

Aus der Klinik für Chirurgie und Onkologische Chirurgie

Campus Berlin Buch, Robert-Rössle-Klinik

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Das Chondrosarkom. Eine retrospektive klinische Studie
von 155 Patienten und Evaluation von prognoserelevanten
Faktoren**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Sebastian Ruppin

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. Dr. h. c. P. M. Schlag

2. Prof. Dr. med. A. Kurth

3. Prof. Dr. med. N. P. Haas

Datum der Promotion: 21.11.2008

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Inzidenz	5
1.2	Ätiologie	5
1.3	Metastasierung / Maligne Potenz	5
1.4	Lokalisation	5
1.5	Anamnese	6
1.6	Radiologische Diagnostik	6
1.7	Alters- und Geschlechtsverteilung	7
1.8	Histologie	7
1.8.1	Histopathologische Subklassifikation	7
1.8.2	TNM – Klassifikation	9
1.8.3	Stadieneinteilung maligner Knochentumore nach ENNEKING	10
1.9	Therapie des Chondrosarkoms	11
1.10	Zielstellung	11
2	Patienten und statistische Methoden	12
2.1	Patienten	12
2.2	Patientencharakteristika	13
2.2.1	Patientencharakteristika in der Gesamtgruppe	12
2.2.2	Altersverteilung	12
2.2.3	Geschlechtsverteilung	13
2.2.4	Tumorlokalisierung	13
2.2.5	Sekundäre Chondrosarkome	14
2.2.6	Histologische Klassifikation	14
2.2.7	Grading	15
2.2.8	TNM-Stadium	15
2.2.9	Pathologische Fraktur	16
2.2.10	Chirurgische Therapie	16
2.2.11	Operationstechnik	16
2.3	Methoden	17
2.3.1	Feste Variablen	17
2.3.2	Statistische Methoden	17
3	Ergebnisse	19
3.1	Gesamtgruppe	19
3.1.1	Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben	19
3.1.2	Lokalrezidive und Gesamtüberleben	20

3.1.3	Metastasierung und Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben	20
3.1.4	Pathologische Frakturen	21
3.1.5	Grading	22
3.1.6	Chirurgische Therapie und Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben	23
3.1.7	Operationstechnik und Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben	24
3.1.8	Geschlecht	26
3.1.9	Alter und Gesamtüberleben	27
3.1.10	Prognostische Faktoren in der Gesamtgruppe	27
3.2	Lokalisation und Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben	28
3.2.1	Stammskelett	28
3.2.2	Untere Extremität	33
3.2.3	Obere Extremität	37
3.3	Postoperative Komplikationen	40
4	Diskussion	43
4.1	Einleitung	43
4.2	Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben	43
4.3	Metastasierung	44
4.4	Lokalrezidive	46
4.5	Prognostische Faktoren	48
4.5.1	Alter und Geschlecht	48
4.5.2	Grading	48
4.5.3	Lokalisation	49
4.5.4	Tumorzvolumen	52
4.5.5	Pathologische Fraktur	52
4.5.6	Chirurgische Therapie	53
4.5.7	Operationstechnik	55
4.6	Ausblick	56
5	Zusammenfassung	59
6	Literaturverzeichnis	62
	Danksagung:	65
	Eidesstattliche Erklärung:	66
	Lebenslauf:	67

1 Einleitung

1.1 Inzidenz

Von allen Malignomen im Erwachsenenalter sind ca. 1% primär maligne Knochentumore. Im Kindesalter machen sie etwa 7,5% aus. Das Osteosarkom ist der häufigste Knochentumor, gefolgt vom Chondrosarkom. Beim Chondrosarkom handelt es sich um einen Tumor mit einem breiten Spektrum hinsichtlich der klinischen, radiologischen und histologischen Varianten. Sie reichen vom lokal aggressiven und nicht metastasierenden Tumor bis zum dedifferenzierten Chondrosarkom mit einer sehr schlechten Prognose. Jährlich erkranken in Deutschland etwa 120 Menschen an einem Chondrosarkom.

1.2 Ätiologie

Die Ätiologie des Chondrosarkoms ist unbekannt. Sekundäre Chondrosarkome können sich aus gutartigen Primärläsionen entwickeln. Äußerst selten ist die maligne Entartung eines solitären Enchondroms. Ein erhöhtes Entartungsrisiko besteht jedoch bei der Enchondromatose mit und ohne Vorliegen eines Morbus Ollier und beim Maffucci-Syndrom. Für solitäre Osteochondrome liegt die Rate der malignen Transformation unter 1%. Ein höheres Risiko mit ca. 10% weisen multiple hereditäre kartilaginäre Exostosen auf.[1] Weiterhin wurden sekundäre Chondrosarkome als seltene Komplikation beim Morbus Paget und der fibrösen Dysplasie [2, 3], beim Knocheninfarkt [4], nach Radiotherapie von benignen Knochentumoren [5] oder nach intravenöser Gabe von Thoriumdioxid beobachtet.[6]

1.3 Metastasierung / Maligne Potenz

Gut differenzierte Chondrosarkome metastasieren relativ selten. Eine Metastasierung ist häufig mit einer schlechten histologischen Differenzierung assoziiert und erfolgt vorwiegend hämatogen, selten lymphogen.[7, 8] Die Lunge ist das häufigste Zielorgan der Metastasierung des Chondrosarkoms, weitere Lokalisationen sind seltener

1.4 Lokalisation

Chondrosarkome können grundsätzlich in jedem Skelettabschnitt des menschlichen Körpers vorkommen. In knorpelig vorgebildeten nicht-skelettalen Strukturen, wie den Bronchien, dem Nasenseptum oder dem Schildknorpel, werden sie selten beobachtet. Becken und Femur stellen die häufigsten Lokalisationen im knöchernen Skelett dar. Im Femur finden sich 23% der Läsionen; hier präsentieren sich zwei Drittel der Tumoren in der proximalen Meta- und Diaphyse, ein Drittel in der distalen Metaphyse. Nach dem Os ilium mit 19% folgen die Rippen und der Humerus mit jeweils 10%. Am Humerus finden sich die Tumoren vor allem in der proximalen Meta- und Diaphyse. Schließt man den Humerus mit ein, sind 16% aller Chondrosarkome im Bereich des Schultergürtels lokalisiert. Skapula, Wirbelsäule, Tibia und

Os pubis stellen jeweils 5-6% der Fälle dar. [1, 10] Wird die Verteilung der Chondrosarkome unter Berücksichtigung ihrer Lage innerhalb des Knochens betrachtet, so findet sich im Bereich des Femur, der Tibia, des Humerus und der Wirbelsäule eine überwiegend zentrale Lage. Im Bereich des Beckens überwiegt, wenn auch gering, die zentrale Lage. Beim Auftreten in der Skapula und den Rippen überwiegt der exzentrische Sitz der Chondrosarkome. Ein extraskelettales Vorkommen in den Weichteilen wird in 1% der Fälle beobachtet. [1, 10] Nur gering unterscheidet sich die Lokalisation von sekundären Chondrosarkomen. Die häufigsten Lokalisationen sind hier das Becken, der Rumpf und das Femur. [11] Beim jungen Menschen ist das Chondrosarkom bevorzugt am proximalen Humerus und am proximalen Femur lokalisiert. Weiterhin ist der Anteil von sekundären Chondrosarkomen im Erwachsenenalter höher als im Kindes- und Jugendalter. [12] [13]

1.5 Anamnese

Der Schmerz stellt das klinische Leitsymptom, besonders beim zentralen Chondrosarkom dar. Dabei handelt es sich um einen dumpfen, häufig nur diskreten Schmerz. Die Anamnesedauer kann bei den unterschiedlichen Subtypen des Chondrosarkoms stark variieren. Bei gut differenzierten Chondrosarkomen kann die Symptomatik jahrelang bestehen. Im Gegensatz dazu ist sie beim dedifferenzierten Chondrosarkom deutlich kürzer. Die Schmerzintensität ist bei Tumoren mit einer Destruktion der Kompakta und insbesondere bei einer pathologischen Fraktur intensiver. Beim exzentrisch lokalisierten Chondrosarkom steht nicht selten die schmerzlose Schwellung im Vordergrund der klinischen Symptomatik. Die ärztliche Vorstellung erfolgt häufig erst nach Jahren, dann häufig nach einem plötzlichen Wachstumsschub der Läsion, der zu einer progredienten Beschwerdesymptomatik führen kann.

1.6 Radiologische Diagnostik

In der Diagnostik des Chondrosarkoms nimmt das konventionelle Röntgenbild eine zentrale Stellung ein. Im Bereich der Tumorlokalisierung sollte die Röntgenuntersuchung mindestens zwei Ebenen umfassen. Röntgenologisch zeigt sich beim zentral wachsenden Chondrosarkom meistens ein mehr oder weniger gut erkennbarer osteolytischer Defekt, Zeichen einer Kompakta-Beteiligung, periostale Reaktionen und eine unterschiedlich ausgeprägte Matrixossifikation. Treten die Tumore in platten Knochen auf, zeigen sich Osteolysen wie beim zentralen Chondrosarkom. Die Destruktion der Kompakta erscheint ausgeprägter, die periostalen Reaktionen erscheinen geringer.[14]

Die lokale Diagnostik mittels Computertomografie ist von Vorteil bei der Darstellung der kortikalen Knochenstrukturen. Die Vorzüge in der Darstellung der Weichteilinfiltration werden bei den verschiedenen Gewichtungen in der Magnetresonanztomografie mit und ohne Kontrastmittel genutzt und ermöglichen weiterhin eine bessere Beurteilung der Nachbarstruktu-

ren des Tumors. Bei der Anwendung von Gadolinium in der T1-Wichtung konnte vor allem bei niedrig-malignen Chondrosarkomen ein typisches septales Enhancement beobachtet werden, welches zur Diagnostik genutzt werden kann. [15]

Die Skelettszintigrafie dient zum Ausschluß bzw. zum Nachweis von extrem seltenen Knochenmetastasen bei der Primärdiagnostik. Der szintigrafische Befund des Chondrosarkoms unterscheidet sich von dem anderer Knochentumoren. Eine Anreicherung in tumorfreien Röhrenknochen kommt hier seltener vor. Dadurch erhöht sich der Stellenwert der Skelettszintigrafie in der Ausbreitungsdiagnostik. [16] Der Einsatz der Positronen-Emissions-Tomografie ist momentan Gegenstand weiterer klinischer Untersuchungen. Analysen mit Flourin-18-Fluorodeoxyglukose zeigen, dass das maximale standardisierte Uptake-Volumen, besonders in Kombination mit dem histopathologischen Grading, ein Prädiktor für das progressionsfreie Überleben sein kann.[17] Erste Ergebnisse belegen zudem, dass sich hochmaligne Chondrosarkome durch einen erhöhten Glukose-Metabolismus auszeichnen. [34] Die Wertigkeit dieser Untersuchungstechnik ist jedoch noch nicht ausreichend validiert.

1.7 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Chondrosarkom ist ein Tumor, der typischerweise im Erwachsenenalter bzw. in der 2. Lebenshälfte auftritt. Im Gegensatz zur Gruppe der Ewing-Sarkome und zum Osteosarkom sind Manifestationen in der ersten Lebensdekade selten. Der Erkrankungsgipfel findet sich in der 6. Lebensdekade. Von der 2. bis zur 6. Dekade nimmt die Inzidenz konstant zu. Zwischen primärem und sekundärem Chondrosarkom besteht ein Unterschied in der Altersprädi- lektion. Primäre Chondrosarkome werden vor allem in der 4. – 6. Lebensdekade beobachtet. Das sekundäre Chondrosarkom tritt bei Patienten auf, welche im Durchschnitt ca. 10 Jahre jünger sind als Patienten, die an einem primären Chondrosarkom leiden.[13]

Männer erkranken häufiger an einem Chondrosarkom als Frauen. Die Geschlechtsverteilung im Verhältnis männlich zu weiblich entspricht 1,8:1.[1, 10]

1.8 Histologie

Definition (WHO): „Beim Chondrosarkom handelt es sich um einen malignen Tumor, dessen Zellen Knorpel produzieren und keinen Knochen bilden. Der Tumor unterscheidet sich vom Chondrom durch stärkeren Zellreichtum und Pleomorphie sowie durch das Vorkommen von plumpen Zellen mit großen Kernen und/oder deutlicher Doppelkernzahl, Mitosen sind selten.“

1.8.1 Histopathologische Subklassifikation

Aus klinisch diagnostischer Sicht wird das Chondrosarkom in weitere Subtypen unterteilt. Entsteht ein Chondrosarkom in einem Knochen ohne präexistente Läsion, so spricht man von einem primären Chondrosarkom. Geht ein Tumor aus einer gutartigen knorpeligen Läsi-

on hervor, so wird er als sekundäres Chondrosarkom klassifiziert. Die Erfahrung zeigt aber, dass in praktisch jedem hoch differenziertem Chondrosarkom Abschnitte nachweisbar sind, die von einem Enchondrom nicht zu unterscheiden sind. Unabhängig davon besteht demnach Übereinstimmung darüber, dass sekundäre Chondrosarkome nur solche sind, bei denen eine vorbestehende Läsion klinisch gesichert werden kann. Da nur in den seltensten Fällen eine röntgenologische Verlaufskontrolle vor der Diagnosestellung eines Chondrosarkoms vorliegt, ist eine eindeutige Differenzierung nicht immer möglich.

1. Zentrales Chondrosarkom 2. Juxtakortikales (periostales) Chondrosarkom 3. Dedifferenziertes Chondrosarkom (histologisch Grad IV) 4. Klarzellchondrosarkom	
Sekundäres Chondrosarkom	Ausgangstumor
Zentrales Chondrosarkom	1. Chondrom (Enchondrom) 2. Multiple Enchondrome bzw. Enchondromatose mit oder ohne Ollier-Erkrankung
Peripheres Chondrosarkom	3. solitäres Osteochondrom 4. (Multiple) Osteochondromatose 5. Juxtakortikales (periostales) Chondrom

Tab. 1: Klassifikation der Chondrosarkome (nach Schajowicz 1994)

Das mesenchymale Chondrosarkom als seltene histologische Variante zeichnet sich, neben mehr oder weniger differenziertem Knorpel, durch Areale mit hochvaskularisiertem spindel- oder rundzelligem mesenchymalen Gewebe aus. Weniger als 2% aller Chondrosarkome sind mesenchymale Chondrosarkome. [19] Es besteht im Gegensatz zum konventionellen Chondrosarkom eine deutliche Gynäkotropie, vor allem in der 2. – 3. Lebensdekade. In bis zu 49% der Fälle ist es extraskelettal lokalisiert, während dies beim konventionellen

Chondrosarkom nur in ca. 1% der Fall ist. [20] Das mesenchymale Chondrosarkom wird heute den Weichteilsarkomen zugeordnet.

Das dedifferenzierte Chondrosarkom ist definiert durch das Vorkommen von anaplastischen Arealen neben niedrigmalignen Anteilen. 5% aller peripheren und 13% alle zentralen Chondrosarkome weisen diese Besonderheit auf. Die Prognose ist mit einer 5-Jahres-Überlebenszeit von 13% schlechter als beim klassischen Chondrosarkom. [21]

Eine weitere seltene Variante stellt das Klarzell-Chondrosarkom dar. Der Anteil an allen Chondrosarkomen beträgt weniger als 5%. Es kommt bei Männern fast doppelt so häufig vor wie bei Frauen und wächst typischerweise epiphysär. Es handelt sich um einen niedrig malignen Tumor. Genaue Aussagen die Prognose betreffend sind jedoch aufgrund des seltenen Auftretens schwierig. [22]

1.8.2 TNM – Klassifikation

Die Einteilung der malignen Knochentumore nach der TNM – Klassifikation erfolgt anhand der folgenden Kriterien:

- lokale Tumorausdehnung (T1: Tumor 8 cm oder weniger in der größten Ausdehnung, T2: Tumor mehr als 8 cm in der größten Ausdehnung, T3: diskontinuierliche Ausbreitung im primär befallenen Knochen)
- regionärer Lymphknotenstatus (N0: keine regionären Lymphknotenmetastasen, N1: regionäre Lymphknotenmetastasen)
- Fernmetastasierung (M0: keine Fernmetastasierung, M1: Fernmetastasierung, M1a: Lungenmetastasen, M1b: andere Fernmetastasen)
- histomorphologisches Grading (G1: gut differenziert, G2: mäßig differenziert, G3: schlecht differenziert, G4: undifferenziert).

Daraus ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Stadiengruppierung.

Stadium 1a	G1	T1	N0	M0
Stadium 1b	G1	T2	N0	M0
Stadium 2a	G2, G3	T1	N0	M0
Stadium 2b	G2, G3	T2	N0	M0
Stadium 3	Jedes G	T3	N0	M0
Stadium 4a	jedes G	jedes T	N1	M0
Stadium 4b	jedes G	jedes T	jedes N	M1

Tab. 2: Stadiengruppierung der malignen Knochentumoren (TNM – Klassifikation)

1.8.3 Stadieneinteilung maligner Knochentumore nach Enneking

Das von Enneking und Mitarbeitern (1980) erarbeitete „System of Surgical Staging“ berücksichtigt die klinisch relevanten Aspekte stärker. Es wird im Gegensatz zum TNM-System der UICC nur zwischen Low-Grade-Tumoren (G1) und High-Grade-Tumoren (G2) unterschieden. Bei der lokalen Tumorausdehnung wird zwischen intrakompartmental (T1) und extrakompartmental (T2) differenziert. Das Fehlen oder Vorhandensein von Metastasen wird ebenfalls berücksichtigt, wobei nicht zwischen Fern- und Lymphknotenmetastasen unterschieden wird.[23] Es ergibt sich folgende Einteilung.

Stadium IA	G1	T1	M0
Stadium IB	G1	T2	M0
Stadium IIA	G2	T1	M0
Stadium IIB	G2	T2	M0
Stadium IIIA	G1 oder G2	T1	M1
Stadium IIIB	G1 oder G2	T2	M1

Tab. 3: Stadieneinteilung der muskuloskelettalen Tumoren nach Enneking

1.9 Therapie des Chondrosarkoms

Bislang ist die Domäne der Behandlung des Chondrosarkoms die operative Therapie im nicht metastasierten Stadium der Erkrankung. Unter kurativer Intention ist eine lokale Tumorkontrolle bei High-Grad-Chondrosarkomen nur mit einer R0-Resektion zu erreichen. Eine Ausnahme können hoch differenzierte (G1) Chondrosarkome des proximalen Humerus darstellen. Hier kann eine intraläsionale Resektion und Defektauffüllung mit Palacos sowohl unter onkologischen als auch funktionellen Gesichtspunkten akzeptiert werden. Die Prognose der Chondrosarkome korreliert mit dem Grading. So weisen etwa 90 % der Patienten mit einem G1-Chondrosarkom eine 5-Jahres-tumorfremie-Überlebenszeit von etwa 90 % auf, hingegen beträgt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei High-Grade-Chondrosarkomen wie auch beim dedifferenzierten Chondrosarkom weniger als 30 %. In Abhängigkeit von der Tumorkonlokation stehen für die Rekonstruktion nach weiter Resektion eines Chondrosarkoms die Möglichkeiten der Implantation einer Tumorendoprothese, seltener biologische Rekonstruktionen, zur Verfügung. Im Bereich der Scapula, des Beckens oder auch der Fibula ist eine alleinige Resektion ohne Rekonstruktion möglich. Bislang wurde eine systemische Chemotherapie nur im metastasierten Stadium der Erkrankung vorgenommen. Aufgrund der schlechten Überlebensraten dedifferenzierter Chondrosarkome wird empfohlen, die Patienten im Rahmen des EURO-B.O.S.S.-Protokolls zu therapieren. Ziel dieser Behandlungsstudie ist es, das Langzeitüberleben unter Anwendung einer systemischen Chemotherapie zu verbessern. Da diese Studie erst seit etwa zwei Jahren Patienten rekrutieren kann, sind derzeit noch keine Aussagen zum Outcome zu treffen.

1.10 Zielstellung

Ziel der vorgelegten Arbeit ist die Evaluierung der onkologischen Ergebnisse von 182 Patienten, die an einem Chondrosarkom erkrankt waren und seit 1970 in der Robert-Rössle-Klinik behandelt wurden. Es sollen prognoserelevante Faktoren im Bezug auf die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit und die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit ermittelt werden. Dabei sollen die Faktoren Alter, Geschlecht, Grading, Tumorkonlokation, Tumorkonvolumen, chirurgische Therapie, Operationstechnik und pathologische Frakturen beurteilt werden. Um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu garantieren, wurden Einschlusskriterien festgelegt.

2 Patienten und statistische Methoden

2.1 Patienten

182 Patienten, die an einem Chondrosarkom erkrankten, wurden in der Zeit von 1970 bis 2005 in der Robert-Rössle-Klinik behandelt. Einschlusskriterien der Auswertung waren ein histologisch gesichertes konventionelles Chondrosarkom, keine Vorbehandlung, keine primäre Metastasierung und keine die Therapie beeinflussende Zweiterkrankung. 27 der 182 Patienten konnten nicht in die Auswertung miteinbezogen werden. Diese 27 Patienten setzten sich wie folgt zusammen: 7 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen. Bei 7 Patienten wurde unter primär palliativer Intention operiert (Tumorebulking). Bei 5 Patienten handelte es sich um ein primär extraskelettales Chondrosarkom. 8 Patienten wurden in einer anderen Einrichtung nachbehandelt. Über diese Patienten konnten trotz Kontaktierung der nachbehandelnden Einrichtungen keine weiteren Daten erlangt werden und sie gelten somit als „lost-to-follow-up“ und wurden ausgeschlossen. Somit erfüllten 155 Patienten die Einschlusskriterien.

2.2 Patientencharakteristika

2.2.1 Patientencharakteristika in der Gesamtgruppe

Im Zeitraum von 1970 bis 2005 erfüllten 155 von 182 Patienten die Einchlusskriterien. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug 50 Jahre. Der jüngste Patient war 12 Jahre und der älteste Patient 79 Jahre alt.

2.2.2 Altersverteilung

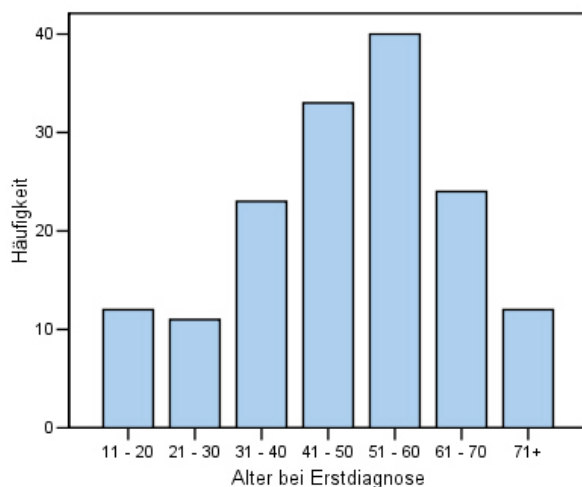


Abbildung 1: Altersverteilung

Bei den untersuchten Patienten zeigte sich die in Abbildung 1 dargestellte Altersverteilung.

2.2.3 Geschlechtsverteilung

Von den untersuchten Patienten waren 94 (60,6%) männlichen Geschlechts und 61 (39,4%) weiblichen Geschlechts. Das Verhältnis beträgt somit männlich zu weiblich 1,5 : 1.



Abbildung 2: Geschlechtsverteilung

2.2.4 Tumorlokalisation

Es traten 64 Chondrosarkome (41,3%) im Bereich des Stammskelettes auf. 91 Tumore (58,7%) waren im Bereich der Extremitäten lokalisiert, davon 62 an der unteren Extremität und 29 im Bereich der oberen Extremität.

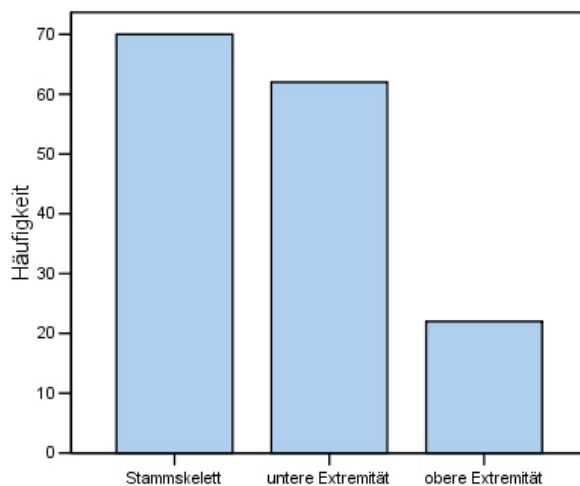


Abbildung 3: Lokalisationen allgemein

Die Häufigkeit des Auftretens eines Chondrosarkoms an den einzelnen Lokalisationen sind der Abbildung 4 zu entnehmen.

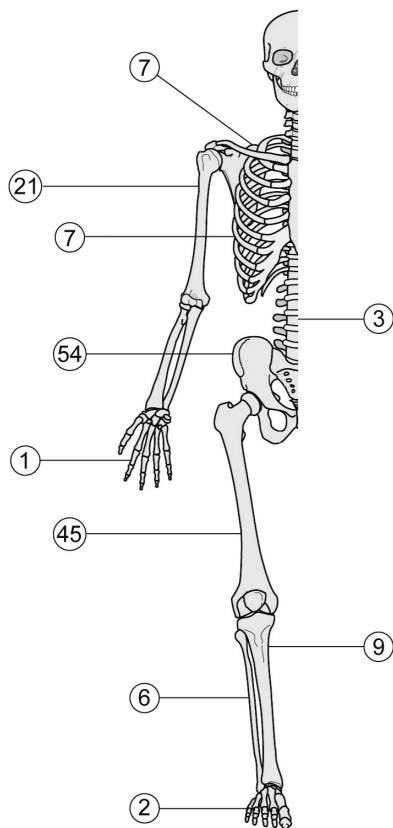


Abbildung 4: Häufigkeit des Auftretens an den Lokalisationen im Einzelnen

2.2.5 Sekundäre Chondrosarkome

In dieser Untersuchung wurden Chondrosarkome als sekundär betrachtet, wenn eine prä-existente benigne Knochenläsion röntgenologisch bzw. histologisch nachgewiesen wurde. Nach diesen Kriterien traten 16 sekundäre Chondrosarkome (10,3%) auf. Bei vier Patienten traten die Tumore im Zusammenhang mit multiplen Exostosen auf. In Verbindung mit einer solitären Exostose traten 12 sekundäre Chondrosarkome auf.

2.2.6 Histologische Klassifikation

Ein klarzelliges Chondrosarkom wurde bei einem Patienten diagnostiziert (0,6%). Bei vier der eingeschlossenen Patienten (2,6%) zeigte sich ein dedifferenziertes Chondrosarkom. Bei den übrigen 150 Patienten handelte es sich um ein konventionelles Chondrosarkom.

2.2.7 Grading

Bei 75 der evaluierten Patienten (48,7%) zeigte sich ein gut differenziertes Chondrosarkom. Eine mäßige Differenzierung wiesen 56 Patienten (36,4%) auf. Ein schlecht differenziertes Chondrosarkom lag bei 24 Patienten (15,5%) vor.

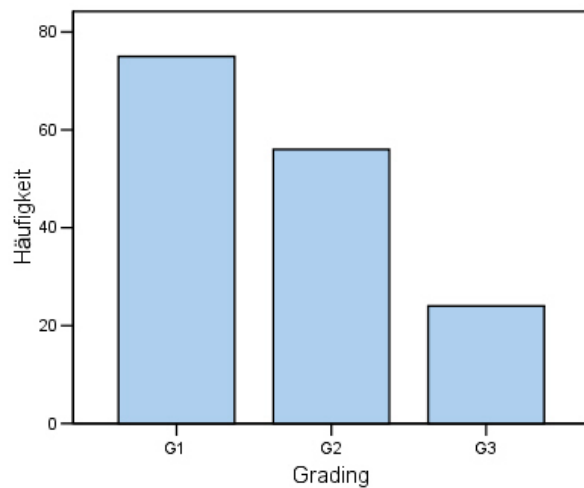


Abbildung 5: Verteilung des Grading

2.2.8 TNM-Stadium

Nach der zuvor genannte TNM-Klassifikation befanden sich befanden sich 35 Patienten im Stadium 1a (22,6%), 39 Patienten im Stadium 1b (25,2%), 12 Patienten (7,7%) im Stadium 2a sowie 69 Patienten (44,5%) im Stadium 2b.

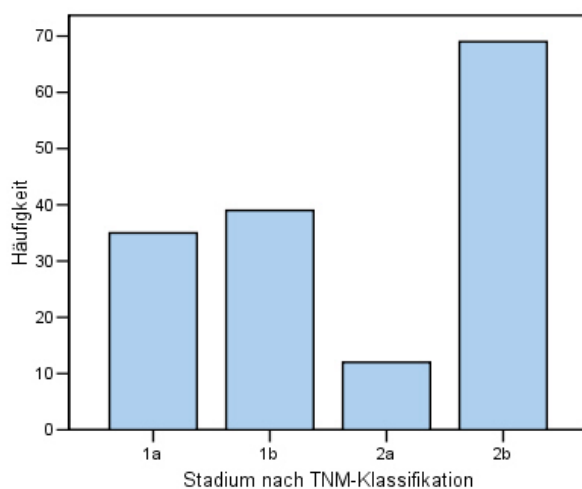


Abbildung 6: Stadien nach TNM-Klassifikation

2.2.9 Pathologische Fraktur

Das Auftreten einer pathologischen Fraktur wurde bei 13 Patienten (8,4%) beobachtet.

2.2.10 Chirurgische Therapie

Bei allen 155 eingeschlossenen Patienten wurde eine operative Therapie des Primärtumors durchgeführt. Es wurden folgende Resektionstypen unterschieden: intraläsionale Resektion, marginale Resektion sowie weite Resektion. Bei 26 Patienten (16,8%) erfolgte eine intraläsionale Resektion. Eine marginale Resektion wurde bei 8 Patienten (5,2%) durchgeführt. 121 Patienten (78,1%) wurden im Sinne einer weiten Resektion operiert.

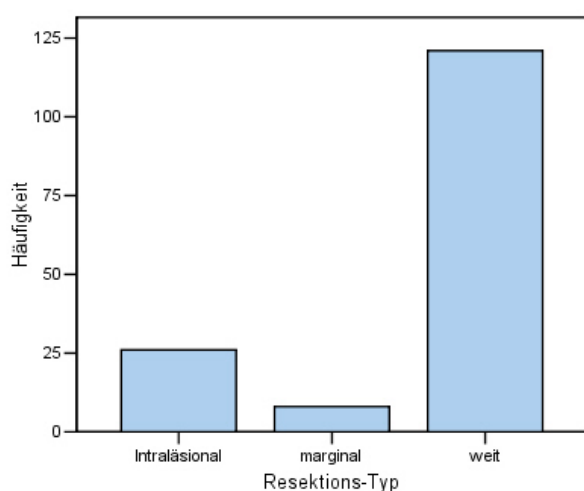


Abbildung 7: Chirurgische Therapie

2.2.11 Operationstechnik

Bei 45 Patienten (29%) wurde eine ablativ Operation durchgeführt. 94 Patienten (60,6%) wurden Extremität erhaltend operiert. Bei 16 Patienten (10,3%) wurde eine alleinige Resektion ohne ossäre Rekonstruktion im Bereich der Rippen, der Wirbelsäule bzw. des Os sacrum durchgeführt.

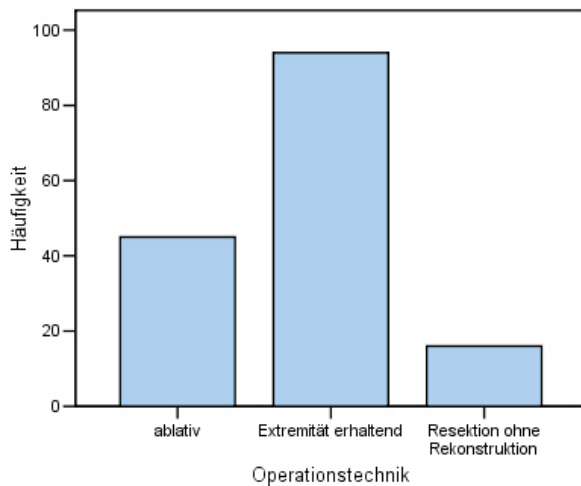


Abbildung 8: Häufigkeit der verschiedenen Operations-Techniken

2.3 Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Es wurden die Krankenakten von Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten analysiert. Diese Patienten wurden im Zeitraum von 1971 bis 2005 in der Robert-Rössle-Klinik Berlin-Buch behandelt.

2.3.1 Feste Variablen

Es wurden die Variablen Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation, Metastasierung, Auftreten eines Lokalrezidivs, Auftreten einer pathologischen Fraktur, Tumorzellen sowie Operationstechnik mit dem Ziel der Bestimmung von prognoserelevanten Faktoren analysiert.

2.3.2 Statistische Methoden

Es wurden alle Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, in die Auswertung miteinbezogen. Als Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit wurde die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Tod des Patienten definiert, unabhängig von der Todesursache. Als rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit wurde die Zeit von der definitiven Resektion des Tumors bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs, bis zum Auftreten von Metastasen bzw. dem Tod des Patienten definiert. Die Überlebenszeiten wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Schätzung bestimmt. [24] Zum Vergleich der Überlebenskurven wurde als nicht-parametrischer Ansatz der Log-Rank-Test verwendet.[25] Die Nullhypothese H_0 wurde wie folgt festgelegt: Die Werte der Überlebensfunktionen $S_1(t)$ und $S_2(t)$ unterscheiden sich nicht im gesamten beobachteten Zeitintervall, d.h. in allen Punkten t . Die Nullhypothese H_0 wird abgelehnt, falls der zugehörige p-Wert kleiner als 0,05 ausfällt. Die Parameter Grading, Lokalrezidiv, Metastasierung, pathologische Fraktur, Alter, Resektionsgrenze und Tumor-Volumen wurden im Weiteren einer multivariaten

Analyse nach dem Cox-Regressions-Modell unterzogen. [26] Die Analyse wurde schrittweise und rückwärts bedingt durchgeführt um signifikante Prädiktoren festzustellen. Bei 27 von 155 Patienten konnte kein Tumorzellen festgestellt werden. Für diese Patienten wurde im Rahmen der multivariaten Analyse das Tumorzellen festgelegt, dass dem Mittelwert des Tumorzellen der verbliebenen Patienten entsprach. Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS Version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt. Um die Aussagekraft der multivariaten Analyse nicht einzuschränken, wurde diese nur für die Gesamtgruppe durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtgruppe

3.1.1 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben

Von den 182 analysierten Patienten erfüllten 155 die geforderten Eingangskriterien (84,7%). Die mediane Nachbeobachtungszeit der Gesamtgruppe betrug 65 Monate. Die Spannweite lag zwischen 6 Monaten und 255 Monaten

In der Kaplan-Meier-Analyse lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit therapieunabhängig nach 5 bzw. 10 Jahren bei 68,8% bzw. 64,4%. Zum letzten Beobachtungszeitpunkt waren von 155 ausgewerteten Patienten noch 104 am Leben. Davon sind 88 Patienten tumorfrei, 15 Patienten leben sekundär tumorfrei und ein Patient lebt mit einem Lokalrezidiv.

Von den eingeschlossenen Patienten sind 51 verstorben. 34 Patienten verstarben an ihrem Tumorleiden durch progrediente Fernmetastasierung oder ein Lokalrezidiv. Zwei Patienten erlitten postoperativ eine fulminante Lungenarterienembolie, ein Patient erlitt postoperativ eine Thrombose der Arteria femoralis und verstarb dann an einer Aortendissektion. Zwei Patienten verstarben intraoperativ, davon erlitt ein Patient einen akuten Myokardinfarkt und ein Patient erlitt infolge einer Blutung einen massiven hämorrhagischen Schock. 7 Patienten verstarben an anderen Erkrankungen, zwei weitere Patienten durch Suizid.

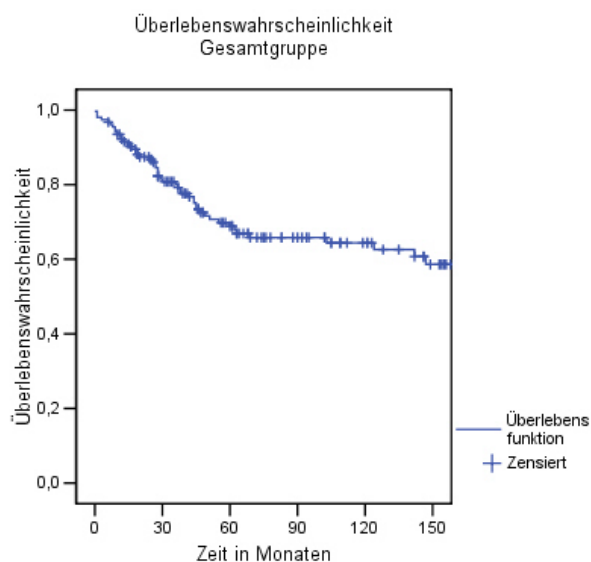


Abbildung 9: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der Gesamtgruppe

Das rezidivfreie Überleben betrug in der Gesamtgruppe therapieunabhängig nach 5 bzw. 10 Jahren 58,6% bzw. 48,3%.

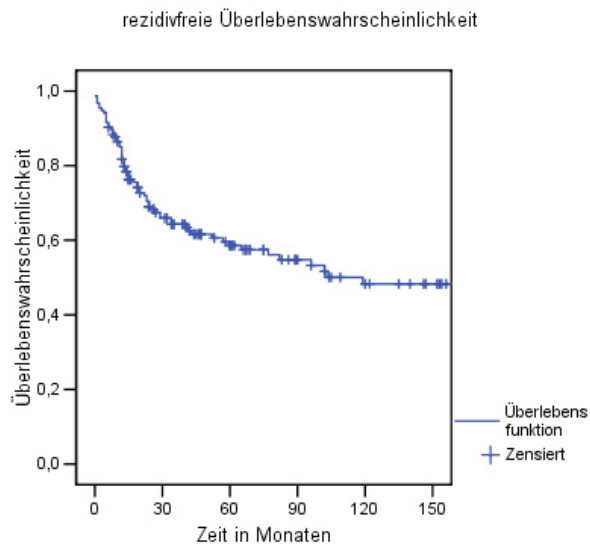


Abbildung 10: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit in der Gesamtgruppe

3.1.2 Lokalrezidive und Gesamtüberleben

Von den 155 eingeschlossenen Patienten entwickelten 44 (28,4%) mindestens ein Lokalrezidiv. 111 Patienten blieben rezidivfrei (71,6%). Bei Auftreten eines Lokalrezidivs lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren bei 45,3% bzw. 40,3%. Ohne ein Lokalrezidiv lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bei 81,4% bzw. 77,4%.

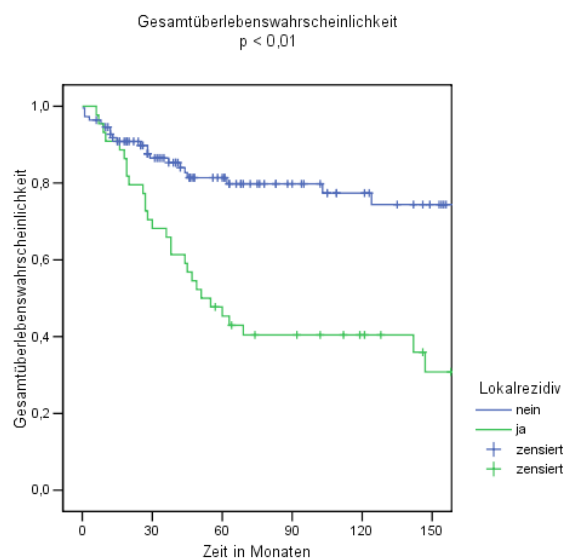


Abbildung 11: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit und Lokalrezidiv in der Gesamtgruppe

3.1.3 Metastasierung und Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben

Eine systemische Ausbreitung der Erkrankung in Form einer Metastasierung erlitten 34 (22,1%) der 155 evaluierten Patienten. 121 Patienten (78,1%) blieben metastasenfrei.

Patienten mit einer Metastasierung hatten nach 5 bzw. 10 Jahren eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 23,5% bzw. 14,7%. Ohne das Auftreten einer Metastasierung lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren bei 85,1% bzw. bei 83,1%.

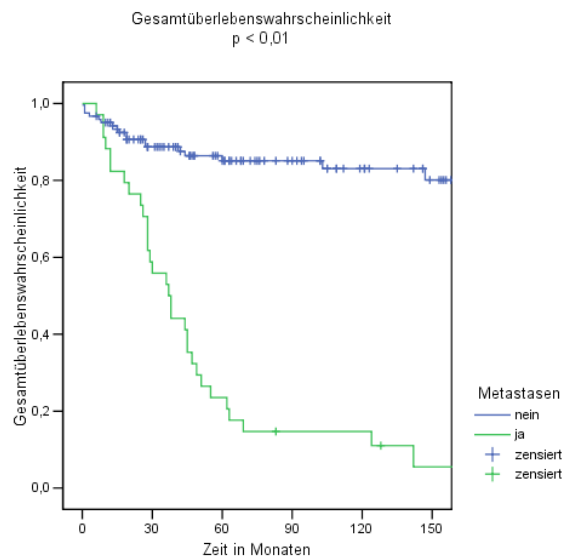


Abbildung 12: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit und Metastasierung in der Gesamtgruppe

Patienten, die einen systemischen Rückfall in Form einer Metastasierung erlitten hatten eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren von 6,1%. Nach 10 Jahren war keiner dieser Patienten am Leben. In der Gruppe der nicht-metastasierten Chondrosarkome lag die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren bei 74,9% bzw. 64,5 %.

3.1.4 Pathologische Frakturen

Von 155 Patienten erlitten 13 (8,4%) Patienten eine pathologische Fraktur vor Beginn der definitiven Therapie.

Bei Auftreten einer pathologischen Fraktur lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren bei 46,9% bzw. bei 15,6%. Trat keine pathologische Fraktur vor Therapiebeginn auf, lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren bei 70,4% bzw. 68,2%.

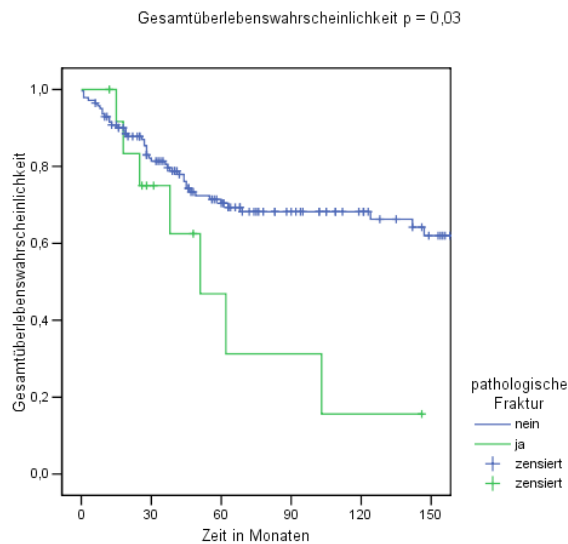


Abbildung 13: Gesamtüberleben bei pathologischer Fraktur in der Gesamtgruppe

Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren lag bei Patienten, die eine pathologische Fraktur erlitten, bei 39,9% bzw. bei 19,9%. Für Patienten, die keine pathologische Fraktur erlitten ergab sich eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 59,8% bzw. 50,0%.

3.1.5 Grading

Patienten mit einem gut differenzierten Chondrosarkom (G1) hatten nach 5 Jahren und 10 Jahren eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 82,4%.

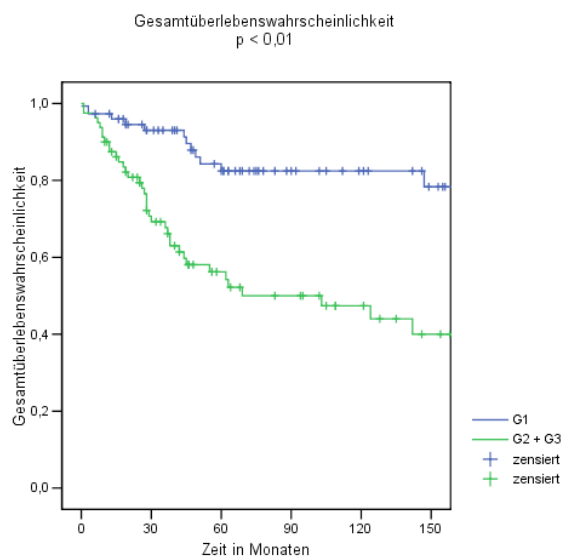


Abbildung 14: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit und Grading

Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit in dieser Gruppe beträgt nach 5 bzw. 10 Jahren 72,1% bzw. 62,6%.

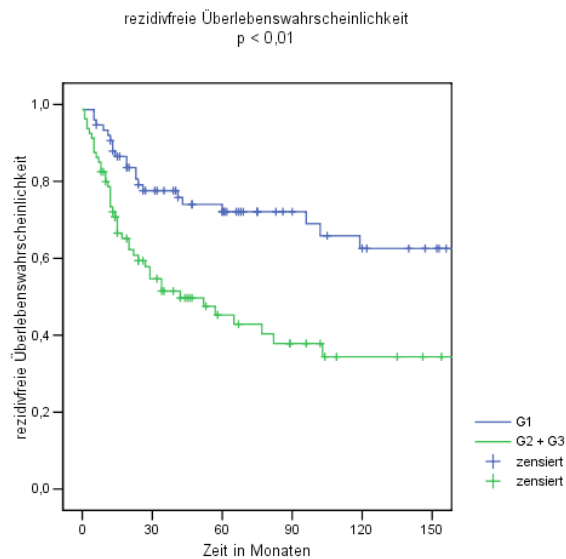


Abbildung 15: rezidivfreies Überleben und Grading in der Gesamtgruppe

Im Falle eines mäßig differenzierten Tumors (G2) betrug die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren 63% und nach 10 Jahren 53,1%. Patienten mit einem mäßig differenzierten Tumor (G2) hatten nach 5 bzw. 10 Jahren eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 50,9% bzw. 39,2%.

Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem schlecht differenzierten Chondrosarkom (G3 und dedifferenziert) betrug nach 5 bzw. 10 Jahren 41,1% bzw. 35,2%.

Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren betrug in dieser Gruppe 27,2% bzw. 20,4%.

3.1.6 Chirurgische Therapie

Eine weite Resektion konnte bei 121 von 155 Patienten (78,1%) erreicht werden. In 26 Fällen (16,8%) wurde eine intraläsionale Resektion durchgeführt und in 8 Fällen (5,2%) eine marginale Resektion.

Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren lag bei Patienten, bei denen eine weite Resektion erreicht werden konnte bei 68,1% bzw. 63,2%. Für die Patienten, bei denen eine intraläsionale Resektion durchgeführt wurde, ergab sich eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren von 66,9%. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit im Falle einer marginalen Resektion lag nach 5 bzw. 10 Jahren bei 87,5% und 72,9%. Der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen in der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit war nicht signifikant.

Nach 5 und 10 Jahren ergab sich für die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit ein Wert von 62,2% respektive 58,3% in Hinblick auf die weite Resektion. Im Falle einer intraläsionalen Resektion wurde nach 5 bzw. 10 Jahren eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 47,7% bzw. 15,9% erreicht. Bei Patienten, die eine marginale Resektion erhielten, wurde eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren von 50% erreicht. In der univariaten Analyse ergab sich ein signifikanter Unterschied in der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit nach weite Resektion gegenüber der intraläsionalen Resektion ($p = 0,02$).

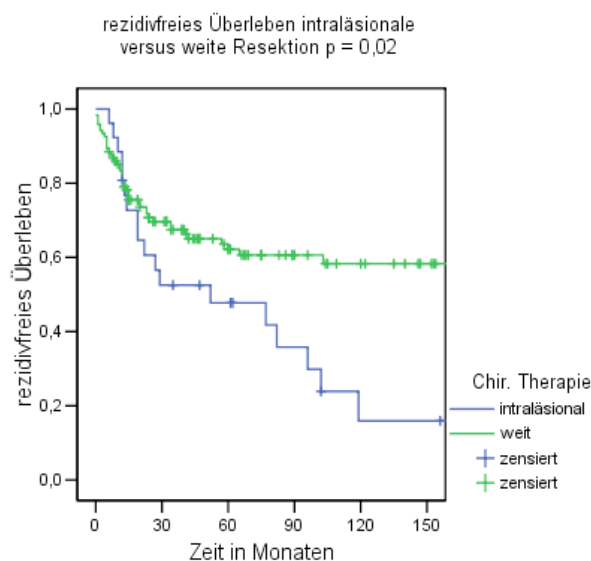


Abbildung 16: rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit und chirurgischen Therapie

3.1.7 Operationstechnik

Bei 45 Patienten (29%) wurde eine ablativ Operation durchgeführt. 94 Patienten (60,6%) wurden einer die Extremität erhaltenden Therapie zugeführt. Bei 16 Patienten (10,3%) wurde eine Resektion im Bereich der Rippen, der Wirbelsäule bzw. des Os sacrum durchgeführt.

Bei 12 von 45 Patienten (26,7%), die einer ablativen Operation unterzogen wurden, kam es zu einem Lokalrezidiv. Das mediane Rezidivintervall betrug 18 Monate (Minimum 2, Maximum 64). Einen systemischen Progress in Form einer Metastasierung erlitten 13 der 45 ablativ operierten Patienten (28,9%) bei einem medianen Metastasierungsintervall von 17 Monaten (Minimum 1, Maximum 140).

Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit lag bei Patienten, die einer Amputation unterzogen wurden, nach 5 respektive 10 Jahren bei 60,3% respektive 50,8%. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit lag in dieser Gruppe nach 5 bzw. 10 Jahren bei 46,5% bzw. 38,9%.

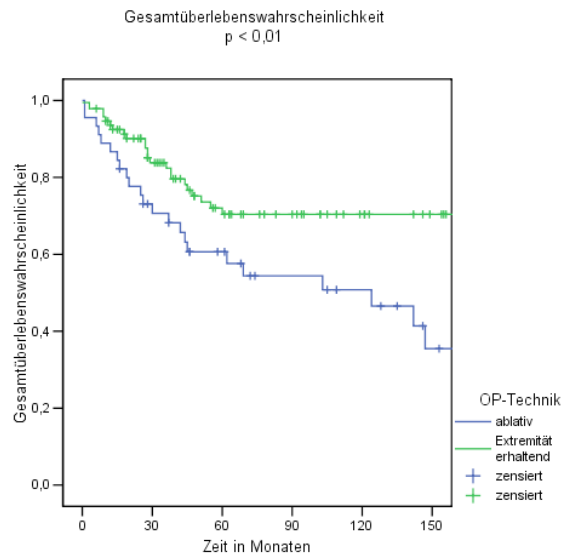


Abbildung 17: Gesamtüberleben und Operationstechnik in der Gesamtgruppe

Von 94 Patienten, die einer die Extremität erhaltenden Operation unterzogen wurden, entwickelten 24 Patienten (30,9%) ein Lokalrezidiv. Das mediane Rezidivintervall lag bei 17 Monaten (Minimum 5 Monate; Maximum 96 Monate). Eine Fernmetastasierung trat bei 18 von 94 Patienten auf (19,1%). Das mediane Metastasierungsintervall lag bei 16 Monaten (Minimum 1 Monat; Maximum 263 Monate).

Patienten, die einer die Extremität erhaltenden Operation unterzogen wurden, hatten eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren von 70,4%. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 respektive 10 Jahren lag bei 61,5% respektive 51,1%. In der univariaten Analyse unterschied sich die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit zwischen der Gruppe der ablativen Operations-Technik und der Gruppe der Extremität erhaltenden Gruppe signifikant ($p < 0,01$) zugunsten der Extremität erhaltenden Operationstechnik. Der Unterschied bezüglich der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen diesen beiden Gruppen war nicht signifikant ($p = 0,08$)

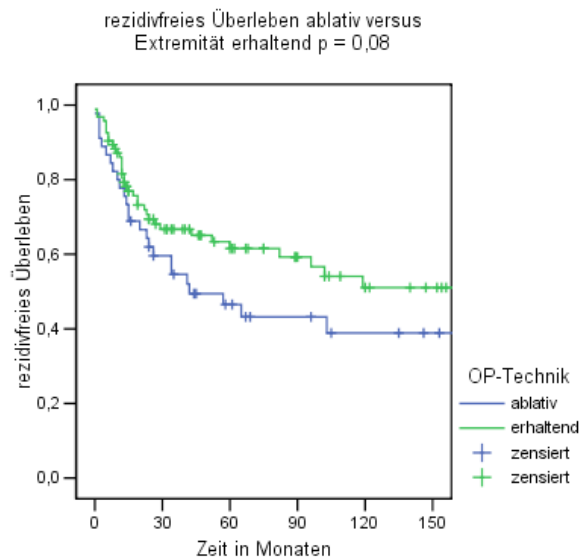


Abbildung 18: rezidivfreies Überleben und Operationstechnik in der Gesamtgruppe

3.1.8 Geschlecht

Von den evaluierten Patienten waren 94 (61%) männlich und 61 (39%) weiblich. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bei männlichen Patienten lag nach 5 bzw. 10 Jahren bei 67,3% bzw. 62,6%. Bei weiblichen Patienten lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren bei 71,5% bzw. 66,8%.

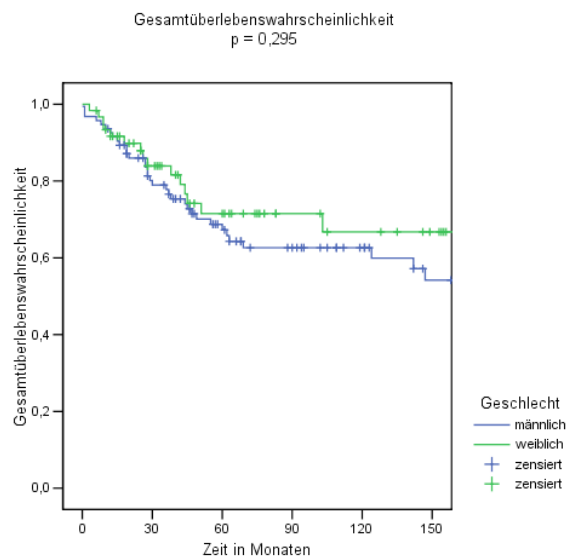


Abbildung 19: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit und Geschlecht in der Gesamtgruppe

3.1.9 Alter

46 Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jünger als 40 Jahre. In dieser Gruppe lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 respektive 10 Jahren bei 85,6% respektive 82,8%.

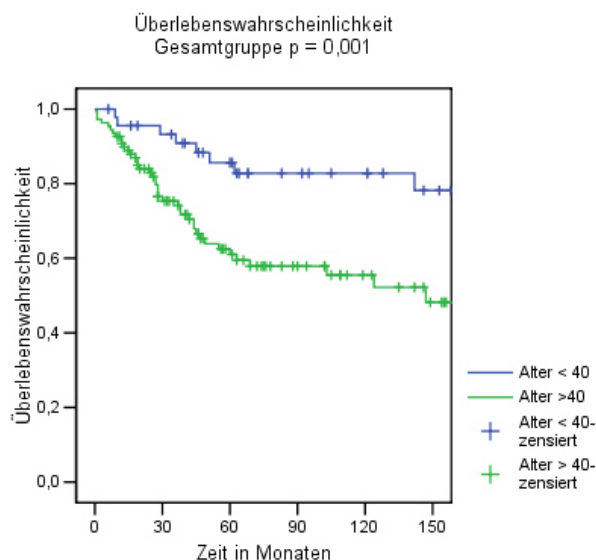


Abbildung 20: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten < 40 Jahre in der Gesamtgruppe

Die 73 Patienten im Alter von 41 bis 60 Jahren hatten nach 5 Jahren bzw. 10 Jahren eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 64,2% bzw. 56,9%. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren 36 Patienten älter als 60 Jahre. In dieser Gruppe lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren und 10 Jahren bei 54%.

3.1.10 Prognostische Faktoren in der Gesamtgruppe

Im Bezug auf das Gesamtüberleben konnte für die Faktoren Geschlecht, Operationstechnik, chirurgische Therapie keine Signifikanz in der univariaten Analyse gesichert werden ($p > 0,05$). Als höchst signifikant bezüglich des Gesamtüberlebens im 5- und 10-Jahres-Intervall zeigte sich das Auftreten von Fernmetastasen ($p < 0,001$) und das Grading ($p < 0,001$). Das Vorliegen einer pathologischen Fraktur zum Zeitpunkt der Diagnose zeigt sich ebenfalls als prognostischer Faktor im Bezug auf das Gesamtüberleben ($p = 0,028$). Ein Alter von unter 40 Jahren war in der univariaten Analyse ebenfalls prognostisch günstiger in Bezug auf das Gesamtüberleben ($p = 0,001$). Für das rezidivfreie Überleben zeigt sich das Erreichen einer weiten Resektion im Rahmen der chirurgischen Therapie ($p = 0,02$) neben dem Grading ($p < 0,01$) und dem Auftreten von Fernmetastasen ($p < 0,01$) als signifikanter Prognosefaktor in der univariaten Analyse.

Im Rahmen der multivariaten Regressionsanalyse wurden die Faktoren Alter, Geschlecht, Grading, Auftreten eines Lokalrezidivs, Tumorzellen, Lokalisation, Auftreten einer pathologischen Fraktur und die chirurgische Therapie sowie die Operationstechnik hinsichtlich ihres Einflusses als unabhängige Prognosefaktoren untersucht. Für die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit ergaben sich nach dem dritten Schritt folgende signifikante Prädiktoren: Grading ($p < 0,01$), Auftreten eines Lokalrezidivs ($p < 0,01$), Alter ($p < 0,01$) und eine weite Resektion ($p = 0,035$). Die verbleibenden Faktoren erreichten nicht das Signifikanzniveau. Für die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit wurden die Faktoren Alter, Grading, chirurgische Therapie, Lokalisation und Tumorzellen multivariat analysiert. Hier zeigten sich als unabhängige Prädiktoren: das Grading ($p < 0,001$), das Tumorzellen ($p = 0,006$), sowie die weite Resektion ($p = 0,018$). Keiner der verbliebenen Parameter erreichte das Signifikanzniveau.

3.2 Lokalisation und Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben

Es traten 64 Chondrosarkome (41,3%) im Bereich des Stammskelettes auf. 91 Tumore (58,7%) waren im Bereich der Extremitäten lokalisiert, davon 62 an der unteren Extremität und 29 im Bereich der oberen Extremität inklusive des Schultergürtels.

3.2.1 Stammskelett

3.2.1.1 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben

In der Gruppe der Patienten mit einem Chondrosarkom des Stammskelettes (Becken, Wirbelsäule inkl. Os sacrum und Rippen) betrug die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren bzw. 10 Jahren 62,1% bzw. 57,4%. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit betrug in diesem Kollektiv 50,8% bzw. 40,9% nach 5 bzw. 10 Jahren. Sowohl die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,08$) als auch die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,11$) unterscheiden sich in der univariaten Analyse nicht signifikant von dem Kollektiv der Patienten mit einem Chondrosarkom der Extremitäten.

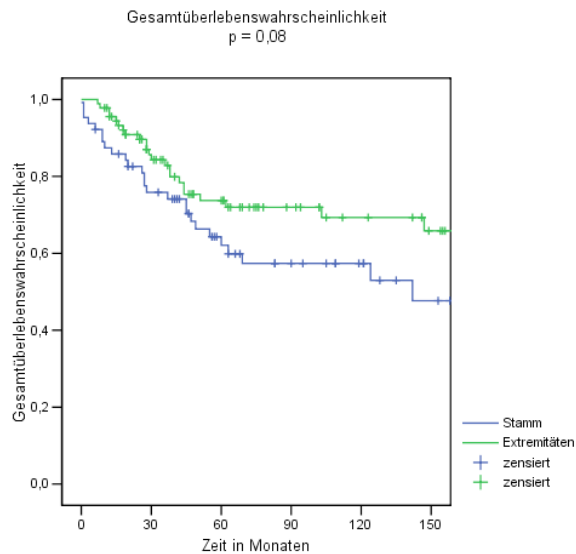


Abbildung 21: Gesamtüberleben im Vergleich der Lokalisation Stammskelett und Extremitäten

3.2.1.2 Lokalrezidive und Gesamtüberleben

Von 64 Patienten mit einem Chondrosarkom im Bereich des Stammskelettes entwickelten 23 Patienten im Verlauf der Erkrankung ein Lokalrezidiv (35,9%). Das mediane Rezidivintervall lag bei 17 Monaten mit einer Spannweite von 75 Monaten (Minimum 2, Maximum 77). Patienten mit einem Lokalrezidiv eines Chondrosarkoms des Stammskelettes hatten eine Gesamtüberlebendwahrscheinlichkeit nach 5 respektive 10 Jahren von 38,7% respektive 29,0%. In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,00$) zu Patienten mit einem Chondrosarkom des Stammskelettes ohne Lokalrezidiv.

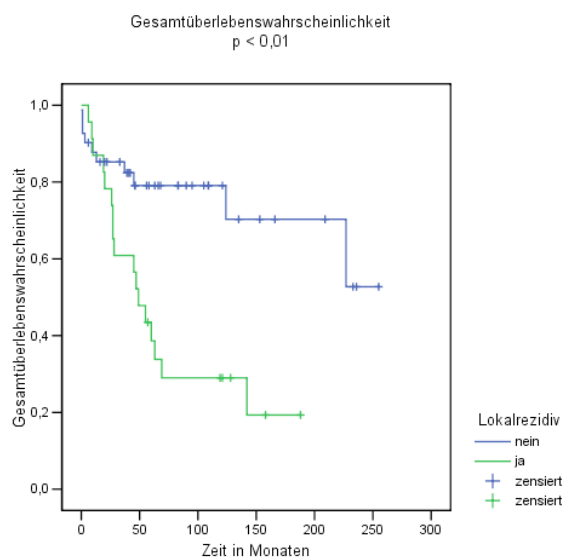


Abbildung 22: Gesamtüberleben und Lokalrezidiv am Stammskelett

3.2.1.3 Metastasierung und Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben

19 von 64 Patienten (29,7%) in diesem Kollektiv entwickelten Metastasen. Das mediane Metastasierungsintervall lag bei 19,5 Monaten mit einer Spannweite von 139 Monaten (Minimum 1, Maximum 140).

Bei einer systemischen Ausbreitung der Erkrankung in Form einer Metastasierung lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren bei 31,6% bzw. bei 21,1%. In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,00$) zur Patienten ohne Metastasierung. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren betrug bei Patienten mit systemischer Erkrankung 5,6% bzw. 0,0%. Auch hier zeigte sich in der univariaten Analyse eine signifikanter Unterschied ($p = 0,00$) zur Gruppe der Patienten ohne Metastasierung.

3.2.1.4 Pathologische Fraktur

In der Gruppe der Patienten mit einem Chondrosarkom des Stammskeletts traten keine pathologischen Frakturen auf.

3.2.1.5 Grading und Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben

Im Kollektiv der Patienten mit einem Chondrosarkom des Stammskeletts traten 29 gut differenzierte Tumore (45,4%), 22 mäßig differenzierte Tumore (34,4%) und 13 schlecht differenzierte Tumore (20,3%) auf.

Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren lag in der Gruppe der G1-Tumore bei 67,3%. Bei mäßig differenzierten Tumoren lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren bei 62,5% bzw. bei 55,6%. In der Gruppe der schlecht differenzierten Tumore wurde eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren von 51,9% bzw. 41,9% erreicht. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit in den Gruppen G1 und G3 unterschied sich in der univariaten Analyse signifikant ($p = 0,03$).

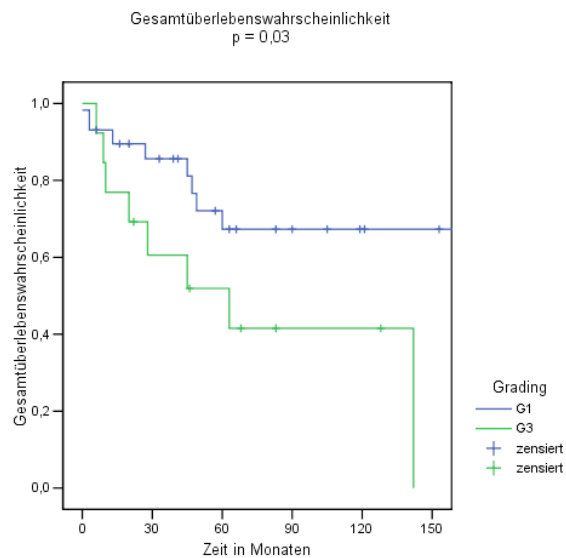


Abbildung 23: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit und Grading am Stammskelett

Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren lag in der Gruppe der G1-Tumore bei 61,6% bzw. 53,9%. Im Kollektiv der Patienten mit G2-Tumoren wurde rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 48,5% respektive 40,4% nach 5 respektive 10 Jahren erreicht. Nach 5 bzw. 10 Jahren hatten Patienten mit einem schlecht differenzierten Chondrosarkom des Stammskelettes eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 30,8% bzw. 15,4%. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit in den Gruppen der G1- und der G3-Chondrosarkome des Stammskelettes unterschied sich signifikant ($p = 0,01$).

3.2.1.6 Operationstechnik und Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben

24 von 64 (37,5%) Patienten wurden einer ablativen Operation zugeführt, während 31 Patienten (48,4%) extremitätserhaltend operiert wurden. Bei 9 Patienten erfolgte eine Operation an Wirbelsäule, Os sacrum oder an den Rippen.

Patienten, die sich einer ablativen Operation unterzogen, hatten eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren von 65,6% bzw. 59,7%. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren lag in dieser Gruppe bei 53,5% bzw. 47,4%.

Im Falle einer die Extremität erhaltenden Operation lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren bei 52,6%. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit lag in dieser Gruppe nach 5 respektive 10 Jahren bei 41,0% respektive 30,7%.

Im univariaten Vergleich ergab sich zwischen den beiden unterschiedlichen Operationsarten sowohl im Bezug auf die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit als auch im Bezug auf die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit kein signifikanter Unterschied.

3.2.1.7 Chirurgische Therapie und Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben

Bei 7 von 64 Patienten wurde eine intraläsionale Resektion durchgeführt. Eine marginale Resektion wurde bei 6 Patienten durchgeführt. Bei 51 Patienten erfolgte eine weite Resektion.

Wurde eine intraläsionale Resektion durchgeführt, erreichten die Patienten eine Gesamtüberlebenschance nach 5 und 10 Jahren von 42,9%. Patienten, bei denen eine marginale Resektion durchgeführt wurde, hatten eine Gesamtüberlebenschance nach 5 respektive 10 Jahren von 83,3% respektive 62,5%. Im Falle einer weiten Resektion lag die Gesamtüberlebenschance nach 5 bzw. 10 Jahren bei 62,7% bzw. 59,2%.

Die rezidivfreie Überlebenschance lag im Falle einer intraläsionalen Resektion nach 5 Jahren bei 28,0%. Kein Patient in dieser Gruppe lebte nach 10 Jahren tumorfrei. Nach 5 und 10 Jahren betrug die rezidivfreie Überlebenschance bei Durchführung einer marginalen Resektion 33,3%. Erfolgte eine weite Resektion, so lag die rezidivfreie Überlebenschance bei 57,6% bzw. 54% nach 5 und 10 Jahren.

In der univariaten Analyse ergab sich in Bezug auf die rezidivfreie Überlebenschance im Vergleich zwischen intraläsionaler und weiter Resektion ein signifikanter Unterschied. ($p = 0,04$)

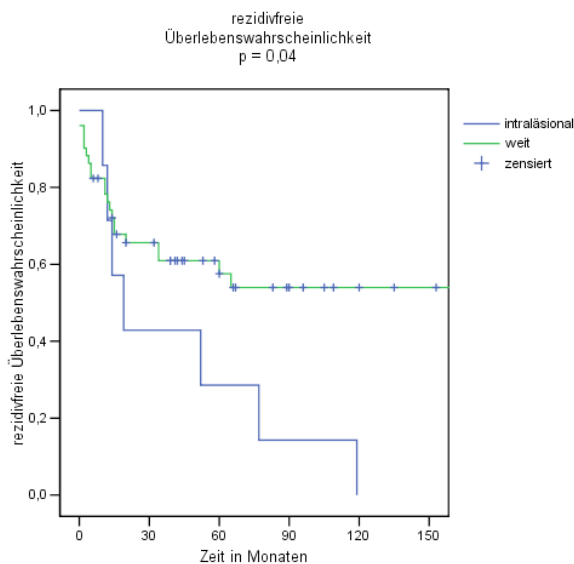


Abbildung 24: rezidivfreie Überlebenschance und chirurgische Therapie am Stammskelett

3.2.1.8 Prognostische Faktoren

In der durchgeführten univariaten Analyse ergab sich in Bezug auf das Gesamtüberleben für die Faktoren Geschlecht und Operationsart keine signifikanter Unterschied ($p > 0,05$). Als

signifikante Risikofaktoren für das Gesamtüberleben konnten das Auftreten eines Lokalrezidivs, das Auftreten von Fernmetastasen, ein Alter bei Erstdiagnose über 40 Jahren sowie ein schlechter Differenzierungsgrad des Tumors (G3) gesichert werden.

In Bezug auf das rezidivfreie Überleben zeigte sich neben den für das Gesamtüberleben ungünstigen Faktoren zusätzlich die Durchführung einer intraläsionalen Resektion als signifikanter Risikofaktor.

3.2.2 Untere Extremität

3.2.2.1 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben

Patienten mit einem Chondrosarkom der unteren Extremität erreichten eine Gesamtüberlebenschance nach 5 respektive 10 Jahren von 75,4% respektive 69,8%. Die rezidivfreie Überlebenschance nach 5 bzw. 10 Jahren lag bei 60,4% bzw. 53,4%.

3.2.2.2 Lokalrezidive und Gesamtüberleben

16 von 62 Patienten (25,8%) mit einem Chondrosarkom der unteren Extremität entwickelten im Verlauf ihrer Erkrankung ein Lokalrezidiv. Das mediane Rezidivintervall lag bei 18,5 Monaten mit einer Spannweite von 77 Monaten (Minimum 5 Monate; Maximum 82 Monate). Im Falle eines Lokalrezidivs betrug die Gesamtüberlebenschance nach 5 und 10 Jahren 56,3% ($p = 0,08$).

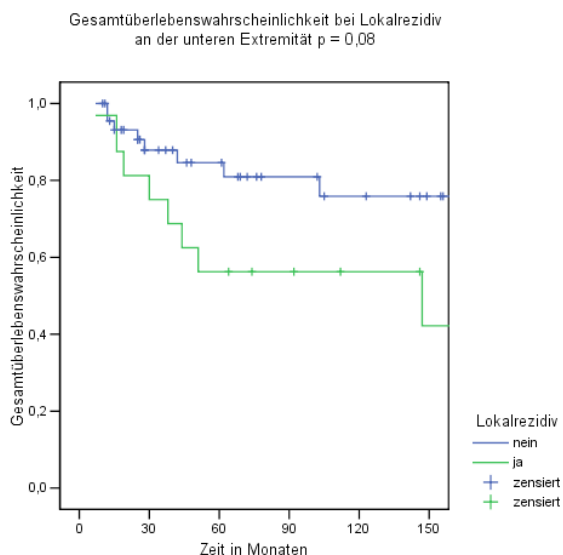


Abbildung 25: Gesamtüberleben und Lokalrezidiv an der unteren Extremität

3.2.2.3 Metastasierung und Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben

Im Kollektiv der Patienten mit einem Chondrosarkom der unteren Extremität trat bei 10 von 62 Patienten (16,1%) eine Metastasierung im Verlauf der Erkrankung auf. Das mediane Me-

tastasierungsintervall betrug 3 Monate mit einer Spannweite von 262 Monaten (Minimum 1 Monat; Maximum 263 Monate). Bei Auftreten von Metastasen lag die Gesamtüberlebenschance nach 5 respektive 10 Jahren bei 20% respektive 10%. Sie unterscheidet sich signifikant ($p = 0,00$) von der Gesamtüberlebenschance der Gruppe der Patienten ohne Metastasierung. Die rezidivfreie Überlebenschance nach 5 bzw. 10 Jahren lag bei 10,0% bzw. 0,0%. ($p = 0,00$)

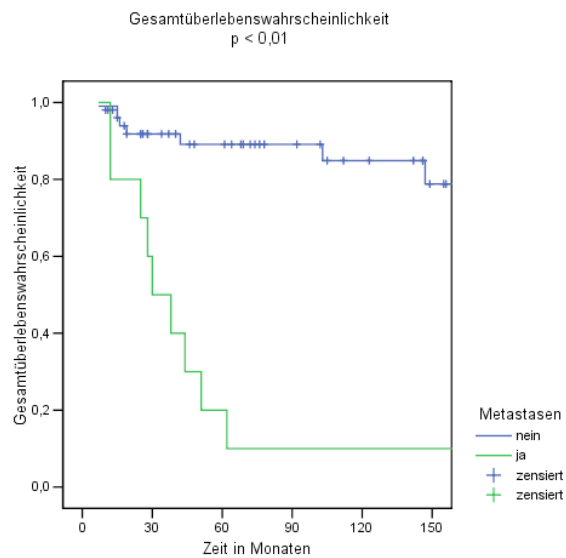


Abbildung 26: Gesamtüberleben und Metastasierung an der unteren Extremität

3.2.2.4 Pathologische Fraktur und Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben

Bei 8 von 62 Patienten (12,9%) mit einem Chondrosarkom der unteren Extremität trat eine pathologische Fraktur auf. Bei diesen Patienten betrug die Gesamtüberlebenschance nach 5 bzw. 10 Jahren 45,0% bzw. 15,0%. Für die rezidivfreie Überlebenschance nach 5 respektive 10 Jahren ergaben sich in dieser Gruppe 33,3% respektive 16,7%. In der univariaten Analyse ergab sich für das Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied ($p = 0,00$).

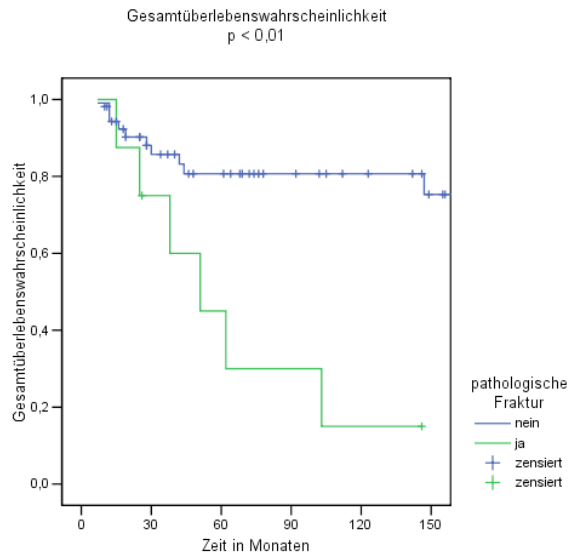


Abbildung 27: Gesamtüberleben und pathologische Fraktur der unteren Extremität

3.2.2.5 Grading und Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben

Im Kollektiv der Patienten mit einem Chondrosarkom der unteren Extremität traten 28 gut differenzierte Chondrosarkome (45,2%), 28 mäßig differenzierte Chondrosarkome (45,2%) sowie 6 schlecht differenzierte Tumore (9,7%) auf. In der Gruppe der gut differenzierten Tumore betrug die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren 92,1%. Patienten mit einem mäßig differenzierten Tumor erreichten nach 5 bzw. 10 Jahren eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 63,7% bzw. 49,2%. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit in der Gruppe der schlecht differenzierten Tumore betrug nach 5 und 10 Jahren 40,0%.

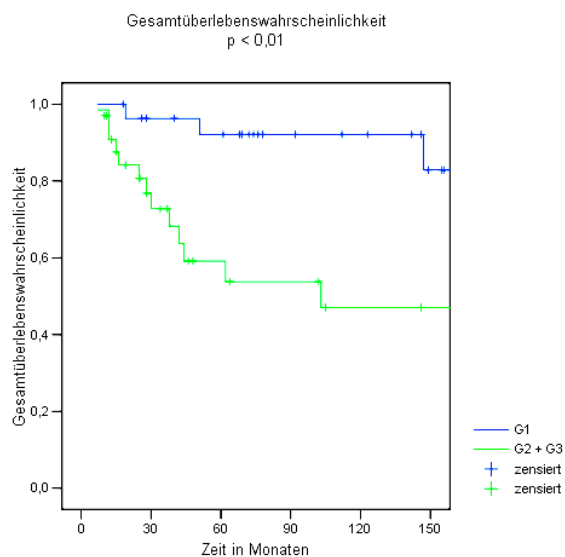


Abbildung 28: Gesamtüberleben und Grading an der unteren Extremität

In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen G1- und G2-Tumoren ($p = 0,02$) sowie zwischen G1 und G3-Tumoren ($p = 0,01$). Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren lag in der Gruppe der G1-Chondrosarkome bei 70,6%. Patienten mit einem G2-Tumor erreichten nach 5 bzw. 10 Jahren eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 50,6% bzw. 34,7%. In der Gruppe der Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren wurde nach 5 und 10 Jahren eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 44,5% erreicht. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit unterschied sich in der univariaten Analyse nicht signifikant.

3.2.2.6 Operationstechnik und Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben

Von den 62 Patienten mit einem Chondrosarkom der unteren Extremität wurden 19 Patienten (30,6%) ablative operiert, während 43 Patienten (69,4%) Extremität erhaltend operiert wurden.

Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten, bei denen eine ablative Operation durchgeführt wurde, betrug nach 5 bzw. 10 Jahren 60,8% bzw. 42,5%. Im Falle einer die Extremität erhaltenden Operation betrug die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren 82,4%.

Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit betrug in der Gruppe der ablativen Operationen 43,1% nach 5 Jahren und 32,3% nach 10 Jahren. Für die extremitäterhaltende Operation ergab sich nach 5 respektive 10 Jahren eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 69,1% respektive 64,1%.

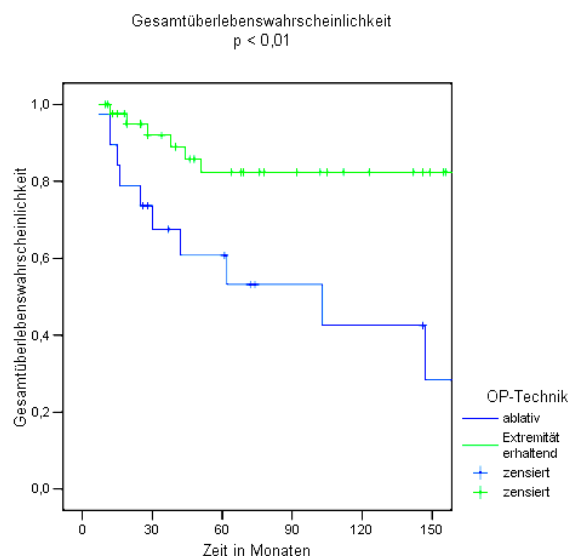


Abbildung 29: Gesamtüberleben und Operationstechnik an der unteren Extremität

In Bezug auf das Gesamtüberleben ergab die univariate Analyse einen signifikanten Vorteil für die Gruppe der die Extremität erhaltenden Operation ($p = 0,00$). Die Signifikanz wurde hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens nicht erreicht ($p = 0,05$).

3.2.2.7 Chirurgische Therapie und Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben

Eine intraläsionale Resektion ist bei 10 Patienten (16,1%) mit einem Chondrosarkom der unteren Extremität erfolgt. Eine weite Resektion wurde bei 50 Patienten (80,6%) durchgeführt, während bei zwei Patienten (3,2%) eine marginale Resektion durchgeführt wurde.

Im Falle einer intraläsionalen Resektion lag die Gesamtüberlebenschance nach 5 und 10 Jahren bei 80,0%. Patienten, bei denen eine weite Resektion durchgeführt wurde, hatten eine Gesamtüberlebenschance nach 5 respektive 10 Jahren von 73,0% respektive 65,1%.

Die rezidivfreie Überlebenschance lag in der Gruppe der Patienten mit intraläsionaler Resektion bei 40,0% bzw. 30,0% nach 5 bzw. 10 Jahren. Im Falle einer weiten Resektion wurden nach 5 bzw. 10 Jahren 63,1% bzw. 58,4% erreicht.

3.2.2.8 Prognostische Faktoren

Als prognostische Faktoren bei einem Chondrosarkom der unteren Extremität im Bezug auf das Gesamtüberleben ergaben sich in der univariaten Analyse neben dem Auftreten von Metastasen und dem Grading auch das Auftreten einer pathologischen Fraktur sowie die Operationstechnik. In Hinblick auf das rezidivfreie Überleben zeigte sich nur das Auftreten von Metastasen als prognostisch signifikanter Faktor.

3.2.3 Obere Extremität

3.2.3.1 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben

Die Gesamtüberlebenschance von Patienten mit einem Chondrosarkom der oberen Extremität betrug nach 5 und 10 Jahren 69,7%. Die rezidivfreie Überlebenschance lag bei diesen Patienten nach 5 bzw. 10 Jahren bei 72,8% bzw. 48,5%.

3.2.3.2 Lokalrezidive und Gesamtüberleben

Bei 5 von 29 Patienten (17,2%) dieser Gruppe kam es zu einem Lokalrezidiv. Das mediane Rezidivintervall betrug 22 Monate bei einer Spannweite von 84 Monaten (Minimum 12; Maximum 96). Patienten mit einem Lokalrezidiv hatten eine Gesamtüberlebenschance nach 5 und 10 Jahren von 40% ($p = 0,09$).

3.2.3.3 Metastasierung und Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben

Einen Progress in Form einer Metastasierung erlitten 5 von 29 Patienten (17,2%) mit einem Chondrosarkom der oberen Extremität. Das mediane Metastasierungsintervall betrug 19 Monate mit einer Spannweite von 19 Monaten (Minimum 9 Monate; Maximum 28 Monate).

Diese Patienten hatten eine Gesamtüberlebenschance nach 5 und von 0,0% ($p = 0,00$). Die rezidivfreie Überlebenschance lag ebenfalls bei 0,0% nach 5 Jahren ($p = 0,00$).

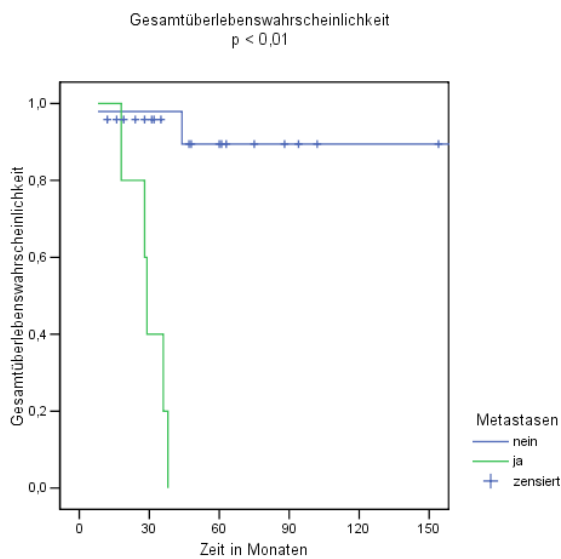


Abbildung 30: Gesamtüberleben und Metastasierung obere Extremität

3.2.3.4 Pathologische Fraktur und Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben

Patienten mit einem Chondrosarkom der oberen Extremität hatten beim Auftreten einer pathologischen Fraktur nach 5 und 10 Jahren eine Gesamtüberlebenschance von 75,0%. Die rezidivfreie Überlebenschance betrug in diesem Fall 80,0% nach 5 und 10 Jahren. In der univariaten Analyse ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtüberlebenschance oder der rezidivfreien Überlebenschance.

3.2.3.5 Grading und Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben

Im Kollektiv der Patienten mit einem Chondrosarkom der oberen Extremität traten 18 gut differenzierte Chondrosarkome (62,1%), 6 mäßig differenzierte Chondrosarkome (20,7%) und 5 schlecht differenzierte Chondrosarkome (17,2%) auf.

Die Gesamtüberlebenschance nach 5 und 10 Jahren lag in der Gruppe der G1-Tumore bei 91,7%. Patienten mit einem mäßig differenzierten Tumor hatten eine Gesamt-

überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren von 62,5%. In der Gruppe der schlecht differenzierten Tumore lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren bei 20,0%. In der univariaten Analyse unterschied sich die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Gruppen G1 und G2 ($p = 0,04$) sowie G1 und G3 ($p = 0,00$) signifikant.

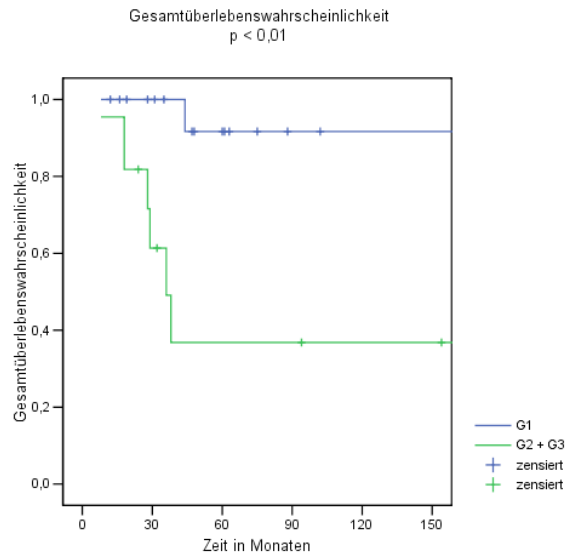


Abbildung 31: Gesamtüberleben und Grading an der oberen Extremität

In der Gruppe der G1-Tumore lag die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren bei 91,7% bzw. 45,8%. Patienten mit einem G2-Chondrosarkom der oberen Extremität erreichten eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren von 62,5%. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit lag in der Gruppe der Patienten mit einem schlecht differenzierten Tumor nach 5 und 10 Jahren bei 20%. Eine Signifikanz im Vergleich der rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit ließ sich in der univariaten Analyse nur zwischen den Gruppen G1 und G3 nachweisen ($p = 0,00$).

3.2.3.6 Operationstechnik und Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben

Von den 29 Patienten, die an einem Chondrosarkom der oberen Extremität erkrankt waren wurden zwei Patienten (6,8%) ablativ und 27 Patienten (93,2%) die Extremität erhaltend operiert.

Nach 5 Jahren war keiner der beiden Patienten, die ablativ operiert wurde, am Leben. In der Gruppe der Patienten, die Extremität erhaltend operiert wurden, lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren bei 72,1%. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit lag in dieser Gruppe nach 5 und 10 Jahren bei 79,0% und 47,3%.

3.2.3.7 Chirurgische Therapie und Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben

Bei 8 (27,6 %) der 29 an einem Chondrosarkom der oberen Extremität erkrankten Patienten wurde eine intraläsionale Resektion durchgeführt. Bei 14 Patienten (72,4%) wurde eine weite Resektion durchgeführt.

Die Gesamtüberlebenschancen lagen im Falle einer intraläsionalen Resektion nach 5 und 10 Jahren bei 72,9%. Wurde eine weite Resektion durchgeführt, lag die Gesamtüberlebenschancen nach 5 und 10 Jahren bei 68,5%.

Hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenschancen ergab sich bei intraläsionaler Resektion nach 5 Jahren ein Wert von 76,2%. Der 10-Jahres-Wert wurde nicht erreicht. In der Gruppe der Patienten, die eine weite Resektion erhielten, lag die rezidivfreie Überlebenschancen nach 5 und 10 Jahren bei 71,4%.

3.2.3.8 Prognostische Faktoren

Für die Faktoren „Ausbreiten eines Lokalrezidivs“ sowie „chirurgische Therapie“ konnte keine prognostische Signifikanz in Hinblick auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben gesichert werden. Im Bezug auf das Gesamtüberleben zeigten sich das Ausbreiten von Metastasen ($p = 0,00$), das Grading ($p = 0,00$), sowie die Operationstechnik ($p = 0,02$) als signifikant. Auf die rezidivfreie Überlebenschancen bezogen, waren das Ausbreiten von Metastasen ($p = 0,00$) sowie das Grading signifikant.

3.3 Postoperative Komplikationen

Alle eingeschlossenen Patienten wurden einer operativen Therapie zugeführt. Bei 62 Patienten (40,9%) trat mindestens eine postoperative Komplikation auf. Drei Patienten verstarben an der postoperativen Komplikation. Zwei Patienten erlitten eine fulminante Lungenarterienembolie (am 10. bzw. 11. postoperativen Tag). Ein Patient verstarb intraoperativ an einem hämorrhagischen Schock in Folge massiver Blutung.

Abbildung 32 zeigt die Art der aufgetretenen Komplikation und deren Häufigkeiten in der Gesamtgruppe.

postoperative Komplikationen

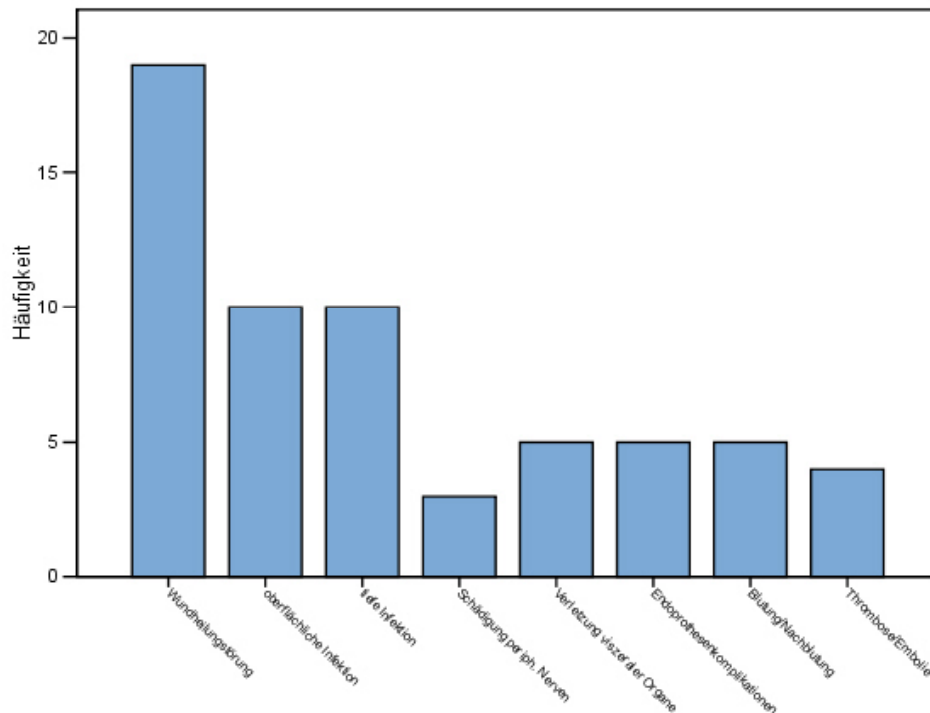


Abbildung 32: postoperative Komplikationen im Einzelnen

Von den 64 Patienten mit einem Chondrosarkom im Bereich des Stammskelettes erlitten 33 (51,0%) eine Komplikation. Von den aufgetretenen Komplikationen erforderten 10 (15,6%) eine erneute operative Intervention. In der Gruppe der Patienten mit einem Chondrosarkom der unteren Extremität trat in 25 Fällen (40,3%) eine Komplikation auf. Hier war bei 11 Patienten (17,7%) eine operative Intervention notwendig. Bei Patienten mit einem Chondrosarkom der oberen Extremität trat in 13,8% der Fälle (4 von 29) eine Komplikation auf. In zwei Fällen (2%) erforderte diese Komplikation eine operative Therapie. Bei Patienten, die einer ablativen Operation zugeführt wurden ($n = 45$), trat in 25 Fällen (55,6%) eine Komplikation auf. In 4 dieser Fälle (8,9%) wurde eine operative Intervention notwendig. Patienten, die einer die Extremität erhaltenden Operation zugeführt wurden ($n = 94$), erlitten in 35,1% ($n = 33$) der Fälle eine Komplikation. Von diesen 33 Patienten wurde bei 17 Patienten (18,1%) eine erneute Operation notwendig.

In der Gesamtgruppe hatten Patienten, die eine Komplikation erlitten, eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 respektive 10 Jahren von 67,4% respektive 61,9%. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren lag bei 60,7% bzw. 51,4%. In der univariaten Analyse ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit ($p = 0,325$ bzw. $p = 0,967$).

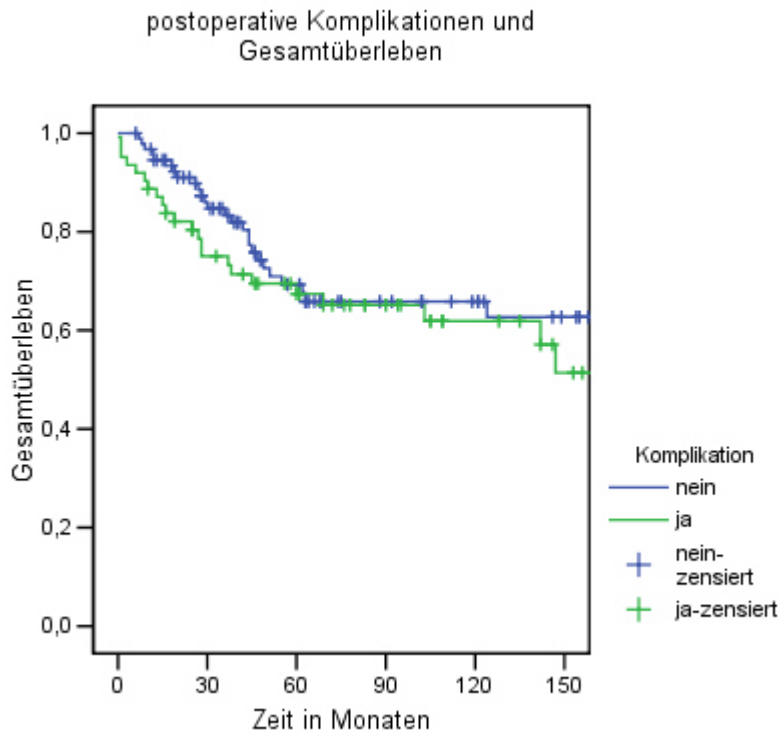


Abbildung 33: Gesamtüberleben und Komplikationen in der Gesamtgruppe

Patienten, die eine erneute operative Therapie nach dem Auftreten einer Komplikation erhielten, wiesen eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 respektive 10 Jahren von 86,3% respektive 75,3% auf. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei diesen Patienten nach 5 bzw. 10 Jahren bei 77,2% bzw. 55,6%. Ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben sowie im rezidivfreien Überleben ergab sich in der univariaten Analyse nicht ($p = 0,131$ bzw. $p = 0,119$).

4 Diskussion

4.1 Einleitung

Primär maligne Knochentumore sind seltene Neoplasien. Um die Behandlung der verschiedenen Tumor-Entitäten zu optimieren, wurden in den letzten Jahrzehnten interdisziplinäre Knochentumorzentren gebildet. In der Robert-Rössle-Klinik werden seit mehr als 30 Jahren Patienten mit primär malignen Knochentumoren behandelt. Für bestimmte Entitäten, wie das Osteosarkom, haben sich gleichzeitig internationale multizentrische Gruppen gebildet, wie zum Beispiel die European-Osteosarcoma-Group. Diese Entwicklung ermöglicht die Behandlung der betroffenen Patienten in Standard-Therapie-Protokollen. Für das Chondrosarkom fehlen bis dato solche Standard-Therapie-Protokolle. In den letzten 30 Jahren wurden in der Robert-Rössle-Klinik über 180 Patienten mit einem Chondrosarkom behandelt. Damit steht diese Klinik in der Tradition der weltweit größten Einzelzentren wie dem „Istituto Orthopedico“ Rizzoli/Italien und der Mayo-Clinic/USA.

4.2 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben

In Bezug auf die Anzahl der eingeschlossenen Patienten zeigt sich eine gute Vergleichbarkeit der eigenen Daten mit den in den letzten zwei Jahrzehnten veröffentlichten Publikationen zum Chondrosarkom der großen Zentren in Nordamerika und Europa. Diese Tatsache widerspiegelt sich auch im Bereich der demografischen Faktoren. In unserem Patientenkollektiv zeigt sich eine Dominanz des männlichen Geschlechts gegenüber dem weiblichen Geschlecht von 1,5:1. Die Altersverteilung mit einem Gipfel im 5. Lebensjahrzehnt ist typisch für das Chondrosarkom. Es wurde in unserem Patientenkollektiv von 155 Patienten eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren von 68,8% und 10 Jahren von 64,4% erreicht. Im Vergleich hierzu berichtet die Arbeitsgruppe um Gitelis über eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren von 67,5% bzw. 50% bei insgesamt 125 ausgewerteten Patienten. [27] Björnsson beschreibt eine Serie von 233 Patienten. [28] Hier ergibt sich eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 respektive 10 Jahren von 77% respektive 66%. Fiorenza zeigt in seinem Patientenkollektiv von insgesamt 153 Patienten eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 78% bzw. 70% nach 5 bzw. 10 Jahren.[29] Betrachtet man die Studien, die vor mehr als 30 Jahren veröffentlicht wurden, so zeigt sich keine wesentliche Änderung der Überlebenszeiten bei Patienten mit einem Chondrosarkom. Evans berichtet 1970 in einer Serie von 71 Patienten von einer Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 77% nach 5 Jahren und 67% nach 10 Jahren.[30] 1980 veröffentlichte Pritchard seine Daten mit 130 Patienten.[31] Hier liegt die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 respektive 10 Jahren bei 79% respektive 66%. Es zeigt sich, dass trotz der Innovationen, vor allem der operativen Therapie des Chondrosarkoms und der damit verbundenen Verbesserung der funktionellen Ergebnisse, keine wesentliche Verbesserung des

onkologischen Outcome zu verzeichnen ist. Diesen Trend betätigt eine zusammenfassende Veröffentlichung von Überlebensdaten im Rahmen des National Cancer Data Base Reports durch Damron.[32] Hier wurden die deskriptiven und Überlebensdaten von insgesamt 9606 Fällen eines Chondrosarkoms jeglicher Lokalisation zusammengefasst. Es wurden für die Zeiträume von 1985-1988, 1989-1993 und 1994-1998 ein relatives 5-Jahresüberleben von 74,7%, 76,5% und 74% nachgewiesen.

4.3 Metastasierung

Im Patientenkollektiv erlitten 34 von 155 Patienten (22,1%) einen systemischen Progress ihrer Erkrankung in Form einer Fernmetastasierung. Das Auftreten einer Fernmetastasierung korreliert direkt mit der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit lag für die Patienten nach 5 respektive 10 Jahren bei 23,5% respektive 14,7%. Das Gesamtüberleben ist in der univariaten Analyse signifikant ungünstiger im Vergleich zu Patienten ohne eine Fernmetastasierung ($p < 0,01$).

Wird die Lokalisation der Fernmetastasen betrachtet, so zeigt sich die für das Chondrosarkom eine typische Verteilung. 28 von 34 Patienten hatten pulmonale Metastasen. Ein Patient präsentierte sich mit mediastinalen Lymphknotenmetastasen. Je ein Patient hatte zusätzlich zu pulmonalen Metastasen Metastasen des Gehirns, des Knochens, der Haut, axillärer Lymphknoten und mediastinaler Lymphknoten. Dieses typische Verteilungsmuster beschreiben auch Evans sowie Ozaki und Kollegen.[30, 33]

Analysiert man die Gruppe der Patienten mit einer Fernmetastasierung hinsichtlich des Grading, zeigt sich bei vier von 75 Patienten (5,3%) mit einem gut differenzierten Chondrosarkom (G1) eine Fernmetastasierung. Bei 13 von 56 Patienten (23,2%) mit einem mäßig differenzierten Chondrosarkom traten Fernmetastasen auf. Im Falle eines schlecht differenzierten Chondrosarkoms (G3) traten in 70,8% der Fälle (17 von 24 Patienten) Fernmetastasen auf. Ein Vergleich des Auftretens von Fernmetastasen bei einem Low-Grade-Chondrosarkom und einem High-Grade-Chondrosarkom weist einen signifikanten Unterschied auf ($p < 0,01$). Auch Gitelis et al bestätigen diese Beobachtung. [27] In ihrer Serie trat bei 28% der 125 untersuchten Patienten eine Fernmetastasierung auf. Die Verteilung lag bei 9% für gut differenzierte Chondrosarkome, 33% für mäßig differenzierte Chondrosarkome und 44% für schlecht differenzierte Chondrosarkome. Der Unterschied zwischen High-Grade- und Low-Grade-Chondrosarkomen war auch hier signifikant.

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen Fernmetastasierung und dem Auftreten eines Lokalrezidivs, zeigt sich, dass bei 13 von 44 (29,5%) Patienten vor Diagnose der Fernmetastasen ein Lokalrezidiv aufgetreten ist. Jedoch war bei 4 von 13 Patienten der Abstand zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und Metastasierung kleiner bzw. gleich 6 Monate. Somit ist also eher von einem synchronen Befall im Sinne eines lokalen Progresses und ei-

ner Fernmetastasierung auszugehen. Ozaki et al berichten in einer Serie mit 11 Patienten, die eine Fernmetastasierung bei einem Chondrosarkom erlitten über 6 Patienten, die sowohl ein Lokalrezidiv als auch eine Fernmetastasierung erlitten. [9] Bei 5 dieser Patienten trat die Metastasierung in einem unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit dem Lokalrezidiv auf.

Die entscheidende Rolle der lokalen Tumorkontrolle in der Therapie des Chondrosarkoms wird auch in der Arbeit von Björnsson und Kollegen demonstriert.[28] Hier zeigte sich bei 13,7% der eingeschlossenen Patienten eine Fernmetastasierung. In 38% der Fälle ging auch hier dem systemischen Progress ein Lokalrezidiv voraus. Björnsson berichtet über ein sechsfach erhöhtes Risiko einer Fernmetastasierung nach vorausgegangenem Lokalrezidiv.

Für die Patienten mit einer Fernmetastasierung ergab sich in unserem Patientenkollektiv 5 Jahre nach Diagnose der Metastasen eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 14,7%. 10 Jahre nach Diagnosestellung waren alle Patienten verstorben. Von den 34 Patienten, bei denen im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen auftraten, erfolgte bei 14 Patienten aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung nur eine symptomatische Therapie. All diese Patienten verstarben in einem Zeitraum von 3 bis 31 Monaten nach Diagnosestellung. Bei 5 Patienten wurde eine operative Therapie bei solitären Metastasen eingeleitet. 7 Patienten erhielten eine Chemotherapie. Drei Patienten erhielten eine Chemotherapie und eine Operation. Drei Patienten wurden palliativ bestrahlt und zwei Patienten erhielten eine Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie. Vergleicht man die Überlebenszeit nach Diagnosestellung der Patienten, die keine weitere tumorspezifische Therapie erhielten, und der Patienten, die eine weitere Therapie erhielten, zeigt sich ein signifikanter Vorteil ($p < 0,01$) in der univariaten Analyse für die Patienten, die eine weitere Therapie erhielten. Bei der begrenzten Anzahl der Patienten relativiert sich dieses Ergebnis jedoch in Anbetracht der Tatsache, dass drei Patienten nach einer Operation von solitären Metastasen eine Überlebenszeit von mehr als 5 Jahren hatten. Auch Ozaki et al berichten über ein Langzeitüberleben nach erfolgter Metastasektomie beim metastasierten Chondrosarkom.[9] Zwei Patienten, die in dieser Untersuchung eine Metastasektomie erhalten hatten, überlebten 15 bzw. 29 Monate.

Vergleicht man die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Diagnose von Fernmetastasen der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, und der Patienten die keine weitere tumorspezifische Therapie erhielten, so zeigt sich kein signifikanter Überlebensvorteil ($p=0,14$) für eine der Gruppen. Hier wird der dringende Bedarf zur Entwicklung neuer Therapie-Konzepte zur Behandlung des metastasierten Chondrosarkoms deutlich.

4.4 Lokalrezidive

In der Gesamtgruppe kam es bei 44 Patienten (28,4%) zu einem Lokalrezidiv. Das mediane Rezidivintervall lag bei 18 Monaten mit einem Intervall von zwei bis 96 Monaten. Es bestand eine Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der Gesamtüberlebenschance. Diese lag nach 5 Jahren bei 45,3% und nach 10 Jahren bei 40,3%. In der univariaten Analyse ist dieser Unterschied im Vergleich zu Patienten, die kein Lokalrezidiv erlitten, signifikant. Betrachtet man die einzelnen Lokalisationen, so zeigt sich im Bereich des Stammskeletts eine Lokalrezidivrate von 35,9%, im Bereich der unteren Extremität von 25,8% und im Bereich der oberen Extremität von 17,2%. Ein signifikanter Unterschied der Gesamtüberlebenschance in Hinblick auf die Lokalisation war nur im Bereich des Stammskeletts festzustellen. Hier geht das Auftreten eines Lokalrezidivs mit einer signifikant schlechteren Gesamtüberlebenschance einher. In einer Serie von 233 Patienten der nordamerikanischen Mayo Clinic in Rochester berichten Björnsson et al über einen Anteil von 19,4% der Patienten, die ein Lokalrezidiv entwickelten.[28] In dieser Publikation zeigt sich in der univariaten Analyse ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv bei primärem Befall des Beckens oder der Schulter. Nach 10 Jahren steht einem Risiko von 37% beim Befall der Schulterregion oder des Beckens ein Risiko von 15% bei Befall einer anderen Lokalisation gegenüber. Pritchard und Kollegen schildern einen Anteil von 33% Patienten mit einem Chondrosarkom, die ein Lokalrezidiv entwickelten.[31]

Wertet man die Zusammensetzung unseres Patientenkollektives nach dem Grading aus, so zeigt sich bei hoch differenzierten Chondrosarkomen (G1) ein Anteil von 24% der Patienten, die ein Lokalrezidiv entwickelten. Bei G2-Chondrosarkomen lag der Anteil bei 26,8% und bei G3-Chondrosarkomen bei 45,8%. Trotz des erkennbaren Trends ist dieser Unterschied nicht statistisch signifikant. Lee et al berichten in einer Serie von 227 Patienten mit einem Chondrosarkom über einen Anteil von 24% der Patienten, die ein Lokalrezidiv entwickelten.[34] Es zeigte sich ein signifikant höheres Rezidivrisiko für Patienten mit einem High-Grade-Chondrosarkom (G2 und G3).

Vergleicht man die Gesamtüberlebenschance der Gruppe der Patienten, die eine adäquate Resektion im Sinne einer weiten Resektion erhielten, mit der Gruppe der Patienten, bei denen nur eine inadäquate Resektionsgrenze im Sinne einer marginalen oder intraläsionalen Resektion erreicht wurde, zeigt sich in unserem Patientengut zunächst kein signifikanter Unterschied. In der Gruppe der High-Grade-Chondrosarkome hatten die Patienten bei inadäquater Resektionsgrenze (R1- oder R2-Resektionen) eine Rezidivrate von 84,6% und bei adäquater Resektionsgrenze (R0-Resektion) von 22,4%. Die rezidivfreie Überlebenschance unterscheidet sich in diesen beiden Gruppen in der univariaten Analyse signifikant bei einer rezidivfreien Überlebenschance nach 10 Jahren von

7,7% vs. 43,8% und $p=0,05$. Die Arbeitsgruppe um Lee et al konnte ebenfalls eine Korrelation der Resektionsgrenze mit der Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit High-Grade-Chondrosarkomen feststellen.[34] Hier steht eine Rezidivhäufigkeit von 25% bei weiter Resektion einer Rezidivhäufigkeit von 60% bei intraläsionaler Resektion und 31,6% bei marginaler Resektion gegenüber.

Im Vergleich hierzu berichtet Gitelis über einen Anteil von 34% von 125 Patienten, bei denen ein Lokalrezidiv auftrat.[27] In dieser Serie konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine adäquate Resektion in Sinne einer weiten Resektion mit einem geringen Rezidivrisiko einhergeht. Dabei steht ein Anteil von 6% bei adäquater Resektion einem Anteil von 69% bei inadäquater Resektion (R1- und R2-Resektionen) gegenüber.

Bei Patienten, die kein Lokalrezidiv erlitten, traten in 10,8% der Fälle (12 von 111 Patienten) Metastasen auf. Von den 44 Patienten, die in unserem Patientenkollektiv ein Lokalrezidiv entwickelten, sahen wir 22 Patienten (50%), die im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen entwickelten. Dabei wurde bei zwei Patienten synchron zum Lokalrezidiv eine Metastasierung festgestellt. 5 Patienten entwickelten nach einem systemischen Progress ein Lokalrezidiv, und 15 von 44 Patienten (34,1%) erlitten nach einem Lokalrezidiv eine Fernmetastasierung. Im Vergleich hierzu berichten Fiorenza et al über einen Anteil von insgesamt 29 von 40 Patienten (73%), die bei einem Lokalrezidiv eine Fernmetastasierung erlitten.[29] Dieser Gruppe stehen in diesem Kollektiv 20 von 113 Patienten (17%) gegenüber, die im Verlauf ihrer Erkrankung eine Metastasierung erlitten, ohne dass ein Lokalrezidiv auftrat. Von den 44 Patienten, die ein Lokalrezidiv entwickelten, wurden 34 Patienten einer operativen Therapie zugeführt. Von diesen Patienten entwickelten 19 (55,9%) ein erneutes Lokalrezidiv. Eine Arbeit aus dem M.D. Anderson Cancer Center in Houston/USA zeigt ebenfalls eine erhöhte Rezidivrate bei Patienten, die einer operativen Therapie eines Lokalrezidivs zugeführt wurden, auch wenn in diesem Kollektiv nur Patienten mit primärer Lokalisation im Becken eingeschlossen wurden.[35] Von den verbleibenden 10 Patienten erfolgte bei 5 Patienten aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden ausgedehnten Fernmetastasierung keine weitere Therapie. Ein Patient wurde aufgrund einer die Behandlung limitierenden Ko-Morbidität nur symptomatisch behandelt. Zwei Patienten erhielten bei Vorliegen einer systemischen Erkrankung eine Chemotherapie und zwei Patienten bei inoperablem Befund eine palliative Chemotherapie. Zusammenfassend ist zu formulieren, dass das Auftreten eines Lokalrezidivs nicht zwangsläufig mit einer schlechteren Prognose behaftet ist. Die lokale Tumorkontrolle mit der Durchführung einer möglichst weiten Resektion ist für die Vermeidung des Lokalrezidivs von zentraler Bedeutung.

4.5 Prognostische Faktoren

Die Analyse von prognostischen Faktoren wird hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit der betroffenen Patienten diskutiert. Durch die Erhebung prognostischer Faktoren kann eine differenzierte Indikationsstellung der therapeutischen Optionen erfolgen.

4.5.1 Geschlecht und Alter

In Bezug auf das Geschlecht konnte in der Gesamtgruppe keine Signifikanz im Bezug auf die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nachgewiesen werden. Die Bevorzugung des männlichen Geschlecht 1,5 : 1 entspricht der Verteilung in der Literatur. Auch Lee und Kollegen sowie Pritchard und Kollegen konnten keinen signifikanten Überlebensvorteil für eines der beiden Geschlechter verzeichnen.[31, 34] In Bezug auf das Alter zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für jüngere Patienten. Die univariaten Analyse ergab für die Gruppe der Patienten unter 40 Jahren eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 respektive 10 Jahren von 85,6% bzw. 82,8% ($p = 0,001$). Auch in der multivariaten Analyse zeigt sich das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als unabhängiger Prognosefaktor ($p < 0,001$). Diese Tatsache konnte in den bis dato publizierten Daten nicht in dieser Form gezeigt werden. Pritchard et al zeigten in einer Gruppe von 130 Patienten mit einem Chondrosarkom, dass Patienten über 60 Jahre eine schlechtere Prognose bezogen auf das Gesamtüberleben hatten als Patienten unter 40 Jahren ($p < 0,05$ in der univariaten Analyse).[31] In einer Serie von 227 Patienten berichten Lee et al über ein höheres Alter der Patienten, die an einem High-Grade-Chondrosarkom erkrankten.[34] Dieses Ergebnis lässt sich anhand unserer Daten nicht nachvollziehen. Das durchschnittliche Alter der Patienten unseres Kollektivs erscheint hier relativ homogen (G1: 45,1 Jahre; G2 51,1 Jahre; G3 48,7 Jahre). Betrachtet man die eigenen Ergebnisse und die der anderen Zentren, so kommt dem Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine prognostische Bedeutung zu. Junge Patienten haben hier einen Überlebensvorteil.

4.5.2 Grading

Das Grading beruht auf der Beurteilung verschiedener histologischer und zytologischer Parameter. Somit ist ein subjektiver Parameter nicht auszuschließen. Der Einfluss des Grading auf die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde schon mehrfach postuliert.[7, 31] In unserem Patientenkollektiv hatten 49% der Patienten ein hoch differenziertes Chondrosarkom, 36% der Patienten ein mäßig differenziertes Chondrosarkom und 16% der Patienten ein schlecht differenziertes Chondrosarkom. In den großen Serien der Zentren in Nordamerika und Europa zeigte sich eine vergleichbare Verteilung. Mit der schlechten Differenzierung gingen ein schlechteres Gesamtüberleben und eine geringere rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit einher. Innerhalb der Gesamtgruppe ergab sich für unsere Patienten mit einem G1-

Chondrosarkom eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren von 82,4%. Gitelis et al berichten über eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren bei einem G1-Chondrosarkom von 94% bzw. 87%. [27] Auch in der Publikation von Fiorenza et al ergab sich für diese Patientengruppe ein Wert von 89%. [29] Björnsson et al sahen bei diesen Patienten eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren von 88,5%. [28] Betrachtet man nun die schlechter differenzierten Tumoren, zeigt sich eine deutlich geringere Überlebenswahrscheinlichkeit. Nach 5 und 10 Jahren lag in unserem Kollektiv im Falle eines G2-Chondrosarkoms die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bei 63% respektive 53%. Im Falle eines G3-Chondrosarkoms lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren bei 41% respektive 35%. In der univariaten Analyse zeigt sich der Unterschied zwischen Low-Grade-Chondrosarkomen (G1) und High-Grade-Chondrosarkomen (G2 und G3) als hoch signifikant ($p < 0,001$). Somit wird die Bedeutung des Grading als signifikanter Prognosefaktor unterstrichen. Auch in der multivariaten Analyse zeigt sich das Grading als unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ($p < 0,001$) sowie für das rezidivfreie Überleben ($p < 0,001$). Fiorenza et al wiesen in ihrer Analyse von 153 Patienten eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren von 53% für G2-Chondrosarkome und 38% für G3-Chondrosarkome ($p < 0,01$ in der univariaten Analyse) nach. [29] In dieser Arbeit zeigte sich das Grading als unabhängiger Prognosefaktor in Hinblick auf das rezidivfreie Überleben in der multivariaten Untersuchung. Die Arbeitsgruppe um Lee et al führten bezüglich dieser Fragestellung ebenfalls eine multivariate Analyse durch. [34] Hier erwies sich das Grading als unabhängiger Prognosefaktor bezogen auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben. In der Betrachtung von Björnsson et al wird in der univariaten Analyse ein signifikanter Einfluss des Grading hinsichtlich der Beziehung der Lokalrezidivrate sowie hinsichtlich der Fernmetastasierung beschrieben. [28] In der multivariaten Analyse zeigte sich das Grading als unabhängiger Prognosefaktor hinsichtlich der Fernmetastasierung ($p < 0,01$). Zusammenfassend ist zu formulieren, dass der Einfluss des Grading auf die Prognose, sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch des rezidivfreien Überlebens, durch die eigenen Ergebnisse belegt und durch die international veröffentlichten Daten gestützt wird.

4.5.3 Lokalisation

In unserem Patientenkollektiv ließ sich kein Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Chondrosarkoms und der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bzw. der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit nachweisen. Fiorenza et al sahen in ihrer Analyse von 153 Patienten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss der Lokalisation des Chondrosarkoms auf das Gesamtüberleben. [29] Auch Pritchard et al aus der Mayo-Clinic/USA berichten über keinen signifikanten Unterschied in den Überlebensdaten nach 10 Jahren. [31] In einer späteren Arbeit aus der gleichen Klinik wurde über ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten ei-

nes Lokalrezidivs bei einen Chondrosarkom der Schulter und des Beckens berichtet. [28] Ein Chondrosarkom im Bereich des Beckens stellt aufgrund der anatomischen Gegebenheiten eine besondere chirurgische Herausforderung dar. In der Analyse unserer Daten ergab sich für Chondrosarkome des Beckens eine Rezidivrate von 35,9%, für Chondrosarkome der unteren Extremität von 25,8% und für Chondrosarkome der oberen Extremität von 17,2%. Dieser Trend ist jedoch in der statistischen Analyse nicht signifikant. Eine gesonderte Analyse von High-Grade-Chondrosarkomen nahmen Lee et al vor.[34] Sie berichten eine signifikant erhöhte Rezidiv- sowie Metastasierungsrate bei Patienten mit einem G2- bzw. G3-Chondrosarkom des Beckens gegenüber den anderen Lokalisationen. Auch die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit dieser Patienten ist in der zitierten Untersuchung geringer. Allerdings konnte eine Signifikanz für die Gesamtgruppe der Chondrosarkome in dieser Analyse nicht nachgewiesen werden.

Um der chirurgischen Herausforderung gerecht zu werden, die Chondrosarkome des Beckens darstellen, soll im Folgenden eine genauere Analyse dieser Subgruppe vorgenommen werden. Über Chondrosarkome des Beckens sind nur wenige Berichte in der Literatur mit einer begrenzten Anzahl von Patienten vorhanden. In unserem Patientenkollektiv trat bei insgesamt 54 Patienten ein Chondrosarkom des Beckens auf. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren betrug 59,8% bzw. 56,9%. Pring et al berichten über eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren von 82% respektive 80%.[36] In dieser Serie wurden 64 Patienten mit einem Chondrosarkom des Beckens untersucht. Hier war eine Verteilung des Grading zu Gunsten der gut differenzierten Tumore zu verzeichnen. Von 64 Chondrosarkomen waren nur 3 Tumore als G3 klassifiziert. Ozaki et al berichten über ein Gesamtüberleben nach 10 Jahren von 54% bei 31 Patienten.[37] Von 54 Patienten entwickelten 19 Patienten (35,2%) ein Lokalrezidiv. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren lag bei 47,7% respektive 39,8%. Sheth et al berichten über eine Rezidivrate von 28% in ihrer Serie von 67 Patienten.[38] Pring et al beobachteten eine Lokalrezidivrate von 19% der insgesamt 64 untersuchten Patienten.[36] Die Arbeitsgruppe um Ozaki et al berichten über einen Anteil von 45,2% der Patienten mit einem Chondrosarkom des Beckens, die im Verlauf ihrer Erkrankung ein Lokalrezidiv entwickeln.[37] Die Ergebnisse sind in Anbetracht der geringen Anzahl der Patienten inhomogen. Das beste Ergebnis und die deutlich geringste Rate an Lokalrezidiven erreichten hier die Gruppe um Pring et al aus der Mayo-Clinic/USA.[36] Hier muss darauf hingewiesen werden, dass sich die Patientenkollektive, wie oben erwähnt, bezüglich des Anteils von schlecht differenzierten Tumoren nicht unwesentlich unterscheiden. In unserem Patientenkollektiv waren 31 Tumore im Bereich des Os ilium lokalisiert, 8 Tumore im Bereich des Os ischii und 15 Tumore im Bereich des Os pubis. Ein Unterschied in der Gesamtüberlebenswahrscheinlich-

keit bzw. der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug auf die Lokalisation innerhalb des Beckens ließ sich nicht nachweisen.

Das Ziel der chirurgischen Therapie des Chondrosarkoms ist eine weite Resektion. Im Bereich des Beckens können diese Tumore bis zum Zeitpunkt der Diagnose eine enorme Größe erreichen. Eine Beteiligung der viszeralen Organe des Beckens sowie der neurovaskulären Strukturen erschwert dann die weite Resektion dieser Tumore. Eine weite Tumorresektion im Bereich des Beckens entspricht einer R0-Resektion, also einer Entfernung des Tumors mikroskopisch und makroskopisch im Gesunden entfernt wurde. In unserem Patientenkollektiv konnte in 83,3% der Fälle eine R0-Resektion erreicht werden.. Bei 11,1% der Patienten wurde eine intraläsionale Resektion (R2-Resektion) und in 5,6% der Fälle eine marginale Resektion (R1-Resektion) durchgeführt. Die univariate Analyse belegte eine schlechtere Prognose im Falle einer intraläsionalen Resektion gegenüber einer weiten Resektion, bezogen auf die lokale Tumorkontrolle ($p = 0,04$). Diese Ergebnisse wurden auch international bestätigt. Pring et al bestätigen diesen Sachverhalt in der univariaten Analyse.[36] Sheth et al zeigten den prognostischen Einfluss der Resektionsgrenzen bei der Operation eines Chondrosarkoms des Beckens in der multivariaten Analyse.[38] Auch die Arbeitsgruppe um Ozaki et al berichtet im Falle einer intraläsionalen Resektion über eine Rezidivrate von 57%.[37] Hingegen trat im Falle einer weiten Resektion nur bei 13% der Patienten ein Lokalrezidiv auf. Dieser Unterschied war in dieser Untersuchung statistisch signifikant.

Chondrosarkome des Beckens stellen auch für den erfahrenen orthopädischen Chirurgen eine Herausforderung dar. Die Entscheidung zur Durchführung einer externen Hemipelvektomie oder einer die Extremität erhaltenden Operation wird hierbei vom Erreichen einer adäquaten Resektionsgrenze bestimmt. In unserer Serie wurde bei 56% der Patienten mit einem Chondrosarkom des Beckens eine die Extremität erhaltende Operation durchgeführt. Bei 44% wurde eine externe Hemipelvektomie vorgenommen. Die Gruppe der Patienten, bei denen eine externe Hemipelvektomie durchgeführt wurde, unterscheidet sich hinsichtlich des Grading von der Gruppe der Patienten, bei denen der Tumor unter Erhaltung der Extremität reseziert wurde. In der Hemipelvektomie-Gruppe lag der Anteil der Patienten mit einem G2- bzw. G3-Chondrosarkom bei 79%. Wohingegen der Anteil an High-Grade-Chondrosarkomen in der Gruppe der Patienten, die eine die Extremität erhaltende Operation erhielten, bei 40% lag ($p = 0,01$). Die restlichen klinischen Parameter hinsichtlich der Altersverteilung und des Geschlechts waren vergleichbar in beiden Gruppen. Ein Unterschied bezüglich der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bzw. der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit ergab sich dabei in der univariaten Analyse nicht. Sheth et al belegen dieses Ergebnis in ihrer Serie mit 67 Patienten.[38] Somit bestätigt sich der wesentliche Einfluss der erreichten Resektionsgrenze. Die Operationsart hatte einen Einfluss auf das funktionelle Ergebnis. Pring et al zei-

gen, dass Patienten nach einer die Extremität erhaltenden Operation eines Chondrosarkoms des Beckens ein offensichtlich besseres funktionelles Ergebnis erreichen als Patienten nach einer Hemipelvektomie.[39] Das funktionelle Ergebnis wurde hier nach der von Enneking beschriebenen Methode bestimmt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine aggressive chirurgische Therapie mit dem Ziel des Erreichens einer weiten Resektion auch für Chondrosarkome des Beckens die Prognose der Patienten günstig beeinflusst. Das unterstreicht die Notwendigkeit der Behandlung dieser Patienten in spezialisierten Zentren.

4.5.4 Tumorvolumen

Das Tumorvolumen, gemessen am pathologischen Präparat als auch an der Bildgebung, wurde in den zum Chondrosarkom veröffentlichten Arbeiten schon frühzeitig hinsichtlich des Einflusses auf die Prognose analysiert. Im Rahmen der multivariaten Analyse unserer Daten wurde das Tumorvolumen ebenfalls als unabhängiger Prognosefaktor untersucht. Hier zeigte sich, dass das Tumorvolumen im Bezug auf das rezidivfreie Überleben einen unabhängiger Prognosefaktor darstellt ($p < 0,01$). Wird hingegen die Gesamtüberlebenschance betrachtet, erreicht das Tumorvolumen in der multivariaten Analyse nicht das Signifikanzniveau. Fiorenza et al zeigen in ihrer Analyse ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben für Patienten mit einem Chondrosarkom, welches größer als 10 cm im Durchmesser war. [29] In der in dieser Serie durchgeführten multivariaten Analyse zeigte sich auch eine Bedeutung des Tumorvolumens für das Auftreten eines Lokalrezidivs. Hier war eine Tumorgöße über 10 cm ein unabhängiger Prognosefaktor. Pritchard et al berichten über eine Gesamtüberlebenschance nach 10 Jahren von 75% für Chondrosarkome kleiner als 10 cm und eine Gesamtüberlebenschance von 57% für Tumore größer als 10 cm. Dieser Unterschied war signifikant.[31] Für High-Grade-Chondrosarkome konnten Lee et al zeigen, dass größere Tumore häufiger metastasieren als kleinere Tumore.[34] Insgesamt lässt sich resümieren, dass der Einfluss des Tumorvolumens als Prognosefaktor hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens innerhalb unseres Kollektivs gesichert werden konnte. Die inhomogene Datenlage reflektiert jedoch bei dieser seltenen Tumorentität und den damit teilweise sehr geringen Fallzahlen die limitierte Aussagefähigkeit der multivariaten Analyse. Somit verdeutlicht sich die Notwendigkeit der zentralen Erfassung und der standardisierten Behandlung dieser Patienten im Rahmen von Protokollen, wie sie zum Beispiel beim Osteosarkom angewendet werden.

4.5.5 Pathologische Fraktur

Die Angaben zum Auftreten einer pathologischen Fraktur vor definitiver Therapie eines Chondrosarkoms schwanken in den dazu veröffentlichten Serien.[28, 31, 34, 40] In unserem Kollektiv erlitten 13 von 155 Patienten (8,4%) eine pathologische Fraktur. Betrachtet man die

Verteilung hinsichtlich der Lokalisation, so zeigt sich erwartungsgemäß, dass bei 8 der 13 Patienten mit einer pathologischen Fraktur das Chondrosarkom im Bereich der unteren Extremität lokalisiert war. Pritchard et al berichten von einem Anteil von 3% der Patienten mit einem Chondrosarkom, bei denen eine pathologische Fraktur beobachtet wurde.[31] 28% der Patienten in der Serie von Björnsson et al wiesen zum Zeitpunkt der Vorstellung eine pathologische Fraktur auf.[28] Eine statistische Signifikanz hinsichtlich des Outcome bei Patienten mit einer pathologischen Fraktur konnte in den hier genannten Serien nicht nachgewiesen werden. Zeifang et al untersuchten in einer Serie das Auftreten von pathologischen Frakturen bei primär malignen Knochentumoren.[40] Hier zeigte sich bei den einbezogenen Patienten mit einem Chondrosarkom ein Anteil von 5% der Patienten mit einer pathologischen Fraktur. Zwar war hier das Auftreten einer pathologischen Fraktur ein unabhängiger Prognosefaktor für die untersuchte Gesamtgruppe aller Tumorentitäten, jedoch wurde die Gruppe der Chondrosarkome nicht als Untergruppe untersucht. Lee et al berichten über einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer pathologischen Fraktur zwischen Patienten mit einem High-Grade-Chondrosarkom und einem Low-Grade-Chondrosarkom. (27% bei High-Grade-Chondrosarkom bzw. 9% bei Low-Grade-Chondrosarkom, $p < 0,001$).[34] In unserem Patientengut zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit einer pathologischen Fraktur ein Anteil von 46,2% mit einem G1-Chondrosarkom und einem Anteil von 53,8% mit einem G2/3-Chondrosarkom ($p = 0,55$). Lee et al konnten allerdings keinen Einfluss des Auftretens einer pathologischen Fraktur auf das Outcome beobachten. [34] In unserem Patientenkollektiv hingegen konnten wir in Bezug auf die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit einen signifikanten Unterschied bei Patienten, die eine pathologische Fraktur erlitten und Patienten, die keine pathologische Fraktur erlitten, nachweisen ($p = 0,02$ in der univariaten Analyse). Das Auftreten einer pathologischen Fraktur scheint somit eine prognostische Bedeutung zu haben.

4.5.6 Chirurgische Therapie

Neben der chirurgischen Therapie des Chondrosarkoms sind bislang die systemische Chemotherapie und die Strahlentherapie fast ausnahmslos in palliativer Intention untersucht worden.[41, 42, 43] Deshalb steht die chirurgische Therapie im Vordergrund der Behandlung. Das Erreichen einer R0-Resektion ist von entscheidender Bedeutung für den Behandlungserfolg. In unserem Patientenkollektiv wurde bei 121 Patienten eine R0-Resektion erreicht. Unter einer weiten Resektion verstehen wir die Enbloc-Entfernung des Tumors inklusive der eventuell vorhandenen Pseudokapsel und unter Mitnahme einer Manschette gesunden Gewebes.[23] Die Patienten, bei denen dies gelang, erreichten eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren von 68,1% respektive 63,2%, sowie eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 bzw. 10 Jahren von 61,5% respektive 50,1%. In 34 Fällen erfolgte keine weite Resektion. (R1-Resektion $n = 8$, R2-Resektion $n = 26$) Die Ge-

samtüberlebenswahrscheinlichkeit lag im Falle einer R1-Resektion nach 5 bzw. 10 Jahren bei 87,5% respektive 72,9% und die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit bei 50% nach 5 und 10 Jahren. Für die R2-Resektion wurden eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren von 66,9% erreicht. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren lag bei 47,7% respektive 15,9%. Patienten, die eine weite Resektion erhalten hatten, wiesen in unserem Kollektiv keine signifikant günstigere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit auf als Patienten, die eine intraläsionale bzw. marginale Resektion erhielten. In Bezug auf die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der univariaten Analyse ($p = 0,02$). Ozaki et al berichten in ihrer Untersuchung an 26 Patienten, bei denen eine R2-Resektion eines Chondrosarkoms erfolgte, über einen signifikanten Unterschied im Bezug auf das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Patienten, bei denen eine weite Resektion durchgeführt wurde.[44] Hier steht ein rezidivfreies Überleben nach 20 Jahren von 7% bei R2-Resektionen einem rezidivfreien Überleben von 64% nach 20 Jahren bei R0-Resektion gegenüber. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 20 Jahren zeigte in dieser Arbeit keinen signifikanten Unterschied. Im Vergleich hierzu konnten Gitelis et al in einer Analyse von 126 Patienten eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren von 81% bei R0-Resektion gegenüber 53% bei R1- und R2-Resektion nachweisen. [27] Lokalrezidive traten bei inadäquater Resektion signifikant häufiger auf. Hier steht ein Anteil von 6% bei R0-Resektion einem Anteil von 69% bei R1- und R2-Resektion gegenüber. Die Arbeitsgruppe um Björnsson et al berichten ebenfalls über ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs im Falle einer R1- und R2-Resektion. [28] Nach 5 Jahren steht hier ein Risiko von 11,0% einem Risiko von 44,5% für die Entwicklung eines Lokalrezidivs gegenüber. In der multivariaten Analyse der eigenen Daten erwies sich die R0-Resektion als prognostischer Faktor ($p = 0,018$), der zu einer höheren rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit führt. Andere internationale Arbeitsgruppen schließen sich diesem Ergebnis an. Fiorenza et al zeigten in ihrer multivariaten Analyse in einem Kollektiv von 153 Patienten, dass neben dem Tumolvolumen die weite Resektion im Sinne einer R0-Resektion ein prognoserelevanter Faktor ist. [29] Auch Björnsson et al führten diesbezüglich eine multivariate Analyse durch. [28] Hier war die intraläsionale Resektion neben dem Grading und dem Nachweis einer Tumor-Nekrose mit einer signifikant erhöhten Rezidivrate verbunden.

Eine besondere Stellung nehmen hier die hoch differenzierten Chondrosarkome ein. Im Patientenkollektiv traten 75 hoch differenzierte Chondrosarkome auf. Bei 54 dieser Patienten wurde eine R0-Resektion und bei 21 Patienten eine R1 - bzw. R2-Resektion durchgeführt. Zwischen diesen beiden Gruppen unterschied sich die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren nicht. Sie lag für die R0-Resektionen bei 84,4% und für die R2-Resektionen bei 84,7%. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren lag bei den

R0-Resektionen bei 75,1% und für die R1- bzw. R2-Resektionen bei 64,8% bzw. 40,5%. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Offensichtlich besteht bei hoch differenzierten Chondrosarkomen eine besondere Situation hinsichtlich der Resektionsgrenzen. Diesen Zusammenhang stellten auch Leerapun et al her.[45] Sie untersuchten in ihrer Serie 70 Patienten mit einem G1-Chondrosarkom der langen Knochen. Zwischen den Patienten, bei denen eine intraläsionale Resektion im Sinne einer Kürretage durchgeführt wurde (n = 13) und den Patienten, bei denen eine weite Resektion (n = 57) durchgeführt wurde, bestand kein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben, der Lokalrezidivrate oder der Metastasierungsrate. Einschränkend muss hier jedoch erwähnt werden, dass der Operateur in dieser Serie die Indikation zur weiten Resektion bei Vorhandensein bestimmter radiologischer Merkmale (Ausdünnung der Kortikalis, Weichteil-Anteil des Tumors) stellte und somit ein Selektionsbias vorhanden ist. Schreuder und Kollegen behandelten 9 Patienten mit einem G1-Chondrosarkom mit Kürretage, Kryotherapie und alloplastischem Knochenersatz.[46] Hier zeigt sich kein Lokalrezidiv bei einem mittleren Follow-Up von 26 Monaten. Letztendlich sind weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl und längerem Follow-Up notwendig.

Zusammenfassend ist zu formulieren, dass das Erreichen einer adäquaten Resektionsgrenze im Sinne einer R0-Resektion ein unabhängiger Prognosefaktor in Bezug auf das rezidivfreie Überleben ist. Somit ist die Durchführung einer weiten Resektion das Ziel der chirurgischen Therapie. Beim hoch differenzierten Chondrosarkomen im Bereich der Extremitäten kann in ausgewählten Fällen und bei individueller Indikationsstellung eine intraläsionale Resektion mit adjuvanter Therapie (Kryotherapie) durchgeführt werden, ohne das Outcome des Patienten negativ zu beeinflussen.

4.5.7 Operationstechnik

In Verlauf der Jahrzehnte hat der Anteil der Patienten, die mit einer die Extremität erhaltenden Operation behandelt werden konnten, zugenommen. Durch die Verbesserung der Materialien und der Operationstechnik bei der Implantation von Tumorendoprothesen konnten die funktionellen Ergebnisse für die behandelten Patienten deutlich verbessert werden. Es zeigt sich auch, dass die Operationstechnik das onkologische Outcome der Patienten nicht beeinflusst, obwohl sich die Gruppen in der Verteilung des Grading deutlich unterscheiden. In der Gruppe der Patienten, bei denen eine ablative Operation durchgeführt wurde, war der Anteil der G2- bzw. G3-Chondrosarome mit 73% deutlich höher als in der Gruppe der die Extremität erhaltend operierten Patienten (G2/3: 46%). Für beide Gruppen ergab sich ein vergleichbarer Anteil an aufgetretenen Lokalrezidiven (26,7% für die Amputation; 30,9% für die Extremität erhaltend operierten Patienten). Sowohl für die Gesamtüberlebenschance als auch für die rezidivfreie Überlebenschance ergibt sich in unserer Analyse kein

signifikanter Unterschied. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse zeigten die Operationstechnik nicht als unabhängigen Prognosefaktor. Anderen Arbeitsgruppen wie Fiorenza et al bestätigen, dass das Erreichen einer adäquaten Resektionsgrenze wesentlich für die Prognose ist.[29] Ob diese Resektionsgrenze durch eine Amputation oder durch eine Resektion mit Implantation einer Tumorendoprothese erreicht wird, ist somit sekundär. Elementar sind diese Ergebnisse für die Operationsplanung des Patienten. Es zeigt sich weiterhin, dass bei ausgedehnten Tumoren eine Amputation weiterhin ihren Stellenwert in der Therapie des Chondrosarkoms hat.

4.6 Ausblick

Die in dieser Arbeit für das konventionelle Chondrosarkom beschriebenen prognostischen Faktoren sind klinischer Natur. Mit molekularpathologischen und molekularbiologischen Arbeitsmethoden wurde v. a. in den letzten zwei Jahren versucht prognostische Informationen über das biologische Verhalten des Chondrosarkoms zu erlangen, aber auch neue therapeutische Ansätze in der Behandlung zu erkennen.

Durch die immunhistologische Differenzierung der Subtypen des Kollagens ergab sich eine Möglichkeit, über die phänotypischen Aspekte des Grading hinaus einen zusätzlichen Hinweis auf das biologische Verhalten zu erhalten. Dabei ist Kollagen Typ II und Typ X mit einem reifen Phänotyp und einer guten Prognose assoziiert. Kollagen Typ I hingegen ist mit einem proliferativen Phänotyp assoziiert und mit einer schlechteren Prognose verbunden.[47] Der immunhistologische Nachweis einer Überexpression von Cyclooxygenase-2 ist mit einer schlechteren Differenzierung verknüpft und damit auch mit einer geringeren krankheits-spezifischen Überlebenszeit.[48] Jedoch stellt keiner dieser Biomarker einen unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben der Patienten mit einem Chondrosarkom dar.

Mit der Methode der Matrix-CGH (array comparative genomic hybridization) steht auf dem Gebiet der Molekulargenetik eine Methodik zur hochauflösenden Darstellung genomischer Imbalancen in Tumorgewebe zur Verfügung. Mit Hilfe dieser Methode konnte eine signifikante Korrelation der Amplifikation des c-Myc-Onkogens bzw. einer Polysomie des Chromosoms 8 und einer Progression vom Enchondrom hin zum Chondrosarkom nachgewiesen werden. Damit war eine geringere Überlebenszeit der Patienten mit Nachweis dieser genetischen Veränderung verbunden. In der multivariaten Analyse zeigte sich jedoch auch hier das Grading als einziger unabhängiger Prognosefaktor.[49] Ebenfalls mit Hilfe der Matrix – CGH konnte gezeigt werden, dass genomische Imbalancen in Enchondromen und in gut differenzierten Chondrosarkomen selten sind. Die Deletion von Chromosom 6 und der DNA-Zugewinn der Region 12q12 sind hier mit einer schlechten Differenzierung des Chondrosarkoms verbunden. Ein Vergleich mit der cDNA-Expression zeigt die Gene des Ribosomalen

Protein S6 (RPS6) sowie der Cyclin-abhängigen Kinase 4 (CDK4) als mögliche Kandidatengene, welche mit der Prognose von Patienten mit einem High-Grade-Chondrosarkom verknüpft sein können.[50] In Untersuchungen bezüglich der Allelotypen des Chondrosarkoms mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung konnte der Verlust der Heterozygotie in den Regionen 5q, 9p, 11p, 13q und 19q nachgewiesen werden.[51] Diese Untersuchungen spiegeln die genetische Heterogenität des konventionellen Chondrosarkoms und damit auch die Herausforderungen der molekulargenetischen Untersuchungen wider. Ein weiteres Beispiel für die Anwendung der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) sind Untersuchungen bezüglich der Methylioadenosin-Phosphorylase (MTAP). Das MTAP-Gen ist in vielen malignen Tumoren defizient. Diese Tumoren sind somit sensitiver für de-novo-Inhibitoren der Purin-Synthese. In einer Untersuchung von 23 konventionellen G2-Chondrosarkomen konnten in 50% der Proben eine homozygote oder heterozygote Deletion für das MTAP-Gen nachgewiesen werden.[52] Diese Erkenntnisse führten zu Initiierung einer Phase-II-Studie zur Anwendung von Pemetrexed, einem Multitarget-Antifolat, beim fortgeschrittenen Chondrosarkom.

Um die Rolle der Angiogenese in der Entwicklung eines Chondrosarkoms zu verdeutlichen, wurde das proangiogenetische Molekül VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor –A) untersucht. Dabei korrelierte die Expression des VEGF-A positiv mit dem Grading des konventionellen Chondrosarkoms.[53] Für die Anwendung eines Antiangiogenese-Faktors (Plasminogen-related Protein B) konnte in Kombination mit Ecteinascidin-743 die synergistische Induktion einer Tumornekrose im murinen Chondrosarkom-Xenograftmodell nachgewiesen werden.[54] Und in einer Phase-I-Studie konnte für ein Antisense-Oligonucleotid gegen VEGF eine Senkung des VEGF-Plasmaspiegels und verlängerte Phase der Stabilisierung in einem Patienten mit einem Chondrosarkom nachgewiesen werden.[55] Auch für die Anwendung von Thyrosinkinase-Inhibitoren liegen erste Ergebnisse vor. Die Hemmung eines breiten Spektrums an Thyrosinkinasen durch SU6668 wurde in vivo untersucht. Dabei zeigte sich SU6668 als ein potenter Inhibitor des Tumorwachstums am murinen Chondrosarkom-Modell.[56] Diese Daten zeigen, dass die Hemmung der Angiogenese ein Ansatzpunkt für neue Therapie-Strategien darstellt.

Ein weiterer Ansatzpunkt für neue Behandlungsmethoden liegt in der Gruppe der Bisphosphonate, für die eine Antitumoraktivität beim Chondrosarkom gezeigt werden konnte.[57] Zoledronsäure hemmt die Zellproliferation und nicht-apoptotischen Zelltod im Ratten-Allograftmodell.[57] Diese Ergebnisse zeigen, dass Bisphosphonate eine therapeutische Relevanz in der Behandlung des Chondrosarkoms haben könnten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass durch Fortschritte in der Grundlagenforschung verschiedene Ansatzpunkte zur Entwicklung neuer Biomarker und neuer Therapie-Strategien in der Behandlung des Chondrosarkoms führen werden.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 182 Patienten, die im Zeitraum von 1970 bis 2003 an einem Chondrosarkom erkrankt waren und in der Robert-Rössle-Klinik behandelt wurden, hinsichtlich des onkologischen Outcome untersucht. Des Weiteren wurden prognoserelevante Faktoren bestimmt. 155 Patienten erfüllten die Einschluss-Kriterien. Es wurden die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit sowie die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit ermittelt.

1. Für alle eingeschlossenen Patienten lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren bei 68,8% respektive 64,4%. Die rezidivfreie Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit lag in der Gesamtgruppe bei 58,6% und 48,3% im 5- und 10-Jahres-Intervall.
2. Bei 28,4% (n = 44) Patienten trat ein Lokalrezidiv auf. Für diese Patienten lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren bei 45,3% respektive 40%. Ohne das Auftreten eines Lokalrezidivs gab sich eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 81,4% und 77,4% nach 5 bzw. 10 Jahren.
3. In 21,9% der Fälle (n = 34) kam es im Verlauf der Erkrankung zur Fernmetastasierung. Für diese Patienten lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren bei 23,3% respektive 14,7%. Ohne Fernmetastasierung wurde ein Gesamtüberleben von 85,1% und 83,1% im 5- und 10 Jahres-Intervall erreicht.
4. Das Auftreten eines Lokalrezidivs ging mit einem verkürzten Gesamtüberleben einher. Das Signifikanz-Niveau wurde in der univariaten Analyse und der multivariaten Analyse erreicht.
5. Ein verkürztes Gesamtüberleben sowie ein verkürztes rezidivfreies Überleben zeigte sich bei Vorliegen einer Fernmetastasierung in der univariaten Analyse. Das Auftreten von Fernmetastasen muss als prognostisch ungünstig gewertet werden.
6. Die Analyse ergab keinen Überlebensvorteil in Abhängigkeit vom Geschlecht.
7. In Bezug auf das Alter ergab sich ein Überlebensvorteil für jüngere Patienten. Für Patienten unter 40 Jahren lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren bei 85,6% respektive 82,2%. Im Vergleich zu Patienten, die älter als 40 Jahre waren, zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Vorteil. Die multivariate Analyse bestätigte das Alter als unabhängigen Prognosefaktor in Bezug auf das Gesamtüberleben. Ein Alter von unter 40 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose ist als prognostisch günstig zu bewerten.
8. Das Grading korrelierte stark mit dem Gesamtüberleben und der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit. Patienten mit einem hoch differenzierten Chondrosarkom

hatten nach 5 und 10 Jahren eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 82,4% und eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 72,1% respektive 62,6%. In der univariaten Analyse und in der multivariaten Analyse wurde das Signifikanz-Niveau erreicht. Das Grading ist ein prognostischer Faktor.

9. Die Tumorlokalisation hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit oder das rezidivfreie Überleben.
10. Das Tumolvolumen wurde in der multivariaten Analyse als ein prognostischer Faktor in Bezug auf das rezidivfreie Überleben identifiziert. Ein Tumolvolumen über 500 ml ist im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben als prognostisch ungünstig anzusehen.
11. Bei Auftreten einer pathologischen Fraktur lag das Gesamtüberleben im 5- und 10-Jahres-Intervall bei 46,9% und 15,6%. In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikant geringes Gesamtüberleben für Patienten, die eine pathologische Fraktur erlitten. In der multivariaten Analyse war das Auftreten einer pathologischen Fraktur kein unabhängiger Prognosefaktor. In Bezug auf das rezidivfreie Überleben wurde das Signifikanz-Niveau in der univariaten und der multivariaten Analyse nicht erreicht.
12. Eine R1- bzw. R2-Resektion war in der Gesamtgruppe nicht mit einer signifikant geringen Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit assoziiert. Es bestand jedoch eine signifikant geringe rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten, bei denen eine R1- bzw. R2-Resektion durchgeführt wurde. In der multivariaten Analyse war die R1- bzw. R2-Situation ein unabhängiger Prognosefaktor hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens.
13. Hinsichtlich der Operationstechnik ergab sich ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben für Patienten, bei denen eine Amputation durchgeführt wurde, im Vergleich zu Patienten, die Extremität erhaltend operiert wurden. Der Anteil von Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren und einem Tumolvolumen über 500 ml war in der Gruppe der Patienten, bei denen eine Amputation durchgeführt wurde, signifikant höher. In der multivariaten Analyse stellt die Operationstechnik keinen prognostischen Faktor dar.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Schajowicz F: Tumors and tumorlike lesions of the bone, 2nd. Auflage , Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1994.
- [2] Price CH, Goldie, W.: Paget's sarcoma of bone. A study of eighty cases from the Bristol and the Leeds bone tumour registries. J Bone Joint Surg Br 1969;51:205-224.
- [3] Huvos AG, Higinbotham NL, Miller, T. R.: Bone sarcomas arising in fibrous dysplasia. J Bone Joint Surg Am 1972;54:1047-1056.
- [4] - Grabias S, Mankin HJ: Chondrosarcoma arising in histologically proved unicameral bone cyst. A case report. J Bone Joint Surg Am 1974;56:1501-1509.
- [5] Hatcher CH, Campbell JC: Benign chondroblastoma of bone; its histologic variations and a report of late sarcoma in the site of one. Bull Hosp Joint Dis 1951;12:411-430.
- [6] Schajowicz, F, Defilippi-Novoa CA, Firpo CA: Thorotrast induced chondrosarcoma of the axilla. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1967;100:931-937.
- [7] Evans HL, Ayala AG, Romsdahl MM: Prognostic factors in chondrosarcoma of bone: a clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading. Cancer 1977;40(2):818-31.
- [8] Pritchard DJ, Lunke RJ, Taylor WF, Dahlin DC, Medley BE: Chondrosarcoma: a clinicopathologic and statistical analysis. Cancer 1980;45(1):149-57.
- [9] Bruns J, Fiedler W, Werner M, Delling G: Dedifferentiated chondrosarcoma – a fatal disease. J Cancer Res Clin Oncol 2005;131:333-339.
- [10] Dahlin DC, Unni KK (1986): Bone tumors: General aspects and data on 8542 cases., Charles C. Thomas, Springfield, IL.
- [11] Ahmed AR, Tan TS, Unni KK, Collins MS, Wenger DE, Sim, FH: - Secondary chondrosarcoma in osteochondroma: report of 107 patients. Clin Orthop 2003;411:193-206.
- [12] Young CL, Sim FH, Unni KK, McLeod RA: Chondrosarcoma of bone in children. Cancer 1990;66(7):1641-8.
- [13] Huvos AG, Marcove RC: Chondrosarcoma in the young. A clinicopathologic analysis of 79 patients younger than 21 years of age. Am J Surg Pathol 1987;11(12):930-42.
- [14] Freyschmidt J; Ostertag H und Jundt G (1998): Knochentumoren. Klinik, Radiologie, Pathologie, 2. überarb. Auflage. Auflage .

- [15] Geirnaerd MJ, Bloem JL, Eulderink, F, Hogendoorn PC, Taminiau AH: Cartilaginous tumors: correlation of gadolinium-enhanced MR imaging and histopathologic findings. *Radiology* 1993;186(3):813-7.
- [16] Hudson TM, Chew FS, Manaster BJ: Radionuclide bone scanning of medullary chondrosarcoma. *AJR Am J Roentgenol* 1982;139(6):1071-6.
- [17] Brenner W, Conrad EU, Eary JF: FDG PET imaging for grading and prediction of outcome in chondrosarcoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:189-195.
- [18] Bruns J, Elbracht M, Niggemeyer O.: Chondrosarcoma of bone: an oncological and functional follow-up study. *Ann Oncol* 2001;12(6):859-864.
- [19] Nakashima Y, Unni KK, Shives TC, Swee RG, Dahlin DC: Mesenchymal chondrosarcoma of bone and soft tissue. A review of 111 cases. - *Cancer* 1986;57:2444-2453.
- [20] Pepe AJ, Kuhlmann RF, Miller DB: Mesenchymal chondrosarcoma. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59(2):256-8.
- [21] Mercuri M, Picci P, Campanacci, L, Rulli, E: Dedifferentiated chondrosarcoma. *Skeletal Radiol* 1995;24(6):409-16.
- [22] Bjornsson J, Unni KK, Dahlin DC, Beabout JW, Sim FH: Clear cell chondrosarcoma of bone. Observations in 47 cases. *Am J Surg Pathol* 1984;8(3):223-30.
- [23] Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA: A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop* 1980;153:106-20.
- [24] Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.
- [25] Mantel N: Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:163- 170.
- [26] Cox DR: Regression models and life-tables. *J R Stat Soc* 1972:187-220.
- [27] Gitelis S , Bertoni F, Picci P, Campanacci M.: Chondrosarcoma of bone. The experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Bone Joint Surg Am* 1981;63:1248-1257.
- [28] Bjornsson J, McLeod RA, Unni KK, Ilstrup DM, Pritchard DJ: Primary chondrosarcoma of long bones and limb girdles. *Cancer* 1998;83:2105-2119.
- [29] Fiorenza F, Abudu, A, Grimer RJ, et al.: Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:93-99.
- [30] Evans HL, Ayala AG, Romsdahl MM: Prognostic factors in chondrosarcoma of bone: a clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading. *Cancer* 1977;40:818-831.

- [31] Pritchard DJ, Lunke RJ, Taylor WF, Dahlin DC, Medley BE: Chondrosarcoma: a clinicopathologic and statistical analysis. - Cancer 1980;45:149-157.
- [32] Damron TA, Ward WG, Stewart A: Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: National Cancer Data Base Report. - Clin Orthop Relat Res 2007;459:40-47.
- [33] Ozaki T, Hillmann A, Lindner N, Blasius S, Winkelmann W: Metastasis of chondrosarcoma. J Cancer Res Clin Oncol 1996;122:625-628.
- [34] Lee FY, F. A. U.; Mankin HJ, F. A. U.; Fondren, G. FAU; Gebhardt MC, F. A. U.; Springfield DS, F. A. U.; Rosenberg AE, F. A. U. und Jennings, L. C.: - Chondrosarcoma of bone: an assessment of outcome, - J Bone Joint Surg Am (Band 1999 Mar;81), Nr. 3, Seite 326-338.
- [35] Weber KL, Pring ME, Sim FH: Treatment and outcome of recurrent pelvic chondrosarcoma. Clin Orthop Relat Res 2002;397:19-28.
- [36] Pring ME, Weber KL, Unni KK, Sim, FH: Chondrosarcoma of the pelvis. A review of sixty-four cases. J Bone Joint Surg Am 2001;83-A:1630-1642.
- [37] Ozaki T, Hillmann A, Lindner N, Blasius S, Winkelmann W: - Chondrosarcoma of the pelvis. - Clin Orthop Relat Res 1997;337:226-239.
- [38] Sheth DS, Yasko AW, Johnson ME, Ayala AG, Murray JA, Romsdahl MM: Chondrosarcoma of the pelvis. Prognostic factors for 67 patients treated with definitive surgery. Cancer 1996;78:745-750.
- [39] Enneking WF, Dunham W; Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ: A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. Clin Orthop. 1993;286:241-246.
- [40] Zeifang F; Sabo D , Ewerbeck V: Pathological fracture in primary malignant bone tumors. Chirurg 2000;71:1121-1125.
- [41] Koswig S, Budach, V: The role of radiotherapy in the treatment of bone neoplasms. Chirurg 2002;73:1174-80.
- [42] Eriksson AI, Schiller A, Mankin HJ: The management of chondrosarcoma of bone. Clin Orthop Relat Res 1980;153:44-66.
- [43] Reichardt P, Dorken B: The role of polychemotherapy in the management of malignant bone tumors. Chirurg 2002;73:1170-1173.
- [44] Ozaki T, Lindner N, Hillmann A, Rodl R, Blasius S, Winkelmann W: Influence of intralesional surgery on treatment outcome of chondrosarcoma. Cancer 1996;77:1292-1297.
- [45] Leerapun T, Hugate RR, Inwards CY, Scully SP, Sim FH: Surgical Management of Conventional Grade I Chondrosarcoma of Long Bones. Clin Orthop Relat Res 2007;463:166-172.

- [46] Schreuder HW, Pruszczynski M, Veth RP, Lemmens JA: Treatment of benign and low-grade malignant intramedullary chondroid tumours with curettage and cryosurgery. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:120-126.
- [47] Aigner T, Müller S, Neureiter D, Illstrup DM, Kirchner T, Bjornsson, J: Prognostic relevance of cell biologic and biochemical features in conventional chondrosarcoma. *Cancer* 2002;94:2273-2281.
- [48] Endo M, Matsumura T, Yamaguchi U et al.: Cyclooxygenas-2 overexpression associated with a poor prognosis in chondrosarcomas. *Hum Pathol.* 2006;37:471-476.
- [49] Morrison C, Radmacher M, Mohammed N, et al.: MYC amplification and polysomy 8 in chondrosarcoma: array comparative genomic hybridization, fluorescent in situ hybridization, and association with outcome. *J Clin Oncol* 2005;23:9369-9376.
- [50] Rozeman LB, Szuhai K, Schrage YM, et al.: Array-comparative genomic hybridization of central chondrosarcoma: identification of ribosomal protein S6 and cyclin-dependent kinase 4 as candidate target genes for genomic aberrations. *Cancer* 2006;107:380-388 .
- [51] Papachristou DJ, Goodman MA, Cieply K, Hunt JL, Rao UN: Comparison of allelic losses in chondroblastoma and primary chondrosarcoma of bone and correlation with fluorescence in situ hybridization analysis. *Hum Pathol* 2006;37: 890-898.
- [52] Chow WA, Bedell V, Gaytan P, et al.: Methylthioadenosine phosphorylase gene deletions are frequently detected by fluorescence in situ hybridization in conventional chondrosarcomas. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;166:95-100.
- [53] Kalinski T, Krueger S, Sel S, Werne K, Ropke M, Roessner A.: Differential expression of VEGF-A and angiopoietins in cartilage tumors and regulation by interleukin-1beta. *Cancer* 2006;106:2028-2038.
- [54] Morioka H, Weissbach L, Vogel T, et al.: Antiangiogenesis treatment combined with chemotherapy produces chondrosarcoma necrosis. *Clin Cancer Res* 2003;9:1211-1217.
- [55] Levine AM, Tulpule A, Quinn DI, et al.: Phase I study of antisense oligonucleotide against vascular endothelial growth factor: decrease in plasma vascular endothelial growth factor with potential clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2006 ;24:1712-1719.
- [56] Klenke FM, Abdollahi A, Bertl E: Tyrosine kinase inhibitor SU6668 represses chondrosarcoma growth via antiangiogenesis in vivo. *BMC Cancer* 2007;7:49.
- [57] Gouin F, Ory B, Redini F, Heymann D: Zoledronic acid slows down rat primary chondrosarcoma development, recurrent tumor progression after intralesional curettage and increases overall survival, *Int J Cancer* 2006;119:980-984.

Danksagung:

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Peter M. Schlag danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Betreuung des Dissertationsverfahrens.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Per-Ulf Tunn für die kontinuierliche wissenschaftliche Betreuung, die kritische Diskussionsbereitschaft und die geduldige und unkomplizierte Unterstützung. Frau Kape aus dem Archiv sowie Herrn Fischer aus der EDV-Abteilung der Robert-Rössle-Klinik danke ich für die gute Zusammenarbeit. Meinen Freunden und meiner Familie danke ich für die fortwährende Motivation und die Unterstützung, die sie mir gewährt haben.

Schließlich danke ich meinen Eltern Christel und Lutz Ruppın dafür, dass sie mir in all den Jahren zur Seite standen und mir das Studium und diese Arbeit erst ermöglicht haben. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

Eidesstattliche Erklärung:

Ich, Sebastian Ruppin, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: "Das Chondrosarkom. Eine retrospektive klinische Studie von 155 Patienten und Evaluation von prognoserelevanten Faktoren" selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 20.10.2008

Sebastian Ruppin

Lebenslauf:

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.