gesamtkollektivs: Patienten mit einem diagnostiziertem Knochentumor (Osteosarkom, Ewingsarkom, Chondrosarkom) in den Jahren von 2006 bis einschließlich 2013 (n = 130)

4.2. Osteosarkome

4.2.1 Deskriptive Statistik

Insgesamt sind zwischen dem 01.01.2006 und dem 31. 12.2013 55 Patienten mit einem Osteosarkom diagnostiziert worden. Davon waren 23 Patienten weiblich (41,82 %) und 32 Patienten männlich (58,18 %).

In Abbildung 8 wurde die Anzahl der Erstdiagnosen bezogen auf das Diagnosejahr dargestellt. Während der ersten Hälfte des Beobachtungszeitraums (2006 - 2009) wurde insgesamt 38 Mal die Diagnose Osteosarkom gestellt, währenddessen in der zweiten Hälfte (2010 - 2013) nur 17 Mal ein Osteosarkom diagnostiziert wurde.

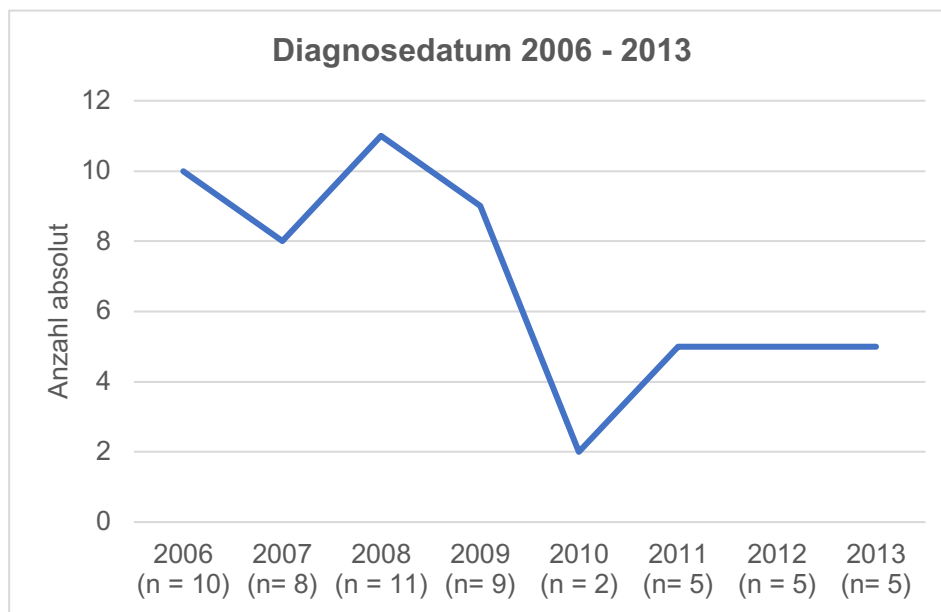


Abbildung 8. Anzahl der gestellten Diagnose "Osteosarkom" pro Jahr (n = 55)

Abbildung 9 spiegelt die Altersverteilung der Patienten wieder. Der jüngste Patient war zum Diagnosezeitpunkt 9 Jahre alt, der älteste Patient in dem Kollektiv war 71 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter betrug zum Diagnosezeitpunkt 29,6 Jahre während das mediane Alter 21 Jahre betrug. Insgesamt waren 18 Patienten (32,73 %) unter 18 Jahre alt, 37 Patienten (67,27 %) waren 18 Jahre und älter.

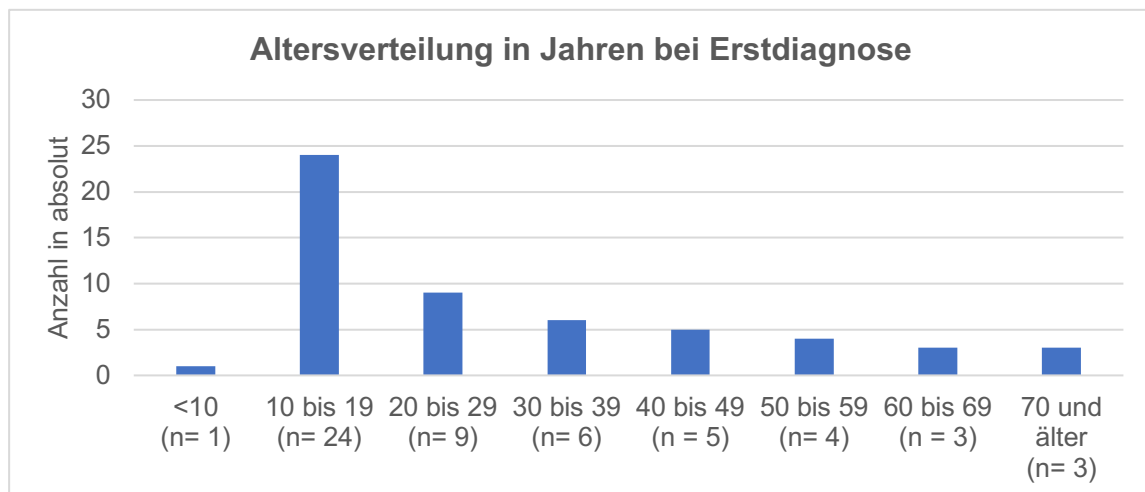


Abbildung 9. Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose „Osteosarkom“ (n = 55)

Zur Einschätzung des präoperativen Zustandes wurde die ASA - Klassifikation als Bewertungsmaßstab ausgewertet. Von den 55 Patienten hatten mehr als die Hälfte ein ASA 1 - Stadium und befanden sich somit in einem guten Gesundheitszustand; kein Patient der Population hatte ein ASA 4 - Stadium.

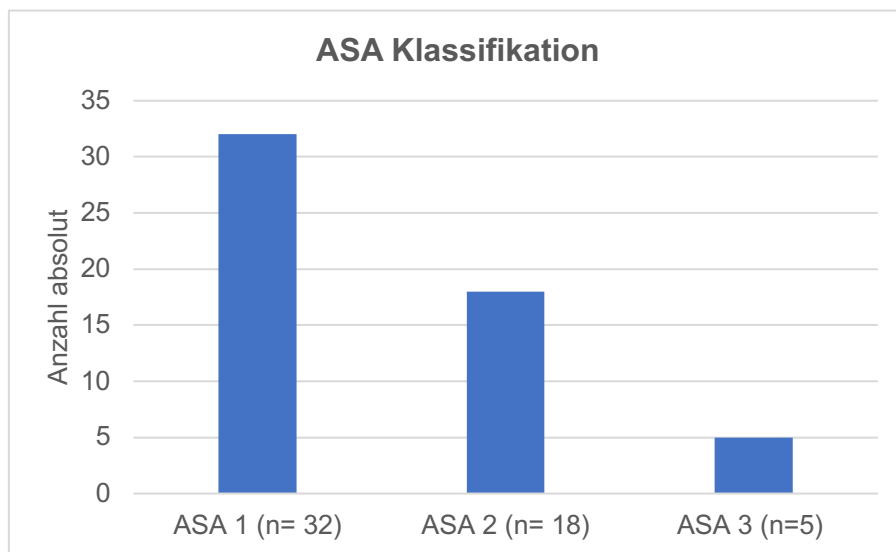


Abbildung 10. ASA - Klassifikation der Osteosarkompatienten zu Behandlungsbeginn (n = 55)

Daten zur Gewicht und Größe wurden ebenfalls erhoben um daraus den BMI zu ermitteln. Die Einteilung richtet sich nach der aktuellen Einteilung der WHO.

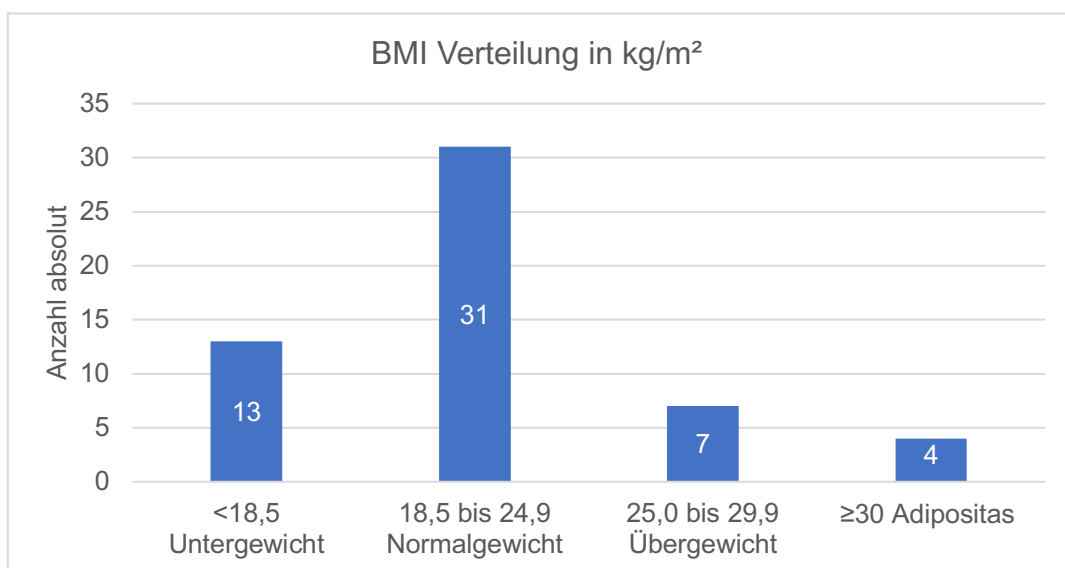


Abbildung 11. BMI – Verteilung in kg/m² bei Patienten mit Osteosarkom (n = 55)

45 der 55 diagnostizierten Osteosarkome (81,18 %) waren an Extremitäten lokalisiert, nur 10 Osteosarkome (18,82 %) befielen das Axialskelett. 38 der insgesamt 45 Osteosarkome (84,44 %) waren an den unteren Extremitäten lokalisiert, nur 7 Patienten (15,56 %) hatten einen Befall der oberen Extremität, dabei betraf dies zu 100 % den proximalen Humerus.

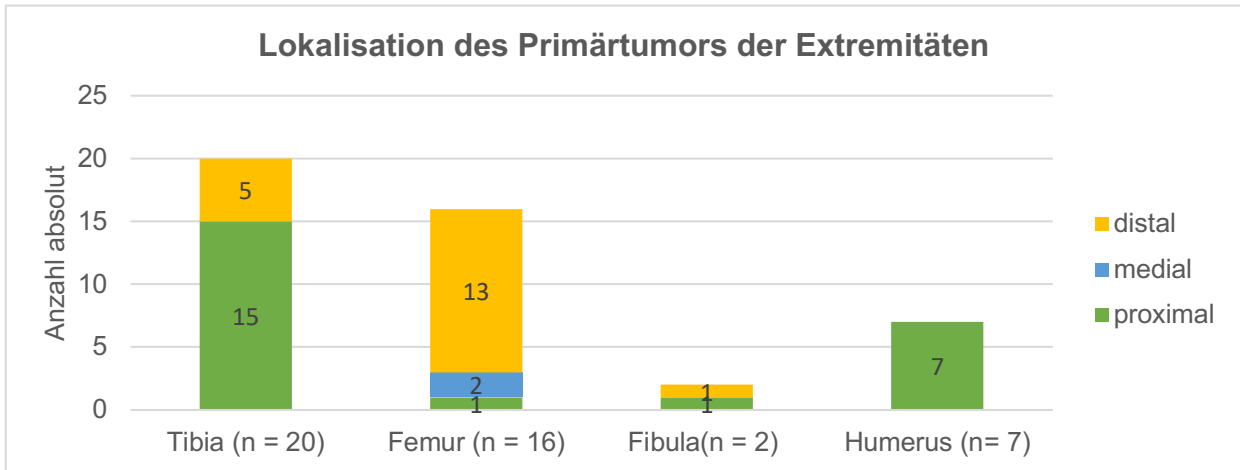


Abbildung 12. Lokalisation der Osteosarkome an Extremitäten (n = 45)

Schädelknochen (n = 3)	Mandibula links
	Mandibula rechts
	Maxilla links
Beckenknochen (n = 3)	Os ileum links
	Os ileum rechts
	Os ileum und Os ischiadicum links
Wirbelsäule (n = 2)	Th 5/6
	Th 11/12
Thorax (n = 2)	Sternum
	5. Rippe

Tabelle 11. Lokalisation der Osteosarkome am Axialskelett (n = 10)

Bei 48 Patienten konnten Daten zum histologischen Subtyp ausgewertet werden. Bei drei Patienten (6,25 %) lag ein kraniofasziales Osteosarkom vor, drei weitere Patienten hatten ein sekundäres Osteosarkom. Dabei lag bei zwei Patienten eine chronische Osteomyelitis vor, eine Patientin erkrankte an einem Osteosarkom des Beckens nach Behandlung eines Zervixkarzinoms.

Zentrales Osteosarkom	Konventionell	32 Patienten (66,67 %)
	Teleangiektatisch	5 Patienten (10,42 %)
Oberflächiges Osteosarkom	Parosteal	4 Patienten (8,33 %)
	High - grade	1 Patient (2,08 %)
Kraniofasziales Osteosarkom		3 Patienten (6,25 %)
Sekundäres Osteosarkom		3 Patienten (6,25 %)

Tabelle 12. Histologische Subtypen der Osteosarkome (n = 48)

Der kleinste Tumor der Osteosarkome hatte eine Größe von 25 mm, der größte Tumor hatte eine Gesamtausdehnung von insgesamt 200 mm. Die durchschnittliche Tumorgöße betrug 95,6 mm. Bei zwei Patienten blieb aufgrund fehlender Daten die Tumorgöße unbekannt. Von den 55 Patienten wiesen insgesamt 4 Patienten (7,27 %) eine pathologische Fraktur auf.

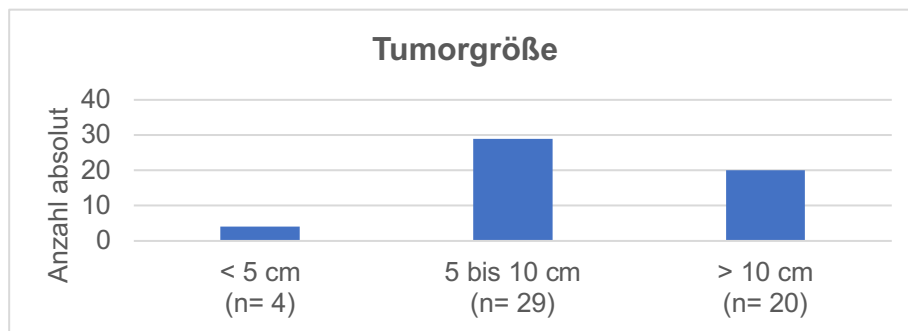


Abbildung 13. Tumorgöße des Primarius bei Patienten mit einem Osteosarkom (n = 53)

Von den 53 Patienten mit vorhandenen Daten zur Tumorgöße hatten 23 Patienten (43,40 %) ein T1 - Stadium und 30 Patienten (56,60 %) ein T2 - Stadium. Ein diskontinuierlicher Tumorbefall des Knochens im Sinne eines T3 - Stadiums befand sich nicht unter dem Patientenkollektiv.

Zwei Patienten hatten zur Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen. Von den 55 Patienten wiesen 11 Patienten (20,00 %) solide Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf, davon war bei 10 Patienten die Lunge betroffen; ein Patient hatte eine Weichteilmetastase.

49 Patienten (90,74 %) hatten einen G3 - Tumor, nur 3 Patienten (5,56 %) hatten einen G2 - Tumor und zwei Patienten (3,70 %) einen G1 - Tumor. Bei einem Patient konnten keine Daten hierzu erhoben werden.

Die folgende Abbildung spiegelt die Verteilung der UICC/AJCC Klassifikation wieder.

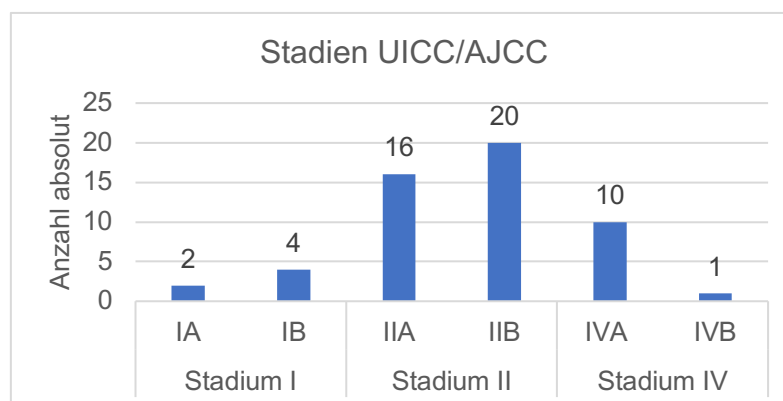


Abbildung 14. Stadieneinteilung nach UICC/AJCC bei Patienten mit Osteosarkom (n = 53)

46 der 55 Patienten (83,64 %) erhielten im Rahmen der multimodalen Therapie eine neoadjuvante Chemotherapie, nur bei 9 Patienten (16,36 %) erfolgte keine präoperative Therapie. Von den 46 Patienten konnten bei 36 Patienten Daten zum radiologischen Ansprechen auf die Chemotherapie gefunden werden. Bei 10 Patienten gab es diesbezüglich keine Informationen.

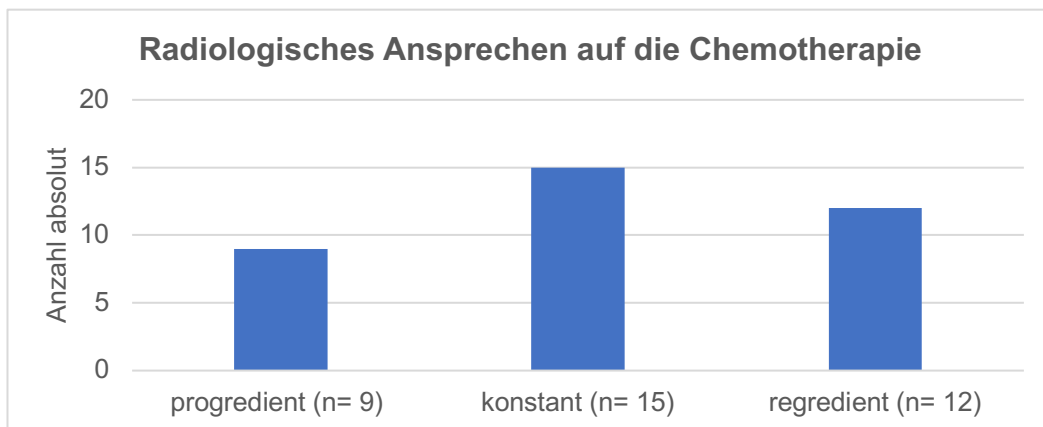


Abbildung 15. Radiologisches Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie bei Patienten mit Osteosarkom (n = 36)

Das Ansprechen auf die Chemotherapie wurde mittels der Klassifikation von Salzer-Kuntschik beurteilt. Von den 46 Patienten konnten bei einem Patienten keine Daten gefunden werden. 16 der 45 Patienten (35,56 %) konnten der Gruppe der Responder zugeordnet werden, 29 Patienten (64,44 %) waren Non - Responder. Ein Regressionsgrad 6 im Sinne eines komplett vitalen Tumor kam in der Population nicht vor.

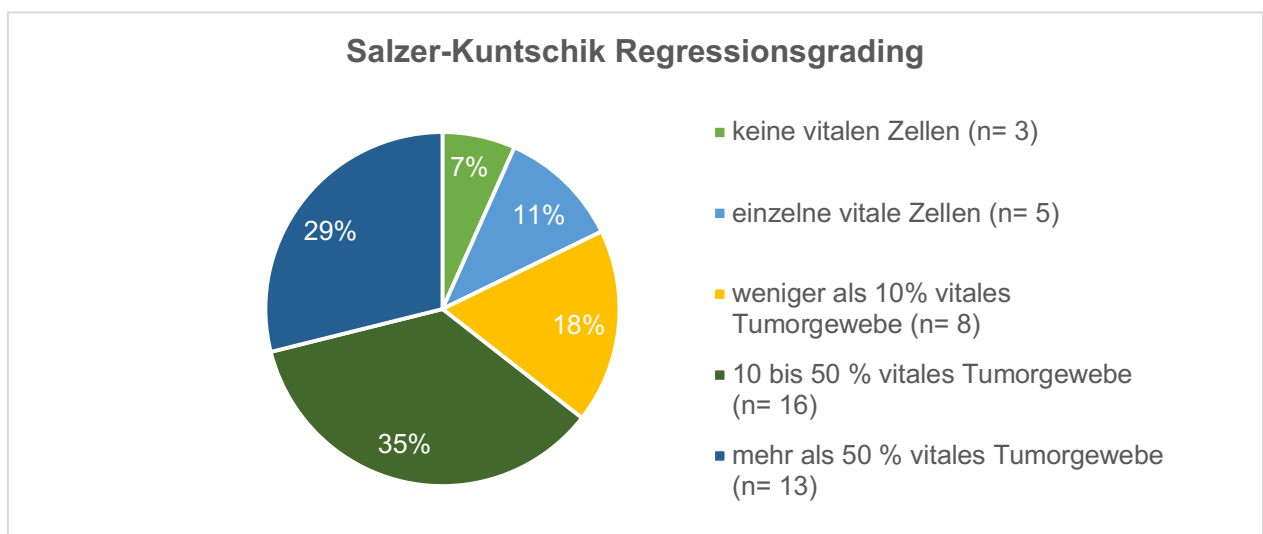


Abbildung 16. Salzer - Kuntschik - Klassifikation bei Patienten mit einem diagnostiziertem Osteosarkom und neoadjuvanter Chemotherapie (n = 45)

Von den 45 Patienten, die einen Osteosarkombefall der Extremitäten hatten, wurden bei 36 Patienten (80 %) eine extremitätenerhaltende Operation durchgeführt, nur bei 9 Patienten (20 %) musste eine Amputation vollzogen werden. Von den 10 Patienten die einen Tumorbefall des Axialskeletts hatten, gab es keine Amputation in Form einer externen Hemipelvektomie oder ähnlicher Verfahren.

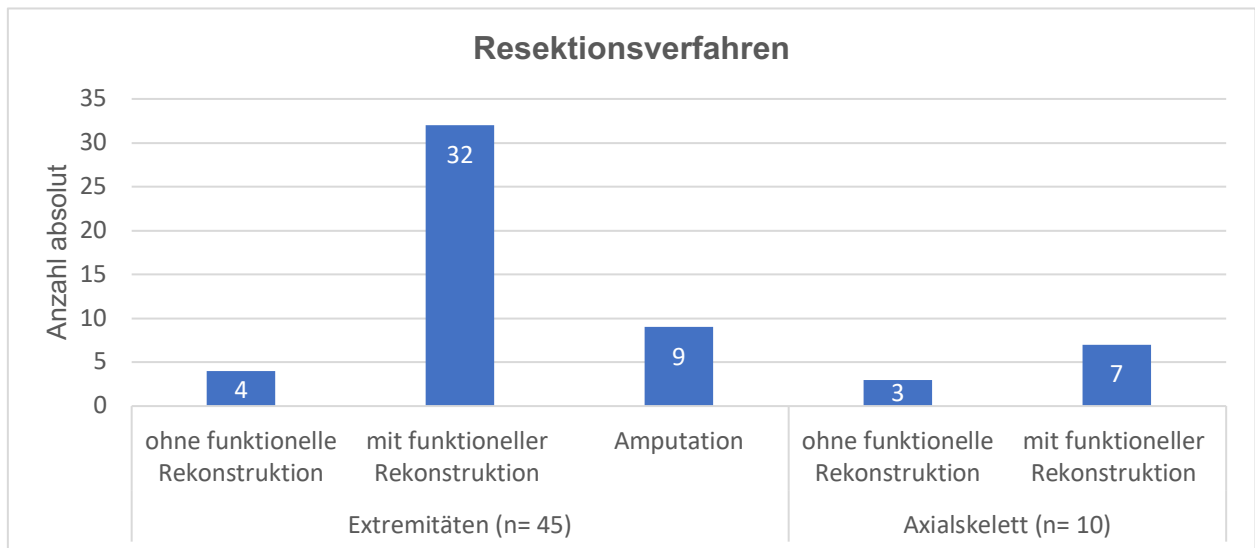


Abbildung 17. Angewendete Resektionsverfahren bei Patienten mit einem Osteosarkom (n = 55)

Bei Osteosarkomen der Extremitäten erfolgte die häufigste funktionelle Defektrekonstruktion durch Endoprothetik. Insgesamt wurden 26 Patienten mit einer Tumorprothese versorgt. Drei Patienten erhielten eine Rekonstruktion mittels autologer Fibula, zwei Patienten erhielten eine Spongiosaplastik und bei einem Patient erfolgte eine Umkehrplastik nach Borggreve. 12 der 45 Patienten erhielten zusätzlich eine plastische Defektrekonstruktion. Davon erhielten 9 Patienten (75,00 %) die alle ein Osteosarkom der unteren Extremität hatten, eine Gastrocnemius - Lappenplastik. Die drei weiteren Patienten mit plastischer Deckung hatten einen Tumorbefall des proximalen Humerus und erhielten hierfür unterschiedliche plastische Deckungsverfahren (Rekonstruktion der Rotatorenmanschette, Myoplastische Deckung mittels Trizeps - und Bizepsmuskulatur). Von den 10 Patienten mit Tumorbefall am Axialskelett erhielten 7 Patienten ein funktionelles Rekonstruktionsverfahren, dargestellt in Abbildung 18.

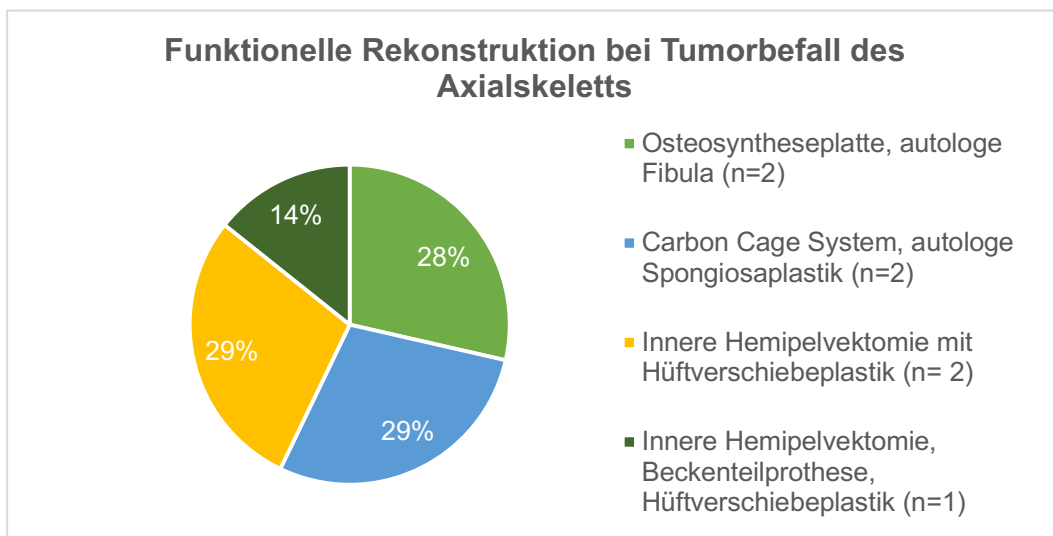


Abbildung 18. Funktionelle Rekonstruktionen am Axialskelett bei Patienten mit Osteosarkom (n = 7)

Ein plastisches Deckungsverfahren erhielten fünf der zehn Patienten mit einem Tumorbefall des Axialskeletts. Dabei wurde bei vier Patienten eine Rekonstruktion der Brustwand mittels Gortexpatch durchgeführt. Eine Patientin erhielt eine Vaginalrekonstruktion bei Tumorbefall des Beckens.

Von den 55 Patienten mit Osteosarkom konnten 52 Patienten (94,54 %) R0 reseziert werden. Zwei Patienten (3,63 %) hatten im endgültigen Histologiebefund einen R1 - Status. Kein Patient wurde R2 reseziert. Bei einem Patienten blieb der Resektionsstatus unbekannt.

Von den 55 Patienten erhielten 41 Patienten (74,54 %) eine adjuvante Therapie. Die beiden R1 - resezierten Patienten erhielten eine adjuvante Radiotherapie. 39 der 55 Patienten (70,91 %) erhielten eine postoperative Chemotherapie. Eine Kombinationstherapie aus Radio - und Chemotherapie war kein angewandtes Therapieschema in dieser Studienpopulation.

Von den 10 Patienten mit Lungenmetastasen erhielten 6 Patienten (60,00 %) eine chirurgische Therapie mit Resektion der Lungenherde, 4 Patienten (40,00 %) erhielten keine zusätzliche Therapie.

Während des stationären Aufenthalts hatten von den 55 Patienten 25 Patienten (45,45 %) Komplikationen, die den postoperativen Verlauf beeinflussten.

Bei Patienten, die eine IIIB Komplikation nach Clavien - Dindo erlitten, erfolgten Revisionsoperationen aufgrund von Wundheilungsstörungen. Bei einer Patientin, die primär eine innere Hemipelvektomie bei Tumorbefall des Os ileum erhielt, musste

aufgrund schwieriger Wundverhältnisse 13 Tage später die Amputation des Beines erfolgen.

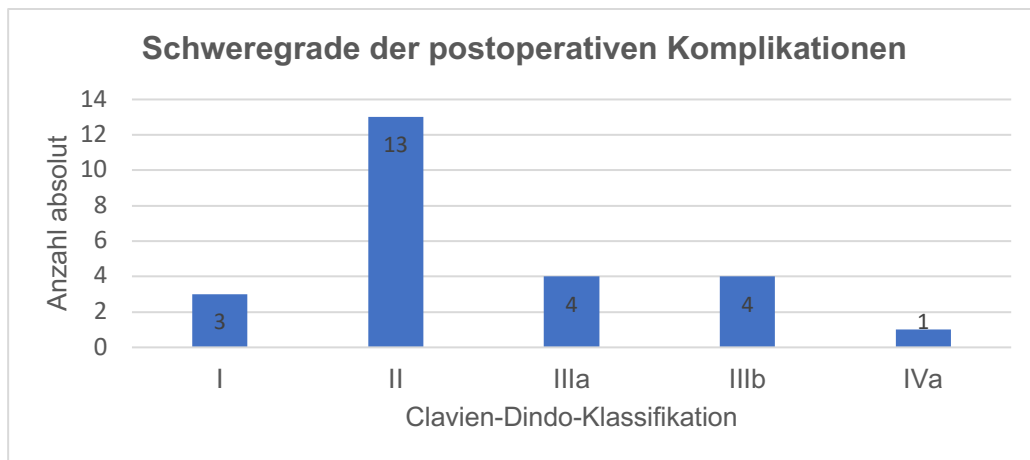


Abbildung 19. Aufgetretene postoperative Komplikationen eingeteilt in Schweregrade nach der Clavien – Dindo – Klassifikation bei Patienten mit einem diagnostizierten Osteosarkom (n = 25)

Die folgende Tabelle gibt einen genaueren Einblick über die aufgetretenen Komplikationen. Insgesamt sind es 29 Komplikationen, da bei vier Patienten im Verlauf zwei Komplikationen auftraten.

Aufgetretene Komplikationen (n = 29)		
Perioperative Anämie	13	(44,83 %)
Wundheilungsstörung/Wundinfektion	9	(31,03 %)
Phantomschmerz	2	(6,89 %)
Sepsis	1	(3,45 %)
Thrombose	1	(3,45 %)
Kniegelenkskontraktur	1	(3,45 %)
Hämatom	1	(3,45 %)
Sensibilitätsstörung	1	(3,45 %)

Tabelle 13. Postoperative Komplikationen bei Patienten mit einem operativ versorgten Osteosarkom. Von insgesamt 55 Operationen traten bei 25 Operationen im stationären Verlauf Komplikationen auf.

Von den 26 Patienten, die mit einer Prothese an der Extremität versorgt wurden, erfolgten bei 9 Patienten (34,61 %) komplikationsbedingte operative Folgeeingriffe. Dabei lag bei 77,78 % ein Protheseninfekt oder zumindest der V.a. einen Protheseninfekt vor. Bei einem Patienten lag eine Prothesenlockerung ohne erkennbare Ursache vor. Bei einem weiteren Patienten erfolgte ein Prothesenwechsel in eine Wachstumsprothese bei

Beinlängendifferenz. Von den drei Patienten die eine funktionelle Rekonstruktion mit der autologen Fibula erhielten, trat bei einem Patienten (33,33 %) ein Implantatbruch mit V.a. einen Low - Grade - Infekt auf. Die beiden anderen Patienten hatten diesbezüglich unauffällige Verläufe.

Bei den Patienten, die am Axialskelett eine funktionelle Rekonstruktion mittels Prothese oder autologer Fibula erhielten, sind im Verlauf keine assoziierten Komplikationen aufgetreten.

Bei einem Patient, der ein Carbon Cage System zur Stabilisierung der Wirbelsäule erhielt, trat im Verlauf ein Infekt mit *Staphylococcus aureus* und dadurch bedingter Sinterungsfraktur im Bereich der Brustwirbelsäule auf.

Der postoperative Beobachtungszeitraum bei den Patienten lag zwischen 4 und 112 Monaten. Bei zwei Patienten blieb der weitere Verlauf nach der operativen Therapie unklar. Von den 53 Patienten mit Langzeitbeobachtung, hatten 19 Patienten (35,85 %) ein Rezidiv. Der Zeitpunkt zwischen der primären Tumoroperation und Rezidiv betrug zwischen 3 und 49 Monaten, die durchschnittliche Dauer betrug 16 Monate.

Von den 19 Patienten hatten 13 Patienten (68,42 %) ein Rezidiv, 6 Patienten (31,58 %) wiesen im Verlauf mehrere Rezidive auf. Die folgende Abbildung zeigt die Rezidivlokalisierung. Bei einem Patient konnten keine genauen Angaben bezüglich der Rezidivlokalisierung gefunden werden.

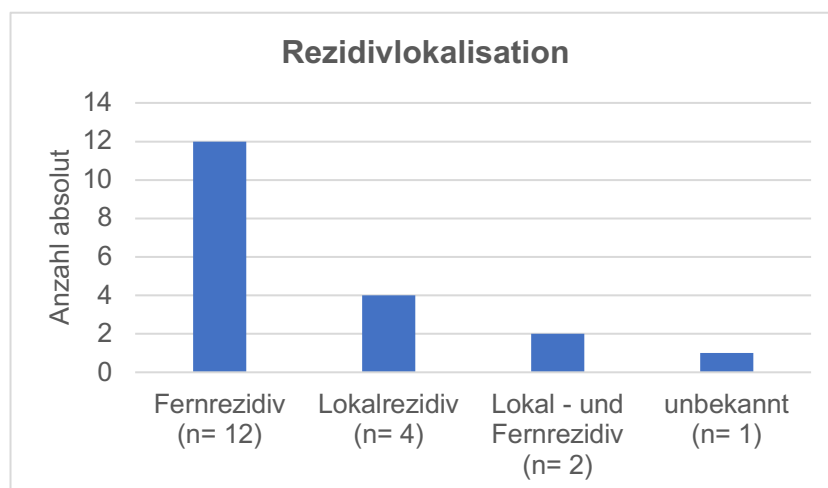


Abbildung 20. Lokalisation des Rezidives bei Patienten mit einem Osteosarkom (n = 19)

Von den insgesamt 14 Patienten mit Fernrezidiven hatten alle Patienten pulmonale Metastasen. Zwei Patienten hatten mehrere Fernmetastasen: Ein Patient hatte zusätzlich ossäre Metastasen, der andere Patient ossäre und hepatische Fernmetastasen.

Von den 55 Patienten konnten 9 Patienten nicht in die Überlebensanalyse eingeschlossen werden, da diese im Ausland leben und somit keine Daten zum Verlauf erhoben werden konnten. Von den verbleibenden 46 Patienten sind 11 Patienten (23,91 %) gestorben. Davon verstarben 3 Patienten (27,27 %) an dem Primärtumor oder den Folgen der Therapie, 7 Patienten (63,63 %) sind an einem Rezidiv verstorben und ein Patient (9,10 %) verstarb an einer AML.

Insgesamt erkrankten von den 46 Patienten drei Patienten (6,52 %) nach der Therapie an einem Zweitmalignom, darunter der oben genannte Patient an AML, ein weiterer Patient erkrankte an einem malignen Melanom und ein weiter an einem kleinzelligem Lungenkarzinom.

4.2.2. Gesamt – und Rezidivfreies Überleben

Es wurde zunächst eine Analyse zu prädiktiven Faktoren bezüglich des rezidivfreien Überlebens durchgeführt. Die folgende Tabelle listet alle ausgewerteten Parameter.

Variabel	%	Tumorfrees 5 - Jahres - Überleben in %	Univariate	Multivariate
			Analyse	Analyse
			<i>P</i>	<i>P</i> HR (95% CI)
Alle	60			
Geschlecht			.395	
Männlich	58	63		
Weiblich	42	54		
Alter			.409	
<18 Jahre	33	67		
18 Jahre und älter	77	56		
Raucher			.688	
Ja	25	61		
Nein	75	62		
ASA Klassifikation			.947	
ASA 1	58	60		
ASA 2	33	62		
ASA 3	9	53		
BMI			.598	

<18,5 kg/m ²	24	59	
18,5 bis < 25,0 kg/m ²	56	56	
25,0 bis < 30,0 kg/m ²	13	62	
≥ 30,0 kg/m ²	7	100	
Lokalisation			.639
Extremität	82	61	
Axialskelett	18	53	
Histologischer Subtyp			.271
Konventionell	67	67	
Teleangiektatisch	11	40	
Parosteal	8	67	
High – Grade	2	-	
Kraniofaszial	6	40	
Sekundär	6	67	
Pathologische Fraktur			.446
Ja	93	50	
Nein	7	60	
Grading			.715
G1& G2	9	38	
G3	91	64	
T-Stadium			.611
T1	43	56	
T2	57	65	
N-Stadium			.464
N0	96	61	
N1	4	0	
M-Stadium			.066
M0	80	64	
M1	20	42	
Neoadjuvante Therapie			.818
Ja	84	63	
Nein	16	38	
Radiologisches Ansprechen			.160
Regredient	33	58	
Konstant	42	79	

Progredient	25	42	
Resektionsstatus			.004
R0	96	65	
R1	4	0	
Pathologisches Ansprechen			.797
Responder	36	61	
Non - Responder	64	64	
Funktionelle Rekonstruktion			.837
Ja	71	61	
Nein	29	57	
Plastische Rekonstruktion			.697
Ja	69	50	
Nein	31	63	
Intraoperative EKs			.797
Ja	39	70	
Nein	61	61	
Intraoperative FFPs			.743
Ja	16	60	
Nein	84	64	
Komplikation während des stationären Aufenthalts			.174
Ja	45	52	
Nein	55	67	
Prothesenassoziierte Komplikationen			.423
Ja	32	73	
Nein	68	57	
Adjuvante Therapie			.712
Ja	75	65	
Nein	25	48	

Tabelle 14. Mit dem rezidivfreien Überleben assoziierte Faktoren bei Patienten mit einem Osteosarkom (Erstdiagnose im Zeitraum von 2006 bis 2013)

Der einzige signifikante Parameter für ein tumorfreies Überleben ist der Resektionsstatus.

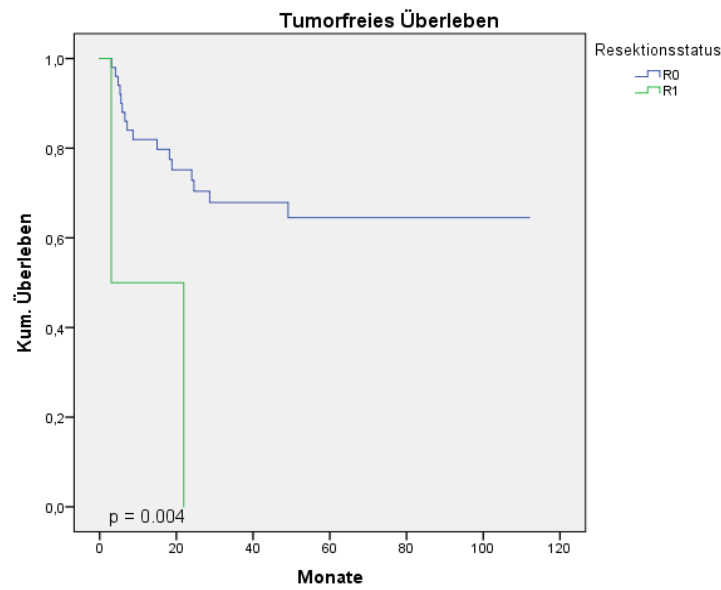


Abbildung 21. Tumorfrees Überleben nach Resektionsstatus bei Patienten mit Osteosarkom (p = 0.004)

Resektionsstatus	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
R0	82 %	68 %	65 %
R1	50 %	0 %	0 %

Für das Gesamtüberleben wurde dieselbe Analyse durchgeführt.

Variabel	%	5 - Jahres - Überlebensrate in %	Univariate	Multivariate	
			Analyse P	P	HR (95% CI)
Alle	78				
Geschlecht			.583		
Männlich	58	81			
Weiblich	42	73			
Alter			.011	NS	
<18 Jahre	33	100			
18 Jahre und älter	77	67			
Raucher			.268		
Ja	75	59			
Nein	25	80			
ASA Klassifikation			.426		

ASA 1	58	83	
ASA 2	33	73	
ASA 3	9	60	
BMI			.357
<18,5 kg/m ²	24	84	
18,5 bis < 25,0 kg/m ²	56	75	
25,0 bis < 30,0 kg/m ²	13	67	
≥ 30,0 kg/m ²	7	100	
Lokalisation			.068
Extremität	82	83	
Axialskelett	18	56	
Histologischer Subtyp			.216
Konventionell	67	81	
Teleangiektatisch	11	40	
Parosteal	8	100	
High – Grade	2	-	
Kraniofaszial	6	67	
Sekundär	6	67	
Pathologische Fraktur			.106
Ja	93	80	
Nein	7	50	
Grading			.284
G1& G2	9	100	
G3	91	75	
T-Stadium			.173
T1	43	70	
T2	57	87	
N-Stadium			.315
N0	96	79	
N1	4	50	
M-Stadium			.112
M0	80	82	
M1	20	62	
Neoadjuvante Therapie			.565
Ja	84	78	

Nein	16	78	
Radiologisches			.132
Ansprechen			
Regredient	33	72	
Konstant	42	93	
Progredient	25	47	
Resektionsstatus			.607
R0	96	77	
R1	4	100	
Pathologisches			.885
Ansprechen			
Responder	36	78	
Non - Responder	64	78	
Funktionelle			.369
Rekonstruktion			
Ja	71	75	
Nein	29	84	
Plastische Rekonstruktion			.128
Ja	69	65	
Nein	31	83	
Intraoperative EKs			.158
Ja	39	64	
Nein	61	85	
Intraoperative FFPs			.591
Ja	16	71	
Nein	84	79	
Komplikation während			.512
des stationären			
Aufenthalts	45	72	
Ja	55	83	
Nein			
Prothesenassoziierte			.133
Komplikationen			
Ja	32	91	
Nein	68	71	

Adjuvante Therapie				.539
Ja	75	77		
Nein	25	79		
Rezidive				.011
Ja	36	63		.019
Nein	64	86		4.440 (1.274-15.477)

Tabelle 15. Mit dem Gesamtüberleben assoziierte Faktoren bei Patienten mit einem Osteosarkom (Erstdiagnose im Zeitraum von 2006 bis 2013)

Signifikante Unterschiede konnten demnach zum einem für das Alter der Patienten gezeigt werden. Das 5 - Jahresüberleben betrug bei den Patienten unter 18 Jahren 100 %, währenddessen Patienten die 18 Jahre und älter waren ein 5 - Jahresüberleben von 67 % hatten. In der multivariaten Analyse wurde dieser Parameter jedoch als nicht signifikant eliminiert.

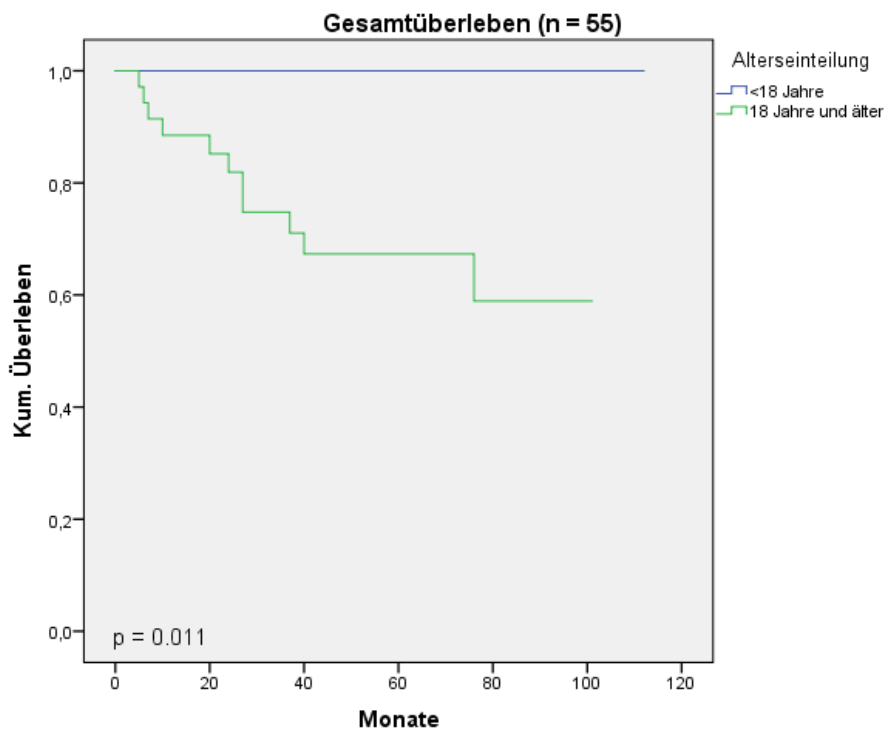


Abbildung 22. Gesamtüberleben nach Alterseinteilung bei Patienten mit Osteosarkom (p = 0.011)

Alterseinteilung	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
< 18 Jahre	100 %	100 %	100 %
18 Jahre und älter	89 %	75 %	67 %

Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse stellte sich die Variabel „Rezidiv“ als signifikanter Parameter heraus, der mit dem Gesamtüberleben assoziiert ist. Das 5 - Jahresüberleben bei den Patienten ohne Rezidiv betrug 86 %, bei Patienten mit Rezidiv nur 63 %.

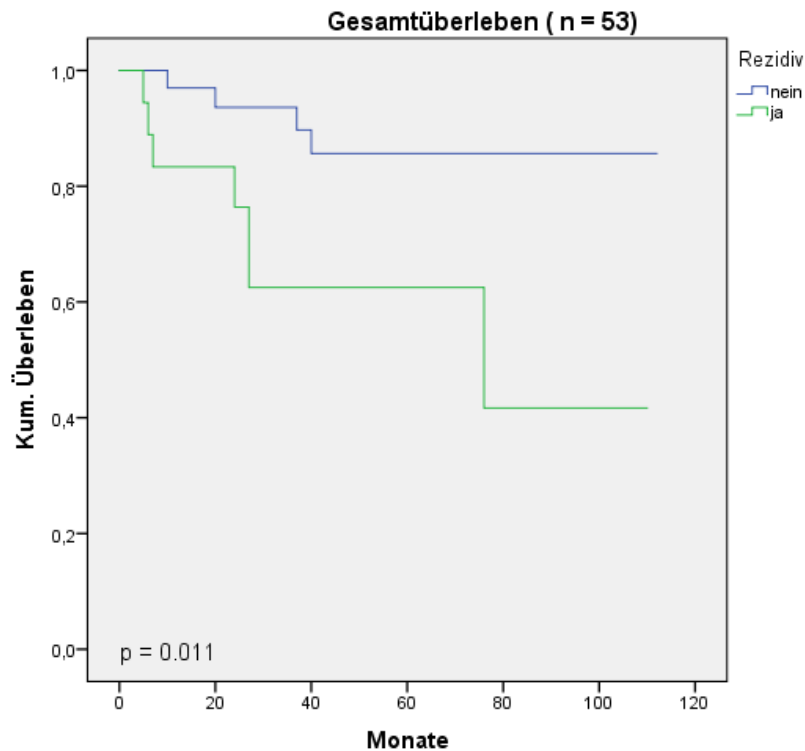


Abbildung 23. Gesamtüberleben mit und ohne Rezidiv bei Patienten mit diagnostiziertem Osteosarkom (p = 0.011)

Rezidiv	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
ja	83 %	63 %	63 %
nein	97 %	94 %	86 %

4.2.3. Gruppenvergleiche

4.2.3.1. Axialskelett vs. Extremität

Variabel	Osteosarkom (n = 55)	Extremität (n = 45)	Axialskelett (n = 10)	P *
Männliches Geschlecht (%)	58	56	70	.494
Medianes Alter	21 (9 – 74)	19 (9 – 71)	51 (27 – 74)	<.001
Medianer BMI	22 (13 – 34)	22 (13 – 34)	23 (18 – 29)	.247
ASA Klassifikation (%)				.021

ASA 1	58	64	30	
ASA 2	33	31	40	
ASA 3	9	4	30	
Pathologische Fraktur (%)	7	7	10	.563
Grading (%)				.535
G1	4	4	0	
G2	5	7	0	
G3	91	89	100	
T-Stadium (%)				.715
T1	43	45	33	
T2	57	55	67	
N-Stadium (%)				.333
N0	96	98	90	
N1	4	2	10	
M-Stadium (%)				.400
M0	80	82	70	
M1	20	18	30	
Neoadjuvante Therapie (%)	84	87	70	.340
Radiologisches Ansprechen (%)				.658
Regredient	33	35	20	
Konstant	42	39	60	
Progredient	25	26	20	
R0 Resektionsstatus (%)	96	100	80	.031
Pathologisches Ansprechen (%)				.225
Responder	36	32	57	
Non - Responder	64	68	43	
Funktionelle Rekonstruktion (%)	71	71	70	1.000
Plastische Rekonstruktion (%)	31	27	50	.255
Intraoperative Transfusionen (%)	39	37	50	.696
Komplikation während des stationären Aufenthalts (%)	45	44	50	1.000
Prothesenassoziierte Komplikationen (%)	32	35	20	1.000
Adjuvante Therapie (%)	75	78	60	.255
Rezidive (%)	36	35	40	1.000

Tod (%)	24	19	40	.220
----------------	----	----	----	------

Tabelle 16. Vergleich der Patienten mit einem Osteosarkombefall an den Extremitäten und Patienten mit einem Osteosarkom des Axialskeletts

Im Vergleich der Lokalisationen zeigt sich, dass Tumore an den Extremitäten häufiger bei jüngeren Patienten auftreten (medianes Alter 19 vs. 51, $p < 0.001$). Zudem hatten Patienten mit Extremitätentumoren eine höhere Rate an ASA 1 Patienten ($p = 0.021$) und sie konnten häufiger R0 reseziert werden als Patienten mit Axialskelettumoren (100 % vs. 80 %, $p = 0.031$).

4.2.3.1. Kinder und Jugendliche vs. Erwachsene

Variabel	Osteosarkom (n = 55)	< 18Jahre (n = 18)	18 Jahre und alter (n = 37)	P *
Männliches Geschlecht (%)	58	67	54	.402
Medianer BMI	22 (13 – 34)	18 (13 – 23)	23 (17 – 34)	<.001
ASA Klassifikation (%)				.170
ASA 1	58	72	51	
ASA 2	33	28	35	
ASA 3	9	0	14	
Lokalisation (%)				.021
Extremität	82	100	73	
Axialskelett	18	0	27	
Pathologische Fraktur (%)	7	0	10	.291
Grading (%)				.252
G1	4	0	6	
G2	5	0	8	
G3	91	100	86	
T-Stadium (%)				.384
T1	43	33	49	
T2	57	67	51	
N-Stadium (%)				1.000
N0	96	94	97	
N1	4	6	3	
M-Stadium (%)				1.000
M0	80	78	79	

M1	20	22	21	
Neoadjuvante Therapie (%)	84	100	76	.023
Radiologisches Ansprechen (%)				.283
Regredient	33	29	36	
Konstant	42	57	32	
Progredient	25	14	32	
R0 Resektionsstatus (%)	96	100	94	.547
Pathologisches Ansprechen (%)				1.000
Responder	36	35	36	
Non - Responder	64	65	64	
Funktionelle Rekonstruktion (%)	71	67	73	.754
Plastische Rekonstruktion (%)	31	22	35	.372
Intraoperative Transfusionen (%)	39	28	45	.247
Komplikation während des stationären Aufenthalts (%)	45	44	46	1.000
Prothesenassoziierte Komplikationen (%)				.459
Komplikationen (%)	32	42	27	
Adjuvante Therapie (%)	75	83	70	.346
Rezidive (%)	36	29	39	.555
Tod (%)	24	0	33	.020

Tabelle 17. Vergleich der Patienten mit einem Osteosarkom nach Alter

In der Analyse zu Unterschieden in den Altersklassen zeigt sich, dass Patienten unter 18 Jahren einen signifikant niedrigeren BMI hatten ($p < 0.001$), häufiger Tumoren an den Extremitäten hatten ($p = 0.021$), häufiger eine neoadjuvante Therapie erhielten ($p = 0.023$) und eine geringere Sterberate hatten ($p = 0.020$).

4.3. Ewingsarkome

4.3.1 Deskriptive Statistik

Insgesamt erkrankten 31 Patienten im Zeitraum zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2013 an einem Ewingsarkom. 17 Patienten (54,84 %) davon waren weiblich, 14 Patienten (45,16 %) männlich.

Die Anzahl der Diagnosen in Abhängigkeit vom Diagnosejahr spiegelt die folgende Abbildung wieder. Auffallend ist, dass im Jahr 2011 mehr als doppelt so viele Diagnosen gestellt wurden als in den anderen Jahren.

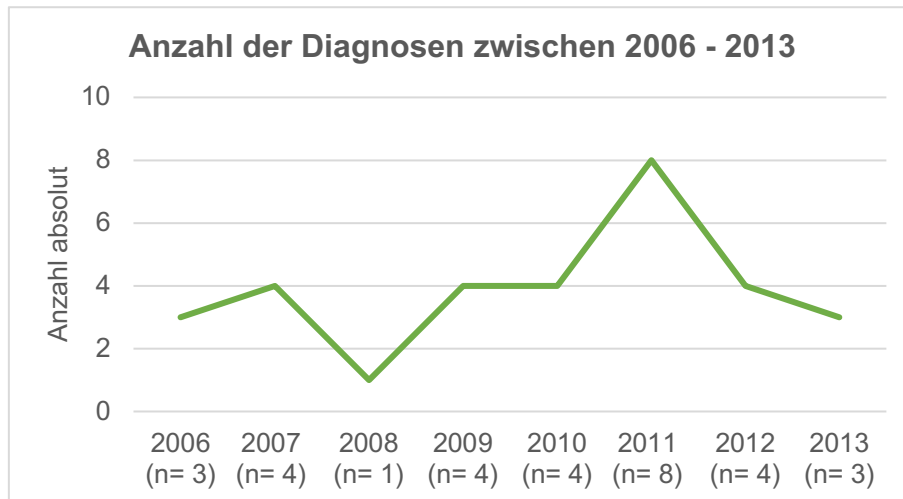


Abbildung 24. Anzahl der gestellten Diagnosen „Ewingsarkom“ zwischen 2006 – 2013 (n = 31)

Nachfolgend wird die Altersverteilung der Patienten dargestellt. Der jüngste Patient war zum Diagnosezeitpunkt 8 Jahre alt, der älteste Patient war 71 Jahre. Das durchschnittliche Alter betrug zum Diagnosezeitpunkt 23,9 Jahre während das mediane Alter 20 Jahre betrug. 11 der 31 Patienten (35,48 %) waren zum Diagnosezeitpunkt nicht älter als 18 Jahre. 20 Patienten (65,52 %) waren 18 Jahre und älter.

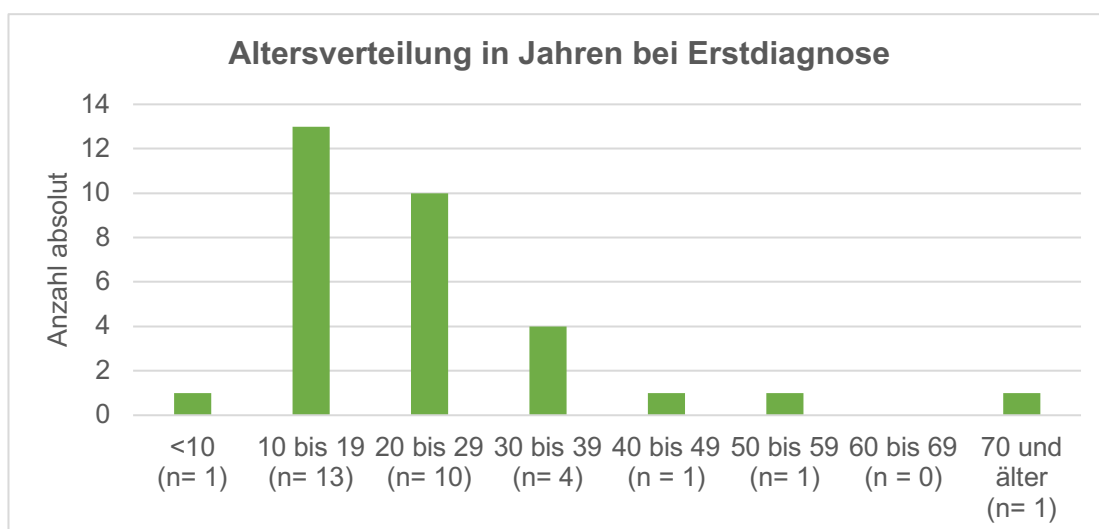


Abbildung 25. Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose „Ewingsarkom“ (n = 31)

22 der Patienten (70,97 %) konnte einem ASA - Stadium 1 zugeordnet werden. Nur ein Patient (3,22 %) wurde als ASA 3 klassifiziert. Ein ASA 4 Stadium kam in dieser Population nicht vor.

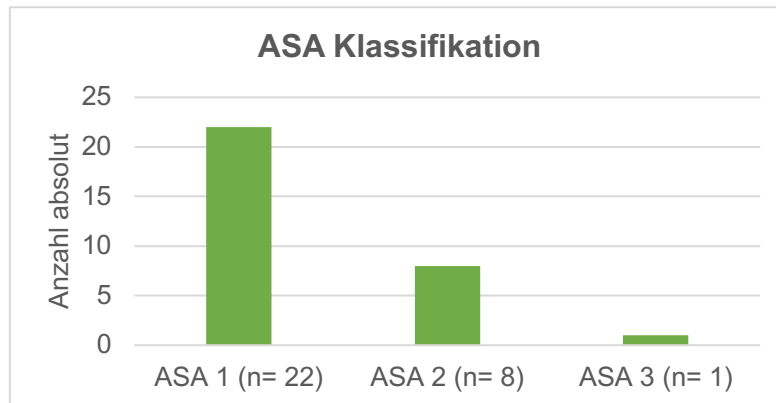


Abbildung 26. ASA Klassifikation zum Erstdiagnosezeitpunkt bei Patienten mit Ewingsarkom (n = 31)

Die BMI Verteilung des Patientenkollektivs zeigt, dass der Großteil der Patienten (48,39 %) einen BMI im Normbereich aufwiesen. 9 Patienten (29,03 %) waren untergewichtig, 7 Patienten (22,58 %) hatten mit einem BMI über 25,0 kg/m² ein Übergewicht.

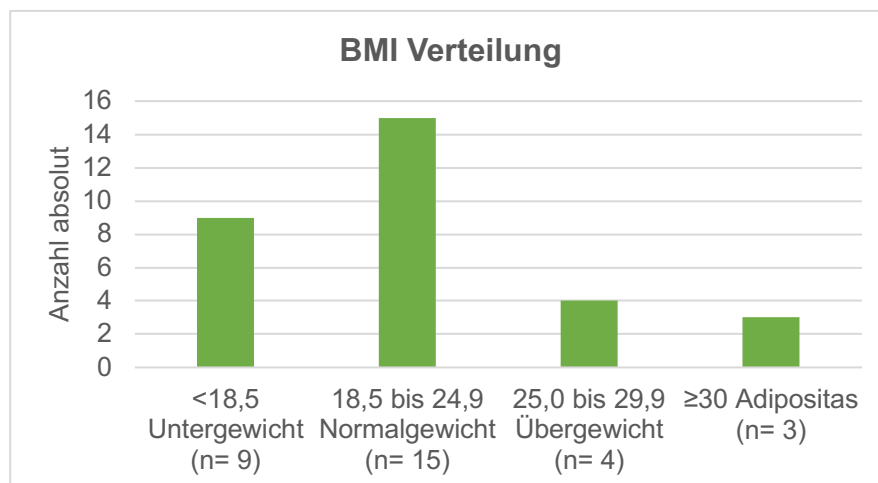


Abbildung 27. BMI – Verteilung in kg/m² bei Patienten mit einem diagnostizierten Ewingsarkom (n = 31)

18 der 31 diagnostizierten Ewingsarkome (58,06 %) waren an Extremitäten lokalisiert, dabei hatten 11 Patienten (61,11 %) einen Tumorbefall an der unteren Extremität, 7 Patienten (38,89 %) wiesen ein Primärtumor der oberen Extremität auf. 13 Patienten (41,94 %) hatten ein Ewingsarkom, welches das Axialskelett befiel.

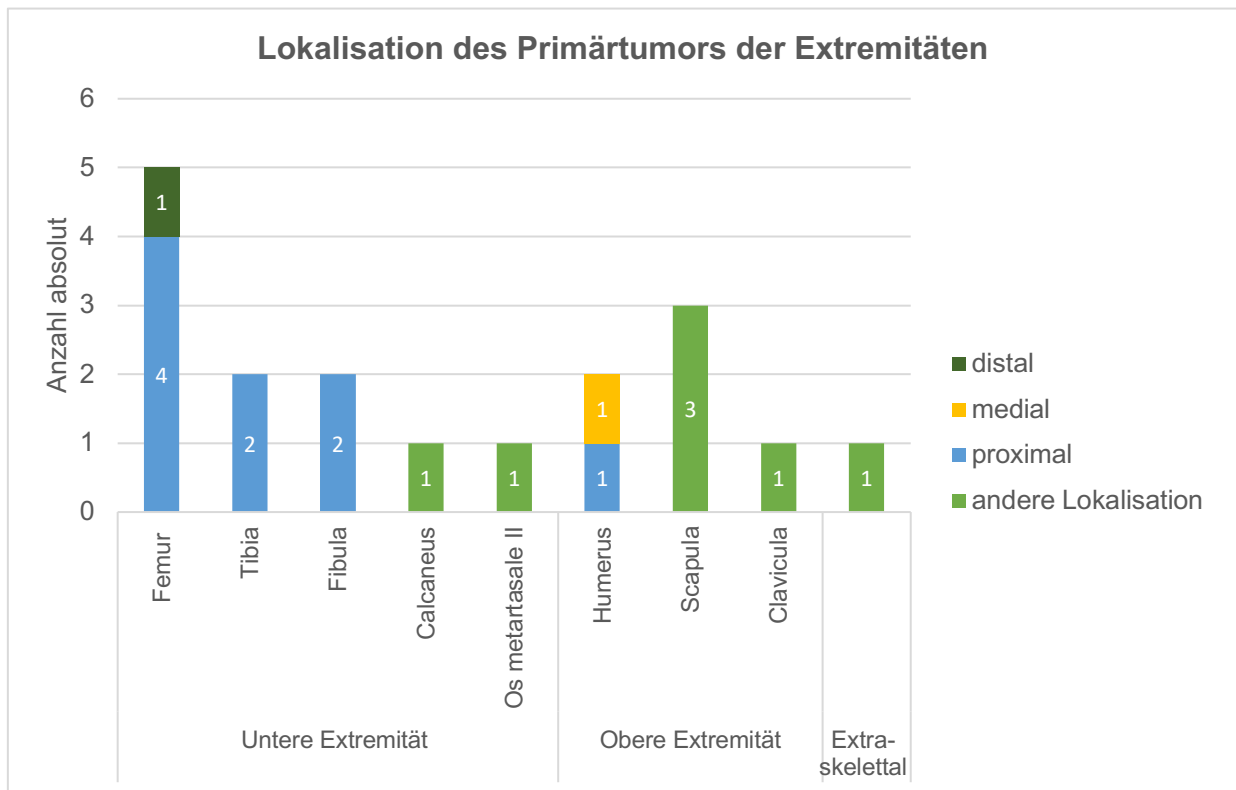


Abbildung 28. Lokalisation der Ewingsarkome an den Extremitäten (n = 18)

Ein Patient hatte einen extraskelettalen Tumor, welcher im Bereich der Ellenbeuge lokalisiert war. Die folgende Tabelle spiegelt die Lokalisation der 13 Ewingsarkome des Axialskeletts wieder:

Beckenknochen (n = 7)	Os ischii rechts Os sacrum links Os ileum rechts (2) Os ileum links Os ischii und Os pubis rechts Os Ischii, Os pubis und Os ileum links
Wirbelsäule (n = 2)	C 6/7 Th 12
Thoraxapperatur (n = 4)	Thoraxwand links (2) 4. Rippe 12. Rippe

Tabelle 18. Lokalisation der Ewingsarkome am Axialskelett (n = 13)

Der kleinste Tumordurchmesser der Ewingsarkome betrug 11 mm, der größte Tumor hatte eine Gesamtausdehnung von insgesamt 200 mm. Die durchschnittliche Tumorgöße betrug 75,90 mm. Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der Tumorgöße. Eine pathologische Fraktur trat unter den 31 Patienten mit Ewingsarkom nur einmal auf (3,23 %).

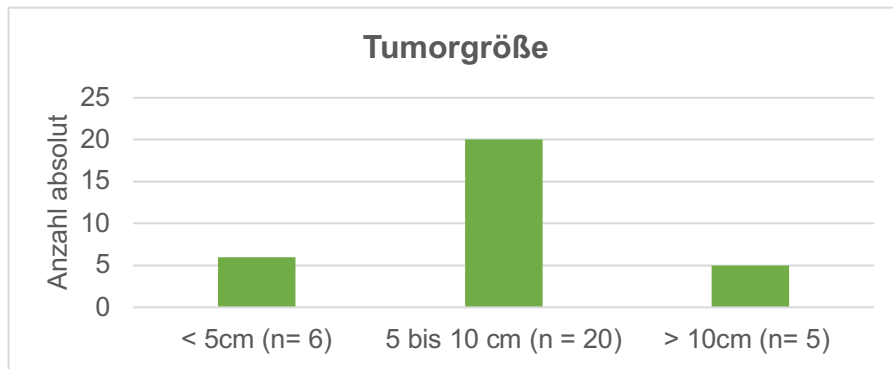


Abbildung 29. Verteilung der Tumorgöße bei Patienten mit einem diagnostiziertem Ewingsarkomen (n = 31)

Von den 31 Patienten hatten 20 Patienten (64,52 %) ein T1 - Stadium und 11 Patienten (35,48 %) ein T2 - Stadium. Ein diskontinuierlicher Tumorbefall des Knochens im Sinne eines T3 - Stadiums fand sich nicht unter dem Patientenkollektiv.

Fünf Patienten (16,13 %) hatten zur Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen. Solide Metastasen wiesen insgesamt 10 Patienten (32,25 %) zur Erstdiagnose auf. Alle zehn Patienten waren dabei von pulmonalen Metastasen betroffen, zwei Patienten wiesen zusätzlich eine ossäre Metastasierung auf.

Die folgende Abbildung spiegelt die Verteilung der UICC/AJCC Klassifikation wieder.

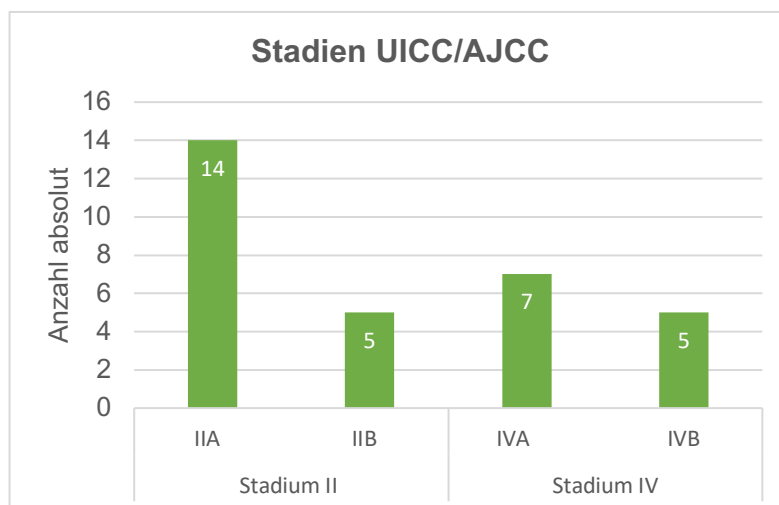


Abbildung 30. Stadieneinteilung nach UICC/AJCC bei Patienten mit einem Ewingsarkom (n = 31)

Von den 31 Patienten erhielten 30 Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie, davon erhielten fünf Patienten zusätzlich eine Bestrahlung des Tumorbettes. Eine Patientin erhielt keine neoadjuvante Therapie, da die Diagnose eines Ewingsarkoms erst intraoperativ gestellt wurde.

Zum radiologischen Ansprechen konnten Daten von 24 Patienten ausgewertet werden. Bildmorphologisch konnte bei 20 Patienten (83,33 %) eine Regression des Tumors nachgewiesen werden.

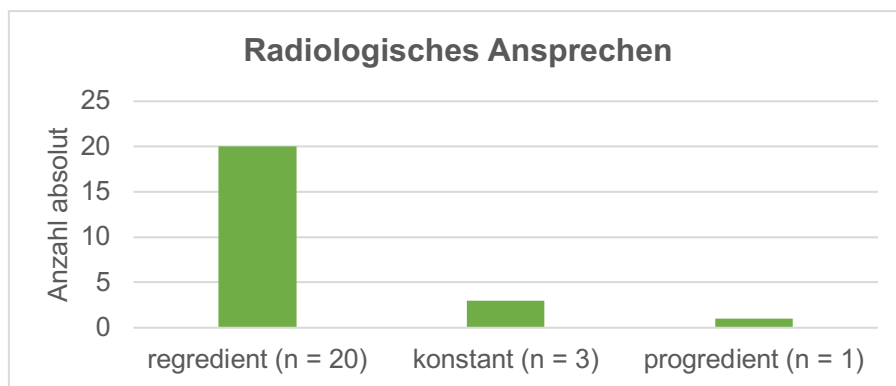


Abbildung 31. Radiologisches Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie bei Patienten mit einem Ewingsarkom (n = 24)

Das Ansprechen auf die Chemotherapie wurde mittels der Klassifikation von Salzer-Kuntschik beurteilt. 23 Patienten (76,67 %) zählten zu der Gruppe der Responder, 7 Patienten (23,23 %) waren Non - Responder. Ein Regressionsgrad 2 (einzelne vitale Tumorzellen) und ein Regressionsgrad 6 (komplett vitaler Tumor) traten in dieser Population nicht auf.

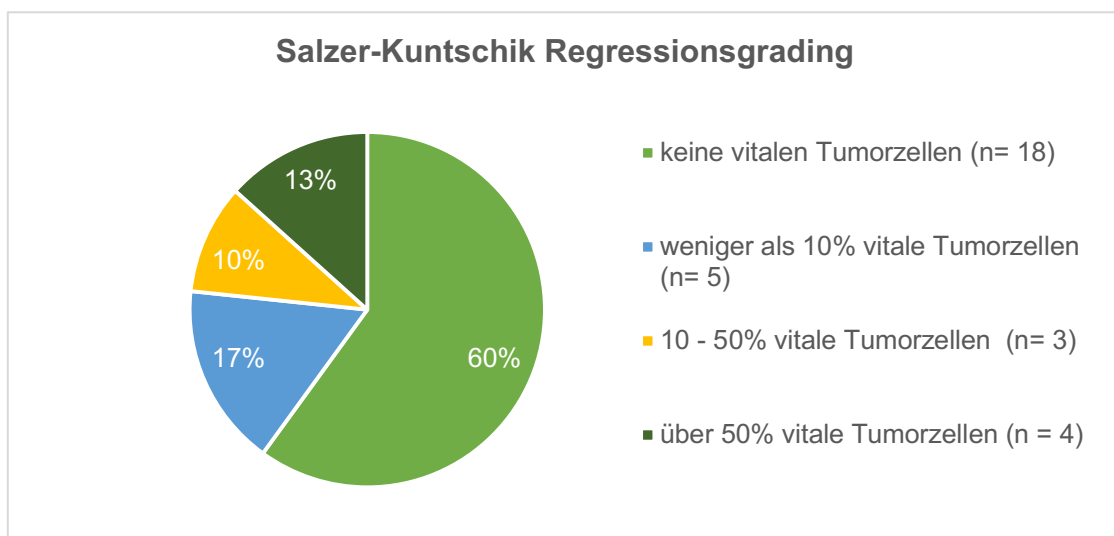


Abbildung 32. Regressionsgrad nach Salzer - Kuntschik bei Patienten mit einem diagnostiziertem Ewingsarkom und neoadjuvanter Therapie (n = 30)

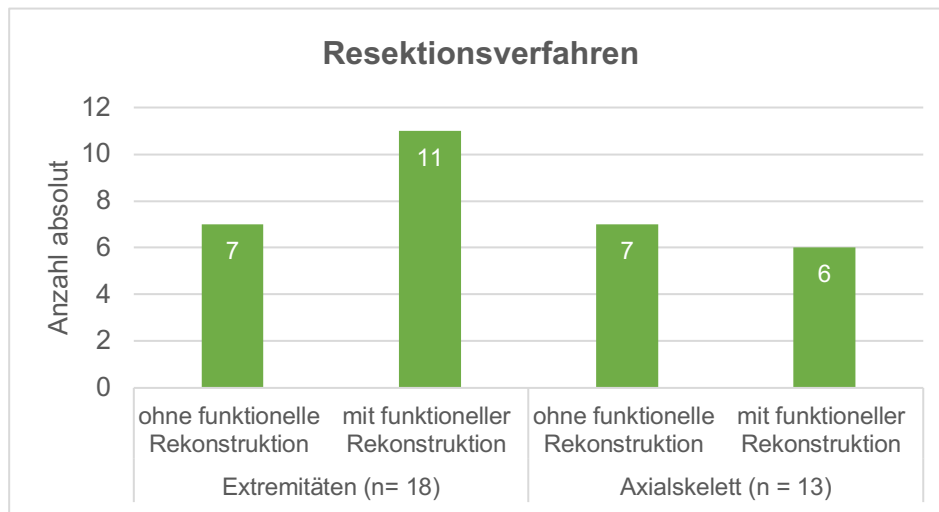


Abbildung 33. Angewendete Resektionsverfahren bei Ewingsarkomen (n = 31)

Alle Patienten der Studienpopulation, die einen Tumor an einer Extremität hatten, konnten extremitätenerhaltend operiert werden, bei 11 Patienten (61,11 %) war eine funktionelle Rekonstruktion nötig. Dabei erhielten sechs Patienten (54,54 %) eine endoprothetische Versorgung, vier Patienten (36,36 %) erhielten eine Rekonstruktion mittels autologer Fibula und ein Patient (9,09 %) wurde mittels eines Bankknochens versorgt. Eine plastische Rekonstruktion wurde an den Tumoroperationen der Extremität nur einmal durchgeführt. Der Patient erhielt eine Gastrocnemiuslappendeckung. Bei sechs Patienten mit einem Tumor am Axialskelett wurde eine funktionelle Rekonstruktion durchgeführt. Eine plastische Rekonstruktion wurde bei drei Patienten durchgeführt. Alle erhielten eine Gore - Patch - Plastik nach Thoraxwandresektion.

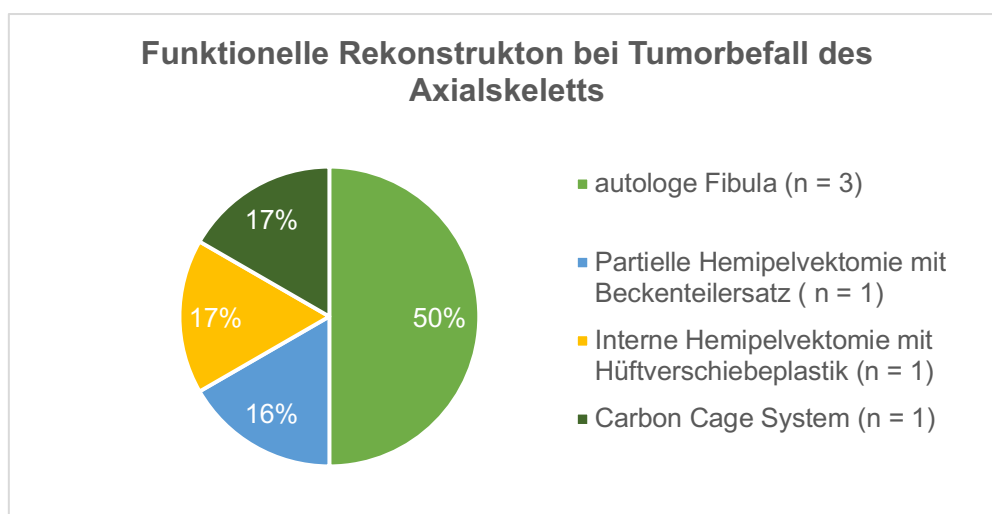


Abbildung 34. Ewingsarkome des Axialskeletts mit funktioneller Rekonstruktion (n = 6)

Von den 31 Patienten konnten 29 Patienten R0 reseziert werden. Eine Patientin wurde R2 reseziert; dabei handelte es sich um die bereits oben erwähnte Patientin bei der erst intraoperativ ein Ewingsarkom diagnostiziert werden konnte. Ein weiterer Patient der Studienpopulation wurde R1 reseziert.

Von den 31 Patienten erhielten 29 Patienten (93,55 %) eine adjuvante Therapie, zu den zwei weiteren Patienten konnten diesbezüglich keine Informationen erhoben werden. Von diesen 29 Patienten erhielten 19 Patienten eine Chemotherapie, 10 Patienten erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie. Zwei Patienten erhielten zudem eine autologe Stammzelltransplantation. Ein Patient der Studienpopulation erhielt eine intraoperative Bestrahlung.

Von den zehn Patienten mit Lungenmetastasen erhielten 4 Patienten eine chirurgische Therapie mit Resektion der Lungenherde sowie eine konsolidierende Lungenbestrahlung, 3 Patienten erhielten eine alleinige gezielte Bestrahlungstherapie. Drei weitere Patienten erhielten keine zusätzliche Therapie der Lungenmetastasen.

Während des stationären Aufenthalts erlitten 13 der 31 Patienten Komplikationen, die den postoperativen Verlauf beeinflussten. Die Abbildung zeigt eine Verteilung der Schweregrade der Komplikationen nach Clavien - Dindo.

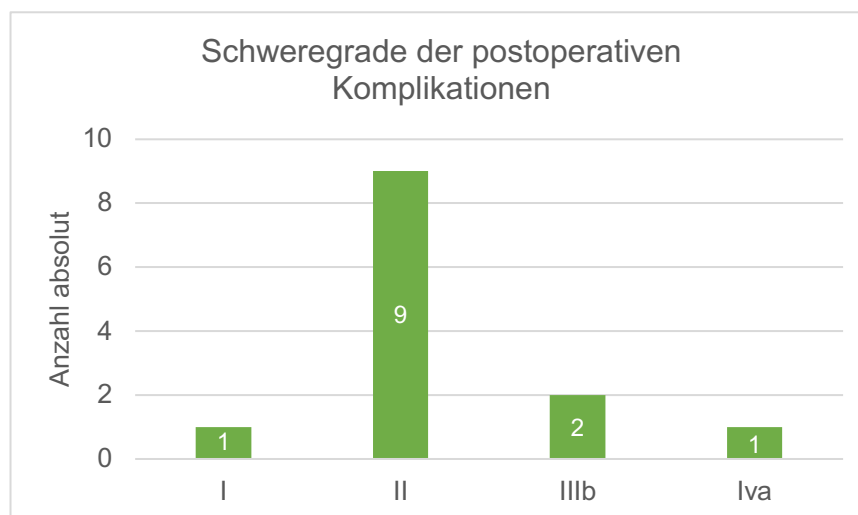


Abbildung 35. Schweregrad der postoperativen Komplikationen nach Clavien - Dindo bei Patienten mit einem Ewingsarkom (n = 13)

Insgesamt traten postoperativ 17 Komplikationen, die eine therapeutische Intervention nötig machten. In der nachfolgenden Tabelle werden alle aufgetretenen Komplikationen benannt.

Aufgetretene Komplikationen (n = 17)	
Perioperative Anämie	9 (52,94 %)
Wundheilungsstörung	2 (11,77 %)
Subileus	2 (11,77 %)
SIRS	1 (5,88 %)
Thrombose	1 (5,88 %)
Clostridien-positive Gastroenteritis	1 (5,88 %)
Ausgeprägte postoperative Übelkeit	1 (5,88 %)

Tabelle 19. Postoperative Komplikationen bei Patienten mit einem diagnostizierten Ewingsarkom. Von insgesamt 31 operierten Patienten traten bei 13 Patienten im stationären Verlauf Komplikationen auf.

Von den sechs Patienten die eine Endoprothese zur Versorgung eines an den Extremitäten lokalisierten Tumors erhielten, traten bei drei Patienten (50,00 %) im Verlauf prothesenassoziierte Komplikationen auf. Dabei traten bei zwei Patienten aseptische Prothesenlockerungen auf, ein Patient hatte eine Protheseninfektion, die einen Prothesenwechsel erforderlich machte. Die Patienten, die mittels autologer Fibula bzw. mit Bankknochen versorgt wurden, hatten im Verlauf keine Komplikationen.

Bei den Patienten mit funktioneller Rekonstruktion am Axialskelett trat im Verlauf bei einem Patienten eine Komplikation auf. Dieser Patient erhielt eine biologische Rekonstruktion mittels autologer Fibula bei Beckenteilresektion. Im Verlauf kam es zum atraumatischen Bruch sowie einer Lockerung der Rekonstruktion, welche eine erneute operative Versorgung notwendig machte.

Der postoperative Beobachtungszeitraum lag in dieser Studienpopulation zwischen 0 und 99 Monaten. Bei zwei Patienten konnten keine Daten zum postoperativen Verlauf erhoben werden.

Von den 29 Patienten hatten 14 Patienten (48,27 %) ein Rezidiv. Der Zeitpunkt zwischen der Operation des Primärtumors und dem Rezidiv betrug zwischen 0 und 36 Monate, der durchschnittliche Zeitabstand lag bei 20 Monaten.

Von den 14 Patienten hatten 6 Patienten (42,86 %) ein Rezidiv, 8 Patienten (57,14 %) wiesen im Verlauf mehrere Rezidive auf. Dabei waren mit 11 betroffenen Patienten (78,57 %) am häufigsten Fernmetastasen vorhanden, ein Patient (7,14 %) hatte ein Lokalrezidiv, bei zwei Patienten (14,29 %) kam es im Verlauf sowohl zum Lokalrezidiv als auch zu Fernmetastasen.

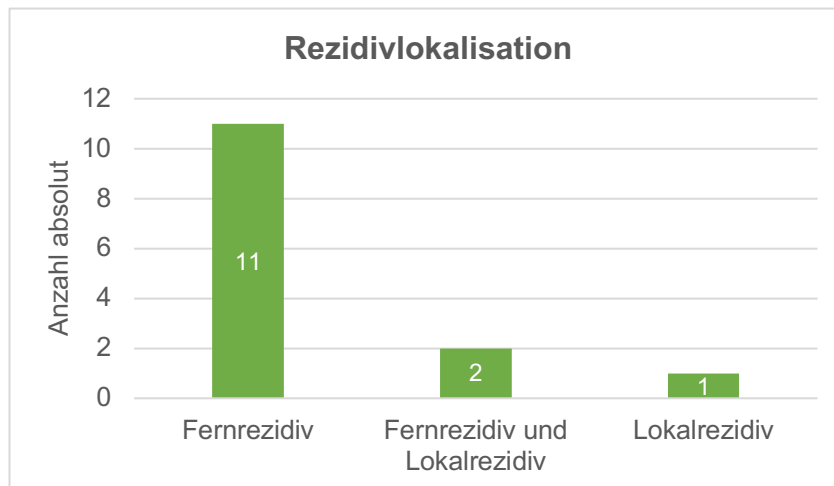


Abbildung 36. Rezidivlokalisierung bei Patienten mit Ewingsarkom (n = 14)

Ossäre und pulmonale Fernmetastasierung trat unter den Patienten mit Ewingsarkom am häufigsten auf. Eine genaue Übersicht zur Fernmetastasierung gibt die folgende Abbildung.

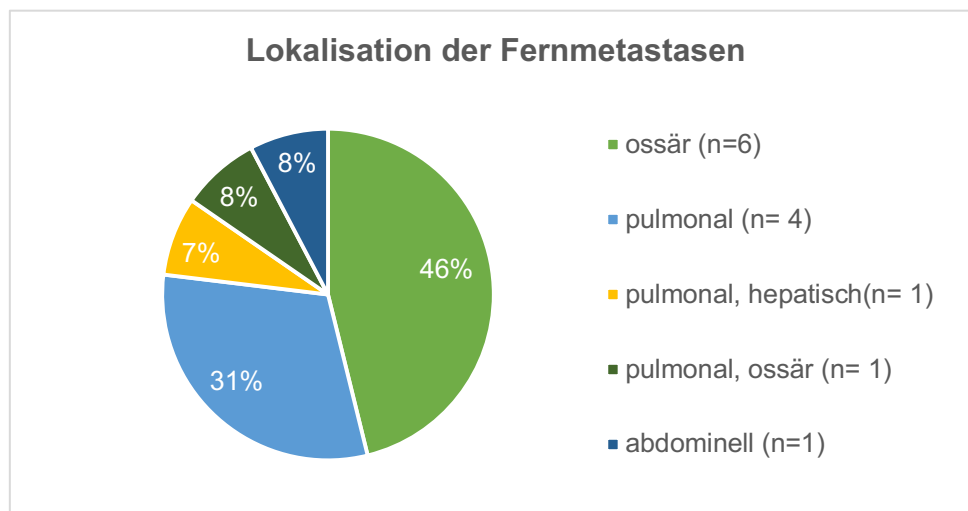


Abbildung 37. Ort der Fernmetastasierung bei Patienten mit Ewingsarkom (n = 13)

Von den 31 Patienten konnten zu 3 Patienten keine Informationen zum Langzeitverlauf erhoben werden. Bei den verbliebenen 28 Patienten lag der Beobachtungszeitraum zwischen 12 und 99 Monaten. In diesem Zeitraum verstarben 8 Patienten (28,57 %); alle im metastasierten Zustand.

Ein Zweitmalignom trat in dieser Studienpopulation nicht auf.

4.3.2. Gesamt - und Rezidivfreies Überleben

Zunächst erfolgte die Analyse zu Faktoren, die mit dem tumorfreien Überleben assoziiert sind.

Variabel	%	Tumorfrees 5 - Jahres - Überleben in %	Univariate	Multivariate Analyse	
			Analyse P	P	HR (95% CI)
Alle	100	46			
Geschlecht			.127		
Männlich	45	39			
Weiblich	55	50			
Alter			.448		
<18 Jahre	39	50			
18 Jahre und älter	61	46			
Raucher			.028	NS	
Ja	24	21			
Nein	76	59			
ASA Klassifikation			.269		
ASA 1	71	48			
ASA 2	26	33			
ASA 3	3	100			
BMI			.099		
< 18,5 kg/m ²	29	47			
18,5 bis < 25,0 kg/m ²	48	53			
25,0 bis < 30,0 kg/m ²	13	00			
≥ 30,0 kg/m ²	10	67			
Lokalisation			.288		
Extremität	58	62			
Axialskelett	42	24			
T-Stadium			.236		
T1	65	50			
T2	35	40			
N-Stadium			.967		
N0	84	44			
N1&N2	16	60			

M-Stadium			.160		
M0	68	50			
M1	32	40			
Neoadjuvante Therapie			.044	NS	
CTx	84	34			
CTx und lokale RTx	16	100			
Radiologisches					
Ansprechen			<.001	NS	
Regredient	83	47			
Konstant	13	67			
Progredient	4	0			
Resektionsstatus			.282		
R0	94	52			
R1 & R2	6	0			
Pathologisches			.005	.027	5.040 (1.199 – 21.187)
Ansprechen					
Responder	77	56			
Non - Responder	23	21			
Funktionelle			.249		
Rekonstruktion	55	57			
Ja	45	34			
Nein					
Plastische Rekonstruktion			.157		
Ja	13	25			
Nein	87	49			
Intraoperative EKs			.583		
Ja	47	56			
Nein	53	35			
Intraoperative FFPs			.150		
Ja	30	29			
Nein	70	50			
Komplikation während des stationären Aufenthalts			.283		
Aufenthalts	42	39			
Ja	58	53			

Nein			
Adjuvante Therapie			.326
CTx	66	55	
CTx und lokale RTx	34	23	
Prothesenassoziierte Komplikationen			.506
Ja	25	75	
Nein	75	66	
Lokale Bestrahlung			.473
Ja	50	52	
Nein	50	42	

Tabelle 20. Mit dem rezidivfreien Überleben assoziierte Faktoren bei Patienten mit einem Ewingsarkom (Erstdiagnose im Zeitraum von 2006 bis 2013)

In der univariaten Analyse waren der Raucherstatus ($p = 0.028$), das neoadjuvante Therapieschema ($p = 0.044$), das radiologische Ansprechen ($p < 0.001$) und das pathologische Ansprechen ($p = 0.005$) Faktoren, die mit dem rezidivfreien Überleben assoziiert waren. In der multivariaten Analyse war nur das pathologische Ansprechen signifikant mit dem tumorfreien Überleben assoziiert ($p = 0.027$).

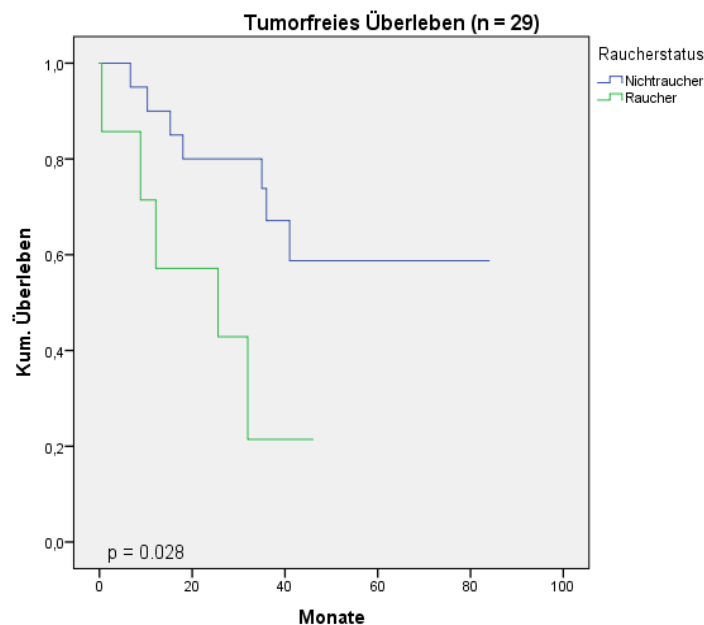


Abbildung 38. Tumorfreies Überleben bei Patienten mit Ewingsarkom und dem Merkmal Raucher und Nichtraucher ($p = 0.028$)

Raucherstatus	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Raucher	57 %	21 %	21 %
Nichtraucher	90 %	67 %	59 %

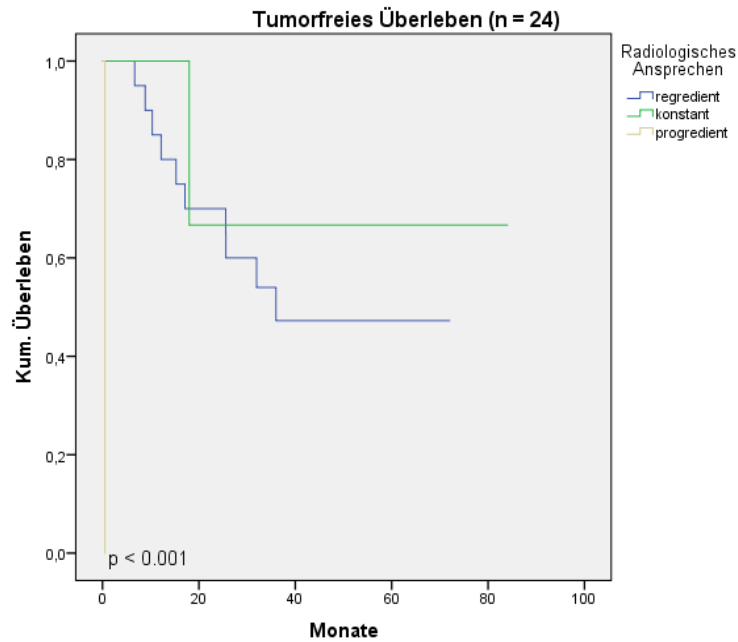


Abbildung 39. Tumorfrees Überleben bei Patienten mit Ewingsarkom in Abhängigkeit vom radiologischen Ansprechen ($p < 0.001$)

Radiologisches Ansprechen	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Regredient	80 %	47 %	47 %
Konstant	100 %	67 %	67 %
Progredient	0 %	0 %	0 %

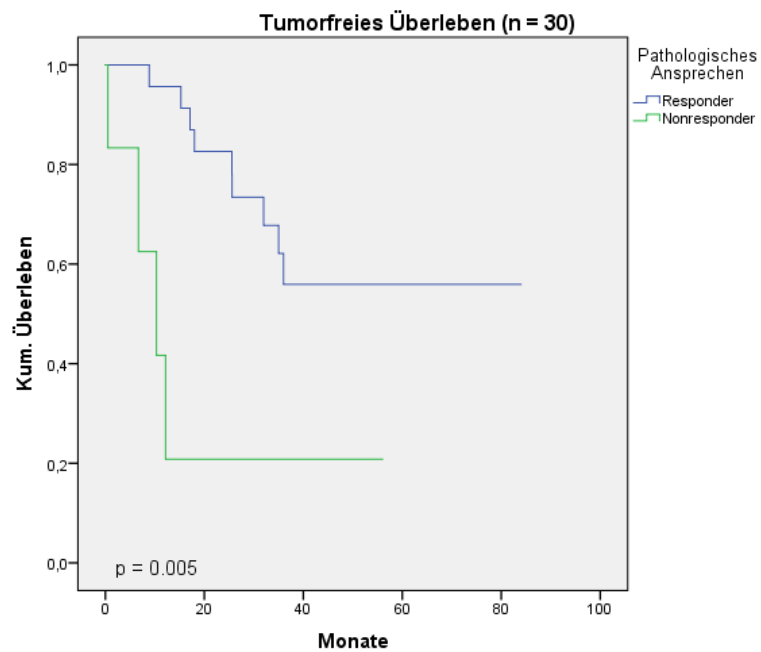


Abbildung 40. Tumorfrees Überleben bei Patienten mit Ewingsarkom in Abhängigkeit vom pathologischen Ansprechen ($p = 0,005$)

Pathologisches Ansprechen	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Responder	96 %	56 %	56 %
Non - Responder	42 %	21 %	21 %

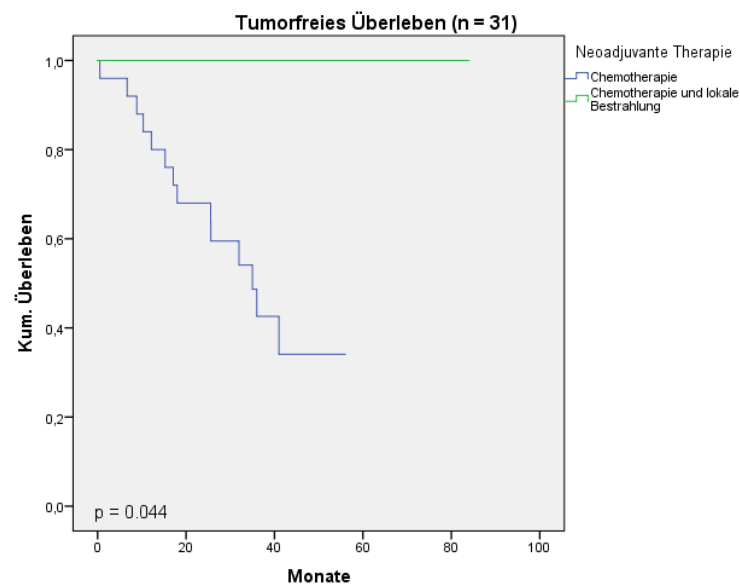


Abbildung 41. Tumorfrees Überleben bei Patienten mit Ewingsarkom in Abhängigkeit des neoadjuvanten Therapieschemas ($p = 0,044$)

Neoadjuvante Therapie	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Chemotherapie	84 %	43 %	34 %
Chemotherapie und lokale Bestrahlung des Tumorbettes	100 %	100 %	100 %

Wie oben dargestellt, hatten Patienten, die eine zusätzliche, neoadjuvante Bestrahlung des Tumorbettes erhielten, ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben. Eine adjuvante Bestrahlung hingegen führte zu keinem signifikant besserem rezidivfreiem Überleben (CTx vs. CTx und lokale RTx, 55 % vs. 39 %, $p = 0.326$). Es wurde zusätzlich verglichen, ob es einen Überlebensunterschied in Patienten gab, die prä – bzw. postoperativ bestrahlt wurden und Patienten, die keine Bestrahlung erhielten. Hier gab es eine Tendenz bezüglich eines besseren rezidivfreien Überlebens bei Patienten mit Bestrahlung, allerdings ohne Signifikanz (52 % vs. 42 %, $p = 0.473$). Es erfolgte zusätzlich ein Vergleich der Lokalrezidivrate unter den oben genannten Gruppen.

Variabel	(%)	Lokalrezidive absolut	Lokalrezidivrate	P *
29 Patienten	100	3	10,3 %	
Präoperative Bestrahlung				1.000
Ja (4/29 Patienten)	14	0	0,0 %	
Nein (25/29 Patienten)	86	3	12,0 %	
Postoperative Bestrahlung				1.000
Ja (10/29 Patienten)	34	1	10,0 %	
Nein (19/29 Patienten)	66	2	10,5 %	
Lokale Bestrahlung				1.000
Ja (14/29 Patienten)	48	1	7,1 %	
Nein (15/29 Patienten)	52	2	13,3 %	

Tabelle 21. Vergleich der Lokalrezidivrate bezogen auf stattgehabte lokale Bestrahlung

Es zeigt sich, dass während des gesamten Beobachtungszeitraums es zu keinem dokumentierten Lokalrezidiv bei präoperativ bestrahlten Patienten kam. Eine adjuvante Bestrahlung hingegen hat in unserer Studie keinen Unterschied in Bezug auf die Lokalrezidivrate gezeigt. Vergleicht man Patienten nur nach dem Kriterium „lokale

Bestrahlung“, unabhängig des Zeitpunktes, war die Lokalrezidivrate in der Gruppe der stattgehabten Bestrahlung geringer. Ein signifikanter Unterschied konnte in den Vergleichen nicht aufgezeigt werden.

Es erfolgte die Analyse zu Faktoren, die mit dem Gesamtüberleben assoziiert sind.

Variabel	%	5 - Jahres - Überlebensrate in %	Univariate	Multivariate	
			Analyse	P	HR (95% CI)
			P		
Alle	100	63			
Geschlecht			.246		
Männlich	45	55			
Weiblich	55	69			
Alter			.341		
<18 Jahre	39	82			
18 Jahre und älter	61	50			
Raucher			.045	NS	
Ja	24	0			
Nein	76	78			
ASA Klassifikation			.100		
ASA 1	71	75			
ASA 2	26	0			
ASA 3	3	100			
BMI			.814		
<18,5 kg/m ²	29	75			
18,5 bis < 25,0 kg/m ²	48	62			
25,0 bis < 30,0 kg/m ²	13	67			
≥ 30,0 kg/m ²	10	0			
Lokalisation			.273		
Extremität	58	72			
Axialskelett	42	53			
T-Stadium			.901		
T1	65	62			
T2	35	61			
N-Stadium			.988		
N0	84	62			

N1 & N2	16	75			
M-Stadium					.144
M0	68	70			
M1	32	44			
Neoadjuvante Therapie					.152
CTx	84	54			
CTx und lokale RTx	16	100			
Radiologisches Ansprechen					.984
Regredient	83	57			
Konstant	13	67			
Progredient	4	-			
Resektionsstatus					.630
R0	94	64			
R1&R2	6	50			
Pathologisches Ansprechen					.009
Responder	77	66			
Non - Responder	23	25			
Funktionelle					.367
Rekonstruktion	55	79			
Ja	45	51			
Nein					
Plastische Rekonstruktion					.030
Ja	13	25			
Nein	87	72			
Intraoperative EKs					.636
Ja	47	64			
Nein	53	59			
Intraoperative FFPs					.039
Ja	30	43			
Nein	70	70			
Komplikation während des stationären Aufenthalts					.133
Ja	42	0			
Nein	58	74			
Adjuvante Therapie					.676

.032 15.580 (1.271
– 190993)

NS

NS

CTx	66	63		
CTx und lokale RTx	34	59		
Prothesenassoziierte Komplikationen			.261	
Ja	25	100		
Nein	75	68		
Rezidive			.002	NS
Ja	48	37		
Nein	52	100		
Lokale Bestrahlung			.453	
Ja	50	74		
Nein	50	46		

Tabelle 22. Mit dem Gesamtüberleben assoziierte Faktoren bei Patienten mit einem Ewingsarkom (Erstdiagnose im Zeitraum von 2006 bis 2013)

In der univariaten Analyse konnten mehrere Faktoren gefunden werden, die mit dem Gesamtüberleben korrelieren: Raucherstatus, pathologisches Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie, plastische Rekonstruktionen, intraoperative Gabe von Fresh Frozen Plasma sowie Rezidive. In der multivariaten Analyse war nur noch das pathologische Ansprechen signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert.

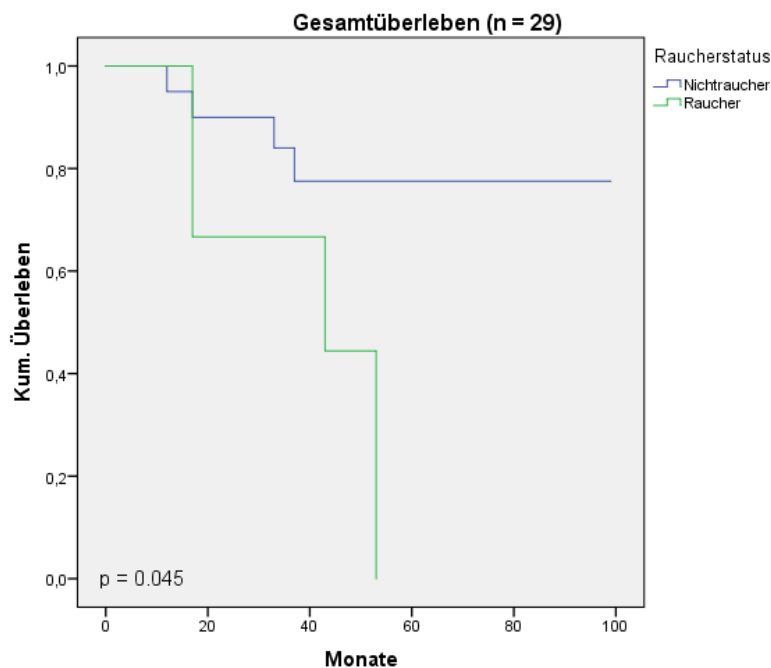


Abbildung 42. Gesamtüberleben bei Patienten mit einem Ewingsarkom in Abhängigkeit vom Raucherstatus (p = 0.045)

Raucherstatus	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Raucher	95 %	84 %	78 %
Nichtraucher	100 %	96 %	83 %

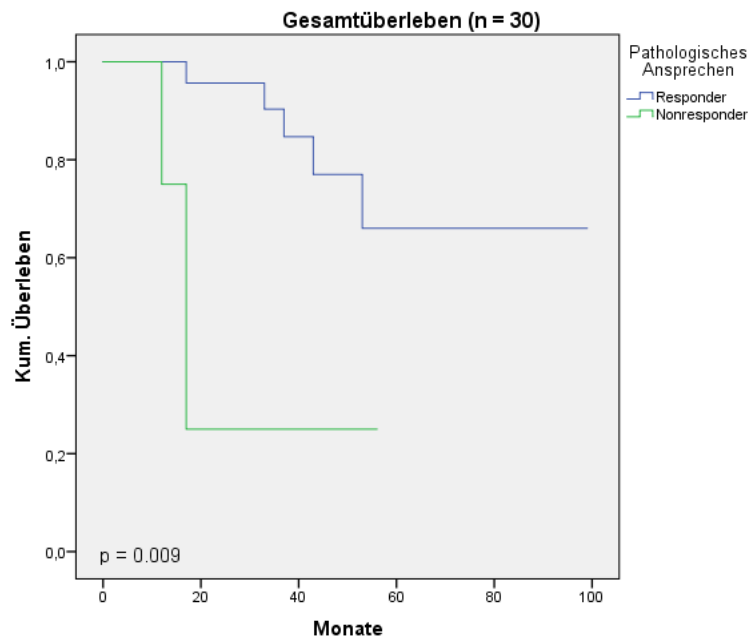


Abbildung 43. Gesamtüberleben bei Patienten mit Ewingsarkom in Abhängigkeit vom pathologischen Ansprechen ($p = 0.009$)

Pathologisches Ansprechen	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Responder	96%	91 %	66 %
Non - Responder	75 %	25 %	25 %

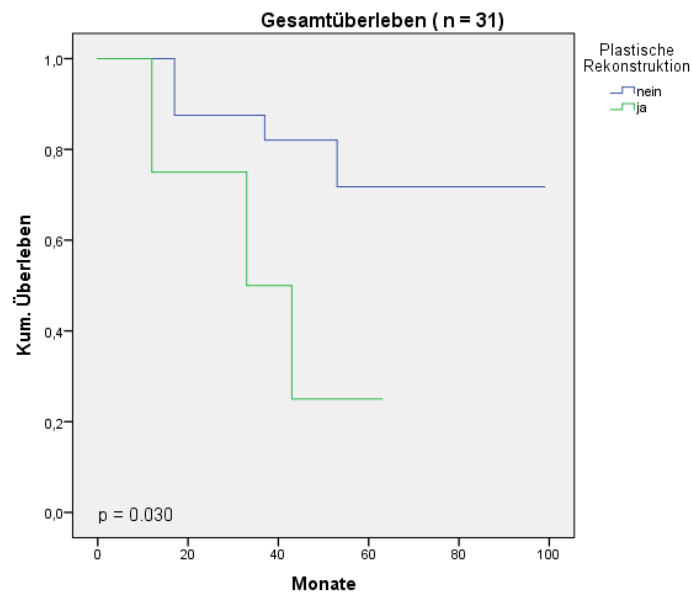


Abbildung 44. Gesamtüberleben bei Patienten mit einem Ewingsarkom mit und ohne plastischer Rekonstruktion ($p = 0.030$)

Plastische Rekonstruktion	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Ja	75 %	50 %	25 %
Nein	100 %	88 %	72 %

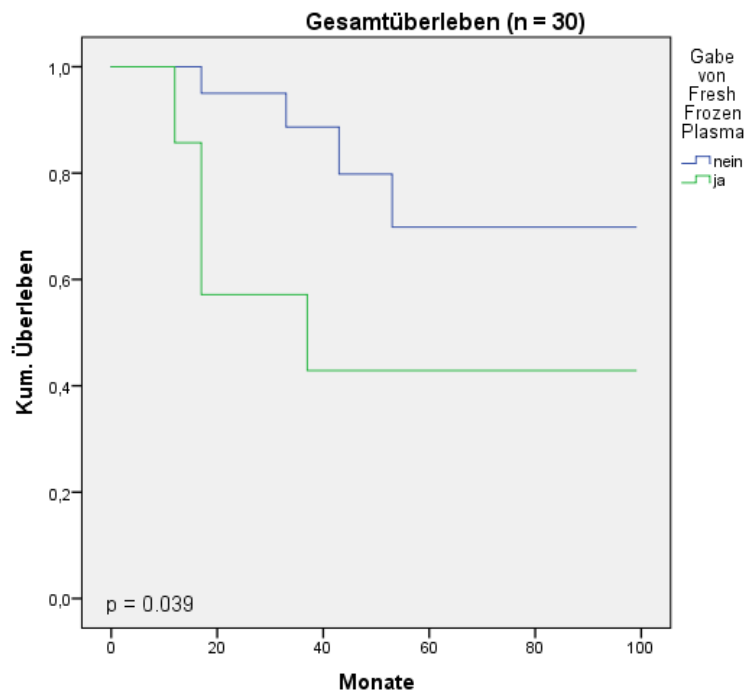


Abbildung 45. Gesamtüberleben bei Patienten mit einem Ewingsarkom mit intraoperativer FFP - Gabe und ohne FFPs ($p = 0.039$)

Fresh Frozen Plasma Gabe	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Ja	86 %	57 %	43 %
Nein	100 %	89 %	70 %

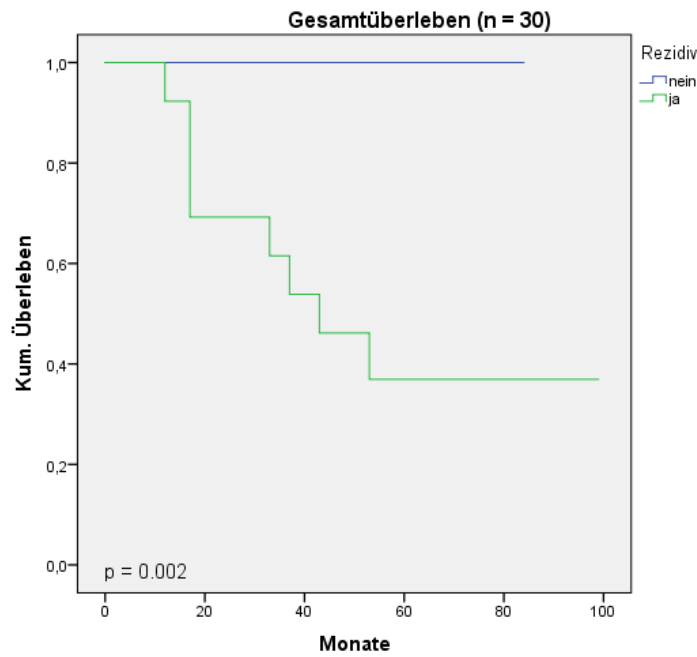


Abbildung 46. Gesamtüberleben bei Patienten mit einem diagnostiziertem Ewingsarkom mit Rezidiv und ohne Rezidiv (p = 0.002)

Rezidiv	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Ja	92 %	61 %	37 %
Nein	100 %	100 %	100 %

4.3.3. Gruppenvergleiche

4.3.3.1. Axialskelett vs. Extremität

Variabel	Ewingsarkom (n = 31)	Extremität (n = 18)	Axialskelett (n = 13)	P *
Männliches Geschlecht (%)	45	61	23	.067
Medianes Alter	20 (8 – 71)	20 (8 – 71)	24 (12 – 38)	.616
Medianer BMI	22 (15 – 36)	21 (15 – 33)	23 (17 – 36)	.401
ASA Klassifikation (%)				.623
ASA 1	71	72	69	
ASA 2	26	22	31	

ASA 3	3	6	0	
Pathologische Fraktur (%)	3	6	0	1.000
T-Stadium (%)				.718
T1	65	61	69	
T2	35	39	31	
N-Stadium (%)				1.000
N0	84	83	85	
N1&N2	16	17	15	
M-Stadium (%)				1.000
M0	68	67	69	
M1	32	33	31	
Radiologisches Ansprechen (%)				.640
Regredient	83	79	90	
Konstant	13	14	10	
Progredient	4	7	0	
R0 Resektionsstatus (%)	94	100	85	.228
Pathologisches Ansprechen (%)				.193
Responder	77	67	92	
Non - Responder	23	33	8	
Funktionelle Rekonstruktion (%)	55	61	46	.481
Plastische Rekonstruktion (%)	13	6	23	.284
Intraoperative Transfusionen (%)	47	41	54	.713
Komplikation während des stationären Aufenthalts (%)	42	44	39	1.000
Prothesenassoziierte Komplikationen (%)				.547
	25	18	40	
Rezidive (%)	48	38	62	.272
Tod (%)	29	20	39	.410

Tabelle 23. Vergleich der Patienten mit einem Ewingsarkom an der Extremität und Patienten mit einem Ewingsarkom am Axialskelett

Im Vergleich zur Lokalisation gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Tumoren der Extremitäten und Tumoren des Axialskeletts.

4.3.3.1. Kinder und Jugendliche vs. Erwachsene

Variabel	Ewingsarkom (n = 31)	< 18 Jahre (n = 12)	18 Jahre und alter (n = 19)	P *
Männliches Geschlecht (%)	45	42	47	1.000
Medianer BMI	22 (15 – 36)	19 (15 – 26)	24 (16 – 36)	.017
ASA Klassifikation (%)				.127
ASA 1	71	92	58	
ASA 2	26	8	37	
ASA 3	3	0	5	
Lokalisation (%)				.484
Extremität	58	67	53	
Axialskelett	42	33	47	
Pathologische Fraktur (%)	3	0	5	1.000
T-Stadium (%)				.128
T1	65	83	53	
T2	35	17	47	
N-Stadium (%)				.624
N0	84	92	79	
N1&N2	16	8	21	
M-Stadium (%)				.447
M0	68	58	74	
M1	32	42	26	
Radiologisches Ansprechen (%)				.713
Regredient	83	89	80	
Konstant	13	11	13	
Progredient	4	0	7	
R0 Resektionsstatus (%)	94	92	95	.329
Pathologische Ansprechen (%)				.193
Responder	77	73	79	
Non - Responder	23	27	21	
Funktionelle Rekonstruktion (%)	55	75	42	.138
Plastische Rekonstruktion (%)	13	17	11	.630
Intraoperative Transfusionen (%)	47	64	37	.257
Komplikation während des stationären Aufenthalts (%)	42	42	42	1.000

Prothesenassoziierte				1.000
Komplikationen (%)	25	25	25	
Rezidive (%)	48	45	50	1.000
Tod (%)	29	18	35	.419

Tabelle 24. Vergleich der Patienten mit einem Ewingsarkom nach Alter

Im Vergleich der beiden Altersgruppen konnte nur gezeigt werden, dass Patienten die 18 Jahre und älter waren einen signifikant höheren BMI hatten ($p = 0.017$).

4.4. Chondrosarkome

4.4.1 Deskriptive Statistik

Insgesamt sind zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2013 44 Patienten mit einem Chondrosarkom diagnostiziert worden. Davon waren 25 Patienten weiblich (56,82 %) und 19 Patienten männlich (43,18 %). Die folgende Abbildung zeigt die Anzahl der Diagnosen im jeweiligen Jahr.

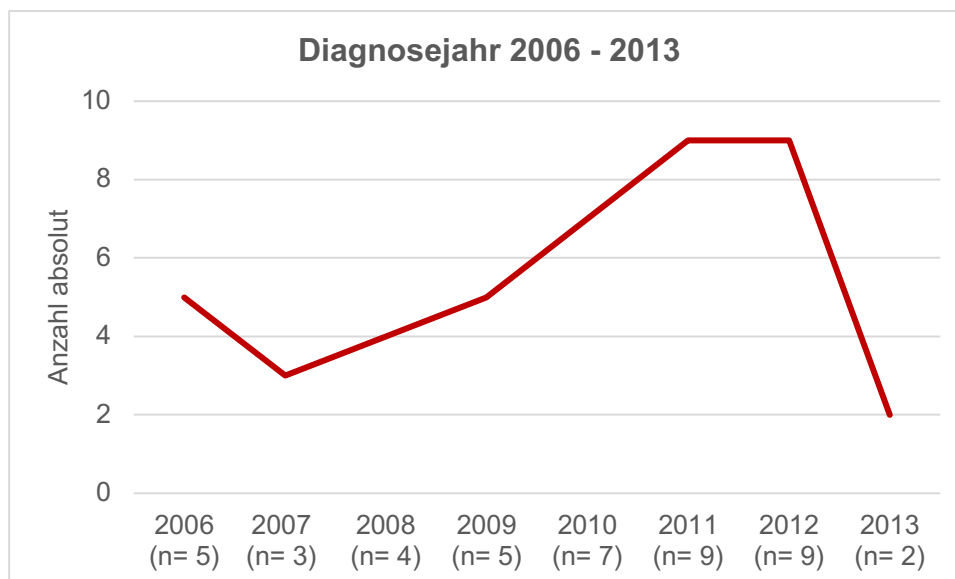


Abbildung 47. Anzahl der Diagnose "Chondrosarkom" pro Jahr (n = 44)

Die nächste Abbildung spiegelt die Altersverteilung der Patienten wieder. Der jüngste Patient war zum Diagnosezeitpunkt 13 Jahre alt und zugleich der einzige Patient unter 18 Jahre. Der älteste Patient in der an Chondrosarkom erkrankten Studienpopulation war 85 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter betrug zum Diagnosezeitpunkt 55 Jahre; das mediane Alter 56 Jahre.

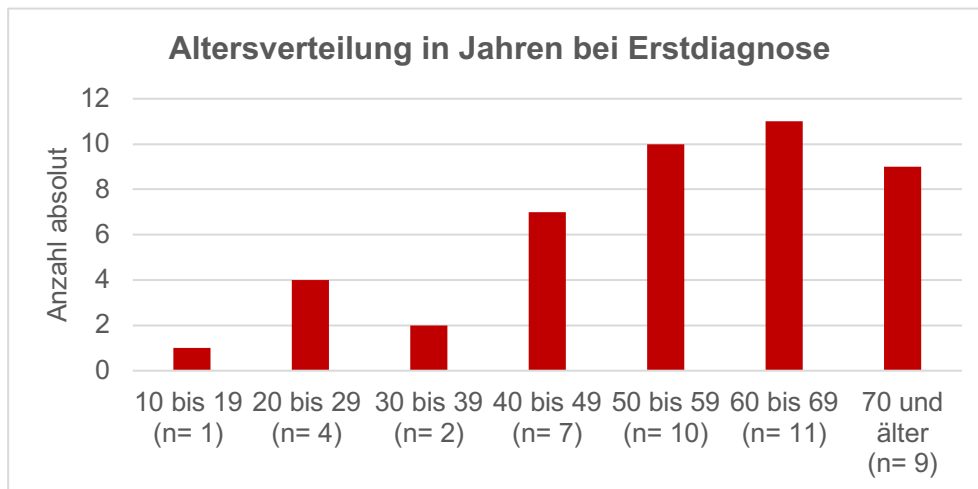


Abbildung 48. Altersverteilung der Patienten mit Chondrosarkom bei Erstdiagnose (n = 44)

Die folgende Darstellung spiegelt die Verteilung der ASA - Klassifikation wieder. Mit 45,4 % konnten die meisten Patienten einem ASA 1 - Stadium zugeordnet werden. 25,0 % hatten ein ASA 2 - Stadium und 29,5 % ein ASA 3 - Stadium. Kein Patient wurde einem ASA 4 - Stadium zugeordnet.

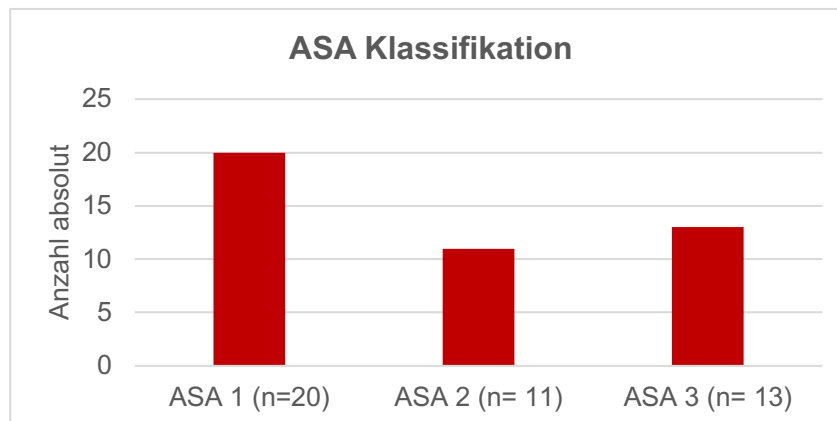


Abbildung 49. ASA - Klassifikation der Patienten mit Chondrosarkom bei Erstdiagnose (n = 44)

Die nächste Abbildung zeigt die BMI Verteilung der Studienpopulation. Aufgrund fehlender Daten von drei Patienten konnten nur 41 Patienten in diese Auswertung einfließen. Mit 65,85 % (27 Patienten) wiesen fast ein Drittel der Patienten einen BMI von größer als 25,0 kg/m² auf; nach der aktuellen WHO Klassifikation waren somit die meisten Patienten mit Chondrosarkom übergewichtig.

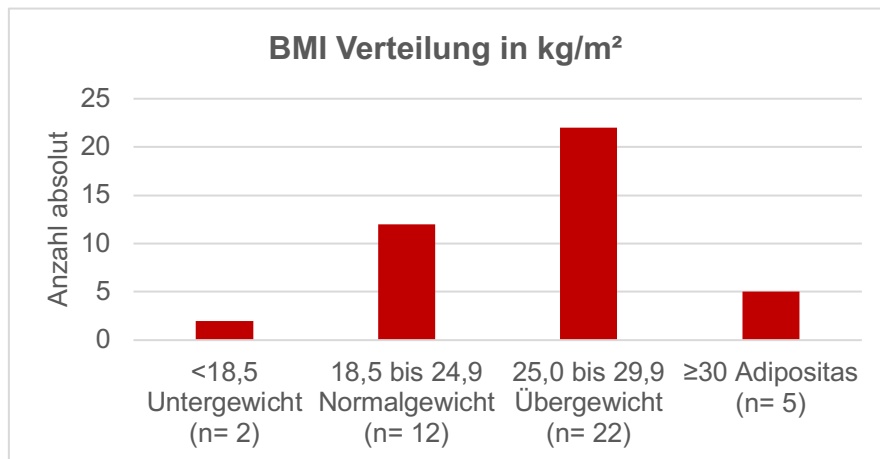


Abbildung 50. BMI-Verteilung in kg/m² der Patienten mit einem Chondrosarkom (n = 44)

Von den 44 Patienten mit einem diagnostizierten Chondrosarkom waren 25 Patienten (56,82 %) an einer Extremität betroffen, 19 Patienten (43,18 %) hatten einen Tumor des Axialskeletts. 17 der insgesamt 25 Chondrosarkome (68,00 %) waren an den unteren Extremitäten lokalisiert, nur 8 Patienten (32,00 %) hatten einen Befall der oberen Extremität.

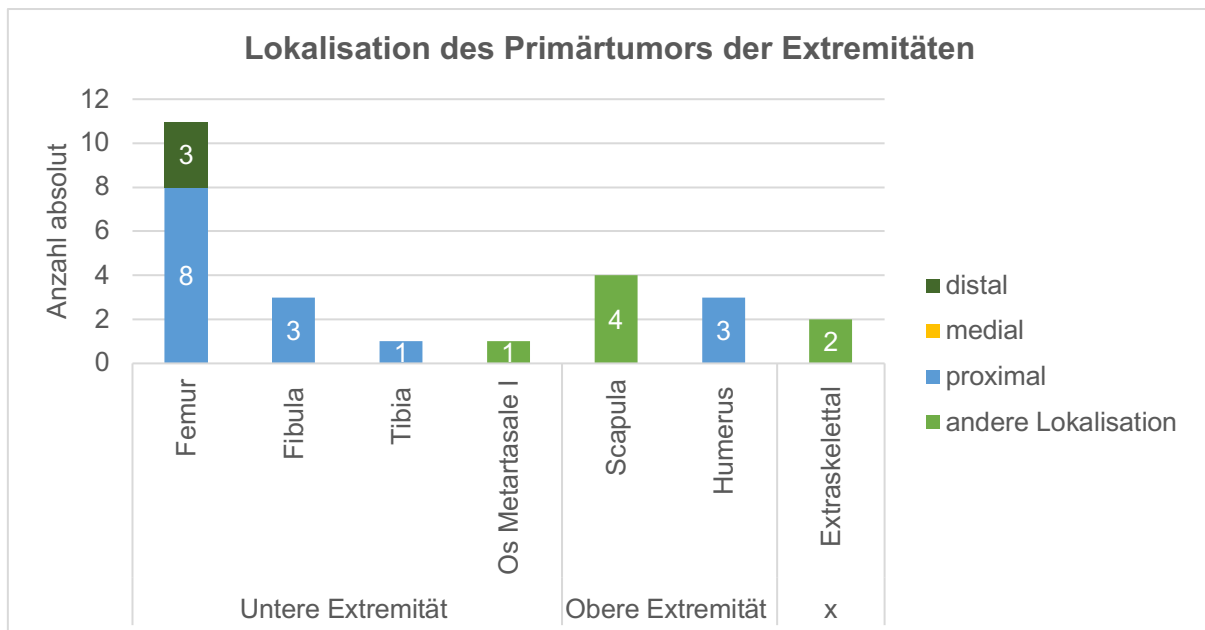


Abbildung 51. Lokalisation der Chondrosarkome an den Extremitäten (n = 25)

Wie im Diagramm zu erkennen ist, gab es zwei extraskelettale Lokalisation, davon hatte ein Patient ein Tumor im Bereich des rechten Ellenbogens, ein anderer Patient einen Tumor im Bereich der rechten Wade. 19 Patienten hatten ein Chondrosarkom des Axialskeletts. Die Tabelle zeigt die genaue Lokalisation der Primarien.

Beckenknochen (n = 11)	Os pubis rechts (3)
	Os pubis links
	Os pubis und Os ischii links (2)
	Os ilium links
	Os pubis, Os ischii, Os ilium rechts (2)
	Os sacrum (2)
Wirbelsäule (n = 3)	Th 5
	Th 7-9
	L 3-4
Thoraxapertur (n = 5)	Sternum
	4. Rippe
	4./5. Rippe
	10. Rippe
	Unterer Rippenbogen (nicht näher bezeichnet)

Tabelle 25. Patienten mit einem Chondrosarkom am Axialskelett (n = 19)

Von insgesamt 44 Patienten konnten bei 20 Patienten Daten zum histologischen Subtyp ausgewertet werden. Bei den übrigen 24 Patienten blieb die Information unbekannt.

Konventionelles Chondrosarkom	5 Patienten (25,00 %)
Periosteales Chondrosarkom	3 Patienten (15,00 %)
Dedifferenziertes Chondrosarkom	3 Patienten (15,00 %)
Mesenchymales Chondrosarkom	2 Patienten (10,00 %)
Klarzellchondrosarkom	1 Patient (5,00 %)
Extraskellettales Chondrosarkom	2 Patienten (10,00 %)
Sekundäres Chondrosarkom	4 Patienten (20,00 %)

Tabelle 26. Histologischer Subtyp der Chondrosarkome (n = 20)

Bei 4 Patienten lag ein sekundäres Chondrosarkom vor, dabei hatten davon drei Patienten multiple kartilaginäre Exostosen. Eine Patientin entwickelte ein Chondrosarkom des Sternums nach Behandlung eines malignem Thymoms sowie eines Mammakarzinoms.

Der kleinste Tumor der Chondrosarkome betrug 5 mm, der größte Tumor hatte eine Gesamtausdehnung von insgesamt 300 mm. Die durchschnittliche Tumorgöße betrug 91,3 mm. Bei zwei Patienten blieb aufgrund fehlender Daten die Tumorgöße unbekannt.

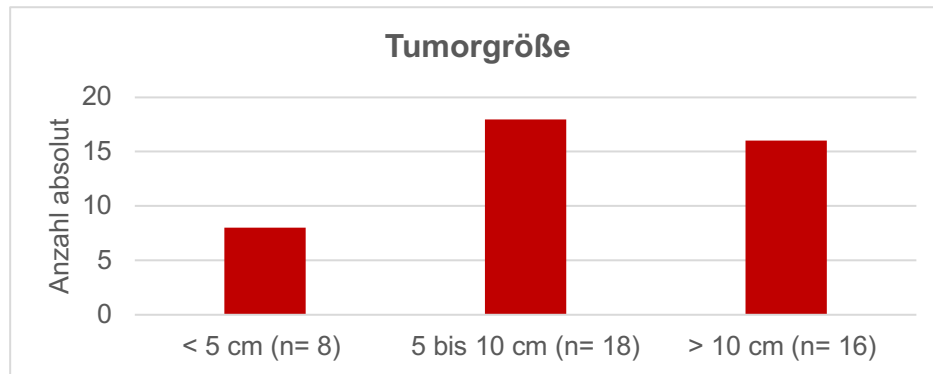


Abbildung 52. Verteilung der Tumorgöße bei Patienten mit einem diagnostiziertem Chondrosarkom (n = 42)

Von den 44 Patienten wiesen insgesamt 3 Patienten (6,82 %) eine pathologische Fraktur auf.

Von den 42 Patienten mit vorhandenen Daten zur Tumorgöße hatten 18 Patienten (42,86 %) ein T1 - Stadium und 23 Patienten (54,76 %) ein T2 - Stadium. Ein diskontinuierlicher Tumorbefall des Knochens im Sinne eines T3 - Stadiums trat bei einer Patientin (2,38 %) auf.

Insgesamt gab es in der Patientengruppe vier Patienten (9,10 %) mit soliden Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, davon waren alle Metastasen in der Lunge lokalisiert. Lymphknotenmetastasen wurden bei keinem Patienten dokumentiert.

20 Patienten (45,45 %) hatten einen G1 - Tumor, weitere 19 Patienten (43,18 %) einen G2 - Tumor und fünf Patienten (11,36 %) einen G3 - Tumor.

Die folgende Abbildung spiegelt die Verteilung der UICC/AJCC Klassifikation wieder.

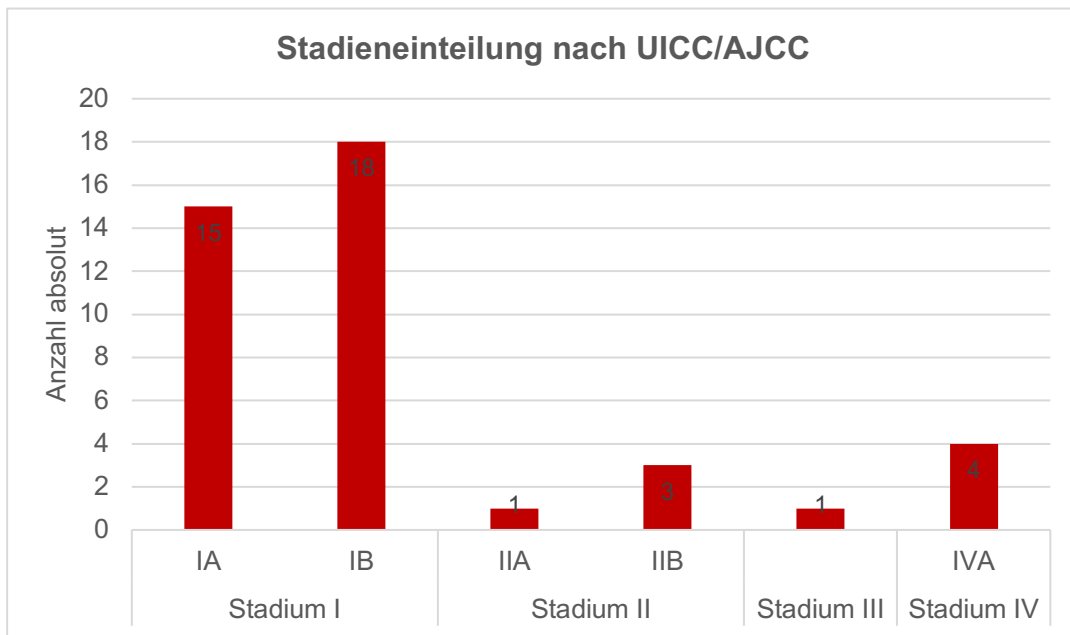


Abbildung 53. Stadieneinteilung nach UICC/AJCC bei Patienten mit einem diagnostiziertem Chondrosarkom (n = 42)

Von den 44 Patienten erhielten im Rahmen der multimodalen Therapie drei Patienten (6,82 %) eine neoadjuvante Chemotherapie, ein Patient (2,27 %) eine präoperative Radiotherapie und ein weiterer Patient (2,27 %) eine kombinierte Radiochemotherapie. 39 Patienten (88,64 %) hatten keine neoadjuvante Therapie.

Von den fünf vorbehandelten Patienten konnten nur zu zwei Patienten Daten zum radiologischen Ansprechen gefunden werden. Von den vier Patienten die eine neoadjuvante Chemo bzw. Radiochemotherapie erhalten haben konnte zu drei Patienten Angaben zum Ansprechen auf die Chemotherapie mittel Salzer - Kuntschik gefunden werden. Die Tabelle 27 gibt einen genaueren Überblick.

Patient	Lokalisation Primärtumor	Metastasen	Neoadjuvante Therapie	Radio-logisches Ansprechen	Histologisches Ansprechen nach Salzer Kuntschik
m, 13J.	Proximaler Fibula	Nein	Chemotherapie	progredient	5
w, 47J.	Scapula	Nein	Chemotherapie	unbekannt	unbekannt

m, 60J.	Distaler Femur	Nein	Radiotherapie	konstant	n.a.
m, 43J.	Rechte Wade	Ja (pulmonal)	Radiochemo- therapie	unbekannt	2
w, 43J.	Proximaler Humerus	Nein	Chemotherapie	unbekannt	4

Tabelle 27. Patienten mit einem neoadjuvant therapierten Chondrosarkom sowie deren radiologisches und histologisches Ansprechen (n = 5)

Von den 25 Patienten, die ein Chondrosarkom an den Extremitäten hatten, konnten bis auf zwei Patienten (8,00 %) alle extremitätenerhaltend operiert werden. Von diesen 23 Patienten erhielten neun Patienten (39,13 %) eine funktionelle Rekonstruktion mittels einer Tumorendoprothese. Eine Patientin erhielt ein plastisches Rekonstruktionsverfahren mittels ventraler Lappenplastik.

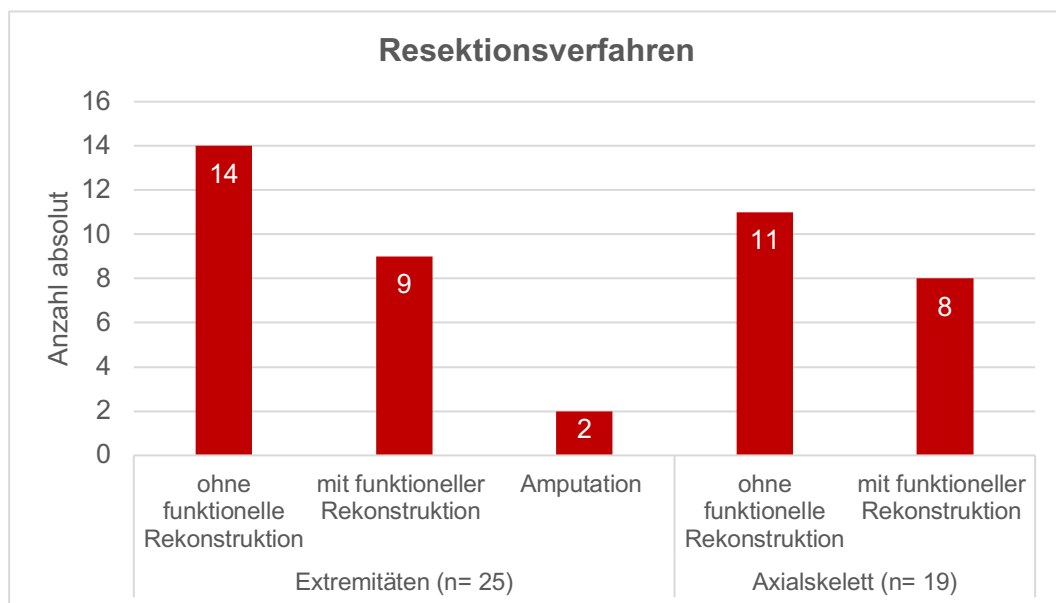


Abbildung 54. Angewendete Resektionsverfahren bei Patienten mit Chondrosarkom (n = 44)

Bei den Tumoren des Axialskeletts erhielten acht Patienten eine funktionelle Rekonstruktion. Die angewandten Verfahren werden unten dargestellt. Eine plastische Rekonstruktion erhielten drei Patienten, dabei waren alle an einem Tumor der Thoraxapertur erkrankt. Zwei Patienten erhielten eine Gortexdeckung, bei einem weiteren Patienten erfolgte die plastische Deckung mittels Bauchmuskulatur.

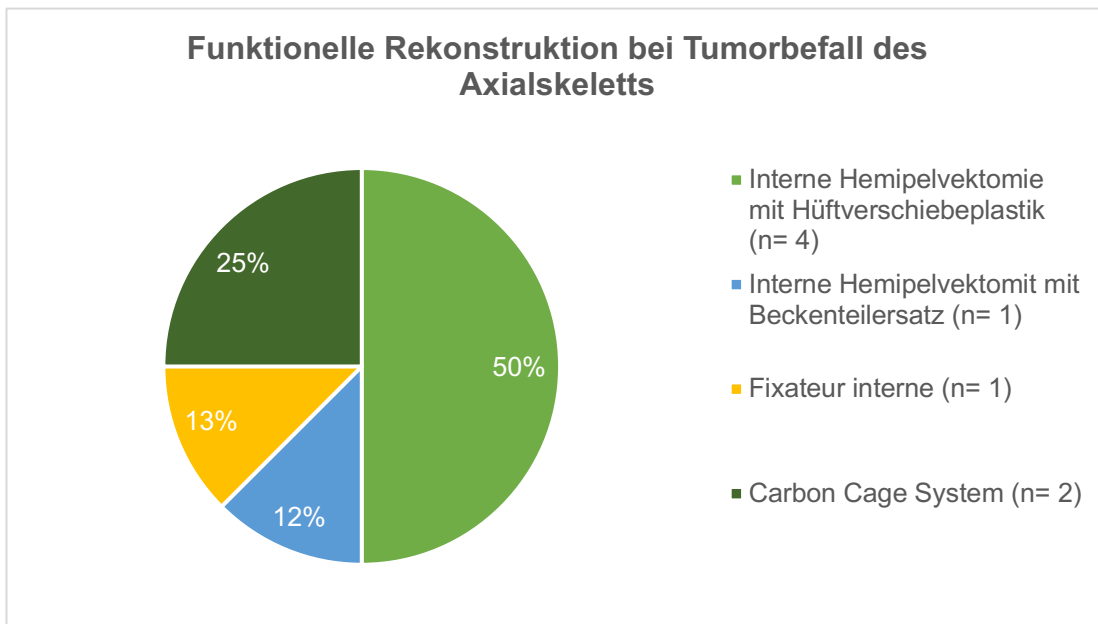


Abbildung 55. Funktionelle Rekonstruktionen bei Patienten mit einem Chondrosarkom des Axialskeletts (n = 8)

37 der 44 Patienten (84,09 %) konnten R0 reseziert werden. Vier Patienten erhielten eine R1 - Resektion (9,09 %), bei einem Patient (2,27 %) fand eine intraläsionale Resektion mit R2 - Status statt. Bei zwei Patienten (4,55 %) konnten keine Informationen diesbezüglich gefunden werden.

Fünf Patienten erhielten im Rahmen ihrer Behandlung eine adjuvante Therapie, davon drei Patienten eine Radiotherapie und zwei Patienten eine Chemotherapie.

Von den vier Patienten, die bei Erstdiagnose pulmonale Fernmetastasen aufwiesen, erhielten zwei Patienten eine thorakoskopische Metastasenresektion, bei den beiden anderen Patienten wurde keine gezielte Metastasentherapie durchgeführt.

Während des stationären Aufenthalts hatten von den 44 Patienten 16 Patienten (36,36 %) Komplikationen, die den postoperativen Verlauf beeinflussten. Die Abbildung zeigt eine Verteilung der Schweregrade der Komplikationen nach Clavien - Dindo. Eine Komplikation der Schweregrade IVa oder V trat im postoperativen Verlauf der Patienten nicht auf.

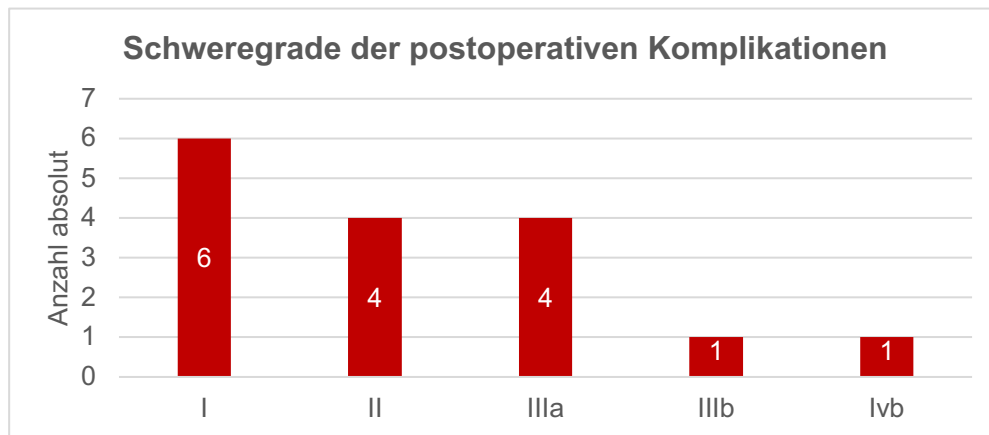


Abbildung 56. Einteilung des Schweregrades der postoperativen Komplikationen nach Clavien - Dindo (n = 16)

Die folgende Tabelle liefert weitere Informationen zu den aufgetretenen Komplikationen. Insgesamt traten 25 Komplikationen im stationären Verlauf auf, dabei hatten fünf der 25 Patienten mit Komplikationen mehr als eine Komplikation.

Aufgetretene Komplikationen (n = 25)		
Perioperative Anämie	6	(24,00 %)
Hämatom	4	(16,00 %)
Sensibilitätsstörung	4	(16,00 %)
Wundheilungsstörung/Wundinfektion	3	(12,00 %)
Verzögerte Mobilität	2	(8,00 %)
Pulmonale Komplikationen	2	(8,00 %)
Lungenarterienembolie	1	(4,00 %)
Intraoperativer hämorrhagischer Schock	1	(4,00 %)
Streckersehnenausriß mit Reoperation	1	(4,00 %)
Blasen- und Mastdarmstörung	1	(4,00 %)

Tabelle 28. Postoperative Komplikationen bei Patienten mit einem operativ versorgten Chondrosarkom. Von insgesamt 44 Operationen traten bei 13 Operationen im stationären Verlauf Komplikationen auf.

Von den neun Patienten, die extremitätenerhaltend operiert wurden und prothetisch versorgt wurden, trat bei zwei Patienten (22,22 %) im Verlauf eine prothesenassoziierte Infektion auf. Von den Patienten mit funktioneller Rekonstruktion des Axialskeletts trat bei der Patientin, die mittels Fixateur interne versorgt wurde eine Spondylodiszitis auf. Weitere Komplikationen, die aus einer funktionellen Rekonstruktion bedingt sein könnten, bestanden nicht.

Von den 44 Patienten konnten zu 42 Patienten Angaben zu Rezidiven und zum Langzeitverlauf erhoben werden. Die anderen beiden Patienten sind nach der Operation des Primärtumors nicht mehr an der Charité behandelt worden.

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von 3 bis 108 Monaten.

In dieser Zeit sind bei 13 Patienten (30,95 %) Rezidive aufgetreten, diese traten in einer Zeitspanne von 3 bis 100 Monaten auf, im Schnitt 29 Monate nach der operativen Therapie des Primärtumors. Bei einer Patientin konnte der Hausarzt keine Aussage zum zeitlichen Auftreten des Rezidivs machen. Von den 13 Patienten hatten sechs Patienten ein Rezidiv, sieben Patienten wiesen im Verlauf mehrere Rezidive auf. Sieben Patienten wiesen ein Lokalrezidiv auf, dabei waren drei Patienten von multiplen Lokalrezidiven betroffen. Sieben Patienten hatten ein Fernrezidiv, dabei war die häufigste Lokalisation der Fernmetastasen pulmonal und betraf sechs der sieben Patienten mit Fernmetastasen. Ein Patient hatte zusätzlich eine cerebrale Metastase, ein Patient ausschließlich eine ossäre Fernmetastasierung.

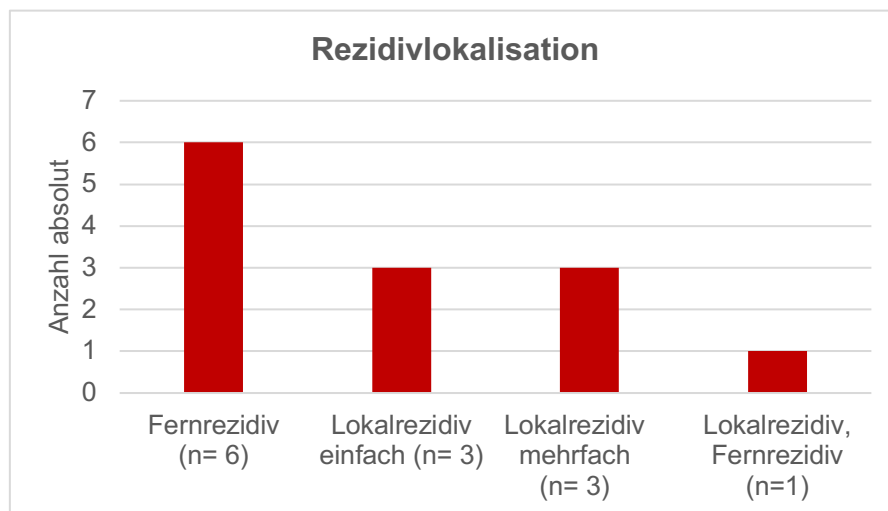


Abbildung 57. Rezidivlokalisierung bei Patienten mit Chondrosarkom (n = 13)

Von den 42 Patienten mit Angaben zum Langzeitverlauf sind im Beobachtungszeitraum neun Patienten (21,43 %) in einer Zeitspanne von 4 bis 73 Monaten nach Operation des Primärtumors verstorben. Davon verstarben zwei Patienten am Primärtumor und fünf Patienten an einem Rezidiv. Eine Patientin ist 73 Monate nach der Therapie an einem Herzinfarkt gestorben. Ein Patient erkrankte 34 Monate nach der Operation des Chondrosarkoms an einem cholangiozellulärem Karzinom, an welchem er 18 Monate darauf verstarb. Er war der einzige Patient dieser Population mit einem Zweitmalignom.

4.4.2. Gesamt – und Rezidivfreies Überleben

Zunächst erfolgte die Analyse zu Faktoren, die mit dem tumorfreien Überleben assoziiert sind.

Variabel	%	Tumorfreies 5 - Jahres - Überleben in %	Univariate	Multivariate Analyse	
			Analyse <i>P</i>	<i>P</i>	<i>HR (95% CI)</i>
Alle	100	69			
Geschlecht			.244		
Männlich	43	61			
Weiblich	57	77			
Alter			.635		
<18 Jahre	2	-			
18 Jahre und älter	98	69			
Raucher			.319		
Ja	19	88			
Nein	81	65			
ASA Klassifikation			.661		
ASA 1	45	56			
ASA 2	25	80			
ASA 3	30	73			
BMI			.647		
<18,5 kg/m ²	5	-			
18,5 bis < 25,0 kg/m ²	29	48			
25,0 bis < 30,0 kg/m ²	54	85			
≥ 30,0 kg/m ²	12	50			
Lokalisation			.914		
Extremität	57	63			
Axialskelett	43	78			
Pathologische Fraktur			.655		
Ja	7	50			
Nein	93	70			
Histologischer Subtyp			.931		
Konventionell	25	50			
Periosteal	15	67			

Mesenchymal	10	50			
Dedifferenziert	15	0			
Klarzellchondrosarkom	5	0			
Sekundär	20	75			
Extraskelettal	10	50			
Grading			<.001	<.001	5.114 (2.114 – 12.373)
G1	48	95			
G2	40	51			
G3	12	0			
T-Stadium			.230		
T1	45	84			
T2	55	56			
N-Stadium					
N0	100				
M-Stadium			.117		
M0	91	71			
M1	9	50			
Neoadjuvante Therapie			.004	NS	
Ja	11	0			
Nein	89	75			
Resektionsstatus			.117		
R0	88	73			
R1&R2	12	60			
Funktionelle Rekonstruktion			.759		
Ja	39	62			
Nein	61	73			
Plastische Rekonstruktion			.939		
Ja	9	75			
Nein	91	69			
Intraoperative EKs			.248		
Ja	30	50			
Nein	70	75			
Intraoperative FFPs			.083		
Ja	21	42			

Nein	79	74	
Komplikation während des stationären Aufenthalts			.700
Ja	36	71	
Nein	64	69	
Prothesenassoziierte Komplikationen			.685
Ja	23	-	
Nein	77	62	
Adjuvante Therapie			.995
Ja	88	80	
Nein	12	69	

Tabelle 29. Mit dem rezidivfreien Überleben assoziierte Faktoren bei Patienten mit einem Chondrosarkom (Erstdiagnose im Zeitraum von 2006 bis 2013)

In der univariaten Analyse erwiesen sich zwei Variablen als statistisch signifikant: das Grading sowie eine neoadjuvante Therapie. In der nachfolgenden multivariaten Analyse blieb nur noch das Grading als signifikanter prognostischer Marker für das tumorfreie Überleben bei Chondrosarkomen.

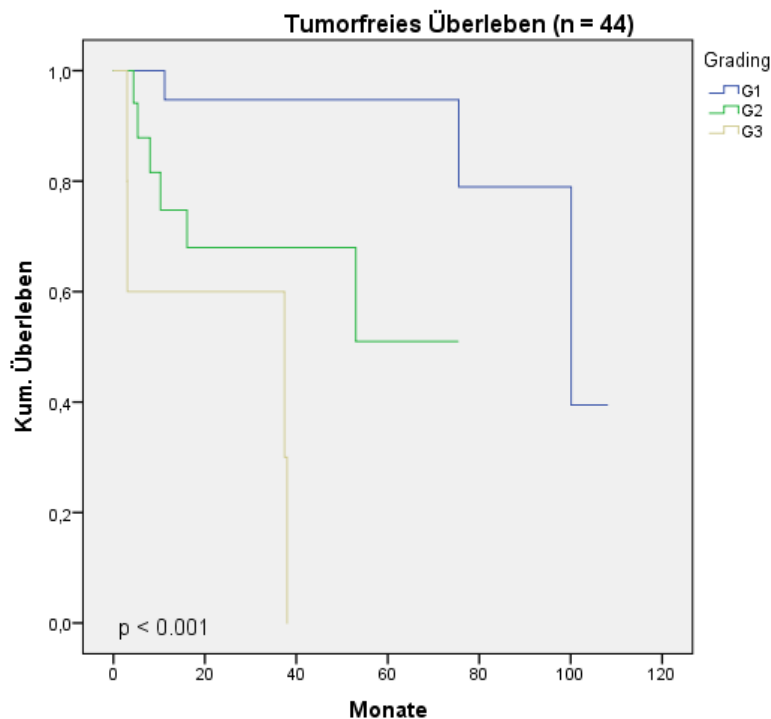


Abbildung 58. Rezidivfreies Überleben von Patienten mit einem Chondrosarkom in Abhängigkeit vom Grading ($p < 0.001$)

Grading	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
G1	95 %	95 %	95 %
G2	75 %	68 %	51 %
G3	60 %	60 %	0 %

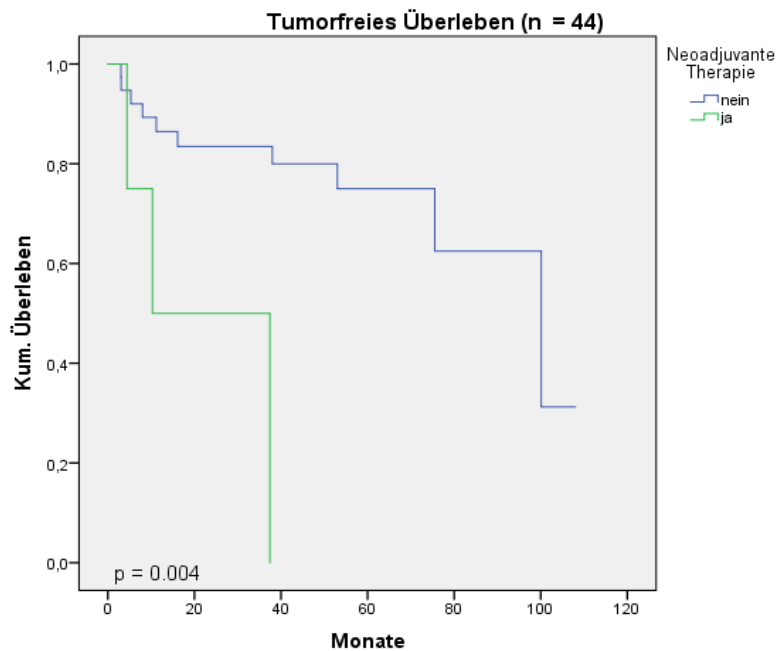


Abbildung 59. Rezidivfreies Überleben von Patienten mit einem Chondrosarkom in Abhängigkeit von einer neoadjuvanten Therapie ($p = 0.004$)

Neoadjuvante Therapie	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Ja	50 %	50 %	0 %
Nein	86 %	84 %	75 %

Es erfolgte dieselbe Analyse zu Faktoren, die mit dem Gesamtüberleben assoziiert sind.

Variabel	%	5 - Jahres - Überlebensrate in %	Univariate	Multivariate Analyse	
			Analyse <i>P</i>	<i>P</i>	HR (95% CI)
Alle	100	76			
Geschlecht			.449		
Männlich	43	78			
Weiblich	57	75			

Alter			
<18 Jahre	2	-	
18 Jahre und älter	98	75	
Raucher			.716
Ja	19	88	
Nein	81	70	
ASA Klassifikation			.569
ASA 1	45	79	
ASA 2	25	77	
ASA 3	30	71	
BMI			.552
<18,5 kg/m ²	5	-	
18,5 bis < 25,0 kg/m ²	29	68	
25,0 bis < 30,0 kg/m ²	54	90	
≥ 30,0 kg/m ²	12	33	
Lokalisation			.933
Extremität	57	75	
Axialskelett	43	77	
Pathologische Fraktur			.087
Ja	7	33	
Nein	93	80	
Histologischer Subtyp			.050
Konventionell	25	75	
Periosteal	15	0	
Mesenchymal	10	50	
Dedifferenziert	15	0	
Klarzellchondrosarkom	5	-	
Sekundär	20	100	
Extraskelettal	10	100	
Grading			<.001
G1	48	92	.002 6.262 (1.918 – 20.448)
G2	40	81	
G3	12	0	
T-Stadium			.175
T1	45	84	

T2	55	71			
N-Stadium					
N0	100	76			
M-Stadium			.140		
M0	91	78			
M1	9	50			
Neoadjuvante Therapie			.705		
Ja	11	0			
Nein	89	77			
Resektionsstatus			.006	NS	
R0	88	86			
R1&R2	12	27			
Funktionelle Rekonstruktion			.283		
Ja	39	72			
Nein	61	78			
Plastische Rekonstruktion			.373		
Ja	9	100			
Nein	91	74			
Intraoperative EKs			.060		
Ja	30	55			
Nein	70	83			
Intraoperative FFPs			.036	NS	
Ja	21	53			
Nein	79	80			
Komplikation während des stationären Aufenthalts			.032	NS	
Ja	36	63			
Nein	64	83			
Prothesenassoziierte Komplikationen			.426		
Ja	23	-			
Nein	77	69			
Adjuvante Therapie			.005	.022	6.262 (1.918 – 20.448)
Ja	88	50			

Nein	12	79	
Rezidive			.094
Ja	31	56	
Nein	69	86	

Tabelle 30. Mit dem Gesamtüberleben assoziierte Faktoren bei Patienten mit einem Chondrosarkom (Erstdiagnose im Zeitraum von 2006 bis 2013)

Bei den Chondrosarkomen ergaben sich zum Gesamtüberleben folgende signifikante Parameter: Grading ($p < 0.001$), Resektionsstatus ($p = 0.006$), die Gabe von intraoperativen FFPs ($p = 0.036$), Komplikationen während des stationären Aufenthalts ($p = 0.032$) sowie die Durchführung einer adjuvanten Therapie ($p = 0.005$). In der multivariaten Analyse konnten sich nur das Grading ($p = 0.002$) und die Durchführung einer adjuvanten Therapie ($p = 0.022$) als signifikanter Parameter bestätigen.

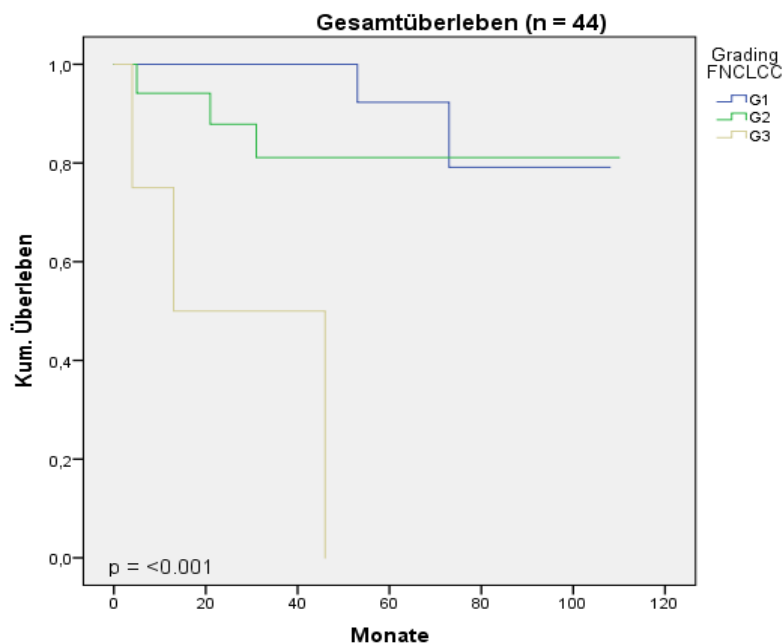


Abbildung 60. Gesamtüberleben von Patienten mit einem Chondrosarkom in Abhängigkeit vom Grading ($p < 0.001$)

Grading	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
G1	100 %	100 %	92 %
G2	94 %	81 %	81 %
G3	75 %	50 %	0 %

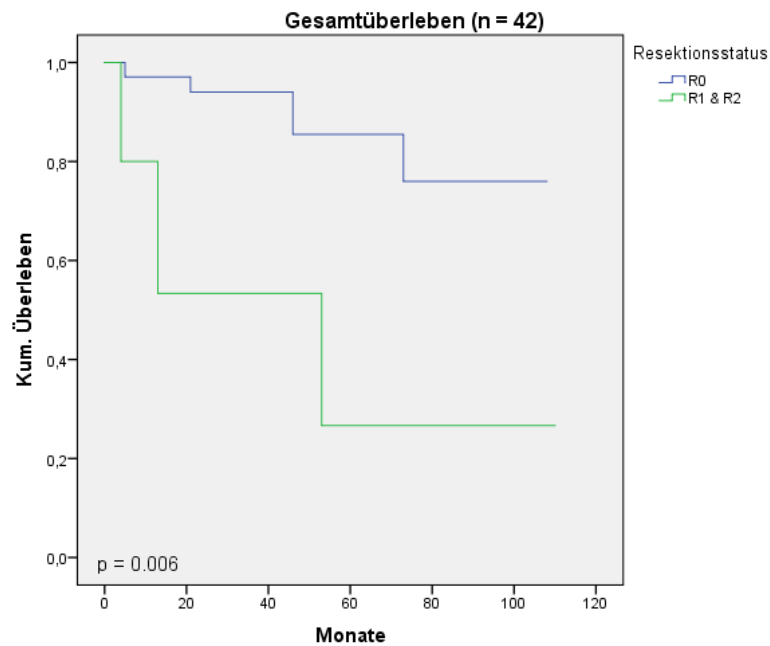


Abbildung 61. Gesamtüberleben von Patienten mit einem Chondrosarkom in Abhängigkeit vom Resektionsstatus ($p = 0.006$)

Resektionsstatus	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
R0	97 %	94 %	86 %
R1&R2	80 %	53 %	27 %

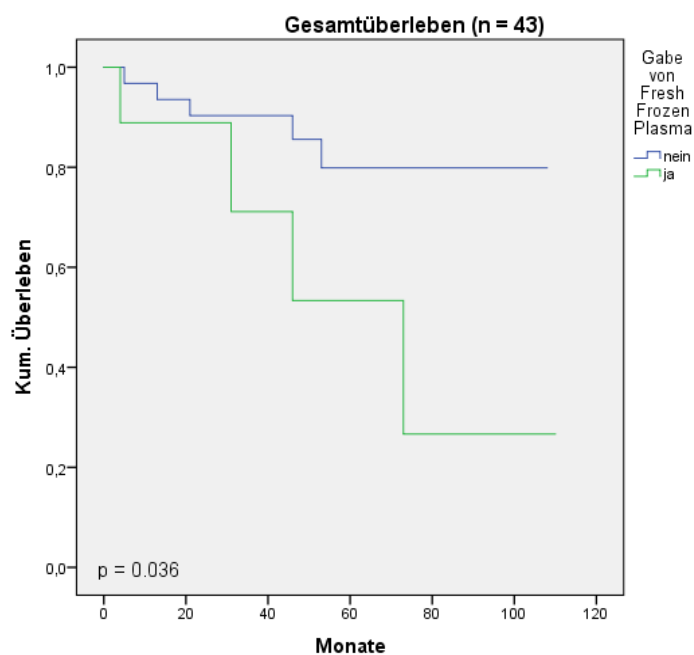


Abbildung 62. Gesamtüberleben von Patienten mit einem Chondrosarkom in Abhängigkeit von intraoperativer FFP - Gabe ($p = 0.036$)

Fresh Frozen Plasma Gabe	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Ja	97 %	90 %	80 %
Nein	80 %	53 %	27 %

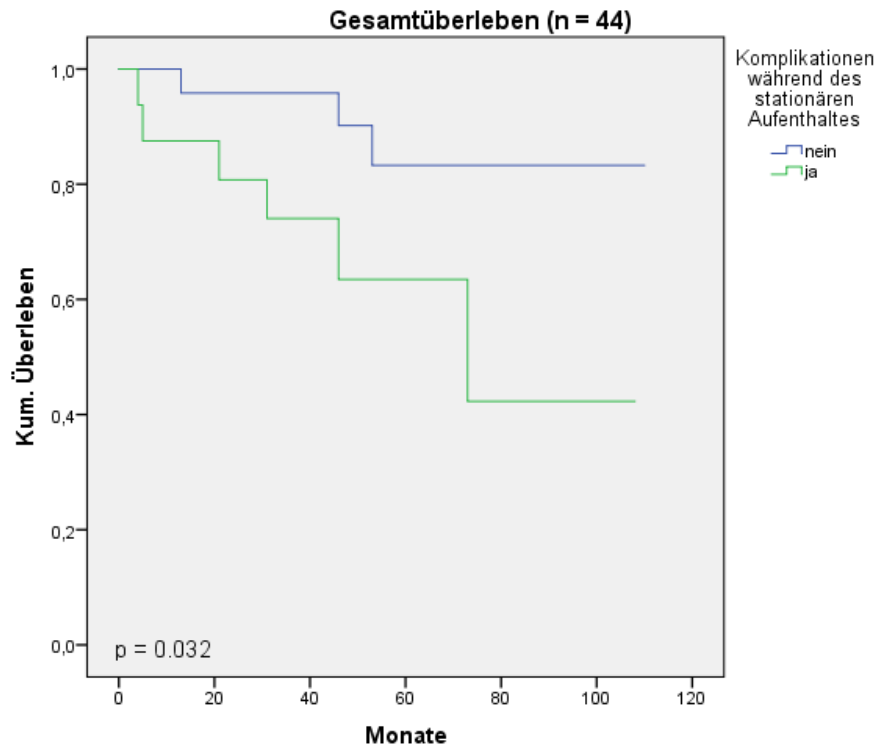


Abbildung 63. Gesamtüberleben von Patienten mit einem Chondrosarkom in Abhängigkeit von postoperativen Komplikationen ($p = 0.032$)

Komplikationen während des stationären Aufenthaltes	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Ja	88 %	74 %	64 %
Nein	100 %	96 %	83 %

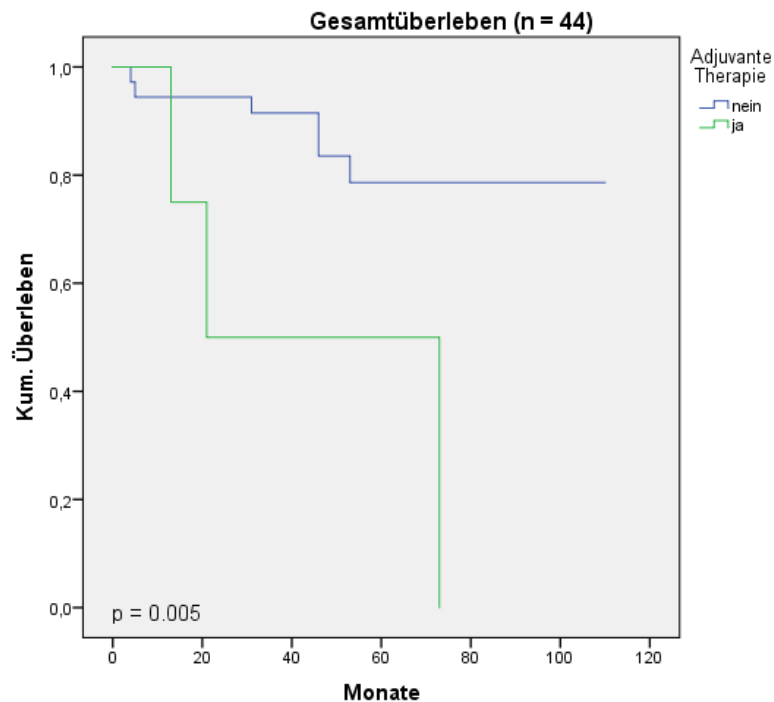


Abbildung 64. Gesamtüberleben von Patienten mit einem Chondrosarkom in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten Therapie ($p = 0.005$)

Adjuvante Therapie	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Ja	100 %	50 %	50 %
Nein	94 %	91 %	79 %

4.4.3. Gruppenvergleiche

4.4.3.1. Axialskelett vs. Extremität

Variabel	Chondrosarkom (n = 44)	Extremität (n = 25)	Axialskelett (n = 19)	P *
Männliches Geschlecht (%)	43	48	39	.547
Medianes Alter	56 (13 – 85)	54 (13 – 85)	60 (22 – 85)	.380
Medianer BMI	26 (16 – 36)	26 (16 – 36)	28 (17 – 32)	.801
ASA Klassifikation (%)				.012
ASA 1	45	44	47	
ASA 2	25	40	5	
ASA 3	30	16	47	

Pathologische Fraktur (%)	7	12	0	.247
Grading (%)				.887
G1	46	42	48	
G2	43	47	40	
G3	11	11	12	
T-Stadium (%)				.349
T1	45	38	56	
T2	55	62	44	
N-Stadium (%)				
N0	100	100	100	
M-Stadium (%)				.122
M0	90	84	100	
M1	9	16	0	
Neoadjuvante Therapie (%)	11	20	0	.060
R0 Resektionsstatus (%)	88	96	78	
Funktionelle Rekonstruktion (%)	39	36	42	.760
Plastische Rekonstruktion (%)	9	0	21	.029
Intraoperative Transfusionen (%)	30	16	50	.023
Komplikation während des stationären Aufenthalts (%)	36	28	47	.220
Prothesenassoziierte Komplikationen (%)	23	22	25	1.000
Adjuvante Therapie (%)	11	12	11	1.000
Rezidive (%)	31	35	26	.739
Tod (%)	21	22	21	1.000

Tabelle 31. Vergleich der Patienten mit einem Chondrosarkom an den Extremitäten und der Patienten mit einem Chondrosarkom am Axialskelett

Im Lokalisationsvergleich konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem Chondrosarkom am Axialskelett eine schlechtere ASA - Klassifikation hatten ($p = 0.012$), häufiger plastische Rekonstruktionen ($p = 0.029$) erhielten und häufiger intraoperative Transfusionen ($p = 0.023$) benötigten.

4.5 Vergleich der Studienpopulation der drei Entitäten

Abschließend erfolgte eine Analyse zu den Unterschieden innerhalb der drei Entitäten.

Variabel	Knochen- sarkome (n = 130)	Osteo- sarkom (n = 55)	Chondro- sarkom (n = 44)	Ewing- sarkom (n = 31)	P *
Männliches Geschlecht (%)	50	58	43	45	.275
Medianes Alter	31 (8 – 85)	21 (9 – 74)*	56 (13 – 85)*	20 (8 – 71)*	<.001
Medianer BMI	23 (13 – 36)	22 (13 – 34)*	26 (16 – 36)*	22 (15 – 36)*	<.001
ASA Klassifikation (%)					.010
ASA 1	57	(58*)	45*	(71*)	
ASA 2	28	(33*)	25*	(26*)	
ASA 3	15	(9*)	30*	(3*)	
Lokalisation (%)					.013
Extremität	68	82*	(57*)	(58*)	
Axialskelett	32	18*	(43*)	(42*)	
Grading (%)					<.001
G1	17	4*	46*		
G2	17	5*	43*		
G3	66	91*	11*		
Pathologische Fraktur (%)	6	7	7	3	.736
T-Stadium (%)					.143
T1	49	43	45	65	
T2	51	57	55	35	
N-Stadium (%)					.007
N0	95	96	100	84	
N1	5	4	0*	16*	
M-Stadium (%)					.042
M0	81	80	90*	68*	
M1	19	20	9*	32*	
Neoadjuvante Therapie (%)	62	(84*)	11*	(97*)	<.001
Radiologisches Ansprechen (%)					.001

Regredient	53	33*		83*	
Konstant	30	42*		13*	
Progredient	17	25*		4*	
R0 Resektionsstatus (%)	93	96	88	94	.461
Pathologisches Ansprechen (%)					.001
Responder	52	36*		77*	
Non - Responder	48	64*		23*	
Funktionelle Rekonstruktion (%)					.006
	56	71*	39*	55	
Plastische Rekonstruktion (%)	19	31*	9*	13	.014
Intraoperative Transfusionen (%)					.351
	38	39	30	47	
Komplikation während des stationären Aufenthalts (%)					.658
	41	45	36	42	
Prothesenassoziierte Komplikationen (%)					.767
	29	32	23	25	
Adjuvante Therapie (%)	59	75*	11*	100*	<.001
Rezidive (%)	37	36	31	48	.322
Tod (%)	22	24	21	29	.790

Tabelle 32. Vergleich der unterschiedlichen Entitäten: Osteosarkom, Ewingsarkom und Chondrosarkom mit der Erstdiagnose im Zeitraum von 2006 bis 2013, n = 130

Patienten mit Chondrosarkomen sind signifikant älter ($p < 0.001$), haben einen höheren BMI ($p < 0.001$) und eine schlechtere ASA - Klassifikation ($p = 0.010$) als Ewing - und Osteosarkome. Sie sind seltener von schlecht differenzierten G3 - Tumoren betroffen ($p < 0.001$) als Osteosarkome und befinden sich signifikant häufiger in einem N0 - Stadium ($p = 0.007$) sowie einem M0 - Stadium ($p = 0.042$) zur Erstdiagnose als Ewingsarkome. Dadurch erhalten sie seltener eine neoadjuvante Therapie ($p < 0.001$). Während der Operation erhalten Patienten mit Chondrosarkomen seltener eine funktionelle ($p = 0.006$) und eine plastische Rekonstruktion ($p = 0.014$). Zudem erhalten sie allgemein seltener eine adjuvante Therapie ($p < 0.001$).

Patienten mit Osteosarkomen sind von allen Entitäten signifikant häufiger an der Extremität betroffen ($p = 0.013$). Im Vergleich zum Ewingsarkom haben Patienten ein schlechteres radiologisches Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie ($p = 0.001$)

Zudem haben Osteosarkome ebenfalls ein schlechtes Ansprechen in der Pathologie in Bezug auf den Nekrosegrad ($p = 0.001$). Sie erhalten zudem von allen Entitäten am häufigsten plastische ($p = 0.014$) und funktionelle ($p = 0.006$) Rekonstruktionen.

Ewingsarkome haben per Definition einen schlecht differenzierten Tumor und sind am häufigsten von Lymphknotenmetastasen ($p = 0.007$) sowie soliden Metastasen ($p = 0.042$) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betroffen. Sie zeigen im Vergleich zum Osteosarkom ein deutlich besseres radiologisches ($p = 0.001$) und pathologisches Ansprechen ($p = 0.001$) auf die neoadjuvante Therapie. Alle Patienten mit einem Ewingsarkom erhielten eine adjuvante Therapie ($p < 0.001$).

5. Diskussion

Obwohl es sich bei primären Knochentumoren um eine seltene Erkrankung handelt, ist es dennoch eine Krankheit, die sowohl Kinder und Jugendliche als auch Erwachsene und somit alle Altersklassen betreffen kann. Zudem hat das National Cancer Institute in Amerika neue Analysen erstellt, die zeigen, dass die Inzidenz für Knochensarkome über die letzten 10 Jahre um 0,4 % gestiegen ist.⁷⁴ Insbesondere die unspezifische Symptomatik erschwert die Diagnosestellung.^{12, 13} Daher ist es umso wichtiger, sowohl niedergelassene Pädiater als auch Orthopäden für das seltene Krankheitsbild zu sensibilisieren.

5.1. Vergleich mit anderen Studien

5.1.1 Osteosarkome

In der untersuchten Studienpopulation lag ein Männeranteil von 58 % vor. Dieses Ergebnis deckt sich mit den meisten Studien die in den letzten 20 Jahren durchgeführt wurden. Dabei lag der Anteil der Männer unter den Osteosarkomenpatienten zwischen 52 - 62 %.^{15, 17, 18, 20, 28, 75-78} Bei einer im Jahr 2014 veröffentlichten Studie, welche sich mit Osteosarkomen bei Patienten die 40 Jahre und älter waren, beschäftigt hat, war interessanterweise das weibliche Geschlecht mit 55 % dominant.⁷⁹ Dieses Ergebnis lässt sich auch in unserer Studie reproduzieren. Bei 15 Patienten, die 40 Jahre und älter waren, lag der Anteil an Frauen bei 53 %. Die Ursache für die Umkehrung des Geschlechterverhältnisses bleibt unklar.

Das mediane Erkrankungsalter lag bei 21 Jahren (9 - 74), 44 % aller Diagnosen wurden im 2. Lebensjahrzehnt gestellt, dies stellt somit den Häufigkeitsgipfel dar. Auch dieses Ergebnis deckt sich mit vergleichbaren Studien, in welchen das mediane Alter bei Diagnosestellung zwischen 14 und 26 Jahren liegt.^{15, 17, 18, 28, 77, 78}

81 % der Osteosarkome waren an den Extremitäten lokalisiert, davon 84 % an der unteren Extremität. Die distale Tibia war die häufigste Lokalisation, gefolgt vom proximalen Femur, womit das Kniegelenk mit 62 % zum am häufigsten betroffenen Gelenk wird. Der Anteil an Tumoren des Axialskelettes lag bei 19 %. Es gibt Studien, die eine ähnliche Verteilung der Tumore beobachtet hatten, wie die 2015 veröffentlichten Daten aus dem Sarkomzentrum Zürich²⁷ (20 % Axialskeletttumore) und eine 2011 publizierte Studie aus Miami⁷⁶ (24 % Axialskeletttumore). Diesen Studien gegenüber

stehen erst kürzlich veröffentlichte Ergebnisse aus China und Taiwan mit einer Rate von 2 - 4 % an Axialskeletttumoren gegenüber.^{28, 77} Eine mögliche Erklärung könnten demografische Ursachen sein. Weiterhin denkbar ist, dass europäische und amerikanische Kliniken eine größere Expertise in den chirurgisch besonders herausfordernden Operationen des Axialskeletts besitzen und durch Behandlung von Auslandspatienten auf eine höhere Gesamtquote kommen. Von den 55 Patienten, die an der Charité behandelt wurden, sind immerhin 11 Patienten (20 %) für die Behandlung ihres Sarkoms aus dem Ausland angereist. Eine Prädominanz der Axialskeletttumore ließ sich hier allerdings nicht nachweisen.

Die mediane Tumorgöße liegt in der untersuchten Studienpopulation bei 9 cm. Vergleichbare Studien zeigen gleichwertige Ergebnisse (mediane Größe 9 bis 10 cm).^{15, 18, 75} Das Grading wurde in nur wenigen Studien ausgewertet. Viele Studien hatten als Einschlusskriterium die Diagnose eines High – Grade – Osteosarkoms und waren somit nicht vergleichbar. Zwei Studien werteten das Grading aus. Dabei wurde nur zwischen „low - grade“ (G1 und G2 Tumore) sowie „high - grade“ (G3 Tumore) unterschieden. In beiden Studien war das High – Grade – Osteosarkom deutlich häufiger vorkommend mit 83 - 85 %.^{76, 78} In der hier betrachteten Studienpopulation lag die Rate von G3 - Tumoren bei 91 % und damit vergleichsweise etwas höher. Eine pathologische Fraktur hatten lediglich 7 % der Patientin. Vergleichswerte rangieren zwischen 7 - 13 %.¹³⁻¹⁵

Die Rate an Metastasierung zum Erstdiagnosezeitpunkt lag in der vorliegenden Studie bei 20 %. Auch diese Werte decken sich mit internationalen Vergleichsstudien (11 - 28 %).^{15, 17, 18, 20, 28, 75-79} Dabei war die Studie, die sich mit Osteosarkomen bei Patienten, die 40 Jahre und älter waren, befasste, die Studie mit der höchsten Metastasierungsrate (28 %). In dieser Studie betrug das mediane Alter 61 Jahre.⁷⁹ Die Studie mit der geringsten Rate an Primärmetastasierung (11 %) ist eine im Jahr 2002 veröffentlichte multizentrische europäische Studie der kooperativen Osteosarkom Studiengruppe gewesen. Hier lag das mediane Alter bei 15 Jahren. Zudem waren in dieser Gruppe 57 % der Patienten jünger als 16 Jahre alt.¹⁵ Die Rate der unter 18jährigen Patienten lag in der Charité nur bei 33 %. Diese Ergebnisse legen eine Abhängigkeit der Metastasierungsrate vom Alter nahe. Beachtet man nur Patienten mit Primärmetastasen lag das mediane Alter bei 25 Jahren und somit etwas höher als bei der Gesamtpopulation. Allerdings konnte im Vergleich zwischen den Patienten unter 18 Jahren und den

Patienten die 18 Jahre und älter waren kein Unterschied in der Metastasierungsrate aufgezeigt werden (22 % vs. 21 %, $p = 1.000$).

Eine extremitätenerhaltende Operation konnte bei unseren Patienten in 80 % der Fälle durchgeführt werden. Dabei war die Rate abhängig vom Resektionsjahr. Während im ersten Teil des Beobachtungszeitraums (Erstdiagnose zwischen 2006 bis 2009) nur 73 % extremitätenerhaltend operiert werden konnten, waren es im zweiten Beobachtungszeitraum (Erstdiagnose zwischen 2010 bis 2013) schon 93 %. Auch dieses Ergebnis lässt sich in den vergleichbaren Studien wiederfinden: Studien die 2010 und 2011 veröffentlicht wurden,^{15, 18, 75, 76, 78} zeigen extremitätenerhaltende Operationen in 77 - 78 % der Fälle, während Studien aus den Jahren 2015 bis 2017 Ergebnisse zwischen 87 - 94 % berichten.^{15, 17, 18, 20, 27, 28, 75-79} Auch die Studie von Andreou et al. aus dem Jahr 2010, welche den Studienzeitraum zwischen 1985 und 2005 betrachtet hat, beschreibt eine Zunahme der extremitätenerhaltenen Operationen in Abhängigkeit vom Diagnosejahr. Dies zeigt, dass die operative Therapie des Osteosarkoms sich deutlich verbessert hat.

53 Patienten wurden im Langzeitverlauf beobachtet. Dabei entwickelten 11 % ein Lokalrezidiv. Viele Studien zeigen ähnliche Ergebnisse mit Raten zwischen 5 bis 14 %.^{15, 17, 28, 79} Eine 2016 veröffentlichte Studie aus England, welche sich ausschließlich Beckentumoren bei Kindern widmete, hatte eine deutlich höhere Lokalrezidivquote von 44 %.⁸⁰ In der an der Charité durchgeführten Studie gab es nur drei Patienten mit einem Osteosarkombefall des Beckens, davon entwickelte ein Patient ein Lokalrezidiv. Pulmonale Metastasen ließen sich im Verlauf bei 26 % nachweisen. Es konnte keine Studie mit eindeutig vergleichbaren Werten gefunden werden. Lediglich Iwata et al. nannten einen eindeutigen Wert mit einer Fernmetastasierungsrate von 48 %, allerdings wurden hier lediglich Patienten betrachtet, die 40 Jahre und älter waren.⁷⁹ In der hier betrachteten Population waren 15 Patienten mindestens 40 Jahre alt. Hier lag die pulmonale Metastasierungsrate bei 40 % und ist vergleichsweise etwas geringer. Im Verlauf sind 24 % der Patienten verstorben. Ähnliche Zahlen liefern die Ergebnisse von Serlo et al. (26 %) und Wang et al (24 %).^{18, 28} Die im Jahr 2002 von Bielack et al. veröffentlichte Studie hatte eine noch gering höhere Sterberate (32 %). Allerdings wurden dort auch nur High - Grade - Osteosarkome eingeschlossen.¹⁷ Das 5 - Jahres - rezidivfreie Überleben lag an der Charité bei 60 %, das 5 - Jahres - Gesamtüberleben bei 78 %. Verglichen mit anderen Studien zeigt sich, dass

bezüglich der Überlebensraten sehr gute Ergebnisse an der Charité erzielt wurden. In anderen Studien liegt das 5 - Jahres - Gesamtüberleben liegt zwischen 62 - 74 %.^{18, 27, 28, 76, 77} Dabei kommt die Studie aus dem Sarkomzentrum Zürich mit einem 5 - Jahres - Gesamtüberleben von $74 \pm 6\%$ dem Ergebnis der Charité am nächsten. Dieses gute Ergebnis liegt möglicherweise mitunter daran, dass erst Patienten ab Diagnosejahr 2006 rekrutiert wurden, und die Daten somit sehr aktuell sind, währenddessen die vergleichenden Studien Patienten einschlossen, die im Diagnosejahr weiter zurücklagen. Einige Studien befassten sich mit Subgruppierungen von Osteosarkomen und lieferten im Vergleich schlechtere Überlebensdaten. So zeigt die Studie von Iwata et al. eine 5 - Jahres - Gesamtüberlebensrate von nur 39 %. Eine kürzlich veröffentlichte Studie die sich nur mit extraskelletalen Osteosarkomen befasste zeigte eine 5 - Jahres - Gesamtüberlebensrate von 47 %.⁸¹ Laitinen et al. veröffentlichte eine Studie zu Sarkomen des Beckens; hier lag die 5 - Jahres - Gesamtüberlebensrate bei 32 %.⁸⁰ Dies zeigt, dass für einige Untergruppen die Prognose deutlich schlechter zu sein scheint.

Als einzig relevanter Faktor, der mit dem rezidivfreien Überleben zusammenhängt, zeigte der Resektionsstatus eine prognostische Relevanz (65 % vs. 0 %, $p=0.004$). Eine Studie aus Birmingham stellte ebenfalls fest, dass eine intraläsionale Resektion mit einem erhöhten Risiko für Lokalrezidive einhergeht. In ihrer Studie etablierten sie zudem ein neues chirurgisch - pathologisches Gradingssystem, welches sie „Birmingham Klassifikation“ nannten. In dieses System gehen das Ausmaß der chirurgischen Resektion sowie das Ansprechen auf die Chemotherapie ein. Dabei haben Patienten mit einer Resektionsgrenze von > 2 mm und einem Nekroseggrad des Tumors von $\geq 90\%$ die beste Prognose mit einer 5 - Jahresrate lokalrezidivfreien Überlebens von 98.6 %.⁸² Insgesamt konnten bereits mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen dem rezidivfreien Überleben bzw. der Lokalrezidivrate und dem pathologischen Ansprechen auf die Chemotherapie belegen.^{15, 17, 28, 77} In der hier durchgeführten Studie konnte bezüglich des tumorfreien Überlebens keine Tendenz bei Respondern und Non - Respondern aufgezeigt werden. Vergleicht man die Patienten der Gruppe der Responder mit den Non - Respondern, zeigt sich ein vergleichbares durchschnittliches Alter (30,5 Jahre vs. 29,9 Jahre) und eine vergleichbare Tumorgröße (94,06 mm vs. 94,15 mm). Allerdings war die Rate an Axialskeletttumoren (25 % vs. 10 %) sowie die Rate an Metastasen zum Diagnosezeitpunkt (31 % vs. 17 %) höher, sodass hier eine

mögliche Erklärung für den bei uns nicht nachweisbaren Unterschied zwischen Respondern und Non – Respondern liegen könnte. Reddy et al. befassten sich in ihrer Studie selektiv mit Patienten, die an einem Osteosarkom der Extremität erkrankt waren, ein schlechtes pathologisches Ansprechen hatten und marginal bzw. intraläsional reseziert wurden. Es wurde untersucht, ob bei diesen Patienten eine Amputation einen Überlebensvorteil bringt, dies konnte allerdings nicht bewiesen werden.⁵⁸

Serlo et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Tumore, die 10 cm und größer waren, eine signifikant schlechtere 10 - Jahres - rezidivfreie Überlebensrate hatten.¹⁸ In der vorliegenden Studie wurden Tumore anhand der TNM – Klassifikation verglichen; hier konnte kein Einfluss der Tumorgöße auf die Rezidivrate festgestellt werden. Andreou et al. fanden einige weitere Faktoren, die mit dem rezidivfreien Überleben invers assoziiert waren, darunter die Nichtteilnahme an einer Studie und die Durchführung der initialen Biopsie an einem anderem Zentrum als dem, an der die Tumorresektion stattfand. Dies zeigt, dass bereits prätherapeutische Entscheidungen essentiell für den weiteren Verlauf der Behandlung sind. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass ein Tumorbefall des Beckens ebenfalls zu einem signifikant schlechteren Überleben führt.¹⁵ In unserer Studie verglichen wir Axialskelett - und Extremitätentumore, hier ließ sich keine Tendenz bezüglich des rezidivfreien Überlebens aufzeigen. Pakos et al. beschrieben, dass das Risiko der Metastasierung bei Patienten steigt, die bereits Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose haben. Auch an der Charité haben Patienten mit M1 - Stadium eine höhere Rezidivrate als Patienten in M0 - Stadium, allerdings konnte auch hier die Signifikanz nicht aufgezeigt werden. Zudem hatten in der Studie Patienten die älter waren eine höhere Rate an Lokalrezidiven. Tendenzen, dass es einen Zusammenhang zwischen Alter und Rezidivrate gibt, liegen auch in der hier betrachteten Studie vor, allerdings erneut ohne Signifikanz.⁷⁵

Faktoren, die mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert sind, sind in der Studie das Alter (100 % vs. 67 %, $p = 0.011$) sowie das Vorkommen von Rezidiven (63 % vs. 86 % $p = 0.011$), wobei sich nur das Rezidiv in der multivariaten Analyse bestätigt hat. Beide Faktoren wurden bereits in anderen Studien mit einem besseren Langzeitüberleben assoziiert.^{18, 28, 76} Weitere Faktoren, die in den vergleichbaren Studien auftauchen, sind die Lokalisation (Axialskeletttumor mit schlechterer Prognose), Metastasen zur Erstdiagnose und Grading („high – grade“ Tumor mit schlechter Prognose).^{10, 17, 18, 28, 76, 77, 79}. Diese Beobachtung lässt sich auch an der Charité

aufzeigen, allerdings fehlt die statistische Signifikanz. Auch in Bezug auf das Vorliegen einer pathologischen Fraktur zeigt sich ein Unterschied im 5 - Jahresüberleben, allerdings ohne Signifikanz. Diese Tatsache wurde auch in der Studie von Chung et al. beschrieben.¹⁴ Das pathologische Ansprechen auf die Chemotherapie wurde ebenfalls in Studien signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert^{17, 28, 77}, bei unserer Studie ließ sich wie bereits in Bezug auf das rezidivfreie Überleben keine Tendenz bezüglich des Gesamtüberlebens aufzeigen.

In den Gruppenvergleichen konnten einige wesentliche Beobachtungen herausgearbeitet werden. Es zeigte sich, dass ältere Patienten häufiger von Axialskeletttumoren betroffen sind. Diese Beobachtung wurde in der 2017 veröffentlichten Studie von Wang et al. ebenfalls beschrieben.²⁸ Zudem können Axialskeletttumore signifikant seltener R0 reseziert werden. Dies unterstreicht die Unabdingbarkeit eines erfahrenen chirurgischen Teams zur Behandlung dieser Tumore. Aus der Statistik zum rezidivfreien Überleben wird deutlich, dass vom Resektionsstatus die Rezidivrate abhängt und Rezidive mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert sind. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Kinder unter 18 Jahren eine geringere Sterberate hatten. An der Charité ist es nach unserer Kenntnis zu keinem Todesfall der 18 Kinder unter 18 Jahren gekommen.

5.1.2 Ewingsarkome

In der vorliegenden Studie war bei Patienten mit Ewingsarkom mit 55 % das weibliche Geschlecht geringfügig häufiger vertreten. Dies ist eine interessante Beobachtung, da die meisten Studien eine Prädominanz des männlichen Geschlechts beschreiben.^{18, 35, 36, 43} Das durchschnittliche Alter lag bei 24 Jahren, das mediane Alter bei 20 Jahren. Die meisten Diagnosen (42 %) wurden im Alter zwischen 10 und 19 Jahren gestellt. Dieses Ergebnis kommt dem des Sarkomzentrums Zürich sehr nah. Auch dort lag das durchschnittliche Alter bei 24 Jahren; 49 % ihrer Diagnosen wurden ebenfalls in der 2. Lebensdekade gestellt.²⁷ In den meisten anderen Studien, die keine Einschlusskriterien bezüglich des Alters machten, lag das mediane Alter mit 13 - 16 Jahren deutlich niedriger.^{34, 37, 42, 45, 83, 84}

Von den 31 Patienten mit Ewingsarkom hatte nur ein Patient einen extraossären Tumor. 58 % hatten einen Tumor, der an einer Extremität lokalisiert war, dabei war mit 61 % am häufigsten die untere Extremität betroffen, hiervon war das proximale Femur die häufigste Lokalisation des Primärtumors. 42 % der Patienten hatten einen Tumorbefall des

Axialskeletts, dabei war in 54 % das Becken betroffen. Mit 7 von 31 Patienten (23 %) mit einem Tumor des Beckens war es zudem die am häufigsten befallende Lokalisation des gesamten Kollektivs. In der von Cotterill et al. im Jahr 2000 veröffentlichten Studie mit einer Studiengröße von 975 Patienten war ebenfalls das Becken mit 25 % die häufigste betroffene Lokalisation.⁴⁵ Vergleichsstudien geben einen Anteil von Axialskelettumoren von 39 - 53 % an, sodass die an der Charité durchgeführte Studie zu den Studien mit vergleichsweise geringem Anteil an Axialskelettumoren gehört.^{18, 27, 35, 36, 42, 43, 85}

Die mediane Tumorgröße lag bei 7,1 cm. Serlo et al. veröffentlichten im Jahr 2015 zwei Studien in welcher die Tumorgröße ausgewertet wurde. In einer Studie wurden nur Patienten, die unter 18 Jahre alt waren, betrachtet; dort lag die mediane Tumorgröße ebenfalls bei 7 cm. In der 2015 veröffentlichten Studie, welche Patienten von 0 - 60 Jahren einschloss, lag die mediane Tumorgröße bei 9 cm.^{18, 35} Dies lässt mutmaßen, dass die Tumorgröße vom Alter der Patienten abhängt. Auch im oben durchgeführten Altersvergleich fällt auf, dass Patienten die 18 Jahre und älter waren häufiger ein T2 - Stadium diagnostiziert bekommen haben. Vergleicht man die mediane Tumorgröße der beiden Gruppen, liegt diese bei unter 18jährigen bei 6,5 cm und in der Vergleichsgruppe bei 7,5 cm. Trotzdem sind verglichen mit den Ergebnissen von Serlo et al. die Primärtumore an der Charité im medianen Durchmesser kleiner.

12 Patienten (39 %) befanden sich zur Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium (Stadium IV), dabei lagen bei 32 % der Patienten solide Metastasen vor. Studien, die ähnliche Einschlusskriterien wie die in der oben durchgeführten Studie hatten, berichteten von primären Metastasierungsraten von 18 - 38 %.^{27, 35-37, 42, 43, 45} Hervorzuheben ist eine in Spanien durchgeführte Studie, die auf eine Metastasierungsrate von 53 % kam und sich somit deutlich von den anderen Ergebnissen abhebt.³⁴

Alle Patienten an der Charité konnten extremitätenerhaltend operiert werden. Vergleichsstudien lieferten Raten zwischen 89 - 96 %.^{27, 35, 83, 84} Möglicherweise ist dies wieder dadurch zu erklären, dass unserer Diagnosezeitraum der vergleichsweise aktuellste ist.

Bei insgesamt 48 % ist es im Verlauf zu einem Rezidiv gekommen. Insgesamt war das Fernrezidiv mit 45 % am häufigsten, nur 10 % waren von einem Lokalrezidiv betroffen. Mit durchschnittlichen Rezidivraten von 30 - 39 %^{36, 42, 44, 83} liegt die hier betrachtete Studienpopulation weit darüber. Dabei fällt insbesondere die hohe Rate an

Fernmetastasen auf. Eine Ursache hierfür lässt sich nicht eruieren. Über die prophylaktische Lungenbestrahlung zur möglichen Reduktion pulmonaler Metastasen berichtete eine 2015 in Bulgarien publizierte Studie mit guten Ergebnissen.⁴¹ Sofern pulmonale Metastasen vorliegen, sollten diese reseziert werden, da dies mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert ist.³⁸ Ahmed et al. postulierten, dass auch die Resektion extrapulmonaler Metastasen mit einem verlängerten Gesamtüberleben assoziiert ist.⁸⁶

Das 5 - Jahres - rezidivfreie Überleben lag an der Charité bei 46 %, das 5 - Jahres - Gesamtüberleben bei 63 %. Das Ergebnis für das Gesamtzeitüberleben ist weitestgehend vergleichbar mit der Studie von Ben-Ami et al. (OS von 55.9 ± 8 %) ³⁶ sowie mit der Studie von Bellan et al. (OS von 59.5 %).⁸⁴ Herausragend ist das Ergebnis des Sarkomzentrums Zürich, welche ein Gesamtüberleben von 85 ± 7 % für ihre Patienten mit einem Ewingsarkom erzielen konnten.²⁷ Bei Patienten mit einem lokalisierten Tumor lag das 5 - Jahres - rezidivfreie Überleben an der Charité bei 50 %, das 5 - Jahres - Gesamtüberleben bei 70 %, währenddessen Patienten mit einem metastasierten Tumorleiden nur auf 40 % bzw. 44 % kamen. Vergleichsstudien kommen für die Überlebenschancen in Abhängigkeit vom Metastasierungszustand auf folgende Werte: Patienten mit lokalisierten Tumoren haben ein 5 - Jahres - rezidivfreies Überleben von 55 bis 65 %, das 5 - Jahres - Gesamtüberleben lag zwischen 68 und 78 %; Patienten mit metastasierten Tumoren haben ein 5 - Jahres - rezidivfreies Überleben von 36 % (hier konnte nur die Studie von Raciborska et al. zum Vergleich herangezogen werden), das 5 - Jahresüberleben lag zwischen 36 - 42 %.^{35-37, 42, 43} Es fällt auf, dass die Überlebensstatistik an der Charité mit lokalisiertem Tumor im Vergleich zu internationalen Studien weniger gute Ergebnisse nachweisen konnte, währenddessen die Ergebnisse bei den metastasierten Tumoren denen anderer Studien entsprechen. Bei Patienten unter 18 Jahren lag das 5 - Jahres - rezidivfreie Überleben in unserer Studie bei 50 %, das 5 - Jahres - Gesamtüberleben bei 82 %, währenddessen Patienten die 18 Jahre und älter waren 46 % bzw. 50 % erreichten. Die Unterschiede in Bezug auf Alter bzw. Metastasierungszustand konnten jedoch keine Signifikanz aufweisen.

In der Analyse zu prognostischen Faktoren, die mit dem rezidivfreien bzw. dem Gesamtüberleben assoziiert waren, war in den multivariaten Analysen das pathologische Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie der einzige signifikante Marker. Dies wurde bereits in vergleichbaren Studien mit gleichem Diskriminierungspunkt (<10 % vitales

Tumorgewebe vs. ≥ 10 % vitales Tumorgewebe) nachgewiesen.^{42, 87, 88} Die Studie von Albergo et al. fand heraus, dass sich das Überleben bei Patienten mit einem Nekrosegrad von 100 % sich nochmal deutlich verbessert als bei den Vergleichsgruppen (Gruppe 1: 0 - 50 %; Gruppe 2: 51 - 99 %).³⁷

In der univariaten Analyse zum rezidivfreien Überleben war das neoadjuvante Therapieschema ebenfalls signifikant. (Chemotherapie vs. Chemotherapie plus lokale Bestrahlung, $p = 0.044$). Auch in der Analyse zum Gesamtüberleben lässt sich eine Tendenz erkennen (5 - JÜR 54 % vs. 100 %, $p = 0.152$), eine Signifikanz konnte hier allerdings nicht erwiesen werden. Interessanterweise hatte das adjuvante Therapieschema keinen Einfluss auf das rezidivfreie bzw. das Gesamtüberleben. Vergleicht man alle Patienten, die prä - oder postoperativ eine Bestrahlung erhielten, mit den Patienten ohne Bestrahlung, zeigt sich kein Einfluss auf das rezidivfreie Überleben; eine Tendenz auf das Gesamtüberleben scheint vorzuliegen, allerdings waren diese Ergebnisse erneut ohne Signifikanz (5 - JÜR 74 % vs. 46 %, $p = 0.453$). In Tabelle 21 verglichen wir die Lokalrezidivraten der verschiedenen Untergruppen, dabei war der Unterschied erneut bei den präoperativ bestrahlten Patienten am deutlichsten (0 % vs. 12 %, $p = 1.000$), allerdings waren alle Werte nicht signifikant. Auch wenn sich Tendenzen aufzeigen, ist die Wertigkeit der Ergebnisse, insbesondere mit Hinblick auf die kleine Fallzahl, kritisch zu bewerten.

Die lokale Therapiestrategie bei Patienten mit Ewingsarkom ist Thema zahlreicher Studien, die Ergebnisse variieren jedoch stark. Foulon et al. konnten in ihrer Studie aufzeigen, dass eine zusätzliche postoperative Radiotherapie mit einer besseren lokalen Tumorkontrolle einhergeht und Tendenzen für ein besseres rezidivfreies bzw. Gesamtüberleben aufzeigt.⁸⁹ Raciborska et al. fanden in ihrer Studie zwar heraus, dass eine Tumorresektion bzw. eine Tumorresektion plus anschließende lokale Bestrahlung ein besseres Überleben bringt als eine alleinige Radiotherapie, einen Vorteil der Tumorresektion mit anschließender Bestrahlung gegenüber einer definitiven Tumorresektion bestand hingegen nicht.⁴² In der Studie von Serlo et al. zeigten Patienten mit postoperativer Radiotherapie sogar eine höhere Rate an Lokalrezidiven. Die Autoren führten dies darauf zurück, dass die Indikation zu einer postoperativen Radiotherapie meistens vergesellschaftet ist mit Faktoren, die mit einem schlechten Überleben assoziiert sind, beispielsweise das Tumolvolumen oder operativ schwer zugängliche Tumore.³⁵ Trotzdem wird eine zusätzliche Radiotherapie, insbesondere bei Patienten mit

schlechtem histologischen Ansprechen bzw. intraläsionalen oder marginalem Resektionsstatus empfohlen.^{85, 90}

Außerdem waren in der univariaten Analyse unserer Studie der Raucherstatus und das radiologische Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Therapie signifikant mit dem rezidivfreien Überleben assoziiert. Es gibt wenige Studien, die sich mit dem radiologischen Ansprechen des Tumors und dem rezidivfreien Überleben bzw. Gesamtüberleben beschäftigen. Gaspar et al. haben in ihrer im Jahr 2012 veröffentlichten Studie zwar eine Tendenz zwischen dem radiologischen Ansprechen und dem rezidivfreien Überleben zeigen können, eine Signifikanz der Ergebnisse lag allerdings nicht vor.⁸⁷ Arpaci et al. konnten ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse bezüglich des radiologischen Ansprechens aufzeigen.⁸⁸ Zum Einfluss des Raucherstatus auf das rezidivfreie Überleben bei Patienten Ewingsarkomen konnte keine Vergleichsstudie gefunden werden. Auch wenn die Parameter sich in der multivariaten Analyse als nicht mehr signifikant herausstellten, scheint es eine Tendenz zu geben, die in größeren Studien überprüft werden sollte.

Vergleichbare Studien haben herausgefunden, dass ein positiver Resektionsstatus mit einem signifikant schlechteren rezidivfreien Überleben vergesellschaftet ist.^{35, 88} An der Charité lag das 5 - Jahres - rezidivfreie Überleben bei R0 resezierten Patienten bei 52 %, bei R1 - und R2 - Status bei 0 %. Eine Signifikanz ließ sich hier allerdings nicht beweisen. Cotterill et al. publizierten im Jahr 2000, dass der Hauptfaktor auf den Einfluss des rezidivfreien Überlebens Metastasen zum Erstzeitpunkt sind. Dabei hatten Patienten, die metastasiert waren eine bessere Prognose, wenn es sich nur um eine pulmonale Metastasierung handelte. Bei Patienten mit lokalisierten Tumoren, war die Prognose schlechter bei Patienten mit Axialskeletttumoren sowie bei Patienten die 15 Jahre und älter waren.⁴⁵ In unserer Studie konnte kein Einfluss des Metastasenstatus oder des Alters auf das rezidivfreie Überleben gezeigt werden. Bezüglich der Lokalisation liegt eine Tendenz vor (Extremität vs. Axialskelett, 62 % vs. 24 %, $p = 0.288$), allerdings waren dieses Ergebnis nicht signifikant.

In der Analyse zu Faktoren die mit dem Gesamtüberleben assoziiert waren, war erneut der Raucherstatus in der univariaten Analyse signifikant. Zudem zeigten die intraoperative Gabe von FFP sowie die Durchführung plastischer Rekonstruktionen einen signifikanten Zusammenhang. Beobachtungen dieser Art wurden unserer Erkenntnis nach in keiner anderen Studie gemacht. Möglicherweise lässt sich hieraus schließen,

dass Tumore die aufgrund ihrer anatomischen Lage einen aufwendigeren chirurgischen Eingriff erforderten, mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet sind. Das Auftreten von Rezidiven ist ebenfalls mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben assoziiert.

Einige Studien beschrieben, dass ein Axialskelettumor eine schlechtere Prognose aufweist.^{35, 42-44} Bei uns lag die 5 - Jahresüberlebensrate bei Extremitätentumoren bei 72 %, bei Axialskelettumoren nur bei 53 %, allerdings ohne statistische Signifikanz. Metastasen zur Erstdiagnose sind ebenfalls ein negativer Prognosefaktor in vielen Studien.^{42-44, 88} In unserer Studie die 5 - Jahresüberlebensrate bei nicht metastasierten Patienten bei 77 %. Lagen Metastasen zum Erstdiagnosezeitpunkt vor, verschlechterte sich die 5 - Jahresüberlebensrate auf 44 %, allerdings erneut ohne statistische Signifikanz.

Duchman et al. konnten eine Tumorgröße über 10 cm sowie ein Alter von 20 Jahren und älter als negativ prognostische Parameter herausarbeiten.⁴³ Diaz-Beveridge et al. fanden ebenfalls eine Korrelation zwischen Alter und Überleben. Dabei hatten Kinder unter 15 Jahren ein besseres Gesamtüberleben. Zudem war ein normwertiger LDH - Spiegel ebenfalls mit einer besseren Prognose assoziiert.³⁴ Weiterhin interessant ist das 2016 veröffentlichte Ergebnis der Skandinavischen Sarkomgruppe. Dort wurden nur Ewingsarkome des Beckens (als eine der häufigsten Lokalisationen) untersucht. Hierbei stellte sich heraus, dass von allen Beckentumoren ein Tumorbefall des Os sacrum mit einem besseren Überleben assoziiert ist.⁹¹

5.1.3 Chondrosarkome

Im untersuchten Patientenkollektiv gab es bei den Chondrosarkompatienten mit 57 % ähnlich wie bei den Patienten mit Ewingsarkom eine leichte Prädominanz des weiblichen Geschlechts. Einige Studien beschreiben ebenfalls einen leicht erhöhten Anteil des weiblichen Geschlechts.^{27, 92, 93} Dem gegenüber stehen andere Studien, bei denen das männliche Geschlecht überwog.^{15, 53-56, 94-97} Möglicherweise lässt sich daraus schließen, dass es keine Korrelation zwischen dem Geschlecht und dem Vorkommen von Chondrosarkomen gibt. Das mediane Erkrankungsalter betrug 56 Jahre; dabei wurden die meisten Diagnosen (25 %) im Alter von 60 bis 69 Jahren gestellt. Vergleichsstudien zeigten ein medianes Alter von 37 bis 51 Jahren.^{15, 27, 55, 92-97} Daraus lässt sich ableiten, dass die hier untersuchte Studienpopulation im Vergleich älter war. Dies bestätigt sich,

wenn man die Ergebnisse genauer vergleicht. Das Sarkomzentrum Zürich beschreibt, dass 66 % der Patienten bei Erstdiagnose über 40 Jahre alt waren, in der hier dargestellten Studie waren es 82 %.²⁷ Bergovec et al. beschreiben, dass 40 % zum Diagnosezeitpunkt 50 Jahre und älter waren, hier lag der Anteil bei 68 %.⁹⁸

52 % hatten einen Tumor an den Extremitätenknochen, dabei war mit 70 % am häufigsten die untere Extremität betroffen. Bei 43 % der Patienten lag ein Tumor des Axialskeletts vor und 3 % hatten einen extraskelettalen Tumor. In unserer Studie lag der Anteil der Axialskelettumore im Vergleich mit anderen Studien etwas höher.^{55, 92, 94, 96}

Eine 2011 veröffentlichte Studie von Andreou et al. kommt mit einem Anteil an Axialskelettumoren von 41 % dem in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnis am nächsten.⁹⁷

Die am häufigsten betroffene Lokalisation war mit 25 % das Becken, gefolgt vom proximalen Femur mit 18 %. Das Becken als häufigste Lokalisation für Chondrosarkome wurde ebenfalls von Evans et al. und Bruns et al beschrieben.^{53, 56}

Die mediane Tumorgroße betrug 8,5 cm und somit waren die Tumore des Chondrosarkoms im Vergleich zum Osteosarkom in der untersuchten Studienpopulation etwas kleiner.

An der Charité hatten die meisten Patienten mit 46 % einen G1 - Tumor, gefolgt von 43 % mit einem G2 - Tumor und 11 % mit einem G3 - Tumor. Diese Daten decken sich mit den Vergleichsstudien in denen die Low - Grade Chondrosarkome ebenfalls viel häufiger vertreten waren als High - Grade Chondrosarkome.^{27, 53, 55, 56, 92-94, 96, 97} Eine pathologische Fraktur lag in 7 % der Fälle vor. Dieses Ergebnis ist identisch mit dem 2011 veröffentlichten Ergebnis von Andreou et al.⁹⁷

9 % der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen, diese waren bei allen in der Lunge lokalisiert. Das Sarkomzentrum Zürich kommt mit einer primären Metastasierungsrate von 11 % auf ein ähnliches Ergebnis.²⁷

Eine extremitätenerhaltende Operation konnte beim Chondrosarkom in 92 % der Fälle durchgeführt werden. Dies ist ebenfalls vergleichbar mit dem Ergebnis aus Zürich (95 %).²⁷ Die vom Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg in 2011 durch Andreou et al. veröffentlichte Studie kommt erstaunlicherweise auf eine Rate von nur 71 %.⁹⁷ Möglicherweise liegt dies daran, dass der Rekrutierungszeitraum der Patienten weiter zurückliegt (1982 - 2004) als in der hier durchgeführten Studie.

Insgesamt lag die Rezidivrate in dem Patientenkollektiv der Charité bei 31 %. Dabei erlitten von allen 42 Patienten mit Langzeitbeobachtung 17 % ein Lokalrezidiv und 17 %

entwickelten Fernmetastasen. Vergleichsstudien kommen auf eine Lokalmetastasierungsrate zwischen 11 - 33 % und eine Fernmetastasierungsrate 11 - 26 %.^{53, 55, 92, 93, 96, 97, 99} Evans et al. analysierten die Metastasierungsrate in Abhängigkeit vom Grading und fanden heraus, dass G1 - Tumore sowohl eine geringe Lokal - als auch eine geringere Fernrezidivrate haben.⁵⁶ Auch in der hier durchgeführten Studie zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Grading und Metastasierung: Patienten mit einem G1 - Tumor entwickelten in 15 % ein Rezidiv, bei G2 - Tumoren lag die Rate bei 35 % und bei G3 - Tumoren sogar bei 80 %.

Insgesamt neun Patienten (21 %) sind während des Beobachtungszeitraums verstorben. Das 5 - Jahres - rezidivfreie Überleben lag an der Charité bei 69 %, das 5 - Jahres - Gesamtüberleben bei 76 %. Die Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens decken sich mit den Studien von Fiorenza et al., Evans et al. und Andreou et al., in denen das 5 - Jahresüberleben zwischen 72 - 78 % lag.^{55, 56, 97} Besonders positiv stechen die Studienergebnisse aus dem Sarkomzentrum Zürich mit einer 5 - JÜR von 86 ± 5 % sowie das von Bindiganavile et al. veröffentlichte Ergebnis von 91.6 ± 2.5 % hervor.^{27, 92} Dabei ist für die in Korea durchgeführte Studie von Bindiganavile et al. zu beachten, dass Patienten mit primärer Metastasierung sowie dem histologischen Subtyp „myxoides Chondrosarkom“ von der Studie ausgeschlossen wurde. Dies könnte möglicherweise eine Erklärung für das herausragend gute Ergebnis sein.

Sowohl in der Analyse zum rezidivfreien Überleben als auch in der Analyse zum Gesamtüberleben konnte an der Charité das Grading als unabhängiger signifikanter Parameter bestätigt werden. Dass das Grading ein wesentlicher Parameter für das Langzeitüberleben ist, konnte bereits in einigen Studien gezeigt werden.^{53, 55, 56, 92, 93, 96, 97} In der univariaten Analyse zum rezidivfreien Überleben war zudem die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie mit einem schlechteren Outcome verbunden. Analog dazu war sowohl in der uni - als auch in der multivariaten Analyse zum Gesamtüberleben die Durchführung einer adjuvanten Therapie mit einem schlechteren Überleben assoziiert. Dies liegt vermutlich daran, dass eine neoadjuvante bzw. adjuvante Therapie zumeist bei Hochrisiko - Chondrosarkomen durchgeführt wird, und diese per se eine schlechtere Prognose haben.

In der univariaten Analyse zum Gesamtüberleben waren außerdem noch der Resektionsstatus, die Gabe von Fresh Frozen Plasma und postoperative Komplikationen

während des stationären Aufenthaltes signifikante Parameter. Dabei sind besonders die operationsassoziierten Parameter interessant. Möglicherweise ist, wie auch beim Ewing - Sarkom, darauf zu schließen, dass schwierige Operationen bedingt durch eine schwierige anatomische Lage zu einem schlechteren Outcome führen. Wenn man sich die Patienten mit postoperativen Komplikationen anschaut, fällt auf, dass zum einen der Anteil weiblicher Patienten bei 63 % lag und das mediane Alter 62 Jahre betrug; 6 Jahre mehr als im Gesamtkollektiv. Zudem betrug der Anteil an Axialskeletttumoren 56 %, 13 % mehr als in der gesamten Studienpopulation. Die mediane Tumorgröße war um 1,3 cm größer und betrug bei Patienten mit postoperativen Komplikationen 9,8 cm. Die Rezidivrate war mit 25 % geringer als im Gesamtkollektiv, allerdings sind mit 38 % deutlich mehr Patienten gestorben. Möglicherweise lässt sich hieraus schließen, dass aufgrund einer multifaktorellen Genese (Alter, Tumorgröße, Lokalisation) Patienten für postoperative Komplikationen prädisponiert sind und dieselben Faktoren ebenfalls einen unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Auch wenn in der hier durchgeführten Analyse zu diesen individuellen Faktoren keine signifikanten Überlebensdaten geliefert werden konnten, gibt es einige Studien die eben diese Faktoren als prognostisch relevant einstufen. Giuffrida et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass ein Patientenalter unter 50 Jahren und ein Tumor am appendikulären Skelett mit einem signifikant besseren Überleben assoziiert waren.⁹⁴ Auch Andreou et al. und Bindiganavile et al. beschreiben einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben, wenn der Patient an einem Tumor des Axialskeletts erkrankt war.^{92, 97} Tumorgröße als unabhängiger, mit dem Gesamtüberleben assoziierter Faktor, konnte nach unseren Erkenntnissen in keiner aktuellen Studie nachgewiesen werden. Allerdings konnten Andreou et al. in einer univariaten Analyse ihrer 115 Patienten zeigen, dass sowohl das Tumolvolumen und das Stadium der Tumorerkrankung (nach AJCC) signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert waren. Eine multivariate Analyse dieser Faktoren erfolgte nicht.⁹⁷ Weitere, in anderen Studien gehäuft auftretende negativ prognostische Faktoren, waren Metastasen zum Erstdiagnosezeitpunkt sowie die Entwicklung eines Lokalrezidivs.^{55, 93, 95, 96} Auch in unserer Population hatten Patienten mit Metastasen sowie Patienten mit Rezidiven ein schlechteres 5 - Jahresüberleben, allerdings ohne statistische Signifikanz.

5.1.4 Postoperative Komplikationen und Prothesenassoziierte Komplikationen

Insgesamt kam es bei 42 % der Patienten während des stationären Aufenthalts zu postoperativen Komplikationen. Dabei war unabhängig von der Entität die perioperative Anämie die häufigste Komplikation; eine vergleichsweise gut kontrollier- und therapierbare Komplikation. Schwerwiegende Komplikationen waren selten. Eine Revisionsoperation erfolgte nur bei acht Patienten (6 %) und ein intensivstationärer Aufenthalt war nur bei drei Patienten notwendig (2 %). Kein Patient ist an den akuten Folgen seiner Tumoroperation gestorben.

In die Statistik zu prothesenassoziierten Komplikationen wurden alle Patienten einbezogen, die mittels Fremdmaterial funktionell rekonstruiert wurden. Dabei kam es in 29 % der Fälle zu Komplikationen. 13 der insgesamt 63 Patienten (21 %) entwickelten eine Infektion, vier Patienten (6 %) hatten eine aseptische Lockerung bzw. Bruch des Fremdmaterials und ein Patient erhielt einen Prothesenwechsel zu einer Wachstumsprothese. Dies liegt deutlich über den Ergebnissen des 2013 veröffentlichten Reviews von Racano et al., die auf eine gemittelte Infektionsrate von 10 % (zwischen 0 % und 25 %) kommen.⁶⁶ In diesem Review wurde nur die Infektionsrate der endoprothetischen Versorgung an Tibia, Femur und Fibula betrachtet, währenddessen sich unsere Infektionsrate nicht auf eine Lokalisation oder eine Rekonstruktionsart beschränkt. Passt man unsere Studie den Kriterien des Reviews an, gab es 34 Patienten, die eine endoprothetische Versorgung von Tibia, Fibula oder Femur erhielten. Hiervon hatten 10 Patienten eine Protheseninfektion; somit ist Infektionsrate auch in diesem Kollektiv mit 29 % hoch. Dieses Ergebnis sollte grade im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien Anlass dazu sein, die perioperative Strategie zur Infektionsprävention an der Charité zu überarbeiten.

5.3. Limitation der Arbeit

Es gibt in unserer Studie einige Faktoren, welche die Aussagekraft unserer Ergebnisse limitieren und möglicherweise ursächlich dafür sind, dass sich einige Tendenzen abzeichnen, aber deren statistische Signifikanz nicht aufgezeigt werden konnte.

Zunächst handelt es sich um eine relativ kleine Patientenkohorte. Das liegt sicherlich daran, dass es sich bei Knochentumoren um eine seltene Tumorerkrankung handelt. Zudem führt ein eng gefasster Einschlusszeitraum von 8 Jahren zu einer zusätzlich

limitierten Patientenzahl. Dieser wurde allerdings bewusst so gewählt, da die Sarkomchirurgie einem stetigen Wandel unterlegen ist und wir uns auf die aktuellsten Ergebnisse beziehen wollten.

Weiterhin erfolgte die Datenanalyse retrospektiv. Dies hat den Nachteil, dass die Daten nicht standardisiert sind und es dadurch einige Patienten mit unbekanntem Variablen gab oder einzelne Daten nicht auffindbar waren. Der Kontakt zu den Hausärzten gestaltete sich ebenfalls als kompliziert. Zum einen war es schwierig, einen Kontakt herzustellen und zum anderen konnten teilweise nicht genaue Angaben zum weiteren Verlauf erhoben werden.

Nachteilig ist außerdem, dass wir keine Analysen zur Funktionalität und zur Lebensqualität erheben konnten, da dies für die Beurteilung des Therapieansprechens ebenfalls wichtige Faktoren sind, die analysiert werden sollten.

5.4. Zusammenfassung und Ausblick

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass sich die chirurgische Therapie stetig verbessert. Die Anzahl an Amputationen ist in unserem Zeitraum sehr gering, insbesondere verglichen mit Studien mit einem weiter zurückliegenden Einschlusszeitraum. Zudem decken sich unsere Ergebnisse zu prognostisch relevanten Variablen mit internationalen Vergleichsstudien. Wir konnten teilweise neue Faktoren herausarbeiten, die möglicherweise mit dem Gesamtüberleben assoziiert sind. Diese sollten in großen, multizentrischen Studien überprüft werden um ihre Aussagekraft zu unterstreichen. Des Weiteren ist die Fortführung unserer Datenanalyse anzustreben, um das Überleben nach 10 und 15 Jahren zu beurteilen, insbesondere in Hinblick auf Langzeitrezidive aber auch auf Zweitmalignome nach der Chemo - bzw. Radiotherapie. Prothesenassoziierte Komplikationen sollten ebenfalls im Langzeitverlauf beobachtet werden um die chirurgische Therapie weiter zu optimieren und die Lebensqualität von Patienten mit Knochentumoren weiter zu steigern.

Literaturverzeichnis

1. Niethard FU, Pfeil J, Biberthaler P. Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie. 7. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2014: 220-226, 233-236.
2. Erlemann R, Wörtler K. Knochentumoren. In: Freyschmidt JR, Stäbler A, Hrsg. Handbuch diagnostische Radiologie: Muskuloskelettales System 2. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2005: 125, 185-194.
3. Uhl M, Herget GW. Radiologische Diagnostik von Knochentumoren. Stuttgart, New York: Thieme; 2008: 2.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin; 2016.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Berlin; 2015.
6. Schütte J, Hartmann JT, Issels RD, Reichardt P. Maligne Knochentumore des Erwachsenen. Mai 2011 [zitiert am 04.02.2017]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-knochentumore-des-erwachsenen/@@view/html/index.html>
7. Niethard FU, Cartens C, Döderlein L, Peschgens T. Kinderorthopädie. Stuttgart, New York: Thieme; 1997: 351.
8. Bielack, S. Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Osteosarkome. AWMF online, 01.12.2010 [zitiert am 04.02.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-005l_S1_Osteosarkome_2011-abgelaufen.pdf
9. Zoubek A, Windhager R, Bielack S. Osteosarkome. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, Hrsg. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Heidelberg: Springer; 2006: 882-893
10. Cooperative OsteoSarkom Studiengruppe. 2010 [zitiert am 05.02.2017]. URL: <http://olgahospital-stuttgart.de/index.php?id=1022>
11. Kebudi R, Ozger H, Kızılocak H, Bay SB, Bilgiç B. Osteosarcoma After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents: Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1664-6.
12. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82:667-74.
13. Pan KL, Chan WH, Chia YY. Initial symptoms and delayed diagnosis of osteosarcoma around the knee joint. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2010;18:55-7.

14. Chung LH, Wu PK, Chen CF, Weng HK, Chen TH, Chen WM. Pathological fractures in predicting clinical outcomes for patients with osteosarcoma. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:503.
15. Andreou D, Bielack SS, Carrle D, Kevric M, Kotz R, Winkelmann W, Jundt G, Werner M, Fehlbeg S, Kager L, Kühne T, Lang S, Dominikus M, Exner GU, Harges J, Hillmann A, Ewerbeck V, Heise U, Reichardt P, Tunn PU. The influence of tumor- and treatment-related factors on the development of local recurrence in osteosarcoma after adequate surgery. An analysis of 1355 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *Ann Oncol* 2011;22:1228-35.
16. Ritter J, Bielack SS. Osteosarcoma. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 7:vii320-5.
17. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Werner M, Winkelmann W, Zoubek A, Jürgens H, Winkler K. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20:776-90.
18. Serlo J, Tarkkanen M, Sampo M, Vettenranta K, Riikonen P, Helenius I. Incidence, treatment and survival of paediatric patients with bone sarcomas in Finland from 1991 to 2005. *Acta Paediatr* 2015;104:738-45.
19. Aggerholm-Pedersen N, Maretty-Nielsen K, Keller J, Baerentzen S, Safwat A. Comorbidity in adult bone sarcoma patients: a population-based cohort study. *Sarcoma* 2014;2014:690316.
20. Miller BJ, Cram P, Lynch CF, Buckwalter JA. Risk factors for metastatic disease at presentation with osteosarcoma: an analysis of the SEER database. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(13):e89.
21. Greenspan A, Remagen W. Knochentumoren: Differentialdiagnose in Radiologie und Pathologie. Übersetzt und bearbeitet von Walthers EM. Stuttgart: Thieme; 2000: 60, 160.
22. Schajowicz F, Sissons HA, Sobin LH. The World Health Organization's histologic classification of bone tumors. A commentary on the second edition. *Cancer* 1995;75:1208-14.
23. Fuchs J, Seitz G, Handgretinger R, Schäfer J, Warmann SW. Surgical treatment of lung metastases in patients with embryonal pediatric solid tumors: an update. *Semin Pediatr Surg* 2012;21:79-87.
24. Salah S, Fayoumi S, Alibraheem A, Massad E, Jalil RA, Yaser S, Albadainah F, Albada H, Maakoseh M. The influence of pulmonary metastasectomy on survival in osteosarcoma and soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis of survival outcomes, hospitalizations and requirements of home oxygen therapy. *Interact*

- Cardiovasc Thorac Surg 2013;17:296-302.
25. Diemel KD, Klippe HJ, Branseheid D. Pulmonary metastasectomy for osteosarcoma: is it justified? *Recent Results Cancer Res* 2009;179:183-208.
 26. Huang YM, Hou CH, Hou SM, Yang RS. The metastasectomy and timing of pulmonary metastases on the outcome of osteosarcoma patients. *Clin Med Oncol* 2009;3:99-105.
 27. Hodel S, Seeli F, Fuchs B. [Demographic Analysis of Patients with Osteosarcoma, Chondrosarcoma, Ewing's Sarcoma from one Sarcoma Center in Switzerland]. *Praxis (Bern 1994)* 2015;104:673-80.
 28. Wang W, Yang J, Wang Y, Wang D, Han G, Jia J, Xu M, Bi W. Survival and prognostic factors in Chinese patients with osteosarcoma: 13-year experience in 365 patients treated at a single institution. *Pathol Res Pract* 2017;213:119-25.
 29. Gutowski CJ, Basu-Mallick A, Abraham JA. Management of Bone Sarcoma. *Surg Clin North Am* 2016;96:1077-106.
 30. Dirksen U, Brodowicz T, Hummel Y, Jürgens H, Reichardt P, Schütte J. Ewing Sarkom. November 2012 [zitiert am 10.02.2017]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/ewing-sarkom/@@view/html/index.html>
 31. Dirksen U, Jürgens H. Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Ewing – Sarkome des Kindes- und Jugendalters. AWMF online, 06/2014 [zitiert am 10.02.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-006l_S1_Ewing_Sarkome_Kinder_Jugendliche_2014-06.pdf
 32. Wagner LM, Neel MD, Pappo AS, Merchant TE, Poquette CA, Rao BN, Rodriguez-Galindo C. Fractures in pediatric Ewing sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:568-71.
 33. Jürgens H, Paulussen M, Zoubek A. Ewing-Tumoren. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, Hrsg. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Heidelberg: Springer; 2006: 894-910
 34. Diaz-Beveridge R, Lorente D, Torres B, Cañete A, Rodrigo E, Bruixola G, Berlanga P, Reche E, Montalar J, Verdeguer A, Aparicio J. Multimodality Treatment of Pediatric and Adult Patients With Ewing Sarcoma: A Single-institution Experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37:e278-84.
 35. Serlo J, Helenius I, Vettenranta K, Perkiö M, Riikonen P, Sampo M, Tarkkanen M. Surgically treated patients with axial and peripheral Ewing's sarcoma family of tumours: A population based study in Finland during 1990-2009. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:893-8.

36. Ben-Ami T, Waldman E, Marc W, Weintraub M, Revel-Vilk S, Fried I. Ewing Sarcoma: A 15-Year Experience of a Single Center With the MSKCC P6 Treatment Protocol. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38:38-42.
37. Albergo JI, Gaston CL, Laitinen M, Darbyshire A, Jeys LM, Sumathi V, Parry M, Peake D, Carter SR, Tillman R, Abudu AT, Grimer RJ. Ewing's sarcoma: only patients with 100% of necrosis after chemotherapy should be classified as having a good response. *Bone Joint J* 2016;98-B:1138-44.
38. Letourneau PA, Shackett B, Xiao L, Trent J, Tsao KJ, Lally K, Hayer-Jordan A. Resection of pulmonary metastases in pediatric patients with Ewing sarcoma improves survival. *J Pediatr Surg* 2011;46:332-5.
39. Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, Craft A, Dockhorn-Dworniczak B, Dunst J, Fröhlich B, Winkelmann W, Zoubek A, Jürgens H. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies. *Ann Oncol* 1998;9:275-81.
40. Tanguturi SK, George S, Marcus KJ, Demetri GD, Baldini EH. Whole Lung Irradiation in Adults with Metastatic Ewing Sarcoma: Practice Patterns and Implications for Treatment. *Sarcoma* 2015;2015:591698.
41. Marinova L, Hristozova I, Mihaylova I, Perenovska P. Protective, elective lung irradiation in non-metastatic Ewing's sarcoma. *Radiat Prot Dosimetry* 2015;165:492-4.
42. Raciborska A, Biliska K, Drabko K, Chaber R, Sobol G, Pogorzala M, Wyrobek E, Polczyńska K, Rogowska E, Rodriguez-Galindo C, Woźniak W. Validation of a multi-modal treatment protocol for Ewing sarcoma--a report from the polish pediatric oncology group. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:2170-4.
43. Duchman KR, Gao Y, Miller BJ. Prognostic factors for survival in patients with Ewing's sarcoma using the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program database. *Cancer Epidemiol* 2015;39:189-95.
44. Hamilton SN, Carlson R, Hasan H, Rassekh SR, Goddard K. Long-term Outcomes and Complications in Pediatric Ewing Sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2015.
45. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jürgens HF, Voûte PA, Gadner H, Craft AW. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3108-14.
46. Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, Steliarova-Foucher E. Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42:2124-35.

47. Gambarotti M, Righi A, Picci P, Bertoni F, Manfrini M, Donati DM, Die Tos AP, Vanel D. Paediatric chondrosarcomas: a retrospective review of 17 cases. *Histopathology* 2016;68:1073-8.
48. Coley BL, Higinbotham NL. Secondary chondrosarcoma. *Ann Surg* 1954;139:547-59.
49. Altay M, Bayrakci K, Yildiz Y, Ereku S, Saglik Y. Secondary chondrosarcoma in cartilage bone tumors: report of 32 patients. *J Orthop Sci* 2007;12:415-23.
50. Brandolini F, Bacchini P, Moscato M, Bertoni F. Chondrosarcoma as a complicating factor in Paget's disease of bone. *Skeletal Radiol* 1997;26:497-500.
51. Sharma H, Mehdi SA, MacDuff E, Reece AT, Jane MJ, Reid R. Paget sarcoma of the spine: Scottish Bone Tumor Registry experience. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006;31:1344-50.
52. Obid P, Vierbuchen M, Wolf E, Reichl M, Niemeyer T, Übeyli H, Richter A. Radiation-Induced Intraspinial Chondrosarcoma: A Case Report. *Global Spine J* 2015;5:e74-7.
53. Bruns J, Elbracht M, Niggemeyer O. Chondrosarcoma of bone: an oncological and functional follow-up study. *Ann Oncol* 2001;12:859-64.
54. Andreou D, Gilg MM, Gosheger G, Werner M, Harges J, Pink D, Leithner A, Tunn PU, Streitbürger A. Metastatic Potential of Grade I Chondrosarcoma of Bone: Results of a Multi-institutional Study. *Ann Surg Oncol* 2016;23:120-5.
55. Fiorenza F, Abudu A, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Ayoub K, Mangham DC, Davies AM. Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:93-9.
56. Evans HL, Ayala AG, Romsdahl MM. Prognostic factors in chondrosarcoma of bone: a clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading. *Cancer* 1977;40:818-31.
57. Bacci G, Ferrari S, Lari S, Mercuri M, Donati D, Longhi A, Forni C, Bertoni F, Versari M, Pignotti E. Osteosarcoma of the limb. Amputation or limb salvage in patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:88-92.
58. Reddy KI, Wafa H, Gaston CL, Grimer RJ, Abudu AT, Jeys LM, Carter SR, Tillman RM. Does amputation offer any survival benefit over limb salvage in osteosarcoma patients with poor chemonecrosis and close margins? *Bone Joint J* 2015;97-B:115-20.
59. Jiang F, Shi Y, Li GJ, Zhou F. A meta-analysis of limb-salvage versus amputation in the treatment of patients with Enneking†U pathologic fracture osteosarcoma. *Indian J Cancer* 2015;51 Suppl 2:e21-4.

60. Kamal AF, Widyawarman H, Husodo K, Hutagalung EU, Rajabto W. Clinical Outcome and Survival of Osteosarcoma Patients in Cipto Mangunkusumo Hospital: Limb Salvage Surgery versus Amputation. *Acta Med Indones* 2016;48:175-83.
61. Mavrogenis AF, Abati CN, Romagnoli C, Ruggieri P. Similar survival but better function for patients after limb salvage versus amputation for distal tibia osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:1735-48.
62. Mason GE, Aung L, Gall S, Meyers PA, Butler R, Krüg S, Kim M, Healey JH, Gorlick R. Quality of life following amputation or limb preservation in patients with lower extremity bone sarcoma. *Front Oncol* 2013;3:210.
63. Mei J, Zhu XZ, Wang ZY, Cai XS. Functional outcomes and quality of life in patients with osteosarcoma treated with amputation versus limb-salvage surgery: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014;134:1507-16.
64. Zahlten-Hinguranage A, Bernd L, Sabo D. [Amputation or limb salvage? Assessing quality of life after tumor operations of the lower extremity]. *Orthopade* 2003;32:1020-7.
65. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980:106-20.
66. Racano A, Pazonis T, Farrokhyar F, Deheshi B, Ghert M. High infection rate outcomes in long-bone tumor surgery with endoprosthetic reconstruction in adults: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471:2017-27.
67. Winkelmann W. Tumoren, tumorähnliche Erkrankungen. In: Wirth CJ, Zichner L, Hrsg. *Orthopädie und Orthopädische Chirurgie*. Stuttgart: Thieme; 2005: 156-164.
68. Harges J, Gebert C, Hillmann A, Winkelmann W, Gosheger G. [Rotationplasty in the surgical treatment plan of primary malignant bone tumors. Possibilities and limits]. *Orthopade* 2003;32:965-70.
69. Hong A, Stevens G, Stalley P, Pendlebury S, Ahern V, Ralston A, Estoesta E, Barrett I. Extracorporeal irradiation for malignant bone tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:441-7.
70. Theilmeier G, Coldeway SM. Perioperatives Risiko. In: Kochs E, Adams HA, Spies C, Boemke W, Hrsg. *Anästhesiologie*, 2. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Thieme, 2009: 582.
71. Wittekind C, Meyer HJ. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2011: 19, 141-145.

72. Salzer-Kuntschik M, Brand G, Delling, G. [Determination of the degree of morphological regression following chemotherapy in malignant bone tumors]. *Pathologie* 1983;4:135-41.
73. Fellmer P, Gäbelein G, Jonas S, Saribeyoglu K, Schönberg M. Prinzipien der gastrointestinalen Chirurgie. In: Erckenbrecht JF, Jonas S, Hrsg. *Viszeralmedizin. Interdisziplinäres Facharztwissen Gastroenterologie und Viszeralchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015: 71.
74. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Cancer Stat Facts: Bone and Joint Cancer*. April 2017 [zitiert am 03.05.2017]. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/bones.html>
75. Pakos EE, Nearchou AD, Grimer RJ, Koumoullis HD, Abudu A, Bramer JA, Jeys LM, Franchi A, Scoccianti G, Campanacci D, Capanna R, Aparicio J, Tabone MD, Holzer G, Abdolvahab F, Funovics P, Dominikus M, Ilkan I, Berrak SG, Patino-Garcia A, Sierrasesumaga L, San-Julian M, Garraus M, Petrilli AS, Filho RJ, Macedo CR, Alves MT, Seiwerth S, Nagarajan R, Cripe TP, Ioannidis JP. Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: an international collaboration. *Eur J Cancer* 2009;45:2367-75.
76. Jawad MU, Cheung MC, Clarke J, Koniaris LG, Scully SP. Osteosarcoma: improvement in survival limited to high-grade patients only. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137:597-607.
77. Hung GY, Yen HJ, Yen CC, Wu PK, Chen CF, Chen PC, Wu HT, Chiou HJ, Chen WM. Improvement in High-Grade Osteosarcoma Survival: Results from 202 Patients Treated at a Single Institution in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3420.
78. Sampo M, Koivikko M, Taskinen M, Kallio P, Kivioja A, Tarkkanen M, Böhling T. Incidence, epidemiology and treatment results of osteosarcoma in Finland - a nationwide population-based study. *Acta Oncol* 2011;50:1206-14.
79. Iwata S, Ishii T, Kawai A, Hiruma T, Yonemoto T, Kamoda H, Asano N, Takeyama M. Prognostic factors in elderly osteosarcoma patients: a multi-institutional retrospective study of 86 cases. *Ann Surg Oncol* 2014;21:263-8.
80. Laitinen M, Parry M, Albergo JI, Jeys L, Sumathi V, Grimer R. Outcome of Pelvic Bone Sarcomas in Children. *J Pediatr Orthop* 2016.
81. Longhi A, Bielack SS, Grimer R, Whelan J, Windhager R, Leithner A, Gronchi A, Biau D, Jutte P, Krieg AH, Klenke FM, Grignani G, Donati DM, Capanna R, Casanova J, Gerrand C, Bisogno G, Hecker-Nolting S, De Lisa M, D'Ambrosio L, Willegger M, Scoccianti G, Ferrari S. Extraskeletal osteosarcoma: A European Musculoskeletal Oncology Society study on 266 patients. *Eur J Cancer* 2017;74:9-16.

82. Jeys LM, Thorne CJ, Parry M, Gaston CL, Sumathi VP, Grimer JR. A Novel System for the Surgical Staging of Primary High-grade Osteosarcoma: The Birmingham Classification. *Clin Orthop Relat Res* 2017;475:842-50.
83. Daw NC, Laack NN, McIlvaine EJ, Krailo M, Womer RB, Granowetter L, Grier HE, Marina NM, Bernstein ML, Gebhardt MC, Marcus KJ, Advani SM, Healey JH, Letson GD, Gorlick RG, Randall RL. Local Control Modality and Outcome for Ewing Sarcoma of the Femur: A Report From the Children's Oncology Group. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3541-7.
84. Bellan DG, Filho RJ, Garcia JG, de Toledo Petrilli M, Maia Viola DC, Schoedl MF, Petrilli AS. Ewing's Sarcoma: Epidemiology and Prognosis for Patients Treated at the Pediatric Oncology Institute, IOP-GRACC-UNIFESP. *Rev Bras Ortop* 2012;47:446-50.
85. Ahmed SK, Robinson SI, Okuno SH, Rose PS, Issa Laack NN. Adult ewing sarcoma: survival and local control outcomes in 102 patients with localized disease. *Sarcoma* 2013:681425.
86. Ahmed SK, Robinson SI, Okuno SH, Rose PS, Issa Laack NN. Adult Ewing sarcoma: survival and local control outcomes in 36 patients with metastatic disease. *Am J Clin Oncol* 2014;37:423-9.
87. Gaspar N, Rey A, Bérard PM, Michon J, Gentet JC, Tabone MD, Roché H, Defachelles AS, Lejars O, Plouvier E, Schmitt C, Bui B, Boutard P, Taque S, Munzer M, Vannier JP, Plantaz D, Enz-Werlé N, Oberlin O. Risk adapted chemotherapy for localised Ewing's sarcoma of bone: the French EW93 study. *Eur J Cancer* 2012;48:1376-85.
88. Arpaci E, Yetisyigit T, Seker M, Uncu D, Uyeturk U, Oksuzoglu B, Demirci U, Coskun U, Kucukoner M, Isikdogan A, Inanc M, Alkis N, Ozkan M. Prognostic factors and clinical outcome of patients with Ewing's sarcoma family of tumors in adults: multicentric study of the Anatolian Society of Medical Oncology. *Med Oncol* 2013;30:469.
89. Foulon S, Brennan B, Gaspar N, Dirksen U, Jeys L, Cassoni A, Claude L, Seddon B, Marec-Berard P, Whelan J, Paulussen M, Streitbuerger A, Oberlin O, Juergens H, Grimer R, Le Deley MC. Can postoperative radiotherapy be omitted in localised standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-E.W.I.N.G group. *Eur J Cancer* 2016;61:128-36.
90. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Könemann S, Rübe C, Winkelmann W, Kotz R, Dunst J, Willich N, Jürgens H. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:168-77.
91. Hesla AC, Tsagozis P, Jebsen N, Zaikova O, Bauer H, Brosjö O. Improved Prognosis for Patients with Ewing Sarcoma in the Sacrum Compared with the

- Innominate Bones: The Scandinavian Sarcoma Group Experience. *J Bone Joint Surg Am* 2016;98:199-210.
92. Bindiganavile S, Han I, Yun JY, Kim HS. Long-term Outcome of Chondrosarcoma: A Single Institutional Experience. *Cancer Res Treat* 2015;47:897-903.
93. Yang ZM, Tao HM, Ye ZM, Li WX, Lin N, Yang DS. Multivariate analysis of the prognosis of 37 chondrosarcoma patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:1171-6.
94. Giuffrida AY, Burgueno JE, Koniaris LG, Gutierrez JC, Duncan R, Scully SP. Chondrosarcoma in the United States (1973 to 2003): an analysis of 2890 cases from the SEER database. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:1063-72.
95. de Camargo OP, Baptista AM, Atanásio MJ, Waisberg DR. Chondrosarcoma of bone: lessons from 46 operated cases in a single institution. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:2969-75.
96. Kamal AF, Husodo K, Prabowo Y, Hutagalung EU. Correlation between survival and tumour characteristics in patients with chondrosarcoma. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2015;23:365-9.
97. Andreou D, Ruppin S, Fehlberg S, Pink D, Werner M, Tunn PU. Survival and prognostic factors in chondrosarcoma: results in 115 patients with long-term follow-up. *Acta Orthop* 2011;82:749-55.
98. Bergovec M, Kubat O, Smerdelj M, Seiwerth S, Bonevski A, Orlic D. Epidemiology of musculoskeletal tumors in a national referral orthopedic department. A study of 3482 cases. *Cancer Epidemiol* 2015;39:298-302.
99. Nakamura T, Matsumine A, Yamada S, Tsukushi S, Kawanami K, Ohno T, Katagiri H, Sugiura H, Yamada H, Yamada Y, Sudo A, Nishida Y. Oncological outcome after lung metastasis in patients presenting with localized chondrosarcoma at extremities: Tokai Musculoskeletal Oncology Consortium study. *Onco Targets Ther* 2016;9:4747-51.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Katharina Christiane Trojan, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Retrospektive Analyse zur multimodalen Therapie von Knochensarkomen an der Charité“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Ort und Datum

Katharina Christiane Trojan

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Dr. med. Ingo Melcher, verantwortlicher Sektionsleiter der Sektion Muskuloskeletale Tumor Chirurgie des Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie dessen Stellvertreter Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Klaus-Dieter Schaser, welche mir Zugang zu den Patientendaten gewährt und damit diese Arbeit erst ermöglicht haben. Des Weiteren möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Philipp Schwabe für die Unterstützung zur Durchführung dieses Projektes danken sowie meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Sven Märdian für die Unterstützung in der erfolgreichen Umsetzung.

Besonderer Dank gilt meinem Ehemann Adam Trojan, der mir während der gesamten Zeit unterstützend zur Seite stand und durch den die Arbeit mehr als ein wissenschaftliches Projekt wurde.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern, Burghard und Christiane Hoppe, für die Ermöglichung des Studiums und ihre uneingeschränkte, liebevolle Unterstützung bedanken.