

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
(Direktor: Prof. Dr. St. Burdach)

Einfluss von pathologischen Frakturen auf die Prognose von primär malignen Knochentumoren

Miriam Sophie Schlegel

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Irene Teichert-von Lüttichau
2. Prof. Dr. Rüdiger von Eisenhart-Rothe

Die Dissertation wurde am 14.01.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.11.2016 angenommen.

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Fragestellung und Ziel der Studie	1
1.2	Osteosarkome	2
1.2.1	Definition, Inzidenz und Ätiologie	2
1.2.2	Lokalisation und Metastasierung	2
1.2.3	Risikofaktoren	2
1.2.4	Histologie	3
1.2.5	Diagnostik	4
1.2.6	Therapie	6
1.3	Ewing-Tumore und PNET	7
1.3.1	Definition, Inzidenz und Ätiologie	7
1.3.2	Lokalisation und Metastasierung	7
1.3.3	Risikofaktoren	8
1.3.4	Histologie	8
1.3.5	Diagnostik	9
1.3.6	Therapie	9
1.4	Pathologische Frakturen beim Osteosarkom und beim Ewing-Tumor	10
2	Material und Methoden	12
2.1	Patienten	12
2.2	Material und Datenquellen	12
2.3	Methoden der Datenerhebung	13
2.4	Statistische Auswertung	14
2.4.1	Kaplan-Meier-Methode	14
2.4.2	Cox-Regressionsanalyse	15
3	Ergebnisse	17
3.1	Charakteristika des Patientenkollektivs	17
3.1.1	Altersverteilung	17
3.1.2	Geschlechterverteilung	18

3.1.3	Lokalisation	19
3.1.4	Histologie	22
3.1.5	Therapie	22
3.1.6	Regressionsgrad	23
3.1.7	Zeit zwischen Erstsymptomen und Diagnosesicherung	24
3.1.8	Metastasen	24
3.1.9	Lokalrezidiv	27
3.1.10	Überleben	29
3.2	Der Einfluss pathologischer Frakturen auf das gesamte Patientenkollektiv . .	31
3.2.1	Pathologische Frakturen	31
3.2.2	Einfluss auf das Überleben im gesamten Patientenkollektiv	33
3.2.3	Einfluss auf das Auftreten von Metastasen im gesamten Patientenkollektiv	34
3.2.4	Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs im gesamten Patientenkollektiv	35
3.3	Der Einfluss pathologischer Frakturen auf Patienten mit Osteosarkom	36
3.3.1	Pathologische Frakturen bei Patienten mit Osteosarkom	36
3.3.2	Einfluss auf das Überleben bei Patienten mit Osteosarkom	37
3.3.3	Einfluss auf das Auftreten von Metastasen bei Patienten mit Osteosarkom	38
3.3.4	Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs bei Patienten mit Osteosarkom	39
3.4	Der Einfluss pathologischer Frakturen auf Patienten mit Ewing-Tumor	41
3.4.1	Pathologische Frakturen bei Patienten mit Ewing-Tumor	41
3.4.2	Einfluss auf das Überleben bei Patienten mit Ewing-Tumor	41
3.4.3	Einfluss auf das Auftreten von Metastasen bei Patienten mit Ewing-Tumor	42
3.4.4	Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs bei Patienten mit Ewing-Tumor	43
3.5	Der Einfluss pathologischer Frakturen im Erwachsenenalter	44
3.5.1	Pathologische Frakturen im Erwachsenenalter	44
3.5.2	Einfluss auf das Überleben im Erwachsenenalter	45
3.5.3	Einfluss auf das Auftreten von Metastasen im Erwachsenenalter . . .	46
3.5.4	Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs im Erwachsenenalter .	47
3.6	Der Einfluss pathologischer Frakturen im Kindesalter	48
3.6.1	Pathologische Frakturen im Kindesalter	48
3.6.2	Einfluss auf das Überleben im Kindesalter	49

3.6.3	Einfluss auf das Auftreten von Metastasen im Kindesalter	50
3.6.4	Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs im Kindesalter	51
4	Diskussion	53
4.1	Charakteristika des Patientenkollektivs	53
4.1.1	Epidemiologische Aspekte	53
4.1.2	Tumorcharakteristika	53
4.1.3	Risikofaktoren	54
4.2	Diskussion der Methoden	56
4.3	Diskussion der Überlebenszeitanalysen	57
4.3.1	Die pathologische Fraktur	57
4.3.2	Die pathologische Fraktur bei Patienten mit Osteosarkom	59
4.3.3	Die pathologische Fraktur bei Patienten mit Ewing-Tumor	64
4.3.4	Die pathologische Fraktur bei Kindern und Erwachsenen	66
5	Zusammenfassung	69
	Danksagung	71
	Literaturverzeichnis	72
	Abkürzungsverzeichnis	86
	Abbildungsverzeichnis	87
	Tabellenverzeichnis	89
A	Anhang	A 1

1 Einleitung

1.1 Fragestellung und Ziel der Studie

Obwohl Knochentumoren zu den seltenen Krankheitsereignissen zählen, stellen sie aufgrund der immer noch sehr unerforschten Ursachen, der langwierigen und nebenwirkungsreichen Therapie und des oftmals sehr jungen Patientenalters die Medizin immer wieder vor große Herausforderungen.

Mittels international ausgerichteter Studienprotokolle wird fortlaufend nach den bestmöglichen Therapieoptionen gesucht. Dennoch ist es unerlässlich, für jeden Patienten eine individuelle und interdisziplinäre Therapiestrategie zu erarbeiten, die möglichst genau an das jeweilige Risikoprofil und die Therapienebenwirkungen angepasst werden muss. Hierfür ist ein Team, bestehend aus Orthopäden, Pädiatern, Onkologen, Radiologen und Pathologen, notwendig. Erhebliche Fortschritte in der Behandlung konnten in den Siebzigerjahren durch die Einführung einer multimodalen Chemotherapie erzielt werden [Kotz et al., 2002]. Seither können 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 60-80 % erreicht werden [Gebert et al., 2002]. In den letzten beiden Jahrzehnten konnten die Überlebensraten bei malignen Knochentumoren jedoch kaum mehr verbessert werden. Es scheint eine Plateauphase erreicht zu sein [Mirabello et al., 2009].

Umso wichtiger ist es, eine exakte Risikostratifizierung durchzuführen, so dass eine individuelle Aussage zur Prognose der Patienten getroffen und frühzeitig eine entsprechende Therapie eingeleitet werden kann. Ob eine pathologische Fraktur einen solchen Risikofaktor darstellt, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Mit dieser Arbeit soll der Einfluss einer pathologischen Fraktur auf folgende prognostisch wichtigen Endpunkte untersucht werden:

- a) 5-Jahres-Überleben
- b) Auftreten von Metastasen
- c) Auftreten eines Lokalrezidivs

Die Auswertung soll für alle Patienten, sowie getrennt für Osteosarkome, Ewing-Tumore, Patienten im Kindes- und Patienten im Erwachsenenalter vorgenommen werden.

1.2 Osteosarkome

1.2.1 Definition, Inzidenz und Ätiologie

Das Osteosarkom ist ein primärer Knochentumor, der durch eine Osteoidproduktion charakterisiert ist. Obwohl er mit einer Inzidenz von etwa 4-5 Fällen in einer Population von 1 Million Menschen zu den seltenen Erkrankungen gehört, stellt er den häufigsten primär malignen Knochentumor im Kindes- und Jugendalter dar [Fletcher et al., 2002]. Er tritt vermehrt im zweiten Lebensjahrzehnt auf, ein zweiter Häufigkeitsgipfel ist jenseits des 60. Lebensjahres zu beobachten. Das männliche Geschlecht ist öfters betroffen als das weibliche [Mirabello et al., 2009]. Über auslösende oder prädisponierende Faktoren ist beim Osteosarkom wenig bekannt. Bei älteren Patienten sind vermehrt sekundäre Osteosarkome zu beobachten, die infolge einer Bestrahlung oder bei einer Ostitis deformans Paget auftreten, seltener auf dem Boden einer fibrösen Dysplasie oder einer chronischen Osteomyelitis. Außerdem ist diese Entität mit dem hereditären Retinoblastom assoziiert [Campanacci, 1999].

1.2.2 Lokalisation und Metastasierung

Prädilektionsstellen des Osteosarkoms sind die langen Röhrenknochen, insbesondere in der Knieregion mit etwa 70 % aller Fälle und im proximalen Humerus mit 10 %. Osteosarkome im Körperstamm sind selten [Bielack et al., 2002]. In den überwiegenden Fällen ist die Metaphyse betroffen [Freyschmidt et al., 2010].

Bei ca. 20 % liegt zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine manifeste Metastasierung vor [Koswig u. Budach, 2002]. In über 85 % der Fälle ist dabei die Lunge betroffen, seltener kommen die Fernmetastasen im Knochen vor [Bielack et al., 2002].

1.2.3 Risikofaktoren

Wichtige Risikofaktoren für eine schlechtere Prognose beim Osteosarkom sind initiale Metastasen, ein schlechtes histologisches Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie

und eine Lokalisation des Primärtumors im Becken. Erwachsene Patienten haben ebenfalls eine verminderte Überlebenschance [Janeway et al., 2012]. Bacci et al. haben außerdem eine signifikante Verschlechterung der Prognose bei positiven Resektionsrändern, einem Tumolvolumen über 200 ml und erhöhten Werten der Alkalischen Phosphatase (AP) im Serum beobachtet [Bacci et al., 2006].

1.2.4 Histologie

Das Osteosarkom lässt sich in mehrere histologische Subtypen einteilen, wobei grundsätzlich zwischen zentralen (medullären) und juxtakortikalen Osteosarkomen unterschieden wird. Zu den zentralen Osteosarkomen wird das konventionelle, das teleangiektatische, das niedrigmaligne (hochdifferenzierte) zentrale und das kleinzellige Osteosarkom gerechnet.

Mit Abstand am häufigsten kommt das konventionelle Osteosarkom vor, welches, je nach dominierender Matrixform, weiter in osteoblastisches (50 %), chondroblastisches (25 %) und fibroblastisches (25 %) Osteosarkom unterteilt wird. Das teleangiektatische Osteosarkom kommt mit unter 4 % wesentlich seltener vor und ist gekennzeichnet durch blutgefüllte oder leere Hohlräume im Knochen, die teilweise durch dünne Septen voneinander getrennt sind. Eine wichtige Differentialdiagnose des teleangiektatischen Osteosarkoms ist die aneurysmatische Knochenzyste [Fletcher et al., 2002]. Das kleinzellige Osteosarkom stellt nur etwa 1 % aller Osteosarkome dar und weist in der histopathologischen Begutachtung kleine rundliche Tumorzellen auf sowie positive Glykogenanfärbungen, womit es an das Bild eines Ewing-Tumors erinnert (siehe Kapitel 1.3.4). Das niedrigmaligne (hochdifferenzierte) zentrale Osteosarkom ist ebenfalls selten und hat durch sein wenig aggressives, langsames Wachstumsverhalten eine bessere Prognose als die anderen zentralen Osteosarkome [Greenspan et al., 2000].

Die juxtakortikalen Osteosarkome werden unterteilt in das periostale, das parosteale und das hochmaligne Oberflächenosteosarkom. Am häufigsten kommt hierbei das parosteale Osteosarkom vor, auch wenn es nur etwa 4 % aller Osteosarkome ausmacht [Fletcher et al., 2002]. Meist handelt es sich um hochdifferenziertes Gewebe mit niedrigem Malignitätsgrad, welches zwar zum Lokalrezidiv neigt, jedoch selten hämatogen metastasiert. Die beiden anderen juxtakortikalen Entitäten weisen dagegen einen hohen Malignitätsgrad auf [Adler, 1998].

1.2.5 Diagnostik

Die definitive Diagnose eines Osteosarkoms erfolgt durch eine histopathologische Untersuchung des entarteten Gewebes. Wichtige diagnostische Wegweiser sind die Anamnese, die klinische Untersuchung und bildgebende Verfahren. Kardinalsymptom des Osteosarkoms ist der in der Regel unspezifische, tiefe Schmerz im Bereich der Läsion. Progrediente Schmerzen und Schmerzen, die nachts auftreten, gelten als besondere Alarmzeichen [Bleyer u. Barr, 2007]. Manchmal tritt zudem eine palpable, lokale Schwellung auf, die mit einer Bewegungseinschränkung einhergehen kann. Allgemeinsymptome sind selten. Aufgrund der oligosymptomatischen klinischen Präsentation und des jungen Patientenguts, werden die Beschwerden oftmals zunächst als harmlose Wachstumsschmerzen angesehen, so dass die Zeit bis zur Diagnosestellung nicht selten mehrere Monate beträgt.

Im Röntgenbild zeigt sich meist eine fleckige, inhomogene Mischung aus Tumorosteoid und Tumorknochen. Sklerotische und osteolytische Anteile treten nebeneinander auf, wobei das teleangiektatische Osteosarkom als Ausnahme stets osteolytisch erscheint. Sehr charakteristisch ist außerdem die ausgeprägte Periostbeteiligung. An manchen Stellen hebt sich das Periost vom Knochen ab und bildet das sogenannte Codman-Dreieck. Oft sieht man eine verdickte Knochenhaut und radiäre Spiculae, die durch eine reaktive Knochenneubildung entstehen (siehe Abbildung 1.1) [Adler, 1998].

Da Osteosarkome eine hohe Tendenz zur Aneuploidie aufweisen, sollte stets eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt werden. Bisher konnte kein spezifischer zytogenetischer Marker für das Osteosarkom gefunden werden. Typisch für das Osteosarkom sind Alterationen in den Tumorsuppressorgenen RB (Retinoblastomgen) und p53 [Ragland et al., 2002]. Jüngste Erkenntnisse zeigten, dass über 80 % der beim Osteosarkom nachweisbaren genetischen Veränderungen Ähnlichkeiten mit Mutationen der Tumorsuppressorgene BRCA1 und BRCA2 aufweisen. Zukünftige Therapieansätze im Sinne einer gezielten Krebstherapie lassen hier auf eine weitere Verbesserung der Überlebensraten hoffen [Kovac et al., 2015].



Abbildung 1.1: Röntgenbild eines fibroblastischen Osteosarkoms. Zu sehen sind eine gemischt sklerotisch-osteolytische Läsion der proximalen Tibia sowie eine ausgeprägte Periostreaktion. Der Pfeil zeigt auf ein Codman-Dreieck [Freyschmidt et al., 2010, S. 63].

Die Magnetresonanztomographie (MRT) spielt eine wichtige Rolle zur Darstellung der Gefäß-/Nervenbahnen sowie zur Demaskierung eines eventuellen Weichteiltumors oder skip lesions. Dabei handelt es sich um Metastasen, die sich meist im tumortragenden Kompartiment befinden und durch gesundes Gewebe von dem Tumor getrennt sind [Gösling et al., 2010].

Bei Verdacht auf einen malignen Prozess muss eine offene Probebiopsie an einem Zentrum erfolgen, welches über ausreichende Erfahrung mit primären Knochentumoren verfügt. Der Zugangsweg ist so zu wählen, dass er bei einer späteren Tumorentfernung mitreseziert werden kann [Gebert et al., 2002].

1.2.6 Therapie

Die Therapie eines High-grade-Osteosarkoms erfolgt interdisziplinär mit Operation und Chemotherapie. Bei der Operation soll eine weite oder radikale Resektion erfolgen. Dabei ist die Operationsplanung oftmals eine Gratwanderung zwischen kompletter Tumorentfernung und Funktionserhalt. Postoperativ wird eine Rekonstruktion der resezierten Region angestrebt. Bei einer Amputation des Beines aufgrund eines Tumors in der Knieregion besteht die Möglichkeit, mit der sogenannten Umkehr- oder Borggreve-Plastik die Funktion des Kniegelenkes mit dem ipsilateralen oberen Sprunggelenk zu ersetzen [Salzer et al., 1981].

Da bei Diagnosestellung bereits bei 80 % der Patienten eine okkulte Metastasierung vorliegt [Koswig u. Budach, 2002], ist die neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie unverzichtbarer Bestandteil der Therapie. Wie bei vielen anderen Krebsarten auch, werden für das Osteosarkom randomisierte Therapieoptimierungsstudien durchgeführt. Bei der von vier großen Osteosarkomgruppen gemeinsam durchgeführten EURAMOS-1 Studie wird die postoperative Chemotherapie anhand des histologischen Tumorsprechens auf die neoadjuvante Chemotherapie ausgewählt [Jaffe et al., 2013]. Der Anteil an vitalem Resttumor dient der Einteilung in die 6 Regressionsgrade nach Salzer-Kuntschik, wobei die Grade I-III einem guten und die Grade IV-VI einem schlechten Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Chemotherapie entsprechen [Salzer-Kuntschik et al., 1983]. Bewährte Substanzen zur neoadjuvanten Therapie sind Cisplatin, Doxorubicin und Methotrexat. Postoperativ erfolgt eine Randomisierung, hier wird bei gutem Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie randomisiert zwischen den Substanzen der neoadjuvanten Chemotherapie und einer zusätzlichen Gabe von pegyliertem Interferon-alpha. Bei schlechtem Ansprechen auf die Chemotherapie erhält eine randomisierte Gruppe an Patienten zusätzlich Ifosfamid und Etoposid [Jaffe et al., 2013]. Beim parostalen Osteosarkom kann aufgrund des niedrigen Malignitätsgrads auf eine Chemotherapie verzichtet werden [Gösling et al., 2010].

Die Nachsorge beinhaltet eine regelmäßige körperliche Untersuchung sowie eine Röntgenkontrolle des Thorax und der Primärtumorregion. Aufgrund der Therapienebenwirkungen am Herzen und am Gehör sind außerdem eine Elektrokardiographie, ein Echokardiogramm und eine Audiometrie indiziert [Chan u. Raney, 2005].

1.3 Ewing-Tumore und PNET

1.3.1 Definition, Inzidenz und Ätiologie

Bei den Ewing-Tumoren und den primitiv neuroektodermalen Tumoren (PNET) handelt es sich um primäre Knochentumoren stets hoher Malignität. Sie sind die zweithäufigsten primär malignen Knochentumoren im Kindes- und Jugendalter. Ein Häufigkeitsgipfel ist in der zweiten Lebensdekade zu beobachten mit einer leichten männlichen Prädominanz. Bei Kindern beträgt die altersstandardisierte Inzidenz jährlich 3 pro eine Million Einwohner [Hense et al., 1999].

Nahezu immer findet man beim Ewing-Tumor chromosomale Abnormalitäten, in der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um die reziproke Translokation $t(11;22)(q24;q12)$ [Turc-Carel et al., 1988]. Diese Translokation ist verantwortlich für die Bildung von EWS-ets Proteinen, welche als Transkriptionsfaktoren eine Schlüsselrolle in der Tumorentstehung darstellen [Kovar, 2005; Delattre et al., 1992].

1.3.2 Lokalisation und Metastasierung

Am häufigsten ist der Ewing-Tumor im Bereich der Extremitäten lokalisiert, gefolgt vom Becken und dem Körperstamm (siehe Abbildung 1.2) [Lee et al., 2010]. Bei den langen Röhrenknochen ist zumeist die Meta-Diaphyse betroffen [Campanacci, 1999].

Etwa 20 % aller Patienten präsentieren sich initial mit manifesten Fernmetastasen. Am häufigsten treten diese in der Lunge und im Knochen auf. Andere Lokalisationen sind selten [Bacci et al., 2007].

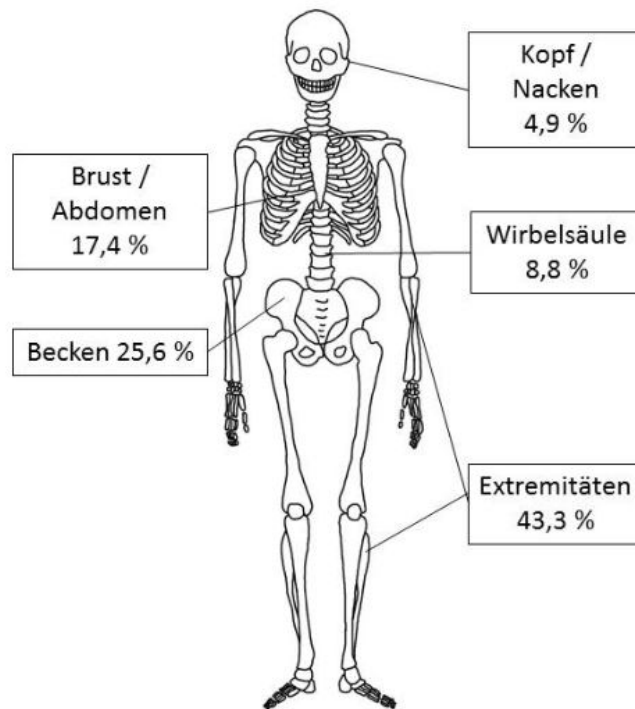


Abbildung 1.2: Lokalisation mit Häufigkeitsverteilung beim Ewing-Tumor. Nach [Lee et al., 2010].

1.3.3 Risikofaktoren

Die Lokalisation beim Ewing-Tumor hat prognostische Bedeutung, wobei die Extremitäten mit einem krankheitsfreien Überleben von knapp 50 % noch am besten abschneiden [Bacci et al., 1989]. Ein Ewing-Tumor im Bereich des Beckens ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert [Bacci et al., 1989; Gupta et al., 2010]. Initiale Metastasen, ein Tumolvolumen über 100 ml, erhöhte Werte der Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum, ein Diagnosealter über 15 Jahre und eine Lokalisation im Stammskelett sind ebenfalls Risikofaktoren für eine schlechte Prognose [Cotterill et al., 2000].

1.3.4 Histologie

Histologisch gesehen gehören die Ewing-Tumore und die PNET zu den klein-, blau- und rundzelligen Tumoren. Im Gegensatz zu den Ewing-Tumoren weisen die PNET neuroek-

todermale Differenzierungen auf [Paulussen et al., 2009]. Typisch für beide Entitäten sind rund-ovale Zellkerne, das Auftreten von Homer-Wright-Rosetten, PAS-positives Glykogen, zellreiche Nekrosen und ein perivaskuläres Wachstum [Freyschmidt et al., 2010].

1.3.5 Diagnostik

Klinische Symptome sind der Schmerz und eine Schwellung der betroffenen Körperregion. Anders als bei Patienten mit Osteosarkom treten bei Patienten mit Ewing-Tumor auch Allgemeinsymptome wie Fieber, Abgeschlagenheit, Blutbildveränderungen und Gewichtsverlust auf [Greenspan et al., 2000].

Zur weiteren Diagnostik sollte ein Röntgenbild in zwei Ebenen aufgenommen werden, wobei das vielfältige Erscheinungsbild der Ewing-Tumore die Interpretation erheblich erschweren kann. Zu sehen ist eine mottenfraßartige Destruktion des tumortragenden Knochens, womit eine überwiegend osteolytische Läsion mit sklerotischen Anteilen gemeint ist [Adler, 1998]. Ein großer Weichteiltumor und eine kortikale Knochenmulde sind ebenfalls typisch. Begleitend tritt häufig eine reaktive Periostneubildung auf, die als strahlenförmige, vom Periost ausgehende Sklerosierungen auftreten kann oder bei der sich mehrere vertikale Schichten zwiebelschalenartig übereinander legen [Vohra, 1967].

Wichtige Differentialdiagnosen sind kleinzellige Osteosarkome, Lymphome, Osteomyelitiden und eosinophile Granulome [Campanacci, 1999]. Um die Diagnose zu sichern, sollte eine offene Probebiopsie durchgeführt werden (siehe Kapitel 1.2.5). Dabei ist neben der histologischen auch eine molekulargenetische Untersuchung des gewonnenen Gewebes indiziert.

Zum weiteren Staging sind MRT, CT-Thorax, Skelettszintigraphie und Ganzkörper-Positronen-Emissions-Tomographie mit 18F-Fluordesoxyglukose (FDG-PET) von Bedeutung [Bernstein et al., 2006].

1.3.6 Therapie

Die Therapie eines Ewing-Tumors erfolgt als Kombination aus lokaler und systemischer Behandlung. Im Gegensatz zum Osteosarkom sind die malignen Zellen bei dieser Entität strahlensensibel. Die Radiotherapie stellt somit neben der Operation einen festen Bestandteil der Lokaltherapie dar und wird, je nach Regressionsgrad, Tumorsitz und -größe, an Stelle oder in Kombination mit dieser eingesetzt [Koswig u. Budach, 2002; Haeusler et al.,

2010]. Da ohne Chemotherapie nahezu alle Patienten im Verlauf Metastasen entwickeln, ist anzunehmen, dass bei Diagnosestellung bereits eine nicht detektierbare Mikrometastasierung vorliegt [Rosen et al., 1974]. Der Ewing-Tumor wird deshalb als systemische Erkrankung angesehen, der mit einer aggressiven neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie behandelt werden muss. Als wirksame Substanzen haben sich Alkylantien wie Ifosfamid und Cyclophosphamid, Interkalantien wie Doxorubicin, der Mitosehemmer Vincristin, der Topoisomerase-II-Hemmstoff Etoposid und das Antibiotikum Actinomycin erwiesen [Cote u. Choy, 2013]. Das Tumorsprechen kann anhand der Regressionsgrade nach Salzer-Kuntschik beurteilt werden [Salzer-Kuntschik et al., 1983]. Ein neuer Therapieansatz ist die gezielte Krebstherapie (engl. targeted therapy) des EWS/FLI1-Transkriptionsfaktors [Tancredi et al., 2015]. Im metastasierten Stadium profitieren die Patienten von einer Lungenbestrahlung [Paulussen et al., 1998]. Bei extrapulmonaler Metastasierung kommt oftmals eine Hochdosischemotherapie (z.B. Busulfan/Melphalan) mit autologer Stammzelltransplantation zum Einsatz, ein Überlebensvorteil dieser Therapie ist in klinischen Studien jedoch bislang umstritten [Burdach u. Jürgens, 2002; Barker, 2005; Ladenstein et al., 2010]. In fortgeschrittenen Stadien kann außerdem eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden [Burdach et al., 2000]. Eine Immuntherapie mit alloreaktiven zytotoxischen T-Zellen gegen tumorspezifische Antigene stellt eine neue Therapieoption dar und ist Gegenstand der aktuellen Forschung [Thiel et al., 2011].

1.4 Pathologische Frakturen beim Osteosarkom und beim Ewing-Tumor

Tritt eine Knochenfraktur durch ein inadäquates Trauma aufgrund einer krankhaften Veränderung der Knochenstruktur auf, spricht man von einer pathologischen Fraktur. Bei einer unüblichen Lokalisation und einem auffälligen bildgebenden Befund sollte stets an die Möglichkeit einer pathologischen Fraktur gedacht werden [Mattos et al., 2012]. Pathologische Frakturen auf dem Boden eines malignen Knochentumors sind zwar selten, können aber bei voreiliger, invasiver Therapie theoretisch zu einer Dissemination der Tumorzellen und so zu einer Prognoseverschlechterung führen [Adams et al., 2009].

Bei etwa 5-10 % der Patienten mit Osteosarkom und Ewing-Tumor tritt eine pathologische Fraktur auf [Zeifang et al., 2000]. Sie kann als erstes Symptom zur Diagnose führen oder während der Therapie auftreten. Durch den zunehmenden Matrixverlust kann die Probenbiopsie oder ein minimales Trauma ein Auslöser für die Fraktur sein [Chandrasekar et al.,

2012]. Prodromalsymptome einer pathologischen Fraktur sind Schmerzen, Schwellung, Wundsein und Bewegungseinschränkung [Hu et al., 2012].

Überdurchschnittlich häufig kommt sie beim teleangiektatischen Osteosarkom vor [Huvos et al., 1982]. Auch wird die Einführung der multimodalen Chemotherapie in Verbindung mit einem gehäuften Auftreten von pathologischen Frakturen gebracht [Rosenstock et al., 1978]. Weitere Risikofaktoren für eine pathologische Fraktur sind eine Lokalisation im Humerus oder in der Diaphyse, ein großer Tumor und eine lytische Knochendestruktion [Bacci et al., 2003].

Wenn die Fraktur bereits bei Diagnosestellung vorliegt, erfolgt die Behandlung zunächst durch eine konservative Ruhigstellung. Die Therapie des malignen Knochentumors mittels neoadjuvanter Chemotherapie und einer operativen Lokalbehandlung hat oberste Priorität. Die definitive Frakturbehandlung kann, je nach Risikoprofil und Lokalisation, konservativ oder operativ erfolgen [Seebach u. Kurth, 2010].

Eine Heilung der Fraktur unter der neoadjuvanten Chemotherapie ist oftmals möglich und wurde von Jaffe et al. bei 11 von 13 Patienten beobachtet [Jaffe et al., 1987]. Lange Zeit galt die pathologische Fraktur bei malignen Knochentumoren als klare Indikation zur Amputation [Price et al., 1975]. Ein Überlebensvorteil war in klinischen Studien nicht zu zeigen, so dass heutzutage eine extremitätenerhaltende Operation bevorzugt wird [Papagelopoulos et al., 2008; Abudu et al., 1996; Ebeid et al., 2005; Natarajan et al., 2000; Yin et al., 2012].

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden sämtliche Patienten der Kinderklinik München Schwabing und des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München retrospektiv untersucht, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2011 ein Osteosarkom oder ein Ewing-Tumor diagnostiziert wurde. Als Datum der Erstdiagnose wurde hierbei der Tag der operativen Biopsie gewählt. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen keine histologische Sicherung einer der beiden oben genannten Knochentumoren vorlag. Unter diesen Kriterien konnten 205 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18 Lebensjahr erfolgte die Behandlung an der Kinderklinik München Schwabing, Patienten jenseits des 18. Lebensjahres wurden an der Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie des Klinikums rechts der Isar behandelt.

2.2 Material und Datenquellen

Die genaue Datenerhebung erfolgte anhand der Patientenakten. Seit 2007 sind die Patientendokumente zusätzlich elektronisch über die SAP-Systeme der beiden Kliniken abrufbar. Außerdem wurden die Protokolle der wöchentlich stattfindenden Tumorkonferenzen des interdisziplinären Zentrums für Knochen- und Weichteiltumore an der Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie des Klinikums rechts der Isar herangezogen.

2.3 Methoden der Datenerhebung

Die Daten wurden zunächst an der Kinderklinik München Schwabing, dann an der Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie des Klinikums rechts der Isar gesammelt. Hierbei wurde für jeden einzelnen Patienten ein eigens dafür angefertigtes Patientenstammbblatt angelegt (siehe Abbildung 2.1 und Anhang A), auf dem folgende Daten festgehalten wurden:

- Patientendaten (vollständiger Name, Geburtsdatum, Geschlecht)
- Daten zur Diagnose (Histologie des Primärtumors, Datum der Erstdiagnose, Lokalisation des Primärtumors, Beginn der Symptome bis zum Diagnosedatum, Vorliegen von skip lesions)
- Metastasen (Diagnosedatum, Lokalisation)
- pathologische Fraktur (Diagnosedatum, Lokalisation)
- Daten zur Pathologie (TNM-Status, Grading, Regressionsgrad nach Salzer-Kuntschik, Name des Referenzpathologen)
- Daten zur Operation (Operationsdatum, Operationsart, Resektionsstatus)
- Daten zur Chemotherapie (Zeitraum, Protokoll, Risikogruppe)
- Daten zur Radiotherapie (Zeitraum, Dosis in Gy, Lokalisation)

Nebendiagnosen und weitere relevante Aspekte, bspw. ob der Patient eine Stammzelltherapie erhalten oder ein Lokalrezidiv erlitten hatte, wurden ebenfalls auf dem Patientenstammbblatt dokumentiert.

Bei der Kaplan-Meier-Analyse spricht man im Allgemeinen von einer zensierten Beobachtung, wenn das Ereignis bis zum Ende der Beobachtungszeit nicht eingetreten ist. Eine zensierte Beobachtung entsteht auch, wenn ein Patient aufgrund einer anderen Ursache verstirbt oder wenn ein Patient "lost to follow-up" ist, d.h. wenn er nicht bis zum Ende nachbeobachtet werden kann. In den Kaplan-Meier-Kurven werden die zensierten Fälle als vertikal verlaufende Striche gekennzeichnet. Ein Vorteil der Kaplan-Meier-Methode ist, dass es keine festen Beobachtungsintervalle gibt, sondern dass jedes Mal, wenn ein Ereignis eintritt, ein neues Zeitintervall beginnt. Somit lässt sich für jedes Zeitintervall eine bedingte Wahrscheinlichkeit berechnen, dass das Ereignis eintritt [Ziegler et al., 2007c].

Die graphische Darstellung zum Vergleich der Ereigniswahrscheinlichkeiten der Patienten mit und ohne pathologischer Fraktur erfolgte durch Kaplan-Meier-Kurven. Beim Vergleich von zwei Gruppen wurde der Log-Rang-Test verwendet [Ziegler et al., 2007a]. Unterschiede wurden ab einem p-Wert von $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Alle p-Werte mit $p < 0,01$ galten als hochsignifikant, p-Werte mit $p < 0,1$ wurden als Trend gewertet.

2.4.2 Cox-Regressionsanalyse

Zur Abschätzung prognostischer Einflussfaktoren auf die Zielvariablen wurde die univariate und die multivariate Cox-Regressionsanalyse angewendet [Cox, 1972]. Im Gegensatz zur Kaplan-Meier-Methode können hier mehrere Einflussfaktoren auf ein Ereignis analysiert werden. Durch die mittels der Hazard-Funktion berechneten adjustierten Risikoverhältnisse (Hazard Ratios) sind Schätzungen des Risikos der einzelnen Einflussfaktoren möglich. Der 95 %-Konfidenzintervall gibt den Bereich an, in dem mit 95 %-iger Sicherheit das tatsächliche Hazard Ratio liegt [Ziegler et al., 2007b].

Die Cox-Regressionsanalyse wurde in der vorliegenden Studie mit zeitabhängigen Kovariaten durchgeführt. Der Vorteil hierbei ist, dass die zeitliche Veränderlichkeit der Kovariaten berücksichtigt wird. Diese erweiterte Cox-Regressionsanalyse ist dann sinnvoll, wenn sich ein Einflussfaktor über die Zeit verändert [Therneau u. Grambsch, 2000]. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn ein Patient, der sich anfangs ohne pathologische Fraktur vorstellt, im Verlauf seiner Erkrankung eine pathologische Fraktur erleidet. Bei unveränderlichen Einflussfaktoren, z.B. Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose oder Regressionsgrad, unterscheidet sich diese Methode nicht von der herkömmlichen Cox-Regressionsanalyse.

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse wurden sämtliche Risikofaktoren analysiert, die für die Zielvariablen Lokalrezidiv, Metastasen, Tod und pathologische Fraktur von Interesse waren. In das multivariate Modell konnte nur eine begrenzte Anzahl an Risikofaktoren

aufgenommen werden, da hier erst ab 10 Ereignissen ein Hazard Ratio geschätzt werden kann. Hierfür wurde ein Ranking mit folgenden Risikofaktoren erstellt, sortiert nach ihrer Wichtigkeit, in absteigender Reihenfolge:

- Pathologische Fraktur
- Alter bei Erstdiagnose
- Geschlecht
- Regressionsgrad
- Lokalisation des Primärtumors
- Zeit der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung
- Operationsart
- Resektionsstatus

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 205 Patienten mit Osteosarkom oder Ewing-Tumor, die im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2011 an der Kinderklinik München Schwabing oder am Klinikum rechts der Isar München behandelt wurden, in die Studie einbezogen. Von den 205 Patienten hatten 127 (62,0 %) ein Osteosarkom und 78 (38,0 %) einen Ewing-Tumor. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 1 bis 171 Monate mit einem Medianwert von 51 Monaten.

3.1.1 Altersverteilung

Das Alter bei der Erstdiagnose lag im Bereich von 3 bis 79 Jahren mit einem Mittelwert von 23,0 Jahren und einem Medianwert von 17 Jahren. 94 Patienten (45,9 %) befanden sich bei Erstdiagnose im zweiten Lebensjahrzehnt. Abbildung 3.1 gibt einen Überblick über die Altersverteilung.

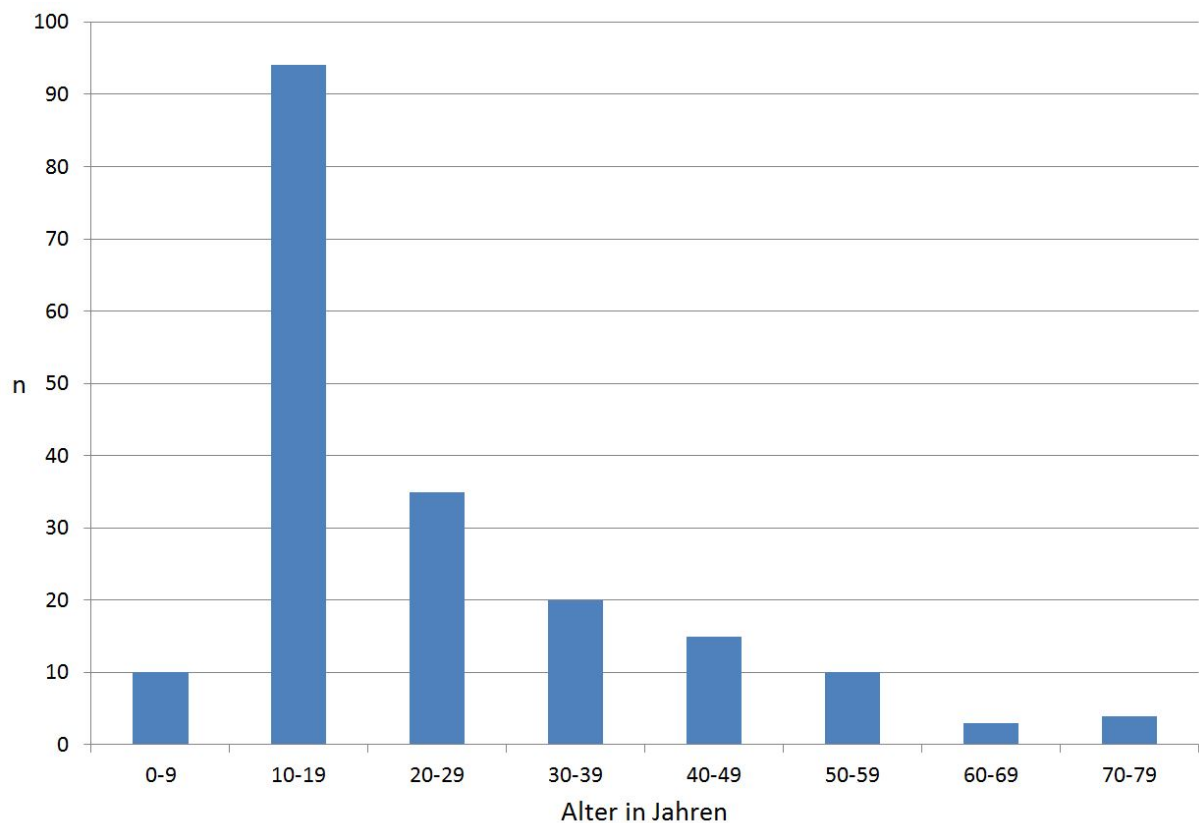


Abbildung 3.1: Altersverteilung aller Patienten bei Erstdiagnose

3.1.2 Geschlechterverteilung

Von den 205 Patienten waren 122 (59,5%) männlichen und 83 (40,5%) weiblichen Geschlechts. Damit ergibt sich ein Geschlechterverhältnis von 1: 1,47.

Von den 127 Patienten mit Osteosarkom waren 66 (52,0%) männlichen und 61 (48,0%) weiblichen Geschlechts. Das Geschlechterverhältnis beträgt 1: 1,08 (siehe Abbildung 3.2).

Von den 78 Patienten mit Ewing-Tumor waren 56 (71,8%) männlichen und 22 (28,2%) weiblichen Geschlechts. Hier zeigt sich eine deutliche männliche Prädominanz mit einem Verhältnis von 1: 2,55 (siehe Abbildung 3.3).

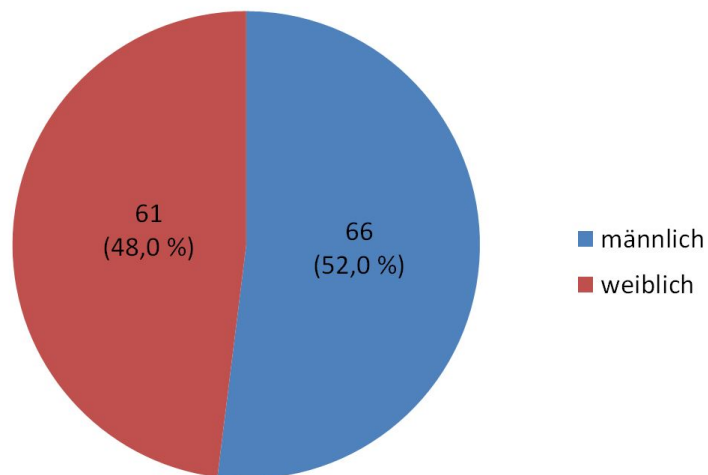


Abbildung 3.2: Geschlechterverteilung Osteosarkom

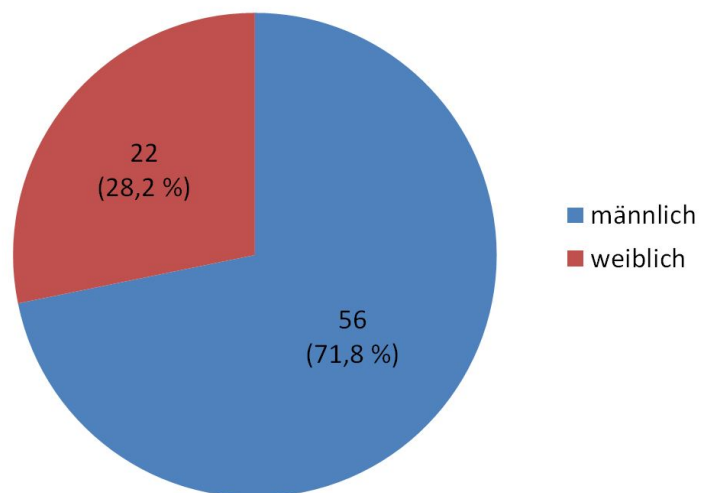


Abbildung 3.3: Geschlechterverteilung Ewing-Tumor

3.1.3 Lokalisation

Der Primärtumor befand sich am häufigsten im Bereich der Extremitäten. In 74 Fällen (36,1 %) war das distale Femur betroffen, gefolgt von der proximalen Tibia mit 27 Patienten (13,2 %) und der Beckenregion, die in 18 Fällen vom Primarius befallen war (8,8 %). Tabelle 3.1 gibt einen Überblick über die betroffenen Körperregionen.

Tabelle 3.1: Lokalisation

Lokalisation	Gesamt		Osteosarkom		Ewing-Tumor	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Femur distal	74	(36,1%)	63	(49,6%)	11	(14,1%)
Femur proximal	13	(6,3%)	9	(7,1%)	4	(5,1%)
Tibia distal	4	(2,0%)	4	(3,1%)	0	(0,0%)
Tibia proximal	27	(13,2%)	19	(15,0%)	8	(10,3%)
Humerus proximal	15	(7,3%)	10	(7,9%)	5	(6,4%)
Humerus distal	1	(0,5%)	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Beckenregion	18	(8,8%)	4	(3,1%)	14	(17,9%)
Schädel	6	(2,9%)	1	(0,8%)	5	(6,4%)
Wirbelsäule, Rippen	25	(12,2%)	7	(5,5%)	18	(23,1%)
Fibula	8	(3,9%)	4	(3,1%)	4	(5,1%)
Sprunggelenk, Fuß	5	(2,4%)	2	(1,6%)	3	(3,8%)
Schulter	7	(3,4%)	3	(2,4%)	4	(5,1%)
Unterarm, Hand	2	(1,0%)	0	(0,0%)	2	(2,6%)

Bei der getrennten Betrachtung der beiden Knochentumoren sieht man, dass bei Patienten mit Osteosarkom die Knieregion mit 82 Fällen (64,6 %) die Prädilektionsstelle darstellt. Tabelle 3.1 und Abbildung 3.4 zeigen die Verteilung des Primärtumors beim Osteosarkom.

Bei Patienten mit Ewing-Tumor waren dagegen vermehrt stammnahe Körperregionen betroffen. Bei 18 der 78 Patienten (23,1 %) waren Rippen oder die Wirbelsäule betroffen, im Bereich des Beckens manifestierte sich der Primärtumor in 14 (17,9 %) Fällen. Tabelle 3.1 und Abbildung 3.5 zeigen eine detaillierte Darstellung der Primärlokalisierung bei Patienten mit Ewing-Tumor.

Lokalisation Primärtumor Osteosarkom

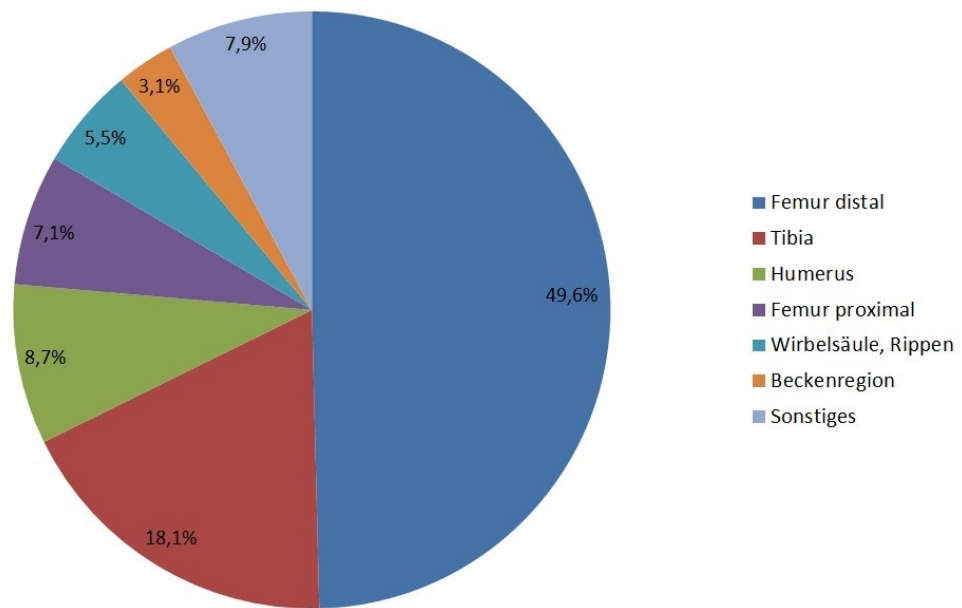


Abbildung 3.4: Lokalisation des Primärtumors beim Osteosarkom

Lokalisation Primärtumor Ewing-Tumor

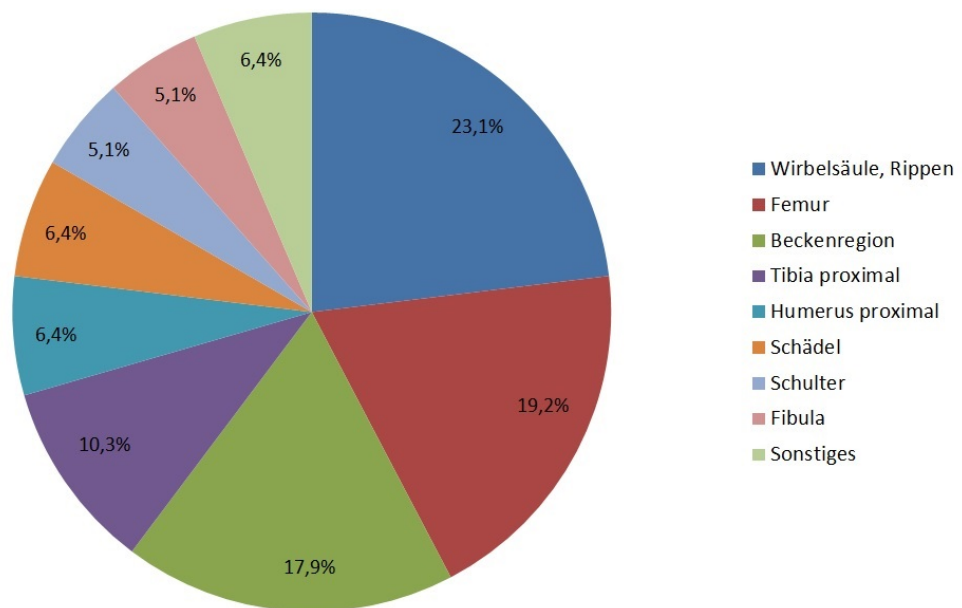


Abbildung 3.5: Lokalisation des Primärtumors beim Ewing-Tumor

3.1.4 Histologie

Von den 127 Patienten mit Osteosarkom liegt in 105 Fällen eine histologische Subklassifikation vor. Am häufigsten wurde das osteoblastische Osteosarkom diagnostiziert (57,1 %), gefolgt vom chondroblastischen Osteosarkom. Das teleangiektatische Osteosarkom und das parosteale Osteosarkom kam bei jeweils 8,6 % der untersuchten Gruppe vor. Tabelle 3.2 gibt einen Überblick über die Verteilung der histologischen Subtypen beim Osteosarkom.

Tabelle 3.2: Histologische Subtypen des Osteosarkoms

Histologie	n (%)
osteoblastisch	60 (57,1 %)
chondroblastisch	12 (11,4 %)
teleangiektatisch	9 (8,6 %)
parosteal	9 (8,6 %)
fibroblastisch	3 (2,9 %)
hochmaligne	3 (2,9 %)
gemischt osteoblastisch- chondroblastisch	3 (2,9 %)
kleinzellig	2 (1,9 %)
periostal	1 (1,0 %)
sekundär	1 (1,0 %)
riesenzellreich	1 (1,0 %)
niedrigmaligne zentral	1 (1,0 %)

3.1.5 Therapie

119 der 205 Patienten (58,0 %) wurden mittels Operation und Chemotherapie behandelt. Die Chemotherapie erfolgte im Rahmen der zum Diagnosezeitpunkt aktuellen Therapieoptimierungsstudie. 46 Patienten (22,4 %) erhielten zusätzlich eine Radiotherapie. Eine Operation, als alleinige Therapie, wurde bei 18 Patienten (8,8 %) durchgeführt. Eine Chemo- und Radiotherapie ohne Operation wurde in 11 Fällen (5,4 %) durchgeführt, 4 Patienten (2,0 %) erhielten ausschließlich eine Chemotherapie.

Das Osteosarkom wurde mit 92 Fällen (72,4 %) am häufigsten mittels Operation und Chemotherapie behandelt. Beim strahlensensiblen Ewing-Tumor erhielten 41 Patienten (52,6 %)

zusätzlich zu Operation und Chemotherapie eine Radiotherapie. Tabelle 3.3 zeigt die gewählten Therapieoptionen beim Osteosarkom und beim Ewing-Tumor.

Eine Operation erfolgte bei 183 Patienten und wurde in 156 Fällen (85,2%) extremitätenhaltend durchgeführt. Bei 19 Patienten (10,3%) erfolgte eine Extremitätenamputation, in weiteren 8 Fällen (4,4%) wurde eine Umkehrplastik nach Borggreve realisiert.

Bei 174 Patienten ist der Resektionsstatus bekannt, davon konnte in 149 Fällen (85,6%) eine R0-Resektion erreicht werden.

Tabelle 3.3: Therapie

Therapie	Gesamt		Osteosarkom		Ewing-Tumor	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
OP	18	(8,8 %)	17	(13,4 %)	1	(1,3 %)
OP+CTx	119	(58,0 %)	92	(72,4 %)	27	(34,6 %)
OP+CTx+RTx	46	(22,4 %)	5	(3,9 %)	41	(52,6 %)
CTx+RTx	11	(5,4 %)	5	(3,9 %)	6	(7,7 %)
CTx	4	(2,0 %)	2	(1,6 %)	2	(2,6 %)
keine Therapie	5	(2,4 %)	5	(3,9 %)	0	(0,0 %)
keine Angabe	2	(1,0 %)	1	(0,8 %)	1	(1,3 %)

OP = Operation; CTx = Chemotherapie; RTx = Radiotherapie

3.1.6 Regressionsgrad

Das histologische Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie wurde in die 6 Regressionsgrade nach Salzer-Kuntschik [Salzer-Kuntschik et al., 1983] eingeteilt. Von den 180 Patienten, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden, konnte in 137 Fällen der Regressionsgrad nachvollzogen werden. Die Verteilung zeigt Tabelle 3.4. Die Grade I-III entsprechen einem vitalen Tumoranteil von < 10%. Man spricht von einem guten Ansprechen (Responder) auf die neoadjuvante Chemotherapie. Die Grade IV-VI gelten dagegen als schlechtes Ansprechen (Non-Responder) mit einem vitalen Resttumor von $\geq 10\%$. Von den 137 Patienten waren im untersuchten Patientenkollektiv 57,7% in der Gruppe der Responder.

Während beim Ewing-Tumor 73,6% der Patienten, bei denen der Regressionsgrad erhoben wurde, ein gutes Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie zeigten, waren es

beim Osteosarkom nur 47,6%. Bei Patienten unter dem 18. Lebensjahr lag die Rate an Respondern bei 65,4% und damit höher als bei Erwachsenen mit 46,4%.

Tabelle 3.4: Regressionsgrade nach Salzer-Kuntschik [Salzer-Kuntschik et al., 1983]

Regressionsgrad	Definition	n (%)
I	keine vitalen Tumorzellen	20 (14,6%)
II	einzelne vitale Tumorzellen	26 (19,0%)
III	vitaler Tumor < 10 %	33 (24,1%)
IV	vitaler Tumor 10-50 %	32 (23,4%)
V	vitaler Tumor > 50 %	16 (11,7%)
VI	kein Effekt der Chemotherapie	10 (7,3%)

3.1.7 Zeit zwischen Erstsymptomen und Diagnosesicherung

Die Zeit zwischen den ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung konnte bei 161 Patienten nachvollzogen werden. Sie betrug zwischen 0 und 1560 Wochen mit einem Mittelwert von 32,7 Wochen und einem Medianwert von 12 Wochen.

Bei 98 Patienten mit Osteosarkom betrug die Zeit zwischen den Erstsymptomen bis zur Sicherung der Diagnose zwischen 0 und 1560 Wochen. Der Mittelwert berechnet sich auf 39,0 Wochen, der Medianwert auf 12 Wochen.

Bei Patienten mit Ewing-Tumor konnte die Zeit bis zur Diagnosestellung bei 63 Patienten erhoben werden. Sie betrug zwischen 0 und 192 Wochen mit einem Mittelwert von 23,0 Wochen und einem Medianwert von 12 Wochen.

3.1.8 Metastasen

Bei 31 der 205 Patienten (15,1%) lagen bei der Erstdiagnose bereits Metastasen vor. Weitere 46 (22,4%) Patienten entwickelten im Verlauf der Erkrankung Metastasen. Die Zeit bis zum Auftreten der Metastasen betrug im Durchschnitt 10,7 Monate. Bei den Patienten mit Osteosarkom traten in 45 Fällen (35,4%) Metastasen auf, bei Patienten mit Ewing-Tumor waren 32 Patienten (41,0%) betroffen. Bei 21 Patienten (10,2%) traten die Metastasen in

mehr als einem Organ auf. In 74,0 % der Fälle war die Lunge mitbetroffen. Am zweithäufigsten fanden sich ossäre Metastasen (24,7 %). Tabelle 3.5 zeigt die Verteilung der Metastasen bei Patienten mit Osteosarkom und bei Patienten mit Ewing-Tumor.

Tabelle 3.5: Lokalisation der Metastasen

Lokalisation	Gesamt		Osteosarkom		Ewing-Tumor	
	n	%	n	%	n	%
pulmonal	57	(74,0%)	37	(82,2%)	20	(62,5%)
ossär	19	(24,7%)	9	(20,0%)	10	(31,3%)
pleural	7	(9,1%)	2	(4,4%)	5	(15,6%)
lymphatisch	8	(10,4%)	2	(4,4%)	6	(18,8%)
abdominell	5	(6,5%)	3	(6,7%)	2	(6,3%)
hepatisch	2	(2,6%)	1	(2,2%)	1	(3,1%)
myeloisch	3	(3,9%)	0	(0,0%)	3	(9,4%)
muskulär	1	(1,3%)	1	(2,2%)	0	(0,0%)
dermal	1	(1,3%)	1	(2,2%)	0	(0,0%)
mediastinal	1	(1,3%)	1	(2,2%)	0	(0,0%)

Mittels der Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten wurden mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von Metastasen bei den beiden Knochentumorentitäten untersucht. Tabelle 3.6 zeigt die Ergebnisse der univariaten Analyse. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Patienten, bei denen keine R0-Resektion erreicht wurde, 2,4-mal häufiger Metastasen entwickelten als Patienten, die R0-reseziert wurden (Hazard Ratio = 2,403). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,028$). Patienten, die extremitätenerhaltend oder nicht operiert wurden, hatten signifikant seltener Metastasen als die Patienten, bei denen eine Amputation durchgeführt wurde ($p < 0,05$). Eine pathologische Fraktur zeigte keine Korrelation mit einem vermehrten Auftreten von Metastasen, genauso wenig wie das Geschlecht, der Regressionsgrad, die Lokalisation und das Alter bei Erstdiagnose.

Tabelle 3.6: Univariate Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten für das Auftreten von Metastasen

Variable	n (%)	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Fraktur				
- nein	164 (80,0 %)	1		
- ja	41 (20,0 %)	1,029	0,435 - 2,436	0,948
Geschlecht				
- männlich	122 (59,5 %)	1		
- weiblich	83 (40,5 %)	0,799	0,432 - 1,479	0,475
Regressionsgrad				
- Responder	79 (57,7 %)	1		
- Non-Responder	58 (42,3 %)	1,751	0,843 - 3,635	0,133
Lokalisation				
- Extremitäten	149 (72,7 %)	1		
- Beckenregion	18 (8,8 %)	0,56	0,134 - 2,338	0,427
- Körperstamm	32 (15,6 %)	1,615	0,770 - 3,388	0,204
- Kopf, Nacken	6 (2,9 %)	0,568	0,078 - 4,161	0,578
Operation				
- Amputation	19 (9,4 %)	1		
- Extremitätenerhaltende OP	156 (76,8 %)	0,346	0,171 - 0,785	0,013
- Umkehrplastik	8 (3,9 %)	0,348	0,037 - 1,548	0,182
- keine OP	20 (9,9 %)	0,045	0,0003 - 0,364	0,001
Resektionsstatus				
- R0-Resektion	149 (85,6 %)	1		
- keine R0-Resektion	25 (14,4 %)	2,403	1,099 - 5,254	0,028
Alter bei ED		0,999	0,979 - 1,02	0,928

ED= Erstdiagnose

Die multivariate Cox-Regressionsanalyse am gesamten Patientenkollektiv wurde für die Risikofaktoren pathologische Fraktur, Geschlecht, Regressionsgrad und Alter bei Erstdiagnose durchgeführt. Keiner dieser Faktoren erwies sich im multivariaten Modell als statistisch signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von Metastasen (siehe Tabelle 3.7).

Tabelle 3.7: Multivariate Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten für das Auftreten von Metastasen

Variable	n (%)	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Fraktur				
- nein	164 (80 %)	1		
- ja	41 (20 %)	0,923	0,269 - 3,170	0,898
Geschlecht				
- männlich	122 (59,5 %)	1		
- weiblich	83 (40,5 %)	0,583	0,254 - 1,338	0,203
Regressionsgrad				
- Responder	79 (57,7 %)	1		
- Non-Responder	58 (42,3 %)	1,871	0,884 - 3,962	0,102
Alter bei ED		0,509	0,951 - 1,025	0,928

ED= Erstdiagnose

3.1.9 Lokalrezidiv

Von allen Patienten erlitten 28 (13,7 %) im Verlauf der Erkrankung ein Lokalrezidiv. Die Zeit bis zum Lokalrezidiv betrug zwischen 2 und 118 Monate. Der Mittelwert berechnet sich auf 25,9 Monate, der Medianwert auf 15 Monate. Von den Patienten mit Osteosarkom wurde in 19 (15,0 %) Fällen ein Lokalrezidiv diagnostiziert, beim Ewing-Tumor waren es 9 Patienten (11,5 %).

Mittels der Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten wurde der Effekt mehrerer Einflussgrößen auf das Vorkommen eines Lokalrezidivs untersucht. Tabelle 3.8 gibt einen Überblick über die Faktoren, die in die univariate Analyse mit einbezogen wurden. Es zeigte sich, dass von den untersuchten Einflussgrößen lediglich das Alter bei Erstdiagnose einen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p < 0,05$) mit dem Auftreten eines Lokalrezidivs aufweist. Pro Lebensjahr steigt das Risiko für ein Lokalrezidiv um 2,2 % (Hazard Ratio = 1,022). Ein statistischer Trend für das vermehrte Auftreten eines Lokalrezidivs konnte für die Lokalisation des Primärtumors am Körperstamm beobachtet werden ($p < 0,1$).

Tabelle 3.8: Univariate Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten für das Auftreten eines Lokalrezidivs

Variable	n (%)	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Fraktur				
-nein	164 (80,0 %)	1		
- ja	41 (20,0 %)	1,574	0,632 - 3,917	0,33
Geschlecht				
- männlich	122 (59,5 %)	1		
- weiblich	83 (40,5 %)	1,08	0,504 - 2,317	0,843
Regressionsgrad				
- Responder	79 (57,7 %)	1		
- Non-Responder	58 (42,3 %)	1,312	0,515 - 3,345	0,57
Lokalisation				
- Extremitäten	149 (72,7 %)	1		
- Beckenregion	18 (8,8 %)	1,021	0,236 - 4,419	0,978
- Körperstamm	32 (15,6 %)	2,112	0,871 - 5,119	0,098
- Kopf, Nacken	6 (2,9 %)	1,294	0,172 - 9,732	0,802
Operation				
- Amputation	19 (9,4 %)	1		
- Extremitätenerhaltende OP	156 (76,8 %)	2,294	0,596 - 20,578	0,264
- Umkehrplastik	8 (3,9 %)	0,816	0,005 - 15,333	0,899
- keine OP	20 (9,9 %)	1,283	0,103 - 15,951	0,83
Resektionsstatus				
- R0-Resektion	149 (85,6 %)	1		
- keine R0-Resektion	25 (14,4 %)	2,068	0,765 - 5,591	0,152
Alter bei ED		1,022	1,001 - 1,044	0,042

ED= Erstdiagnose

In die multivariate Cox-Regressionsanalyse wurden die Risikofaktoren pathologische Fraktur, Geschlecht und das Alter bei Erstdiagnose einbezogen. Für keine dieser Einflussgrößen konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$) für das vermehrte Auftreten eines Lokalrezidivs beobachtet werden. Ein statistischer Trend wurde jedoch für das Alter bei Erstdiagnose beobachtet. Hier steigt das Risiko, ein Lokalrezidiv zu erleiden, pro Lebensjahr um 2,1 % ($p = 0,055$) (siehe Tabelle 3.9).

Tabelle 3.9: Multivariate Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten für das Auftreten eines Lokalrezidivs

Variable	n (%)	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Fraktur				
-nein	164 (80 %)	1		
- ja	41 (20 %)	1,435	0,567 - 3,627	0,446
Geschlecht				
- männlich	122 (59,5 %)	1		
- weiblich	83 (40,5 %)	1,008	0,466 - 2,178	0,984
Alter bei ED		1,021	1,000 - 1,043	0,055

ED= Erstdiagnose

3.1.10 Überleben

Von den 205 Patienten starben im beobachteten Zeitraum 44 Patienten, davon 42 (20,5 %) aufgrund des Knochentumors. Die Zeit ab Diagnosestellung bis zum Eintritt des Todes betrug im Durchschnitt 28,5 Monate. Der Medianwert wird mit 22,5 Monaten angegeben. Von den Patienten mit Osteosarkom starben 27 Patienten, davon 26 (20,5 %) in Folge ihrer Erkrankung. Beim Ewing-Tumor starben 17 Patienten, davon 16 (20,5 %) aufgrund des Knochentumors.

Mittels der Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten wurden verschiedene Einflussgrößen auf das Überleben beim Osteosarkom und beim Ewing-Tumor untersucht. Tabelle 3.10 zeigt die analysierten Faktoren im univariaten Modell. Patienten mit einer pathologischen Fraktur starben etwa zweieinhalb mal häufiger an dem Knochentumor als Patienten ohne pathologische Fraktur (Hazard Ratio = 2,406). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,007$). Patienten, bei denen keine R0-Resektion erreicht werden konnte, erlitten hochsignifikant häufiger einen tumorbedingten Tod als Patienten, die R0-reseziert wurden (Hazard Ratio = 3,214; $p = 0,001$). Ein hochsignifikanter Unterschied konnte außerdem für das Alter bei Erstdiagnose festgestellt werden. Hier steigt das Risiko, an dem zugrunde liegenden Knochentumor zu sterben, pro Lebensjahr um 2,9 % (Hazard Ratio = 1,029; $p < 0,001$).

Tabelle 3.10: Univariate Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten für das Überleben

Variable	n (%)	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Pathologische Fraktur				
- nein	164 (80,0 %)	1		
- ja	41 (20,0 %)	2,406	1,274 - 4,544	0,007
Geschlecht				
- männlich	122 (59,5 %)	1		
- weiblich	83 (40,5 %)	0,669	0,357 - 1,253	0,209
Regressionsgrad				
- Responder	79 (57,7 %)	1		
- Non-Responder	58 (42,3 %)	1,932	0,915 - 4,078	0,084
Lokalisation				
- Extremitäten	149 (72,7 %)	1		
- Beckenregion	18 (8,8 %)	1,219	0,390 - 2,971	0,701
- Körperstamm	32 (15,6 %)	1,664	0,783 - 3,264	0,175
- Kopf, Nacken	6 (2,9 %)	0,321	0,002 - NaN	0,333
Operation				
- Amputation	19 (9,4 %)	1		
- Extremitätenerhaltende OP	156 (76,8 %)	1,01	0,358 - 2,847	0,985
- Umkehrplastik	8 (3,9 %)	0,577	0,064 - 5,175	0,623
- keine OP	20 (9,9 %)	1,462	0,391 - 5,464	0,572
Resektionsstatus				
- R0-Resektion	149 (85,6 %)	1		
- keine R0-Resektion	25 (14,4 %)	3,214	1,578 - 6,548	0,001
Alter bei ED		1,029	1,014 - 1,045	< 0,001

ED= Erstdiagnose; NaN= nicht berechenbar

Im multivariaten Cox-Modell wurden als Risikofaktoren eine pathologische Fraktur, das Geschlecht und das Alter bei Erstdiagnose analysiert. Sowohl für das Auftreten einer pathologischen Fraktur ($p = 0,028$) als auch für das Alter bei Erstdiagnose ($p = 0,001$) konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang für einen häufigeren tumorbedingten Tod festgestellt werden. Für das männliche Geschlecht konnte in der multivariaten Analyse ein statistischer Trend für ein erhöhtes Sterberisiko festgestellt werden ($p = 0,07$) (3.11).

Tabelle 3.11: Multivariate Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten für das Überleben

Variable	n (%)	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Pathologische Fraktur				
- nein	164 (80 %)	1		
- ja	41 (20,0 %)	2,107	1,084 - 4,096	0,028
Geschlecht				
- männlich	122 (59,5 %)	1		
- weiblich	83 (40,5 %)	0,554	0,293 - 1,049	0,07
Alter bei ED		1,027	1,011 - 1,043	0,001

ED= Erstdiagnose

3.2 Der Einfluss pathologischer Frakturen auf das gesamte Patientenkollektiv

3.2.1 Pathologische Frakturen

Von den 205 Patienten erlitten 41 Patienten (20,0 %) eine pathologische Fraktur. Die Zeit zwischen der Erstdiagnose des Knochentumors und der pathologischen Fraktur betrug zwischen 0 und 114 Monate mit einem Mittelwert von 9,3 Monaten. Bei 24 der 41 Patienten (58,5 %) mit pathologischer Fraktur lag die Fraktur bereits bei der Erstdiagnose vor oder wurde innerhalb des ersten Monats nach der Diagnosestellung festgestellt.

Mittels der univariaten Cox-Regressionsanalyse wurden mögliche Risikofaktoren für das Auftreten einer pathologischen Fraktur aufgefunden gemacht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.12 zu sehen. Keiner der analysierten Faktoren korrelierte statistisch signifikant mit einem vermehrten Auftreten einer pathologischen Fraktur.

Tabelle 3.12: Univariate Cox-Regressionsanalyse für das Auftreten einer pathologischen Fraktur

Variable	n (%)	Hazard ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Geschlecht				
- männlich	122 (59,5 %)	1		
- weiblich	83 (40,5 %)	1,694	0,652-4,399	0,279
Regressionsgrad				
- Responder	79 (57,7 %)	1		
- Non-Responder	58 (42,3 %)	0,745	0,249-2,228	0,599
Lokalisation				
- Extremitäten	149 (72,7 %)	1		
- Beckenregion	18 (8,8 %)	0,231	0,001-1,736	0,195
- Körperstamm	32 (15,6 %)	1,044	0,269-3,070	0,941
- Kopf, Nacken	6 (2,9 %)	0,602	0,004-4,504	0,702
Operation				
- Amputation	19 (9,4 %)	1		
- Extremitätenerhaltende OP	156 (76,8 %)	1,518	0,197-11,721	0,689
- Umkehrplastik	8 (3,9 %)	7,57	0,670-85,550	0,102
- keine OP	20 (9,9 %)	2,31	0,206-25,917	0,497
Resektionsstatus				
- R0-Resektion	149 (85,6 %)	1		
- keine R0-Resektion	25 (14,4 %)	0,49	0,064-3,754	0,492
Alter bei ED		1,01	0,979-1,042	0,526

ED= Erstdiagnose

Die Variablen Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose wurden außerdem im multivariaten Cox-Modell untersucht. Auch hier konnte für keinen der beiden Faktoren ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem vermehrten Auftreten einer pathologischen Fraktur festgestellt werden (siehe Tabelle 3.13).

Tabelle 3.13: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für das Auftreten einer pathologischen Fraktur

Variable	n (%)	Hazard ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Geschlecht				
- männlich	122 (59,5 %)	1		
- weiblich	83 (40,5 %)	1,664	0,639 - 4,330	0,297
Alter bei ED		1,009	0,978 - 1,041	0,578

ED= Erstdiagnose

3.2.2 Einfluss auf das Überleben im gesamten Patientenkollektiv

Von den 164 Patienten ohne pathologische Fraktur starben bis zum Stichtag 30 Patienten, davon 28 (17,1 %) in Folge des Knochentumors. Von den Patienten mit pathologischer Fraktur starben in dem beobachteten Zeitraum 14 Patienten (34,1 %) an den Folgen des Knochentumors.

Abbildung 3.6 zeigt die Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode. Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil kann für die Patienten ohne pathologische Fraktur festgestellt werden ($p = 0,023$). Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten ohne pathologische Fraktur beträgt 82,6 %, für die Patienten mit pathologischer Fraktur berechnet sich die 5-Jahres-Überlebensrate auf 64,3 %.

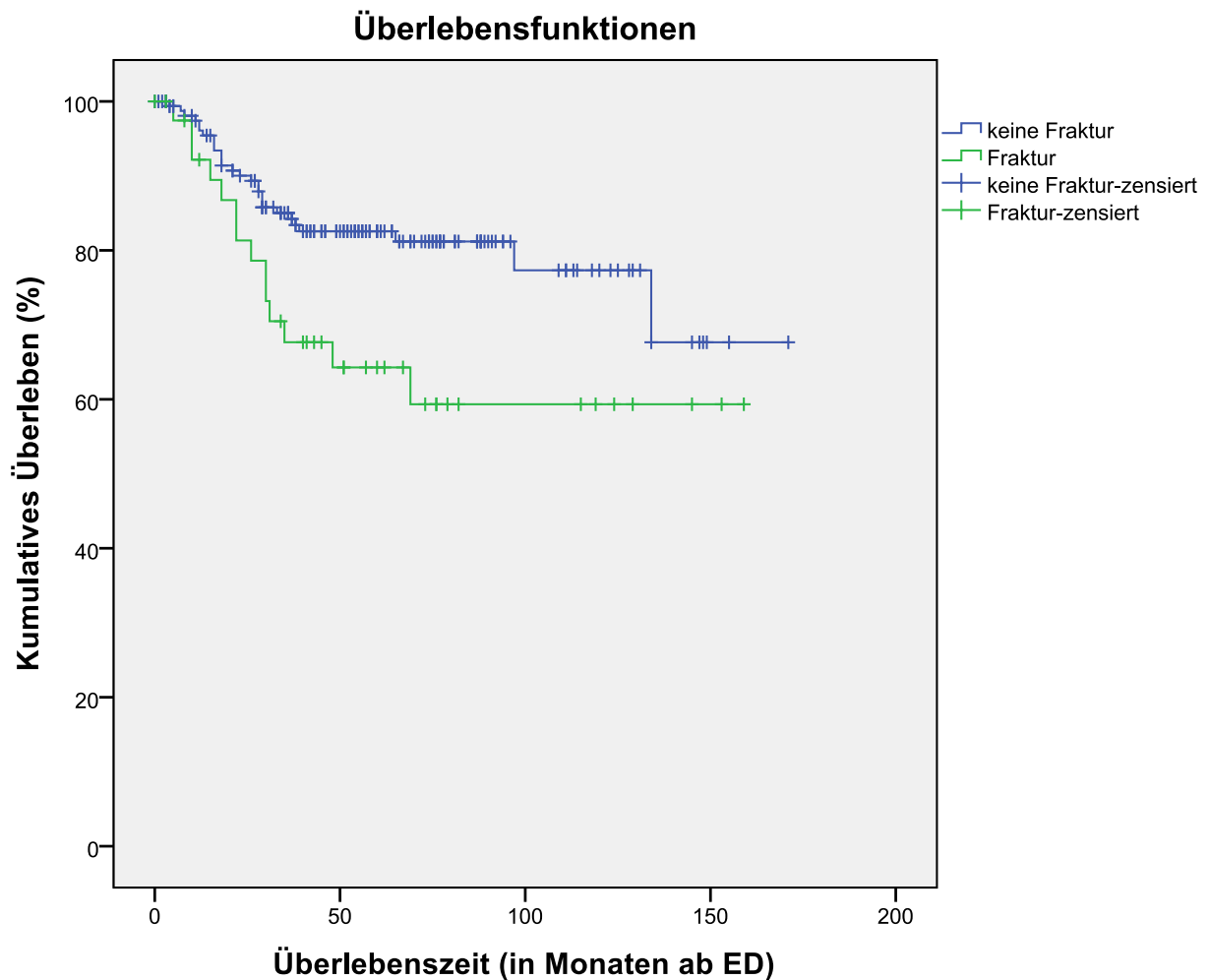


Abbildung 3.6: Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Patienten mit einer pathologischen Fraktur haben eine statistisch signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,023$).

3.2.3 Einfluss auf das Auftreten von Metastasen im gesamten Patientenkollektiv

Bei 59 der 164 Patienten (36,0 %) ohne pathologische Fraktur wurden Metastasen diagnostiziert. Von den Patienten mit pathologischer Fraktur entwickelten 18 Patienten (43,9 %) Metastasen. Hierbei konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden ($p = 0,286$). Abbildung 3.7 zeigt die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven.

Die metastasenfreie 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für Patienten ohne pathologische Fraktur 62,0 %, für Patienten mit pathologischer Fraktur berechnet sie sich auf 56,1 %.

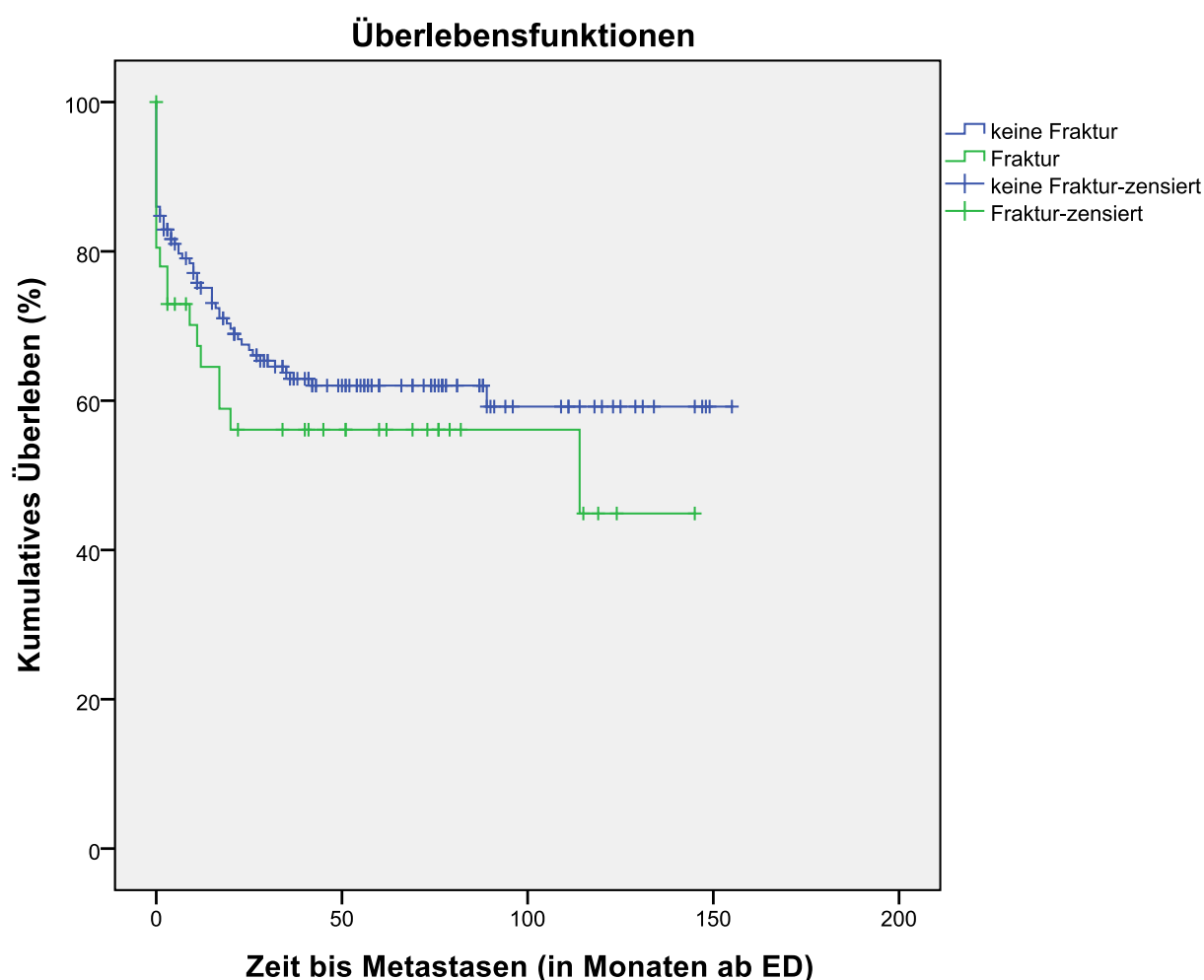


Abbildung 3.7: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Metastasen in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,286$).

3.2.4 Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs im gesamten Patientenkollektiv

Von den Patienten ohne pathologische Fraktur erlitten 11 Patienten (6,7%) im Verlauf der Erkrankung ein Lokalrezidiv. Bei 10 Patienten (24,4%) mit pathologischer Fraktur wurde ein Lokalrezidiv diagnostiziert. Damit trat bei den Patienten mit pathologischer Fraktur signifikant häufiger ein Lokalrezidiv auf ($p = 0,023$). Die Kaplan-Meier-Analyse ist auf Abbildung 3.8 zu sehen.

Das lokalrezidivfreie 5-Jahres-Überleben der Patienten ohne pathologische Fraktur beträgt 88,4%, das der Patienten mit pathologischer Fraktur berechnet sich auf 75,1%.

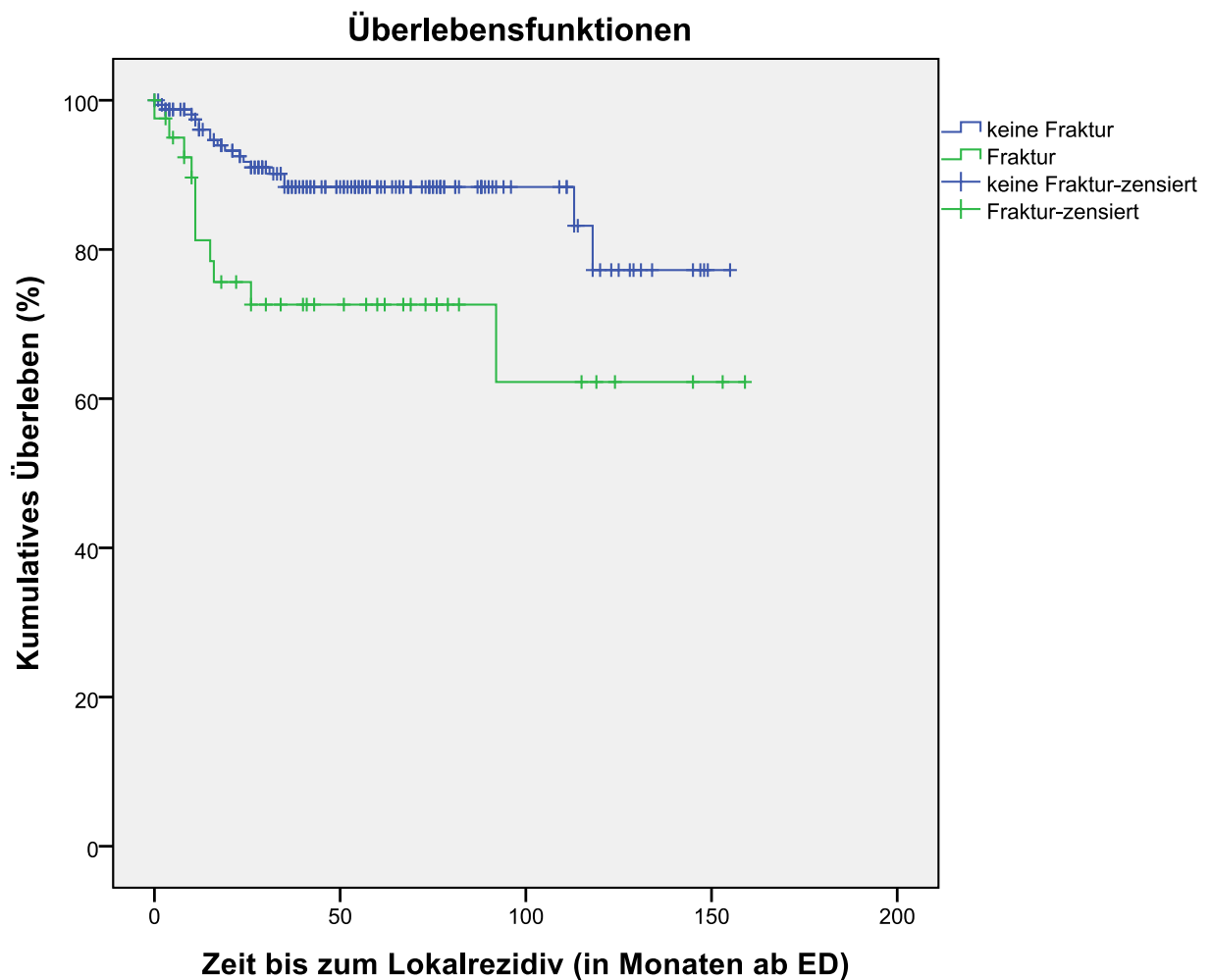


Abbildung 3.8: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Patienten mit einer pathologischen Fraktur haben eine statistisch signifikant höhere Rate an Lokalrezidiven ($p=0,023$).

3.3 Der Einfluss pathologischer Frakturen auf Patienten mit Osteosarkom

3.3.1 Pathologische Frakturen bei Patienten mit Osteosarkom

Von den 127 Patienten mit Osteosarkom trat bei 32 Patienten (25,2%) eine pathologische Fraktur auf. Zwischen dem Diagnosedatum und dem Auftreten der Fraktur lagen zwischen 0 und 87 Monate mit einem Mittelwert von 7,1 Monaten. Bei 18 Patienten (56,3%) lag die

pathologische Fraktur bereits bei der Diagnosestellung vor oder trat innerhalb des ersten Monats nach der Erstdiagnose auf.

3.3.2 Einfluss auf das Überleben bei Patienten mit Osteosarkom

Von den 95 Patienten ohne pathologische Fraktur starben im beobachteten Zeitraum 16 Patienten, davon 15 (15,8%) in Folge des Osteosarkoms. Von den Patienten mit pathologischer Fraktur starben bis zum Stichtag 11 der 32 Patienten (34,4%). Die Kaplan-Meier-Analyse (siehe Abbildung 3.9) zeigt einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten ohne pathologische Fraktur ($p = 0,024$).

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Osteosarkom und ohne pathologische Fraktur beträgt 83,0%, für die Patienten mit pathologischer Fraktur berechnet sich die 5-Jahres-Überlebensrate auf nur noch 59,4%.

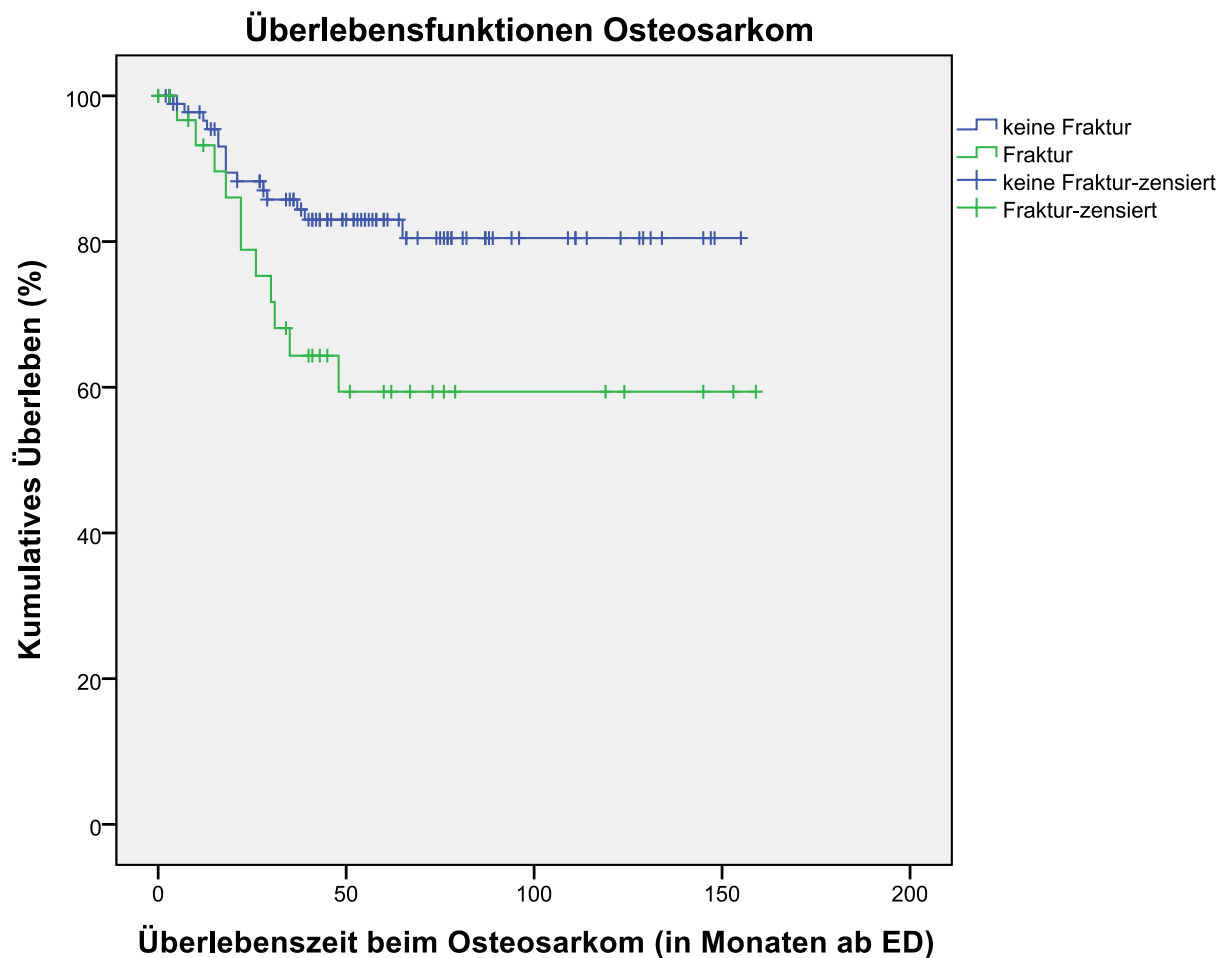


Abbildung 3.9: Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit Osteosarkom in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Patienten mit einer pathologischen Fraktur haben eine statistisch signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit ($p=0,024$).

3.3.3 Einfluss auf das Auftreten von Metastasen bei Patienten mit Osteosarkom

Bei den 95 Patienten mit Osteosarkom ohne pathologische Fraktur traten in 31 Fällen (32,6%) Metastasen auf. Dagegen entwickelten von den Patienten mit pathologischer Fraktur 14 Patienten (43,8%) Metastasen. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant ($p=0,146$). Abbildung 3.10 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Analyse.

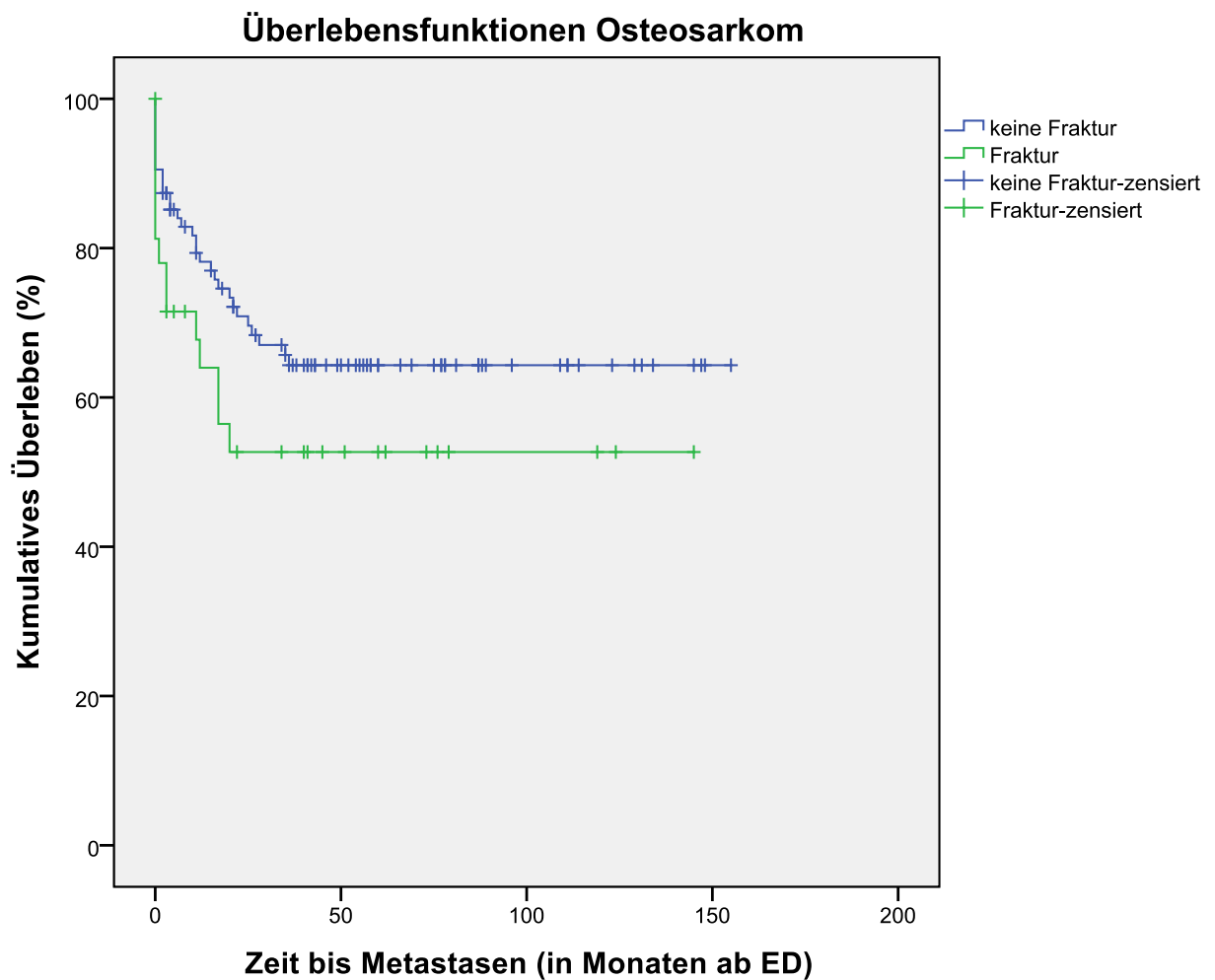


Abbildung 3.10: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Metastasen bei Patienten mit Osteosarkom in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,146$).

Die metastasenfreie 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für die Patienten mit Osteosarkom und ohne pathologische Fraktur 64,3 %, für die Patienten mit pathologischer Fraktur 52,7 %.

3.3.4 Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs bei Patienten mit Osteosarkom

Von den 95 Patienten mit Osteosarkom ohne pathologische Fraktur trat bei 11 Patienten (11,6 %) im Verlauf der Erkrankung ein Lokalrezidiv auf. Von den Patienten mit pathologischer Fraktur wurde in 8 Fällen (25,0 %) in dem beobachteten Zeitraum ein Lokalrezidiv

diagnostiziert. Damit entwickelten von den Patienten mit Osteosarkom diejenigen mit pathologischer Fraktur signifikant häufiger ein Lokalrezidiv als die ohne pathologische Fraktur ($p=0,042$). Auf Abbildung 3.11 sind die vergleichenden Kaplan-Meier-Kurven zu sehen.

Das lokalrezidivfreie 5-Jahres-Überleben beim Osteosarkom beträgt für die Patienten ohne pathologische Fraktur 86,5%, für die Patienten mit pathologischer Fraktur berechnet es sich auf 70,2%.

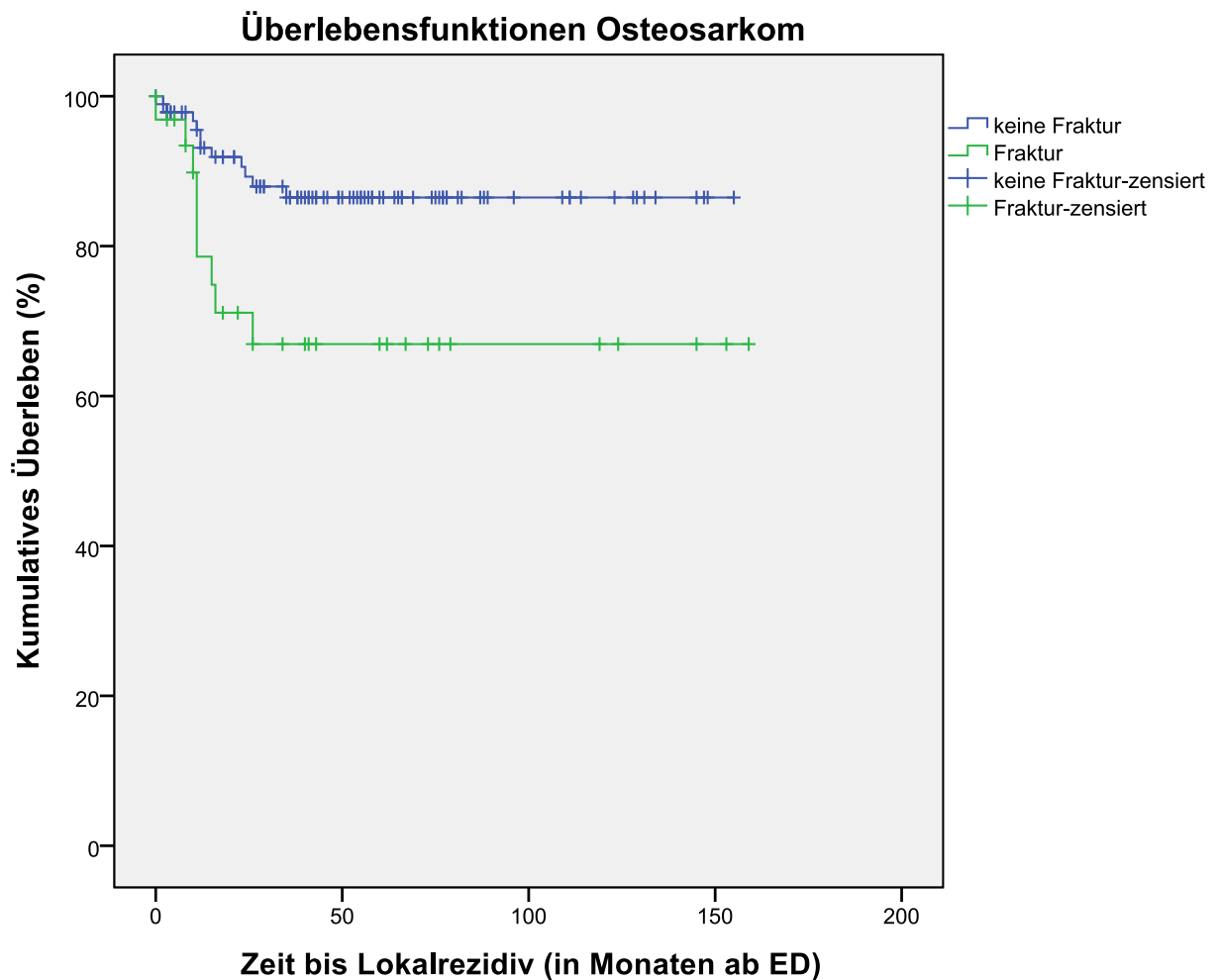


Abbildung 3.11: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten eines Lokalrezidivs bei Patienten mit Osteosarkom in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Patienten mit einer pathologischen Fraktur haben eine statistisch signifikant höhere Rate an Lokalrezidiven ($p=0,042$).

3.4 Der Einfluss pathologischer Frakturen auf Patienten mit Ewing-Tumor

3.4.1 Pathologische Frakturen bei Patienten mit Ewing-Tumor

Bei 9 der 78 Patienten (11,5%) mit Ewing-Tumor trat eine pathologische Fraktur auf. Die Zeit zwischen der Diagnosestellung und dem Auftreten der Fraktur betrug zwischen 0 und 114 Monate mit einem Mittelwert von 17,9 Monaten. Bei 6 der 9 Patienten (66,7%) bestand die Fraktur bereits am Diagnosedatum oder trat innerhalb des ersten Monats nach der Diagnosestellung auf.

3.4.2 Einfluss auf das Überleben bei Patienten mit Ewing-Tumor

Von den 69 Patienten mit Ewing-Tumor und ohne pathologische Fraktur starben im beobachteten Zeitraum 14 Patienten, in 13 Fällen (18,8%) aufgrund des Knochentumors. Von den Patienten mit pathologischer Fraktur starben bis zum Stichtag 3 Patienten (33,3%). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant, der p-Wert wird mit $p = 0,436$ angegeben. Abbildung 3.12 zeigt die Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode.

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Ewing-Tumor und ohne pathologische Fraktur beträgt 81,8%, die der Patienten mit pathologischer Fraktur beträgt 77,8%.

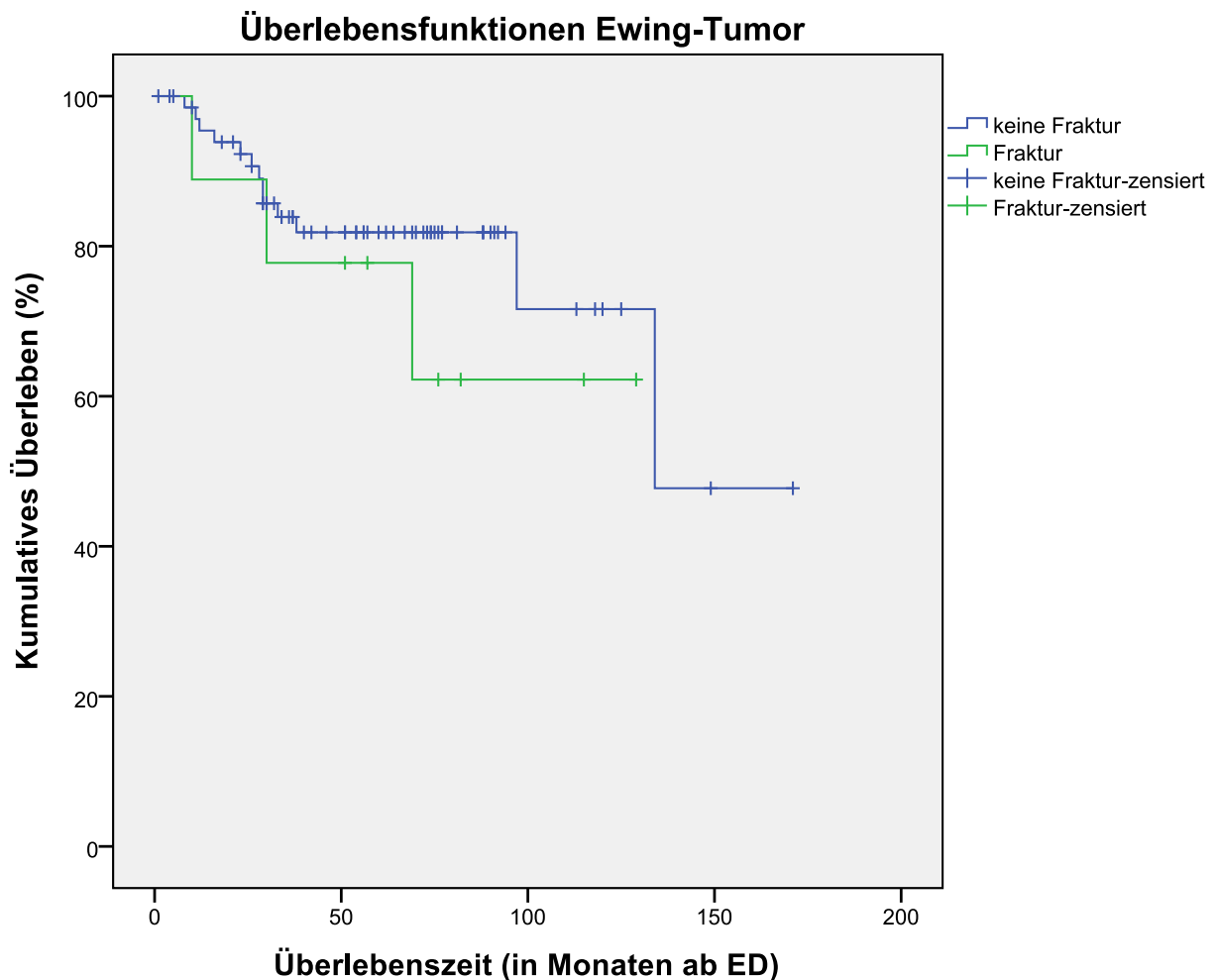


Abbildung 3.12: Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit Ewing-Tumor in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,436$).

3.4.3 Einfluss auf das Auftreten von Metastasen bei Patienten mit Ewing-Tumor

Bei 28 der 69 Patienten (40,6 %) mit Ewing-Tumor ohne pathologische Fraktur wurden Metastasen diagnostiziert. Von den 9 Patienten mit pathologischer Fraktur entwickelten 4 Patienten (44,4 %) Metastasen. Es kann kein Zusammenhang zwischen einer pathologischen Fraktur und einem vermehrten Auftreten von Metastasen beim Ewing-Tumor festgestellt werden. Der p-Wert als Maß für die statistische Signifikanz beträgt $p=0,934$. Abbildung 3.13 zeigt den Vergleich der beiden Gruppen mittels der Kaplan-Meier-Analyse.

Die metastasenfreie 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für die Patienten mit Ewing-Tumor und ohne pathologische Fraktur 58,8 %, für die Patienten mit pathologischer Fraktur 66,7 %.

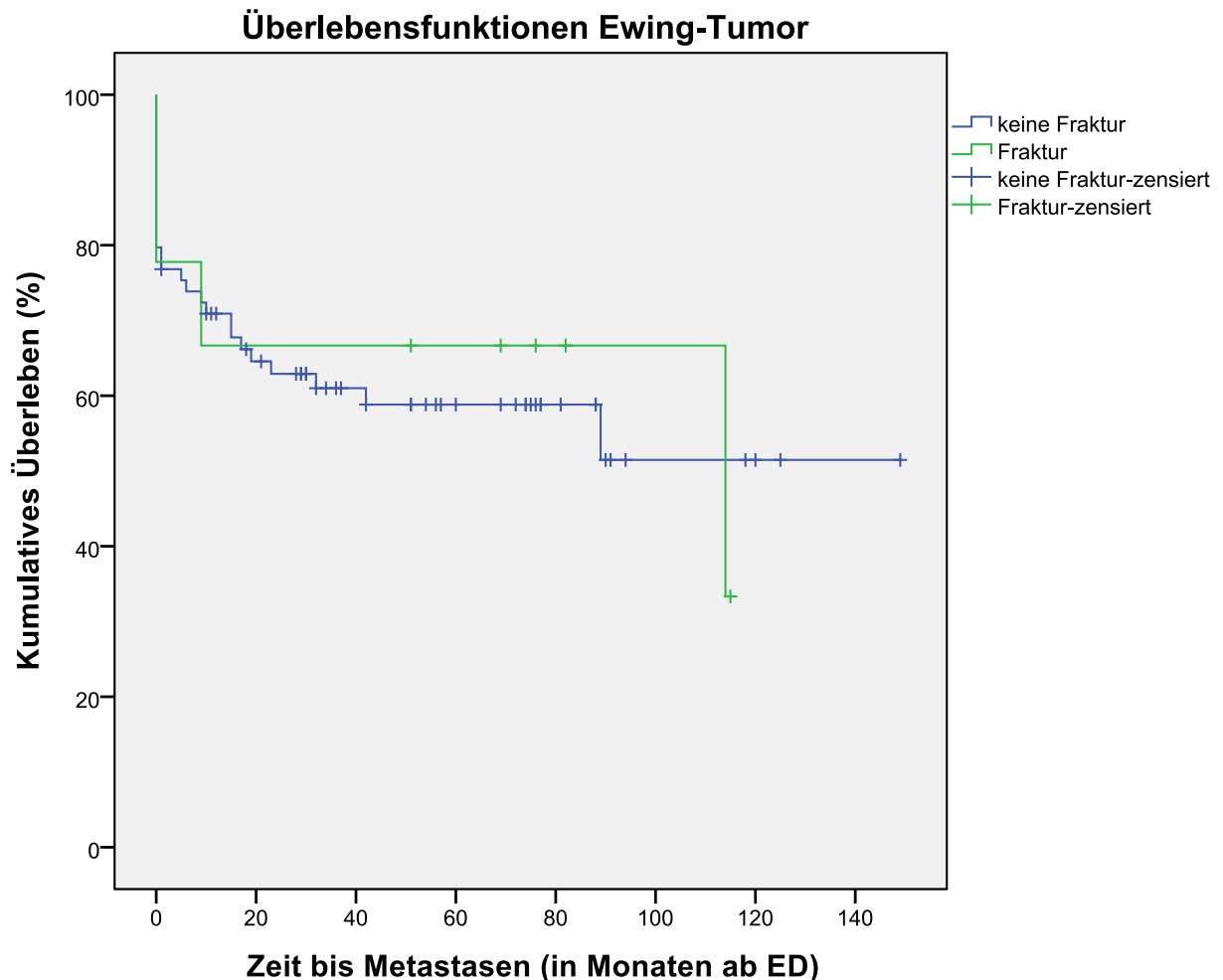


Abbildung 3.13: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Metastasen bei Patienten mit Ewing-Tumor in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,934$).

3.4.4 Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs bei Patienten mit Ewing-Tumor

Unter den 69 Patienten mit Ewing-Tumor ohne pathologische Fraktur erlitten 7 Patienten (10,1 %) ein Lokalrezidiv. Von den Patienten mit pathologischer Fraktur entwickelte sich in 2 Fällen (22,2%) im Verlauf der Erkrankung ein Lokalrezidiv. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,320$). Abbildung 3.14 zeigt die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven.

Das lokalrezidivfreie 5-Jahres-Überleben der Patienten mit Ewing-Tumor und ohne pathologische Fraktur beträgt 90,8 %, bei Patienten mit pathologischer Fraktur beträgt es 88,9 %.

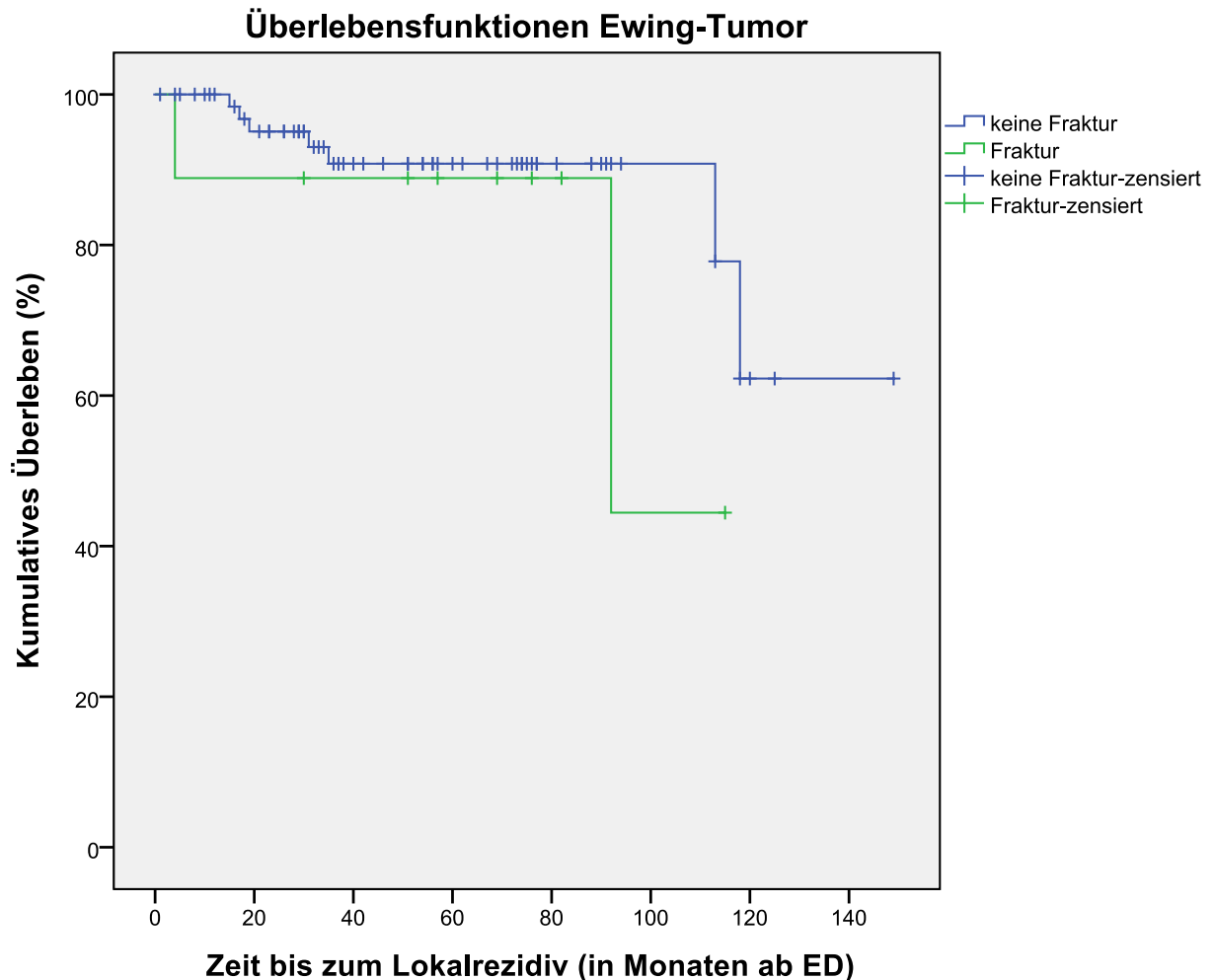


Abbildung 3.14: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten eines Lokalrezidivs bei Patienten mit Ewing-Tumor in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,320$).

3.5 Der Einfluss pathologischer Frakturen im Erwachsenenalter

3.5.1 Pathologische Frakturen im Erwachsenenalter

Von den 205 Patienten waren 101 (49,3%) bei der Erstdiagnose über 18 Jahre alt. Bei diesen trat in 20 Fällen (19,8%) eine pathologische Fraktur auf. Die Zeit zwischen der

Diagnosestellung und dem Auftreten der pathologischen Fraktur betrug im Durchschnitt 7,5 Monate. Bei 15 der 20 Patienten (75,0 %) lag die Fraktur bereits bei der Erstdiagnose vor oder trat innerhalb des ersten Monats nach der Diagnosestellung auf.

3.5.2 Einfluss auf das Überleben im Erwachsenenalter

Von den 81 erwachsenen Patienten ohne pathologische Fraktur starben im beobachteten Zeitraum 17 Patienten (21,0 %). Von den 20 Patienten mit pathologischer Fraktur waren am Stichtag 10 Patienten (50,0 %) tumorbedingt verstorben. Es besteht ein hochsignifikanter Unterschied im Überleben zwischen den erwachsenen Patienten mit und ohne pathologischer Fraktur ($p = 0,004$). Abbildung 3.15 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Analyse.

Die 5-Jahres-Überlebensrate der erwachsenen Patienten ohne pathologische Fraktur beträgt 77,9 %, die der Erwachsenen mit pathologischer Fraktur berechnet sich auf 50,5 %.

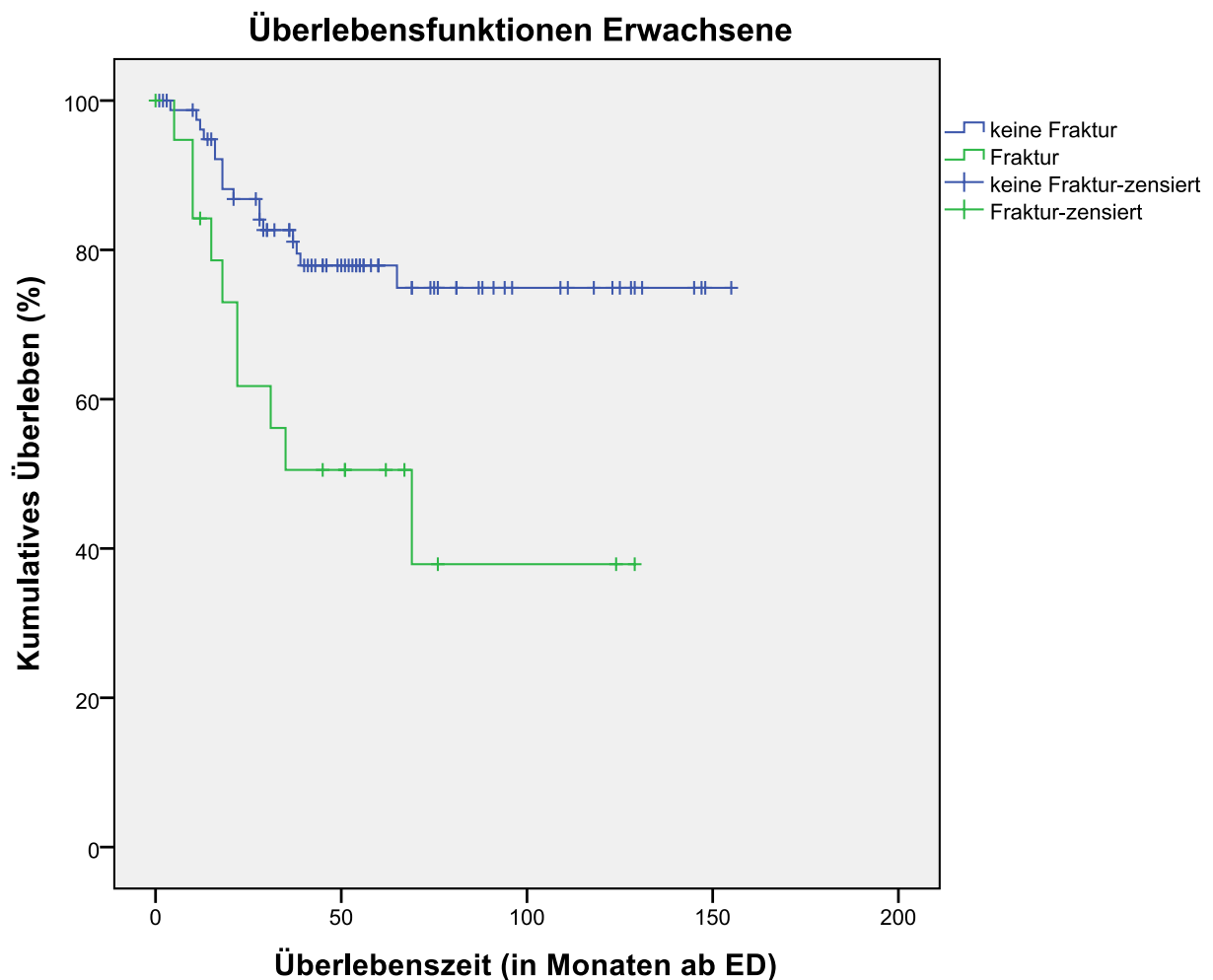


Abbildung 3.15: Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben bei Erwachsenen (> 18 Jahre) in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Patienten mit einer pathologischen Fraktur haben eine statistisch signifikant niedrigere Überlebenschance ($p = 0,004$).

3.5.3 Einfluss auf das Auftreten von Metastasen im Erwachsenenalter

Von den erwachsenen Patienten entwickelten 26 der 81 Patienten (32,1 %) ohne pathologische Fraktur Metastasen. Bei den Patienten mit pathologischer Fraktur traten in 10 von 20 Fällen (50,0 %) Metastasen auf. Es zeigt sich ein statistischer Trend, der jedoch nicht signifikant ist ($p = 0,075$). Die Kaplan-Meier-Kurven sind auf Abbildung 3.16 zu sehen.

Die metastasenfreie 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten ohne pathologische Fraktur beträgt 66,3 %, die der Patienten mit pathologischer Fraktur beträgt 51,8 %.

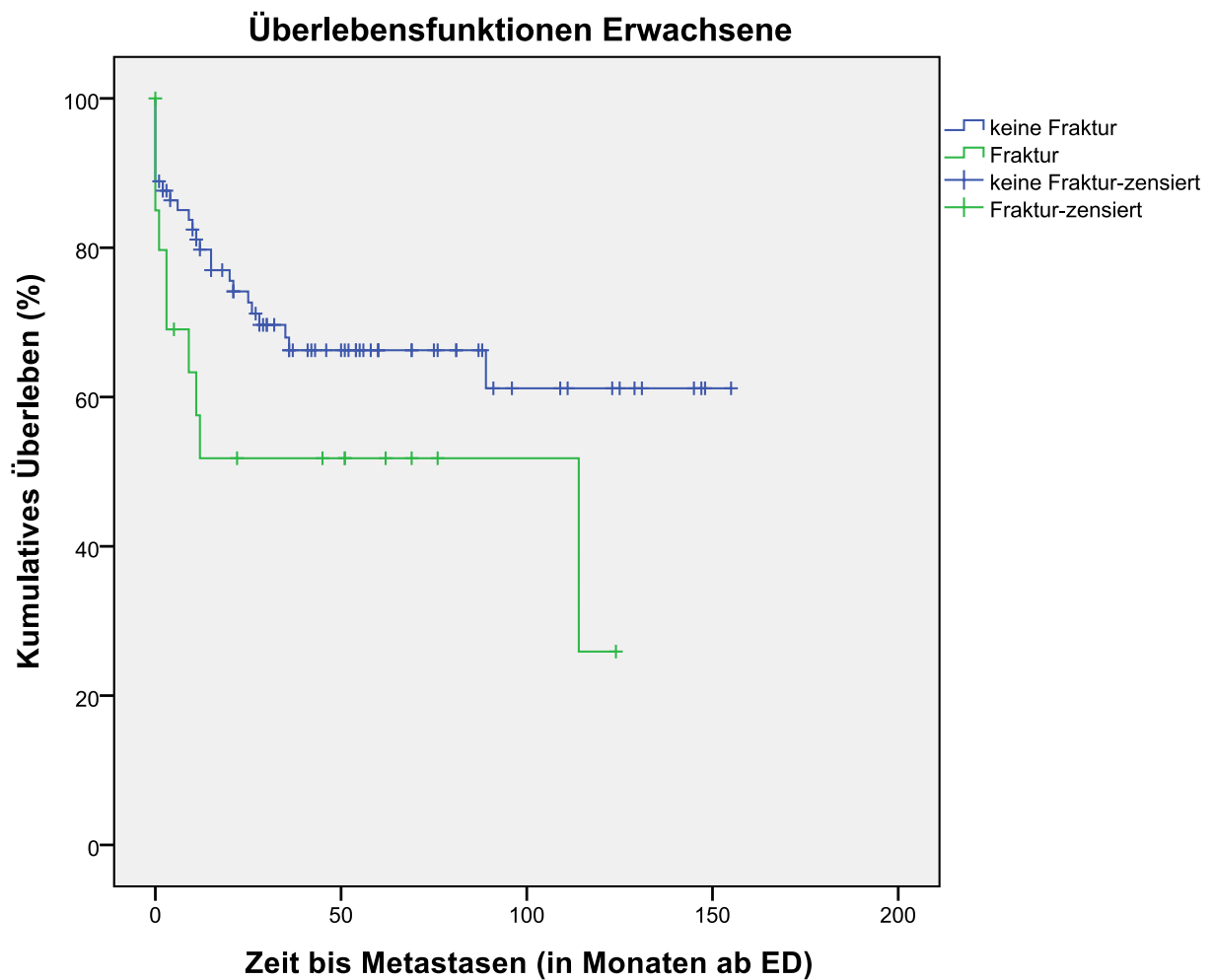


Abbildung 3.16: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Metastasen bei Erwachsenen (> 18 Jahre) in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,075$).

3.5.4 Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs im Erwachsenenalter

Von den erwachsenen Patienten ohne pathologische Fraktur erlitten 9 von 81 Patienten (11,1%) ein Lokalrezidiv. Bei den Patienten mit pathologischer Fraktur trat in 8 von 20 Fällen (40,0%) ein Lokalrezidiv auf. Damit kam bei den Erwachsenen mit pathologischer Fraktur häufiger ein Lokalrezidiv vor als bei den Erwachsenen ohne pathologische Fraktur. Statistisch gesehen ist der Unterschied hochsignifikant ($p < 0,001$). Abbildung 3.17 veranschaulicht den Vergleich der beiden Gruppen anhand der Kaplan-Meier-Analyse.

Die lokalrezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate der erwachsenen Patienten ohne pathologische Fraktur beträgt 87,4 %, die der Patienten mit pathologischer Fraktur beträgt dagegen nur noch 58,4 %.

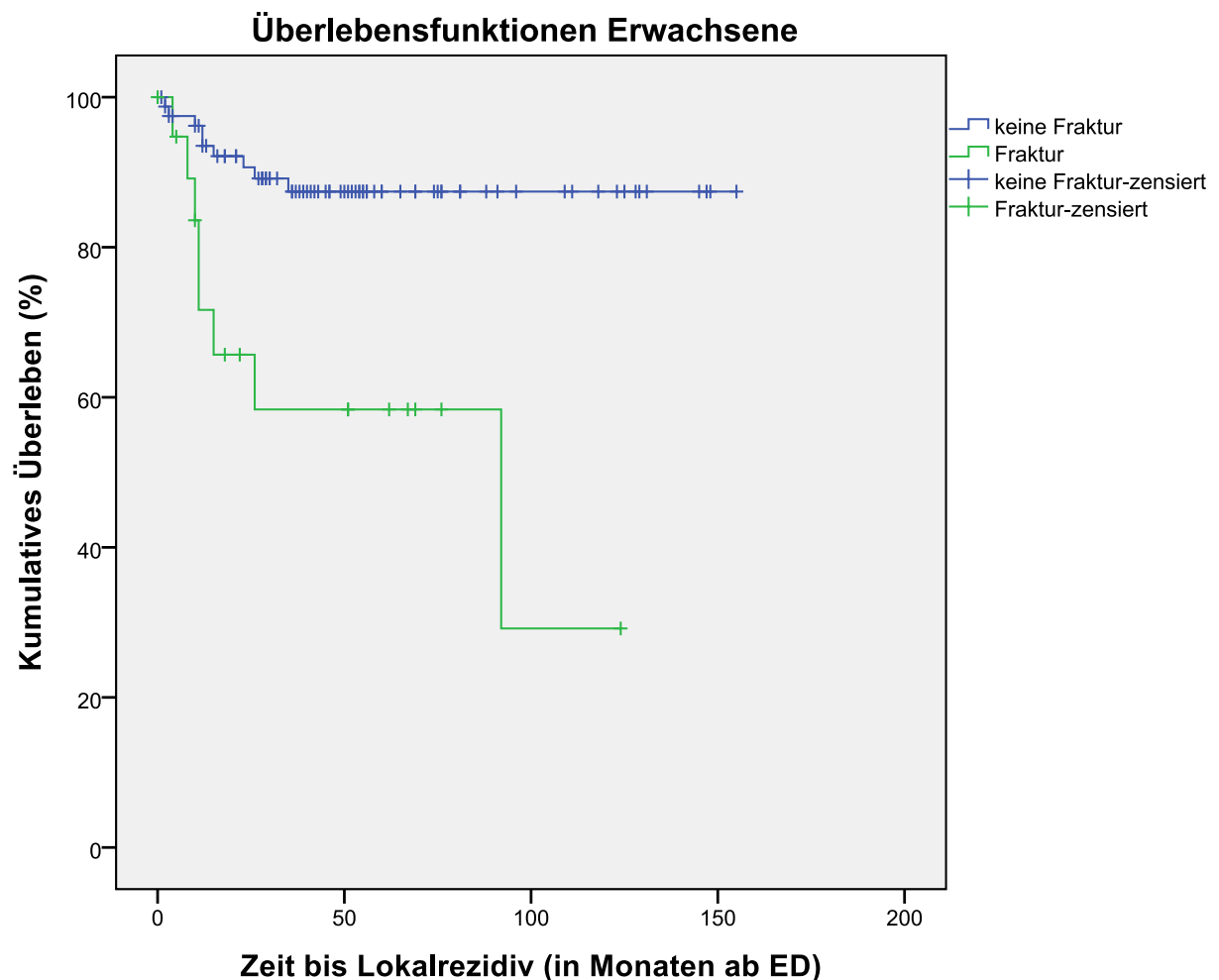


Abbildung 3.17: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten eines Lokalrezidivs bei Erwachsenen (> 18 Jahre) in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Patienten mit einer pathologischen Fraktur haben eine statistisch signifikant höhere Rate an Lokalrezidiven ($p < 0,001$).

3.6 Der Einfluss pathologischer Frakturen im Kindesalter

3.6.1 Pathologische Frakturen im Kindesalter

Von den 205 Patienten waren 104 (50,7 %) bei der Erstdiagnose unter 18 Jahre alt. Davon erlitten 21 Patienten (20,2 %) eine pathologische Fraktur. Die Zeit zwischen der Erstdiagnose und dem Auftreten der Fraktur betrug im Durchschnitt 11,1 Monate. Bei 10 der 21

Patienten (47,6 %) lag die pathologische Fraktur bereits bei der Erstdiagnose vor oder trat innerhalb des ersten Monats nach der Diagnosestellung auf.

3.6.2 Einfluss auf das Überleben im Kindesalter

Von den 83 Kindern ohne pathologische Fraktur verstarben in dem beobachteten Zeitraum 11 Kinder (13,3 %). Von den 21 Patienten mit pathologischer Fraktur trat in 4 Fällen (19,0 %) der tumorbedingte Tod ein. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant, der p-Wert berechnet sich auf $p=0,806$. Abbildung 3.18 zeigt die entsprechenden Überlebensfunktionen.

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Kinder ohne pathologische Fraktur beträgt 87,4 %, die der Kinder mit pathologischer Fraktur 77,2 %.

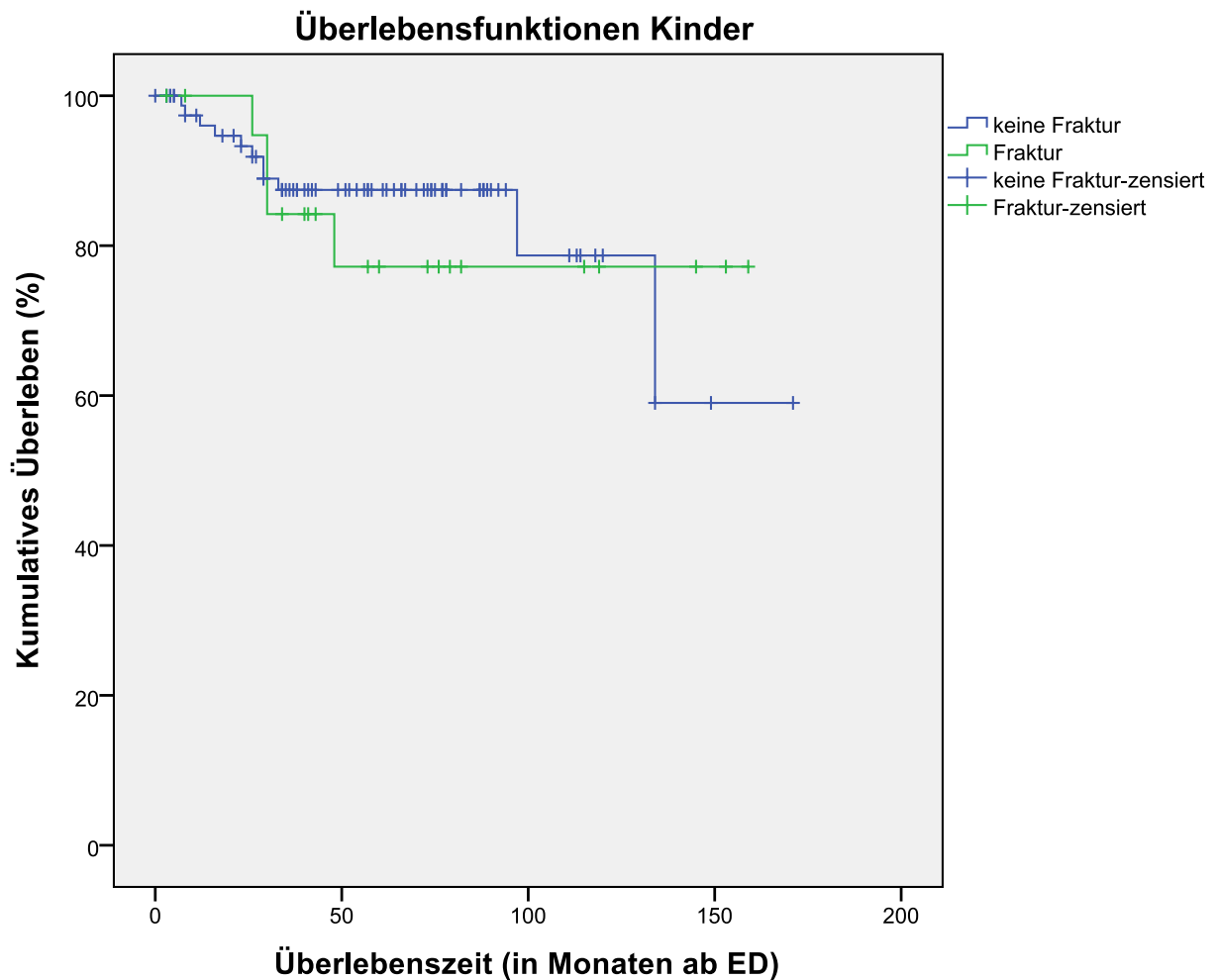


Abbildung 3.18: Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben bei Kindern in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,806$).

3.6.3 Einfluss auf das Auftreten von Metastasen im Kindesalter

Bei 33 der 83 Kinder (39,8 %) ohne pathologische Fraktur traten Metastasen auf. Bei den 21 Kindern mit pathologischer Fraktur wurden in 8 Fällen (38,1 %) Metastasen diagnostiziert. Es besteht kein Zusammenhang zwischen einer pathologischen Fraktur und einem vermehrten Auftreten von Metastasen bei Kindern. Der p-Wert als Maß für die statistische Signifikanz beträgt $p = 0,912$. Abbildung 3.19 zeigt die Kaplan-Meier-Analyse.

Die metastasenfremde 5-Jahres-Überlebensrate der Kinder ohne pathologische Fraktur beträgt 57,9 % nach Kaplan-Meier, die der Patienten mit pathologischer Fraktur wird mit 59,9 % angegeben.

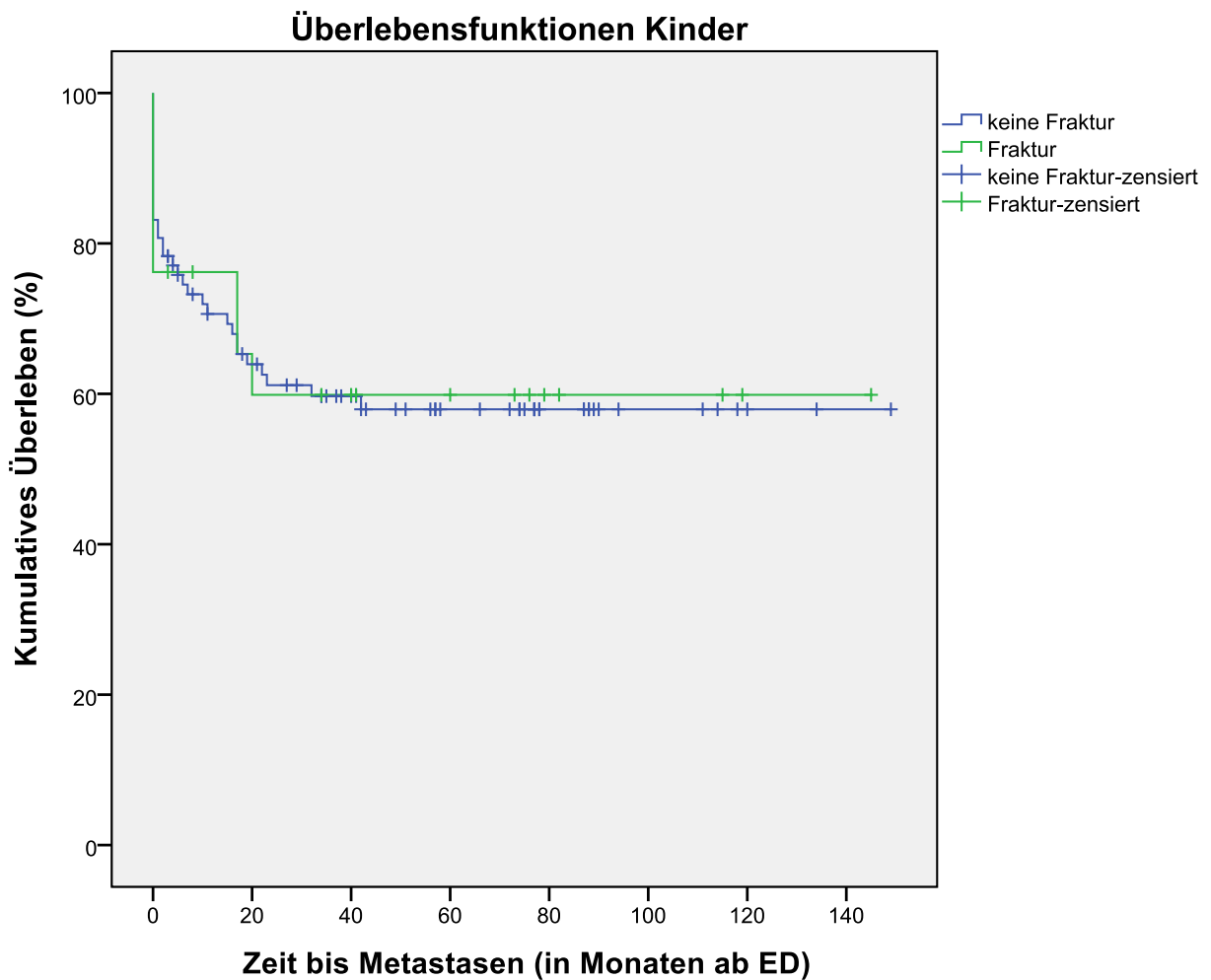


Abbildung 3.19: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Metastasen bei Kindern in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,912$).

3.6.4 Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs im Kindesalter

Von den 83 Kindern ohne pathologische Fraktur entwickelten 9 Kinder (10,8%) im Verlauf der Erkrankung ein Lokalrezidiv. Von den 21 Patienten mit pathologischer Fraktur trat in 2 Fällen (9,5%) ein Lokalrezidiv auf. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kindern mit und ohne pathologischer Fraktur bezüglich des Auftretens eines Lokalrezidivs ($p=0,573$). Abbildung 3.20 zeigt den Vergleich der beiden Gruppen mittels der Kaplan-Meier-Analyse.

Die lokalrezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate bei Kindern ohne pathologische Fraktur beträgt 89,3%, bei den Patienten mit pathologischer Fraktur ist sie annähernd gleich mit 89,5%.

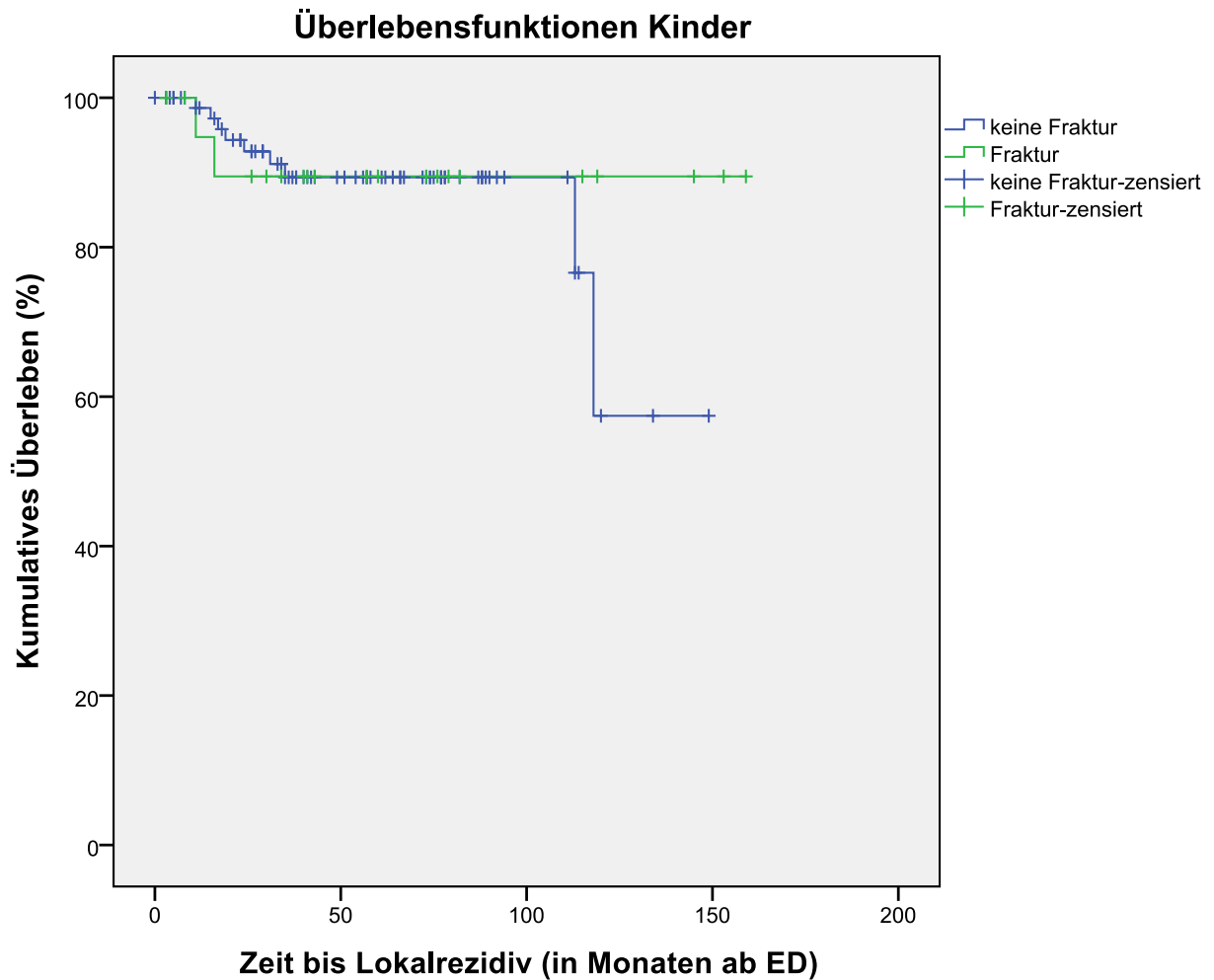


Abbildung 3.20: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten eines Lokalrezidivs bei Kindern in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,573$).

4 Diskussion

4.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

4.1.1 Epidemiologische Aspekte

Osteosarkome und Ewing-Tumore treten häufig im Kindesalter und in der Adoleszenz auf [Fletcher et al., 2002; Scully et al., 2002; Kim et al., 2009; Zuo et al., 2013; Abudu et al., 1996; Hoffmann et al., 1995; Fuchs et al., 2003; Cotterill et al., 2000; Rodríguez-Galindo et al., 2007]. Auch in der vorliegenden Studie befanden sich 45,9 % der Patienten im zweiten Lebensjahrzehnt, das mediane Patientenalter bei der Erstdiagnose betrug 17 Jahre. Etwa die Hälfte der Patienten waren bei der Erstdiagnose im Kindesalter (unter 18 Jahre alt). Zu diesem Ergebnis kamen auch Lee et al. bei der Auswertung von 725 Patienten mit Ewing-Tumor [Lee et al., 2010].

In der Literatur zeigt sich bei malignen Knochentumoren eine männliche Prädominanz in der Geschlechterverteilung [Fletcher et al., 2002; Scully et al., 2002; Kim et al., 2009; Xie et al., 2012; Zuo et al., 2013; Abudu et al., 1996; Hoffmann et al., 1995; Chandrasekar et al., 2012; Bacci et al., 2003; Fuchs et al., 2003; Ahmed et al., 2013; Lee et al., 2010; Rodríguez-Galindo et al., 2007; Bielack et al., 2002; Paulussen et al., 1998; Ladenstein et al., 2010]. Im untersuchten Patientenkollektiv überwog ebenfalls das männliche Geschlecht, wobei der Unterschied beim Ewing-Tumor deutlicher war als in der Literatur beschrieben.

4.1.2 Tumorcharakteristika

In dieser Studie stellt das distale Femur die Prädilektionsstelle des Osteosarkoms dar, gefolgt von der proximalen Tibia, dem proximalen Humerus und dem proximalen Femur. Diese Ergebnisse stimmen mit den schon vorhandenen Erkenntnissen auf diesem Gebiet überein [Fletcher et al., 2002; Scully et al., 2002; Ferguson et al., 2010; Xie et al., 2012; Zuo et al., 2013; Abudu et al., 1996; Scully et al., 1996; Bramer et al., 2007; Winkler et al., 1984].

Bei Patienten mit Ewing-Tumor war der Primärtumor in etwa der Hälfte der Fälle in den Extremitäten lokalisiert. Häufiger als bei Patienten mit Osteosarkom wurde er im Achsenskelett und in der Beckenregion gefunden. Andere Autoren kamen ebenfalls zu diesem Ergebnis [Bernstein et al., 2006; Cotterill et al., 2000; Haeusler et al., 2010; Ahmed et al., 2013; Wunder et al., 1998].

Im untersuchten Patientenkollektiv entwickelten 33 % der Patienten mit Osteosarkom und 41 % der Patienten mit Ewing-Tumor Fernmetastasen. Damit ist die Rate an Fernmetastasen etwas niedriger als in der Literatur beschrieben [Sluga et al., 2002; Scully et al., 2002; Whelan et al., 2012]. Am häufigsten war die Lunge betroffen, gefolgt von ossären Metastasen. Zu diesem Resultat kamen auch andere Autoren [Wilkins et al., 1986; Kager et al., 2003; Cotterill et al., 2000]. Insgesamt erlitten 14 % der untersuchten Patienten bis zum Stichtag ein Lokalrezidiv. Die Rate an Lokalrezidiven ist damit in dieser Arbeit höher als die in der Literatur beschriebenen 6-8 % [Rodriguez-Galindo et al., 2004; Bacci et al., 2006; Whelan et al., 2012; Wunder et al., 1998].

Die Rate an R0-Resektionen entspricht mit 85,6 % in etwa den Zahlen anderer Studien [Abudu et al., 1996; Ahmed et al., 2013; Zuo et al., 2013; Xie et al., 2012]. In der vorliegenden Analyse stimmt der Regressionsgrad mit 58 % gutem und 42 % schlechtem Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie in etwa mit der geläufigen Literatur überein [Bacci et al., 2006; Moradi et al., 2010; Kager et al., 2003; Bielack et al., 2002; Wunder et al., 1998].

Die Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten tumortypischen Symptome bis zur Diagnosestellung betrug im untersuchten Patientenkollektiv 12 Wochen. In der Analyse von Kager et al. an Kleinkindern mit Osteosarkom war diese Zeit mit einem Medianwert von 4 Wochen kürzer [Kager et al., 2010]. Bielack et al. beobachtete eine Zeitspanne von knapp 7 Wochen bis zur Diagnosestellung [Bielack et al., 2002]. Während sich in der vorliegenden Studie die Medianwerte beim Ewing-Tumor und beim Osteosarkom nicht unterschieden, war die Zeit zwischen dem Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung bei Widhe et al. bei Patienten mit Ewing-Tumor mit 19 Wochen signifikant länger als bei Patienten mit Osteosarkom mit nur 9 Wochen [Widhe u. Widhe, 2000]. In der Analyse von Bacci et al. mit 888 Patienten mit Ewing-Tumor betrug die Zeit bis zur Diagnose bei 75 % der Patienten länger als zwei Monate [Bacci et al., 2007].

4.1.3 Risikofaktoren

Mittels der Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten wurde nach Risikofaktoren für ein erhöhtes Sterberisiko sowie für das vermehrte Auftreten von Metastasen und

Lokalrezidiven gesucht (siehe Kapitel 3.1). Zu den untersuchten Risikofaktoren gehören neben einer pathologischen Fraktur das Geschlecht, der Regressionsgrad nach Salzer-Kuntschik [Salzer-Kuntschik et al., 1983], die Lokalisation, die Operationsart, der Resektionsstatus und das Alter bei Erstdiagnose. In der univariaten Analyse zeigte sich die pathologische Fraktur als signifikanter Risikofaktor für eine erniedrigte Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,007$). Patienten mit pathologischer Fraktur haben demnach ein 2,4-fach höheres Risiko, einen tumorbedingten Tod zu sterben als Patienten ohne pathologische Fraktur. Weiterhin konnten in der univariaten Analyse ein inadäquater Resektionsstatus und das Alter bei der Erstdiagnose als statistisch signifikante Risikofaktoren für ein erhöhtes Sterberisiko identifiziert werden. In der multivariaten Analyse waren sowohl eine pathologische Fraktur als auch das Alter bei Erstdiagnose unabhängige Risikofaktoren für eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, an dem zugrunde liegenden Knochentumor zu sterben.

In der Literatur sind eine Vielzahl an Risikofaktoren für eine erniedrigte Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Osteosarkom oder Ewing-Tumor beschrieben. Dazu gehören in erster Linie das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie [Scully et al., 2002; Kager et al., 2010; Janeway et al., 2012; Bielack et al., 2002; Whelan et al., 2012; Ahmed et al., 2013], das Tumolvolumen [Scully et al., 2002; Hoffmann et al., 1995; Bielack et al., 2002; Lee et al., 2010; Ladenstein et al., 2010], eine axiale Tumorlokalisierung [Janeway et al., 2012; Bielack et al., 2002; Wilkins et al., 1986] und - wie auch in der vorliegenden Arbeit beobachtet wurde - inadäquate Resektionsränder [Sluga et al., 2002]. Die pathologische Fraktur und das Alter bei Erstdiagnose werden als Risikofaktoren im Folgenden noch ausführlicher diskutiert und mit der Literatur verglichen (siehe Kapitel 4.3).

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten entwickelten Patienten, bei denen keine R0-Resektion erreicht werden konnte, signifikant häufiger Metastasen und starben häufiger einen tumorbedingten Tod als Patienten, die R0-reseziert werden konnten. Auch in der Literatur sind inadäquate Resektionsränder als Einflussfaktoren für einen negativen Krankheitsverlauf beschrieben [Abudu et al., 1996; Bacci et al., 2006; Kim et al., 2009; Bielack et al., 2002]. Patienten, bei denen eine Amputation durchgeführt wurde, entwickelten in der univariaten Analyse häufiger Metastasen als Patienten, die extremitätenerhaltend oder gar nicht operiert wurden. Dies liegt am ehesten daran, dass die Indikation zur Amputation insbesondere bei Patienten mit weit fortgeschrittenem lokalem Tumorstadium gestellt wird. Die Tumorgöße wiederum stellt einen unabhängigen Risikofaktor für das vermehrte Auftreten von Metastasen dar (s.u.). Als weitere Risikofaktoren für das Auftreten von Metastasen und ein vermindertes krankheitsfreies Überleben werden in der Literatur zum Teil die gleichen Risikofaktoren wie für das Gesamtüberleben genannt. Hierzu gehören

die Tumorgroße [Ladenstein et al., 2010; Cotterill et al., 2000; Kim et al., 2009; Bacci et al., 2006; Wunder et al., 1998; Bielack et al., 2002], ein schlechtes Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie [Kim et al., 2009; Bacci et al., 2006; Ahmed et al., 2013; Wunder et al., 1998; Bielack et al., 2002] und eine Tumorlokalisation im Achsenskelett [Bacci et al., 1982; Cotterill et al., 2000; Janeway et al., 2012; Bacci et al., 2007].

In der univariaten Analyse zeigte sich das steigende Alter als Risikofaktor für das vermehrte Auftreten an Lokalrezidiven. Der Einfluss des Alters auf die Rate an Lokalrezidiven wird in Kapitel 4.3.4 ausführlich diskutiert. In der Literatur wird ein vermehrtes Auftreten von Lokalrezidiven bei nicht adäquaten Resektionsrändern beschrieben [Abudu et al., 1996; Bacci et al., 2006]. Auch wenn in dieser Arbeit das Risiko, ein Lokalrezidiv zu erleiden, bei Patienten mit inadäquaten Resektionsrändern etwa doppelt so hoch war als bei Patienten, die R0-reseziert werden konnten (Hazard Ratio= 2,068), wurde keine statistische Signifikanz erreicht ($p=0,152$).

4.2 Diskussion der Methoden

Angesichts der Seltenheit von primär malignen Knochentumoren handelt es sich mit 205 retrospektiv untersuchten Patienten um ein vergleichsweise großes Patientenkollektiv und kann als eine der Stärken dieser Studie hervorgehoben werden. Bei der Durchführung der Subgruppenanalysen sinkt die Aussagekraft jedoch durch niedrigere Fallzahlen.

Ein Nachteil der Methoden ist das retrospektive Studiendesign. Bei allen retrospektiven Studien können Mängel der Reliabilität der Daten auftreten. Die Datenerhebung erfolgte ausschließlich anhand der archivierten Patientenakten. Hier kann es durch eine unzureichende Dokumentation zu Lücken bei der Datenerhebung kommen. Durch den relativ langen Rekrutierungszeitraum von über 10 Jahren lagen von vielen Patienten die Patientenakten nicht digital vor, was die Datenerhebung zusätzlich erschwerte. Allerdings ist zu bedenken, dass eine prospektive kontrollierte Studie zwar eine bessere Evidenz liefern würde, aufgrund der Seltenheit von Osteosarkomen und Ewing-Tumoren jedoch nur schwer realisierbar wäre. Außerdem wäre mit einem deutlich höheren Zeit- und Kostenaufwand als bei einer retrospektiven Studie zu rechnen. Ein weiterer Vorteil eines retrospektiven Studiendesigns ist, dass es zu keiner direkten Interaktion mit den Patienten kommt und dadurch keine ethischen Konflikte entstehen.

Die Einschlusskriterien für diese Studie wurden sehr großzügig gewählt, so wurden sämtliche Patienten eingeschlossen, bei denen die histologische Diagnose eines Osteosarkoms

oder Ewing-Tumors in dem vorgegebenen Zeitraum gestellt wurde. Dadurch konnte eine statistische Verzerrung im Sinne eines Selectionbias weitestgehend vermieden werden. Weiterhin wurde in dieser Studie kein Minimum der follow-up Zeit festgelegt. Dies hatte zur Folge, dass einige Patienten schon frühzeitig aus der Beobachtung herausgefallen sind, allerdings konnte so auch hier ein Selectionbias vermieden werden. Insbesondere bei ausländischen Patienten, die nur für die Therapie nach München gekommen und danach wieder in ihre Heimat zurück gekehrt sind, war die Nachbeobachtung teilweise schwierig. Wenn man eine minimale follow-up Zeit festgelegt hätte, wäre ein Großteil dieser Patienten aus der Studie ausgeschlossen worden, dies hätte möglicherweise zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt.

Auch wenn in dieser Studie eine Vielzahl an Tumor- und Patientencharakteristika analysiert wurden, fehlen in der Datenerhebung einige wichtige Parameter. Hier sind insbesondere die Tumorgroße und das radiologische Wachstumsmuster zu nennen, die bezüglich des Auftretens einer pathologischen Fraktur als mögliche Confounder berücksichtigt werden sollten.

Als Stärke dieser Arbeit ist die statistische Aufarbeitung zu nennen. Hier wurden sowohl die Kaplan-Meier-Methode als univariate Analyse der Überlebenszeiten angewendet als auch die Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten. Das Besondere an der Analyse mit zeitabhängigen Kovariaten ist, dass Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung eine pathologische Fraktur erleiden, bis zum Zeitpunkt der Fraktur in der Gruppe der Patienten ohne pathologische Fraktur beobachtet werden. Anders als bei der herkömmlichen Cox-Regressionsanalyse wird die pathologische Fraktur erst dann gewertet, wenn sie tatsächlich auftritt. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn die pathologische Fraktur erst spät im Krankheitsverlauf auftritt.

4.3 Diskussion der Überlebenszeitanalysen

4.3.1 Die pathologische Fraktur

In der Literatur findet man bei Patienten mit Osteosarkom und Ewing-Tumor einen Anteil an pathologischen Frakturen zwischen 5-16% [Abudu et al., 1996; Natarajan et al., 2000; Ferguson et al., 2010; Xie et al., 2012; Lee, Ryan K L et al., 2013; Zeifang et al., 2000; Bramer et al., 2007; Jaffe et al., 1987; Wunder et al., 1998; Sluga et al., 2002; Fuchs et al., 2003; Hoffmann et al., 1995; Wagner et al., 2001; Wilkins et al., 1986]. Im untersuchten Patientenkollektiv lag die Rate an pathologischen Frakturen mit 20% deutlich über diesen

Werten. Mit einem Anteil von 25 % wurde die pathologische Fraktur besonders häufig bei Patienten mit Osteosarkom diagnostiziert. Lediglich Kager et al. fanden mit 32 % einen höheren Anteil an pathologischen Frakturen bei Kleinkindern mit Osteosarkom. Allerdings war hier das Patientenkollektiv mit 28 Patienten sehr klein und der Anteil der Patienten mit teleangiektatischem Osteosarkom war mit 22 % deutlich erhöht [Kager et al., 2010]. Auch in der vorliegenden Studie kam der teleangiektatische histologische Subtyp mit 8,6 % mehr als doppelt so häufig vor wie von der WHO beschrieben [Fletcher et al., 2002]. Wie auch von anderen Autoren beobachtet, waren die meisten pathologischen Frakturen bereits bei der Diagnosestellung vorhanden oder traten kurz danach auf [Abudu et al., 1996; Ebeid et al., 2005; Chandrasekar et al., 2012; Scully et al., 2002].

Um die Vergleichbarkeit der 164 Patienten ohne pathologische Fraktur mit den 41 Patienten mit pathologischer Fraktur zu überprüfen und damit mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von pathologischen Frakturen ausfindig zu machen, wurde für die beiden Gruppen eine univariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Die beiden Gruppen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich Geschlecht, Regressionsgrad, Lokalisation, Operationsart, Resektionsstatus und Alter bei der Erstdiagnose. Somit waren die beiden Gruppen hinsichtlich dieser Faktoren vergleichbar.

Einen erhöhten Anteil an pathologischen Frakturen fanden Kim et al. bei Patienten mit Osteosarkom mit nicht adäquaten Resektionsrändern [Kim et al., 2009]. In der Studie von Xie et al. waren ein Patientenalter unter 15 Jahre, der teleangiektatische Subtyp, die Lokalisation des Primärtumors im proximalen Humerus und ein osteolytisches Wachstumsmuster Risikofaktoren für ein vermehrtes Auftreten einer pathologischen Fraktur bei Patienten mit Osteosarkom [Xie et al., 2012]. Im Patientenkollektiv von Bramer et al. fanden sich in der Frakturgruppe häufiger der teleangiektatische histologische Subtyp und eine proximale Lokalisation in den Extremitäten als in der Gruppe ohne pathologische Fraktur [Bramer et al., 2007]. Bacci et al. nennen als Risikofaktoren für das Auftreten einer pathologischen Fraktur die Tumorgroße, eine Lokalisation im Humerus oder in der Diaphyse, ein lytisches Wachstumsmuster, sowie den teleangiektatischen histologischen Subtyp des Osteosarkoms [Bacci et al., 2003]. Bei Patienten mit Ewing-Tumor findet sich ein erhöhter Anteil pathologischer Frakturen bei Tumoren im Femur [Wagner et al., 2001; Fuchs et al., 2003].

In der vorliegenden Studie hatte eine pathologische Fraktur bei der Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten mit Osteosarkom und Ewing-Tumor. Mittels der Kaplan-Meier-Methode konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten ohne pathologische Fraktur von 82,6 % berechnet werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit pathologischer Fraktur ist mit 64,3 % signifikant

niedriger ($p = 0,023$). Auch in der Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten war eine pathologische Fraktur ein signifikanter Risikofaktor für eine niedrigere Überlebenschance (univariate Analyse $p = 0,007$, multivariate Analyse $p = 0,028$).

Dagegen konnte weder mit der Kaplan-Meier-Methode noch mit der Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten ein Zusammenhang zwischen einer pathologischen Fraktur und einem vermehrten Auftreten von Metastasen nachgewiesen werden.

Der Einfluss einer pathologischen Fraktur auf eine erhöhte Rate an Lokalrezidiven konnte nur mittels der Kaplan-Meier-Methode bestätigt werden. Hier betrug die lokalrezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten ohne pathologische Fraktur 88,4 %, bei Patienten mit pathologischer Fraktur lag sie bei nur noch 75,1 % ($p = 0,023$). Das Ergebnis der Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang einer pathologischen Fraktur mit einer erhöhten Rate an Lokalrezidiven ($p = 0,33$). Dass die beiden statistischen Methoden zu unterschiedlichen Ergebnissen führen, könnte ein Hinweis darauf sein, dass der Einfluss einer pathologischen Fraktur auf die Lokalrezidivrate umso geringer ist, je später die Fraktur im Krankheitsverlauf auftritt.

Die Subgruppenanalysen zeigen hinsichtlich des Einflusses einer pathologischen Fraktur auf Überleben, Metastasen und Lokalrezidiv unterschiedliche Ergebnisse und werden im Folgenden besprochen und diskutiert.

4.3.2 Die pathologische Fraktur bei Patienten mit Osteosarkom

Patienten mit Osteosarkom haben im untersuchten Patientenkollektiv ohne pathologische Fraktur eine deutlich höhere 5-Jahres-Überlebensrate als Patienten mit pathologischer Fraktur (5-Jahres-Überlebensraten 83 % und 59 %, $p = 0,024$).

In der Literatur besteht Uneinigkeit darüber, ob eine pathologische Fraktur beim Osteosarkom einen Risikofaktor für eine niedrigere Überlebenschance darstellt. Die Mehrheit der Autoren kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine pathologische Fraktur mit einer verminderten Überlebensrate assoziiert ist.

Scully et al. untersuchten eine Gruppe von 107 Patienten mit Osteosarkom, von denen 52 Patienten eine pathologische Fraktur erlitten. Die Gruppen waren bezüglich Alter und Tumorlokalisation vergleichbar. In der univariaten Analyse war die pathologische Fraktur statistisch signifikant assoziiert mit einem erhöhten Sterberisiko mit 5-Jahres-Überlebensraten von 55 % und 77 % [Scully et al., 2002].

Ferguson et al. kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine pathologische Fraktur einen negativen Einfluss auf das Überleben bei Patienten mit Osteosarkom hat. Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 232 Patienten mit High-grade-Osteosarkom, davon erlitten 31 Patienten eine pathologische Fraktur. Die Patienten stimmten in Bezug auf Alter, Geschlecht, Tumorlokalisierung, Tumorgröße, Chemotherapie, Krankheitsstadium und Operationsart überein. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patienten mit pathologischer Fraktur 41 %, bei Patienten ohne pathologische Fraktur war sie mit 60 % signifikant höher ($p=0,0015$). Bei Patienten, die initial keine Fernmetastasen aufwiesen, hatte eine pathologische Fraktur ebenfalls Einfluss auf das Überleben [Ferguson et al., 2010].

Bramer et al. untersuchten in ihrer Analyse eine Gruppe mit 484 Patienten mit einem Osteosarkom der Extremitäten ohne primäre Fernmetastasen. Die Patienten mit pathologischer Fraktur hatten ein signifikant höheres Sterberisiko als Patienten ohne pathologische Fraktur mit 10-Jahres-Überlebensraten von 34 % und 55 %. Die beiden Gruppen waren hinsichtlich Alter und Geschlecht vergleichbar [Bramer et al., 2007].

Ryan et al. verglichen eine Gruppe von 5 pädiatrischen Patienten mit Osteosarkom, die initial eine pathologische Fraktur aufwiesen, mit einer Gruppe von 10 pädiatrischen Patienten mit Osteosarkom ohne pathologische Fraktur [Lee, Ryan K L et al., 2013]. Die beiden Gruppen waren hinsichtlich Alter, Geschlecht, Lokalisation, Tumorgröße, Chemotherapieprotokoll und Operationsart aufeinander abgestimmt. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei Patienten mit pathologischer Fraktur bei 40 % und war damit signifikant niedriger als bei Patienten ohne pathologische Fraktur (5-Jahres-Überlebensrate 80 %, $p=0,04$).

Auch Vermesan et al. fanden eine erniedrigte Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit pathologischer Fraktur verglichen mit den Patienten ohne pathologische Fraktur mit 5-Jahres-Überlebensraten von 50 % und 79 % [Vermesan et al., 2009].

Schließlich stellten Sun et al. in einer großen Metaanalyse mit 2187 Patienten mit lokalisiertem Osteosarkom der Extremitäten einen signifikanten Überlebensvorteil der Patienten ohne pathologische Fraktur fest [Sun et al., 2015].

In anderen Studien konnten verschiedene Autoren jedoch keinen Zusammenhang zwischen einer pathologischen Fraktur und einem erhöhten Sterberisiko feststellen. Xie et al. untersuchten eine Gruppe von 199 Patienten mit High-grade-Osteosarkom, die sich alleamt bei der Erstdiagnose ohne detektierbare Fernmetastasen präsentierten [Xie et al., 2012]. Von diesen Patienten erlitten 28 initial oder unter neoadjuvanter Chemotherapie eine pathologische Fraktur. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 45,5 % für die Patienten mit pathologischer Fraktur und 61,9 % in der Gruppe ohne pathologische Fraktur. Obwohl in der

Frakturgruppe eine Tendenz zu einer verminderten Überlebenswahrscheinlichkeit erkennbar ist, erreichte der Unterschied im Überleben keine statistische Signifikanz ($p = 0,178$).

In die Studie von Zuo et al. wurden 65 Patienten mit Osteosarkom ohne initiale Fernmetastasen aufgenommen. Davon hatten 15 Patienten eine pathologische Fraktur [Zuo et al., 2013]. Die beiden Gruppen entsprachen einander in Bezug auf Alter, Tumorstadium, Lokalisation und histologischem Subtyp. Die 3-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit pathologischer Fraktur betrug 66,7 %, für die Patienten ohne pathologische Fraktur betrug sie 75,3 %. Der Unterschied im Überleben war statistisch nicht signifikant ($p = 0,5190$).

Das Patientenkollektiv von Bacci et al. bestand aus 735 Patienten mit einem Osteosarkom der Extremitäten ohne initiale Fernmetastasen [Bacci et al., 2003]. 46 dieser Patienten erlitten eine pathologische Fraktur. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit pathologischer Fraktur wurde mit 65 % angegeben, die der Patienten ohne pathologische Fraktur war mit 67 % annähernd gleich.

In der vorliegenden Arbeit wurde auch der Einfluss einer pathologischen Fraktur auf das Auftreten von Metastasen bei Patienten mit Osteosarkom untersucht. Dabei war die metastasenfreie 5-Jahres-Überlebensrate bei den Patienten ohne pathologische Fraktur mit 64 % zwar höher als bei Patienten mit pathologischer Fraktur (metastasenfreie 5-Jahres-Überlebensrate 53 %), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,146$).

Auch hierzu findet sich in der Literatur keine einheitliche Meinung. Mehrere größere Studien kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine pathologische Fraktur bei Patienten mit Osteosarkom keinen Einfluss auf das Auftreten von Metastasen hat. In der Studie von Ferguson et al. mit 232 Patienten fand sich keine Assoziation der pathologischen Fraktur mit initialen Fernmetastasen. Bei Patienten, die sich ohne Fernmetastasen präsentierten, war eine pathologische Fraktur kein Risikofaktor für eine verminderte krankheitsfreie Überlebensrate [Ferguson et al., 2010]. Eine weitere große Studie von Xie et al. mit 199 Patienten ohne initiale Fernmetastasen konnte bei Patienten mit pathologischer Fraktur kein häufigeres Auftreten von Metastasen feststellen [Xie et al., 2012]. Zuo et al. untersuchten ebenfalls nur diejenigen Patienten, die sich initial ohne Fernmetastasen vorstellten und konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied der krankheitsfreien 3-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit und ohne pathologischer Fraktur feststellen [Zuo et al., 2013]. Eine groß angelegte Studie von Bacci et al. mit 735 Patienten zeigte für Patienten mit pathologischer Fraktur eine krankheitsfreie 5-Jahres-Überlebensrate von 59 %, für Patienten ohne pathologische Fraktur war sie annähernd gleich mit 61 % [Bacci et al., 2003]. Kim et al. führten zur Analyse des prognostischen Einflusses einer pathologischen Fraktur sowohl eine retrospektive Kohortenstudie, als auch eine Fall-Kontroll-Studie durch. Dabei wurden nur

Patienten untersucht, die sich bei der Diagnosestellung ohne manifeste Fernmetastasen vorstellten. Die retrospektive Kohortenstudie mit 384 Patienten zeigte eine statistische Tendenz zu einer niedrigeren metastasenfremen 5-Jahres-Überlebensrate bei den Patienten mit pathologischer Fraktur (48 % vs. 61 %, $p = 0,06$). In der Fall-Kontroll-Studie wurden 37 Patienten mit pathologischer Fraktur und 74 Kontrollpatienten untersucht, die bezüglich Alter, TumorgroÙe und Lokalisation aufeinander abgestimmt waren. Hier konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer pathologischen Fraktur und einer verminderten metastasenfremen 5-Jahres-Überlebensrate festgestellt werden (47,8 % vs. 61,5 %, $p = 0,12$) [Kim et al., 2009]. Allerdings ist hier zu beachten, dass die metastasenfremen 5-Jahres-Überlebensraten in beiden Studiendesigns annähernd gleich sind und die kleinere Fallzahl in der Fall-Kontroll-Studie dafür verantwortlich sein könnte, dass keine statistisch signifikante Aussage getroffen werden konnte.

In zwei anderen Studien fanden die Autoren dagegen einen Zusammenhang zwischen pathologischen Frakturen bei Patienten mit Osteosarkom und einem vermehrten Auftreten von Metastasen. So fanden Ryan et al. bei 5 pädiatrischen Patienten mit pathologischer Fraktur signifikant häufiger initiale Metastasen als bei 10 pädiatrischen Kontrollpatienten ohne pathologische Fraktur. Interessanterweise bestand jedoch kein Zusammenhang bezüglich der Entwicklung von neuen Metastasen im weiteren Krankheitsverlauf. Die Gesamtzahl an Metastasen war signifikant höher bei Patienten mit pathologischer Fraktur als bei Patienten ohne pathologische Fraktur [Lee, Ryan K L et al., 2013]. Chandrasekar et al. begrenzten sich in ihrer Analyse auf Patienten mit Osteosarkom des proximalen Femurs. Hier zeigte sich mit 41 % eine deutlich höhere Rate an primären Metastasen bei den Patienten mit pathologischer Fraktur. Bei Patienten ohne pathologische Fraktur wurden lediglich in 11 % der Fälle primäre Metastasen beobachtet [Chandrasekar et al., 2012].

Bei der Analyse der Rate an Lokalrezidiven bei Patienten mit Osteosarkom fällt in der vorliegenden Studie auf, dass Patienten mit einer pathologischen Fraktur signifikant häufiger davon betroffen sind als Patienten ohne eine pathologische Fraktur ($p = 0,042$). Zu diesem Ergebnis kamen auch Scully et al. in ihrer Analyse an 107 Patienten mit Osteosarkom. Hier betrug die lokalrezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten ohne pathologische Fraktur 96 %, bei Patienten mit pathologischer Fraktur war sie mit nur noch 75 % signifikant niedriger [Scully et al., 2002]. Vermesan et al. konnte ebenfalls eine niedrigere lokalrezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit pathologischer Fraktur nachweisen [Vermesan et al., 2009].

Die meisten anderen Autoren kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass eine pathologische Fraktur keinen Einfluss auf die Lokalrezidivrate bei Patienten mit Osteosarkom hat [Fergu-

son et al., 2010; Xie et al., 2012; Zuo et al., 2013; Lee, Ryan K L et al., 2013; Bacci et al., 2003; Natarajan et al., 2000; Bramer et al., 2007; Kim et al., 2009; Sun et al., 2015].

Dafür dass eine pathologische Fraktur in dieser Arbeit bei Patienten mit Osteosarkom mit einer erniedrigten Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert ist, gibt es verschiedene Erklärungsmöglichkeiten. Zum einen wurde bereits vielfach vermutet, dass eine pathologische Fraktur durch eine Verletzung der Mikrozirkulation zu einer Dissemination von Tumorzellen führt [Abudu et al., 1996; Bramer et al., 2007; Chandrasekar et al., 2012; Bacci et al., 2003]. Von dieser Theorie ausgehend wäre anzunehmen, dass Patienten, die sich initial ohne Fernmetastasen vorstellen dem höchsten Risiko ausgesetzt sind, dass eine pathologische Fraktur durch Einbruch in die Blutbahn zu einer bis dato noch nicht vorhandenen Tumorzellverschleppung in andere Körperregionen führt und damit die Prognose verschlechtert. Bemerkenswert ist hierbei, dass der Großteil der genannten Studien sich auf Patienten beschränkt, die sich initial ohne Fernmetastasen präsentierten. Alle drei Autoren, die keinen Zusammenhang zwischen einer pathologischen Fraktur und einem erhöhten Sterberisiko feststellen konnten, haben in ihre Analysen ausschließlich Patienten ohne primäre Fernmetastasen einbezogen [Xie et al., 2012; Zuo et al., 2013; Bacci et al., 2003]. Auch fanden die Autoren, die Patienten ohne initiale Fernmetastasen analysierten, auch im weiteren Verlauf kein vermehrtes Auftreten von Metastasen im Zusammenhang mit einer pathologischen Fraktur [Ferguson et al., 2010; Xie et al., 2012; Zuo et al., 2013; Bacci et al., 2003]. Diese Erkenntnisse sprechen gegen die Vermutung, dass der maligne Knochentumor erst durch die pathologische Fraktur zu einer systemischen Erkrankung mit konsekutiver Prognoseverschlechterung wird. Zudem wäre bei dieser Theorie auch ein erhöhter Anteil an Metastasen bei Patienten mit pathologischer Fraktur zu erwarten, was in der vorliegenden Arbeit sowie bei dem Großteil der hier aufgeführten Studien nicht nachgewiesen werden konnte. Lediglich Ferguson et al. und Vermesan et al. bezogen auch die Patienten mit initialen Fernmetastasen in ihre Analysen mit ein. Diese Studien bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass eine pathologische Fraktur einen negativen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hat, nicht jedoch auf das Auftreten von Metastasen. Vermesan et al. beobachteten ebenfalls eine erhöhte Rate an Lokalrezidiven bei Patienten mit pathologischer Fraktur [Ferguson et al., 2010; Vermesan et al., 2009].

Eine andere Hypothese ist, dass Tumore, die zu einer pathologischen Fraktur führen, ein aggressiveres Wachstumsmuster mit lytischer Knochendestruktion und konsekutiv erhöhtem Frakturrisiko haben [Moradi et al., 2010; Lee, Ryan K L et al., 2013; Zeifang et al., 2000; Xie et al., 2012]. Moradi et al. beobachteten bei Patienten mit pathologischer Fraktur häufiger das Auftreten der höhergradigen Tumorstadien IIa/b und III [Moradi et al., 2010]. Leider wurde in der vorliegenden Arbeit weder das Tumolvolumen noch das Wachstums-

muster des Tumors bestimmt. Hier sollte in weiteren Studien gezielt mittels radiologischer Diagnostik der Zusammenhang zwischen Tumorgroße, lytischem Wachstumsmuster und einer pathologischen Fraktur ermittelt werden, um diese Faktoren als mögliche Confounder auszuschließen.

Die erhöhte Rate an Lokalrezidiven bei Patienten mit Osteosarkom und pathologischer Fraktur findet in der Literatur nur wenig Bestätigung. Es ist jedoch einleuchtend, wenn man bedenkt, dass eine pathologische Fraktur durch das Frakturhämatom zu einer zunächst nicht detektierbaren Kontamination des umliegenden Weichgewebes mit Tumorzellen führen kann. Kommt es zu einer weiteren Proliferation dieser Tumorzellen, steigt das Risiko für ein Lokalrezidiv. Es ist außerdem zu beachten, dass einige Autoren, die keine erhöhte Lokalrezidivrate bei Patienten mit pathologischer Fraktur nachweisen konnten, von einer erhöhten Amputationsrate der Frakturpatienten berichten [Ferguson et al., 2010; Zuo et al., 2013]. Bei anderen Autoren, die in ihren Studien zwar keine erhöhten Amputationsraten in der Gruppe mit pathologischer Fraktur nachweisen konnten, findet man Amputationsraten zwischen 20-60 % [Bramer et al., 2007; Bacci et al., 2003; Lee, Ryan K L et al., 2013; Scully et al., 2002], die damit deutlich höher sind als die Amputationsrate in dieser Arbeit (10,3%). Die daraus folgende logische Konsequenz, dass in einem amputierten Körperteil kein Lokalrezidiv mehr entstehen kann, könnte zu einer niedrigeren Rate an Lokalrezidiven bei Patienten mit pathologischer Fraktur führen. In der vorliegenden Arbeit bestand bei Patienten mit pathologischer Fraktur keine erhöhte Rate an Amputationen, was eine mögliche Begründung für die im Vergleich zu anderen Studien erhöhte Lokalrezidivrate bei Patienten mit pathologischer Fraktur sein könnte.

4.3.3 Die pathologische Fraktur bei Patienten mit Ewing-Tumor

Im Gegensatz zum Osteosarkom konnte in der vorliegenden Studie bei Patienten mit Ewing-Tumor kein Zusammenhang zwischen einer pathologischen Fraktur und einer niedrigeren Überlebenswahrscheinlichkeit festgestellt werden. Auch hatte eine pathologische Fraktur keinen signifikanten Einfluss auf ein vermehrtes Auftreten von Metastasen oder Lokalrezidiven.

Die Datenlage bezüglich des Einflusses einer pathologischen Fraktur auf das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben ist beim Ewing-Tumor dünner als beim Osteosarkom. Dennoch gibt es zu diesem Thema bereits einige Studien, die mit den Erkenntnissen dieser Arbeit weitestgehend übereinstimmen. In ihrer Studie kamen Hoffmann et al. ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine pathologische Fraktur bei Patienten mit Ewing-Tumor nicht mit

einem erhöhten Sterberisiko assoziiert ist. Hierfür wurden 42 Patienten mit pathologischer Fraktur ohne primäre Fernmetastasen mit 350 Patienten ohne pathologische Fraktur verglichen, die sich ebenfalls ohne Fernmetastasen präsentierten. Auch in Bezug auf die rezidivfreie Überlebensrate unterschieden sich die beiden Gruppen nicht [Hoffmann et al., 1995].

Wilkins et al. konnten in ihrer Studie keinen negativen Einfluss einer pathologischen Fraktur auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit Ewing-Tumor feststellen [Wilkins et al., 1986]. Zu diesem Ergebnis kamen auch Fuchs et al. in ihrer Analyse mit 397 Patienten mit Ewing-Tumor, davon 35 Patienten mit pathologischer Fraktur. Es spielte dabei keine Rolle, ob die pathologische Fraktur bei der Erstdiagnose vorlag oder erst im Verlauf der Erkrankung aufgetreten ist [Fuchs et al., 2003]. Bramer et al. konnten bei 156 Patienten mit lokalisiertem Ewing-Tumor weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse eine Korrelation zwischen einer pathologischen Fraktur und einem erhöhten Sterberisiko feststellen. Auch hinsichtlich der Rate an Lokalrezidiven bei Patienten mit Ewing-Tumor hatte die pathologische Fraktur in dieser Studie keine prognostische Bedeutung [Bramer et al., 2007].

Lediglich Zeifang et al. und Moradi et al. konnten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer pathologischen Fraktur und einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit feststellen. Allerdings waren in den untersuchten Patientenkollektiven nur etwa ein Fünftel der Patienten an einem Ewing-Tumor erkrankt. Die restlichen Patienten hatten die Diagnose eines anderen malignen Knochentumors wie zum Beispiel eines Osteosarkoms oder Chondrosarkoms. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit wurden hier keine Subgruppenanalysen durchgeführt [Zeifang et al., 2000; Moradi et al., 2010].

Die Frage, warum eine pathologische Fraktur bei Patienten mit Osteosarkom Einfluss auf die lokalrezidivfreie und Gesamtüberlebensrate hat, nicht aber bei Patienten mit Ewing-Tumor, ist spannend und scheint zunächst schwierig zu beantworten. Auch die Studie von Bramer et al. hat sich mit dieser Fragestellung beschäftigt. Hier war die pathologische Fraktur bei Patienten mit Osteosarkom und bei Patienten mit Chondrosarkom von prognostischer Relevanz, bei Patienten mit Ewing-Tumor konnte, wie in der vorliegenden Arbeit, jedoch kein Zusammenhang zwischen einer pathologischen Fraktur mit einer niedrigeren Überlebenswahrscheinlichkeit festgestellt werden. Die Autoren sahen die Begründung darin, dass die Biologie der Ewing-Tumoren eine größere Sensibilität für die Chemotherapie aufweist. Dies bekräftigten sie mit der Tatsache, dass beim Osteosarkom bei der Betrachtung nur derjenigen Patienten, die ein gutes Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie zeigten, kein Unterschied mehr im Überleben zwischen den Gruppen mit und ohne pathologischer Fraktur bestand [Bramer et al., 2007].

Tatsächlich zeigten auch in der vorliegenden Arbeit die Patienten mit Ewing-Tumor deutlich häufiger ein gutes Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie als die Patienten mit Osteosarkom (73,6% vs. 47,6%, siehe Kapitel 3.1.6). In dieser Studie hatte der Großteil der Frakturpatienten mit Ewing-Tumor (66,7%) die pathologische Fraktur bereits bei der Erstdiagnose oder erlitt sie innerhalb des ersten Monats nach der Diagnosestellung. Die pathologische Fraktur stand also unter direktem Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie und es ist gut vorstellbar, dass eine Verkleinerung des Tumolvolumens durch die Zytostatikatherapie auch einen positiven Effekt auf die Fraktursituation hatte. Ob das gute Ansprechen der neoadjuvanten Chemotherapie jedoch als alleinige Antwort auf diese komplexe Frage reicht, bleibt offen. Für zukünftige Studien auf diesem Gebiet ist zu empfehlen, eine genaue Analyse der Ansprechraten auf die neoadjuvante Chemotherapie mit Subgruppenanalysen der Responder und Non-Responder vorzunehmen.

4.3.4 Die pathologische Fraktur bei Kindern und Erwachsenen

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurde in der vorliegenden Arbeit der Einfluss einer pathologischen Fraktur separat für Kinder (Patienten < 18 Jahre) und Erwachsene untersucht. Dabei wies eine pathologische Fraktur bei Erwachsenen eine signifikante Korrelation mit einer erhöhten Lokalrezidivrate (lokalrezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate 58,4% und 87,4%, $p < 0,001$) und einer niedrigeren Überlebenswahrscheinlichkeit (5-Jahres-Überlebensraten 50,5% und 77,9%, $p = 0,004$) auf. Interessanterweise konnte dagegen bei Kindern dieser Zusammenhang nicht nachgewiesen werden.

Die Frage, ob eine pathologische Fraktur einen unterschiedlichen Effekt bei Kindern und Erwachsenen zeigt, wurde in der Literatur bislang noch nicht diskutiert. Bei keiner der aufgeführten Studien, die sich mit dem prognostischen Wert einer pathologischen Fraktur bei primär malignen Knochentumoren beschäftigen, wurde eine Subgruppenanalyse verschiedener Altersgruppen durchgeführt. Das mediane Patientenalter in der Studie von Vermesan et al. an 22 Patienten mit Osteosarkom wird mit 66,5 Jahren angegeben. Hier zeigte sich ein signifikanter Einfluss einer pathologischen Fraktur auf die 5-Jahres-Überlebensrate und das lokalrezidivfreie 5-Jahres-Überleben [Vermesan et al., 2009]. Dagegen sind in der Analyse von Ryan et al. alle 15 Patienten mit Osteosarkom im Kindesalter. Auch hier konnte bei den Patienten mit pathologischer Fraktur eine erniedrigte 5-Jahres-Überlebensrate festgestellt werden, jedoch kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs [Lee, Ryan K L et al., 2013]. Leider sind die Fallzahlen beider Studien sehr klein, sodass nur eine bedingte prognostische Aussagekraft besteht.

Mittels der Kaplan-Meier-Analyse konnte festgestellt werden, dass pädiatrische Patienten mit Osteosarkom oder Ewing-Tumor eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als Erwachsene (siehe Abbildungen 3.15 und 3.18). In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich das steigende Alter bei der Erstdiagnose sowohl für das Überleben als auch für das Auftreten eines Lokalrezidivs als statistisch signifikanter Risikofaktor. In der multivariaten Analyse war der Einfluss des Alters auf das Überleben weiterhin signifikant. Ein statistischer Trend konnte für das Auftreten eines Lokalrezidivs nachgewiesen werden. Das Lebensalter als Einflussfaktor für einen ungünstigen Krankheitsverlauf wurde bereits in zahlreichen Studien nachgewiesen [Lee et al., 2010; Gupta et al., 2010; Mirabello et al., 2009; Grimer et al., 2003; Janeway et al., 2012; Kager et al., 2003; Bielack et al., 2002; Whelan et al., 2012; Burdach et al., 2000; Cotterill et al., 2000; Paulussen et al., 1998; Winkler et al., 1984]. Als mögliche Gründe für die schlechtere Prognose bei älteren Patienten werden das vermehrte Auftreten der Primärtumoren im Achsenskelett [Cotterill et al., 2000; Bielack et al., 2002; Mirabello et al., 2009; Gupta et al., 2010] sowie ein schlechteres Ansprechen auf oder eine unzureichend durchgeführte Chemotherapie genannt [Lee et al., 2010; Grimer et al., 2003; Paulussen et al., 1998; Gupta et al., 2010]. Dies lässt vermuten, dass die Tumorbiologie bei Kindern anders ist, möglicherweise weniger aggressiv und sensibler auf die verabreichte Chemotherapie. In der Tat war das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie bei Patienten unter dem 18. Lebensjahr in 65,4% der Fälle gut. Bei erwachsenen Patienten lag die Rate an Respondern bei nur noch 46,4%. Das bessere Ansprechen auf die Chemotherapie könnte auch ein Grund dafür sein, dass die pathologische Fraktur bei Kindern, in Analogie zum Ewing-Tumor, zu keiner negativen Beeinflussung des Krankheitsverlaufs führt. Scully et al. fanden bei 107 Patienten aller Altersstufen mit Osteosarkom einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen histologischem Tumoransprechen auf die Chemotherapie und einer erhöhten Rate an Frakturheilungen [Scully et al., 2002]. Wieder eine andere Studie von Reinus et al. fand bei Patienten mit Ewing-Tumor eine signifikant erniedrigte Überlebensrate bei Patienten, deren pathologische Fraktur nicht heilte [Reinus et al., 1993]. Jaffe et al. beobachtete bei 11 von 13 pädiatrischen Patienten mit Osteosarkom und pathologischer Fraktur eine Heilung der Fraktur unter neoadjuvanter Chemotherapie [Jaffe et al., 1987]. In der Studie von Ryan et al. kam es ebenfalls bei allen 5 pädiatrischen Patienten mit Osteosarkom und pathologischer Fraktur zur Frakturheilung unter der präoperativen Zytostatikatherapie [Lee, Ryan K L et al., 2013]. Wunder et al. beobachtete bei 6 von 74 Patienten mit Ewing-Tumor eine pathologische Fraktur, davon lagen 4 Frakturen bereits bei Diagnosestellung vor. Bei allen 4 Frakturen konnte eine Heilung unter neoadjuvanter Chemotherapie beobachtet werden. Zwar handelte es sich in dieser Studie nicht ausschließlich um pädiatrische Patienten (Altersspanne 4-29 Jahre), die hohe Ansprechrate auf die neoadjuvante Chemotherapie mit konsekutiver Frakturhei-

lung ist, wie bereits im vorigen Kapitel dargestellt (siehe Kapitel 4.3.3), nicht nur typisch für junge Patienten, sondern auch für Patienten mit Ewing-Tumor [Wunder et al., 1998]. Für zukünftige wissenschaftliche Arbeiten wäre hier die Bedeutung pathologischer Frakturen bei pädiatrischen Patienten mit genauer Analyse der Ansprechraten auf die Chemotherapie ein hochinteressantes Themengebiet.

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss von pathologischen Frakturen auf die Prognose von Patienten mit der histologischen Diagnose eines Osteosarkoms oder eines Ewing-Tumors zu untersuchen. Hierfür wurden 205 Patienten retrospektiv analysiert, von denen 127 ein Osteosarkom und 78 einen Ewing-Tumor hatten. Über die Hälfte der Patienten (51 %) waren bei der Diagnosestellung unter 18 Jahre alt. Als prognostisch wichtige Endpunkte wurden die 5-Jahres-Überlebensrate, das Auftreten von Metastasen und das Auftreten eines Lokalrezidivs bestimmt. Die Überlebenszeitanalysen wurden zunächst für alle Patienten durchgeführt, dann als Subgruppenanalysen getrennt für Patienten mit Osteosarkom und mit Ewing-Tumor sowie für Kinder und Erwachsene.

Bei der Betrachtung aller Patienten zeigte sich, dass eine pathologische Fraktur statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate und auf das Auftreten von Lokalrezidiven hatte. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit pathologischer Fraktur betrug 64,3 %, die der Patienten ohne pathologische Fraktur 82,6 % ($p = 0,023$). Die lokalrezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate war in der Gruppe der Patienten mit pathologischer Fraktur signifikant niedriger (88,4 % ohne pathologische Fraktur und 75,1 % mit pathologischer Fraktur, $p = 0,023$). Ein Zusammenhang zwischen einer pathologischen Fraktur und einem vermehrten Auftreten von Metastasen ließ sich dagegen nicht nachweisen.

Die Subgruppenanalysen führten zu unterschiedlichen Ergebnissen. Bei der getrennten Betrachtung der Gruppe mit Osteosarkom und der Gruppe mit Ewing-Tumor konnte der Einfluss einer pathologischen Fraktur auf die Prognose lediglich bei den Patienten mit Osteosarkom nachgewiesen werden. Hier zeigte sich bei Patienten mit pathologischer Fraktur eine erniedrigte 5-Jahres-Überlebensrate (83,0 % ohne pathologische Fraktur und 59,4 % mit pathologischer Fraktur, $p = 0,024$) sowie ein vermehrtes Auftreten von Lokalrezidiven (lokalrezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate 86,5 % mit pathologischer Fraktur und 70,2 % ohne pathologische Fraktur, $p = 0,042$).

Eine weitere Subgruppenanalyse wurde für erwachsene Patienten (> 18 Jahre alt) und Kinder durchgeführt. Hier zeigte sich, dass die pathologische Fraktur bei erwachsenen Patienten zu einem signifikant erhöhten Sterberisiko führte (5-Jahres-Überlebensrate 77,9 %

ohne pathologische Fraktur und 50,5% mit pathologischer Fraktur, $p = 0,004$). In der Frakturgruppe der erwachsenen Patienten konnte außerdem eine erhöhte Rate an Lokalrezidiven nachgewiesen werden (lokalrezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate 87,4% ohne pathologische Fraktur und 58,4% mit pathologischer Fraktur, $p < 0,001$). Bei pädiatrischen Patienten dagegen konnte der Zusammenhang zwischen einer pathologischen Fraktur und einer schlechteren Prognose nicht nachgewiesen werden.

In keiner der vier Subgruppen hatte eine pathologische Fraktur statistisch signifikanten Einfluss auf ein vermehrtes Auftreten von Metastasen.

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse dieser Arbeit erkennen, dass eine pathologische Fraktur bei primär malignen Knochentumoren mit einer erniedrigten Überlebenswahrscheinlichkeit und einer erhöhten Rate an Lokalrezidiven assoziiert ist. Bei Patienten mit Ewing-Tumor und bei pädiatrischen Patienten lässt sich dieser Zusammenhang jedoch nicht nachweisen.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Frau PD Dr. Dr. med. Irene Teichert-von Lüttichau für ihre sehr engagierte Betreuung, die unkomplizierte Kommunikation und die hilfreichen wissenschaftlichen Anregungen für diese Arbeit bedanken. Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. med. Hans Rechl für die freundliche Überlassung des Themas und die fachlich kompetenten Ratschläge bei der Erstellung der Arbeit.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt meiner Betreuerin Frau Dr. med. Martina Zeumer, die sich neben ihrer klinischen Tätigkeit stets Zeit genommen hat, wenn ein Problem zu lösen war und mich unermüdlich zur Fertigstellung der Arbeit motiviert hat. Eine bessere Betreuung für die Doktorarbeit hätte ich mir nicht wünschen können!

Mein Dank gilt außerdem Herrn Dr. med. Peter Prodingler für die Hilfe bei der Datenerhebung der Patienten am Klinikum rechts der Isar.

Recht herzlich bedanke ich mich auch bei Herrn Dr. Alexander Hapfelmeier vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie für die kompetente statistische Beratung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern für ihre liebevolle Unterstützung bedanken und dafür, dass sie mir das Studium ermöglicht haben. Besonders danke ich auch meinem Freund Frederik, der mir während des Studiums und bei der Erstellung dieser Arbeit stets zur Seite stand.

Literaturverzeichnis

- [Abudu et al. 1996] ABUDU, A. ; SFEROPOULOS, N. K. ; TILLMAN, R. M. ; CARTER, S. R. ; GRIMER, R. J.: The surgical treatment and outcome of pathological fractures in localised osteosarcoma. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume 78* (1996), Nr. 5, S. 694–698. – ISSN 0301–620X 1.4, 4.1.1, 4.1.2, 4.1.3, 4.3.1, 4.3.2
- [Adams et al. 2009] ADAMS, Sheila C. ; POTTER, Benjamin K. ; MAHMOOD, Zakariah ; PITCHER, J. D. ; TEMPLE, H. T.: Consequences and Prevention of Inadvertent Internal Fixation of Primary Osseous Sarcomas. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research* 467 (2009), Nr. 2, S. 519–525. <http://dx.doi.org/10.1007/s11999-008-0546-3>. – DOI 10.1007/s11999-008-0546-3. – ISSN 0009–921X 1.4
- [Adler 1998] ADLER, Claus-Peter: *Knochenkrankheiten: Diagnostik makroskopischer, histologischer und radiologischer Strukturveränderungen des Skeletts*. 2. Berlin : Springer, 1998. – ISBN 3–540–62836–3 1.2.4, 1.2.5, 1.3.5
- [Ahmed et al. 2013] AHMED, Safia K. ; ROBINSON, Steven I. ; OKUNO, Scott H. ; ROSE, Peter S. ; LAACK, NADIA N ISSA: Adult ewing sarcoma: survival and local control outcomes in 102 patients with localized disease. In: *Sarcoma* 2013 (2013), S. 681425. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/681425>. – DOI 10.1155/2013/681425. – ISSN 1357–714X 4.1.1, 4.1.2, 4.1.3
- [Bacci et al. 2007] BACCI, G. ; BALLADELLI, A. ; FORNI, C. ; LONGHI, A. ; SERRA, M. ; FABBRI, N. ; ALBERGHINI, M. ; FERRARI, S. ; BENASSI, M. S. ; PICCI, P.: Ewing's sarcoma family tumours. Differences in clinicopathological characteristics at presentation between localised and metastatic tumours. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume 89* (2007), Nr. 9, S. 1229–1233. <http://dx.doi.org/10.1302/0301-620X.89B9.19422>. – DOI 10.1302/0301–620X.89B9.19422. – ISSN 0301–620X 1.3.2, 4.1.2, 4.1.3
- [Bacci et al. 1982] BACCI, G. ; PICCI, P. ; GITELIS, S. ; BORGHI, A. ; CAMPANACCI, M.: The treatment of localized Ewing's sarcoma: the experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli in 163 cases treated with and without adjuvant chemotherapy. In: *Cancer* 49 (1982), Nr. 8, S. 1561–1570. – ISSN 0008–543X 4.1.3

- [Bacci et al. 1989] BACCI, G. ; TONI, A. ; AVELLA, M. ; MANFRINI, M. ; SUDANESE, A. ; CIARONI, D. ; BORIANI, S. ; EMILIANI, E. ; CAMPANACCI, M.: Long-term results in 144 localized Ewing's sarcoma patients treated with combined therapy. In: *Cancer* 63 (1989), Nr. 8, S. 1477–1486. – ISSN 0008–543X 1.3.3
- [Bacci et al. 2003] BACCI, Gaetano ; FERRARI, Stefano ; LONGHI, Alessandra ; DONATI, Davide ; MANFRINI, Marco ; GIACOMINI, Stefano ; BRICCOLI, Antonio ; FORNI, Cristiana ; GALLETTI, Stefano: Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with pathologic fracture at presentation: local and systemic control by amputation or limb salvage after preoperative chemotherapy. In: *Acta orthopaedica Scandinavica* 74 (2003), Nr. 4, S. 449–454. <http://dx.doi.org/10.1080/00016470310017776>. – DOI 10.1080/00016470310017776. – ISSN 0001–6470 1.4, 4.1.1, 4.3.1, 4.3.2
- [Bacci et al. 2006] BACCI, Gaetano ; LONGHI, Alessandra ; VERSARI, Michela ; MERCURI, Mario ; BRICCOLI, Antonio ; PICCI, Piero: Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy. In: *Cancer* 106 (2006), Nr. 5, S. 1154–1161. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.21724>. – DOI 10.1002/cncr.21724. – ISSN 0008543X 1.2.3, 4.1.2, 4.1.3
- [Barker 2005] BARKER, L. M.: *Survival After Recurrence of Ewing's Sarcoma Family of Tumors*. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.05.105>. Version:2005 1.3.6
- [Bernstein et al. 2006] BERNSTEIN, Mark ; KOVAR, Heinrich ; PAULUSSEN, Michael ; RANDALL, R. L. ; SCHUCK, Andreas ; TEOT, Lisa A. ; JUERGENS, Herbert: Ewing's sarcoma family of tumors: current management. In: *The oncologist* 11 (2006), Nr. 5, S. 503–519. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.11-5-503>. – DOI 10.1634/theoncologist.11-5-503. – ISSN 1083–7159 1.3.5, 4.1.2
- [Bielack et al. 2002] BIELACK, Stefan S. ; KEMPF-BIELACK, Beate ; DELLING, Günter ; EXNER, G. U. ; FLEGE, Silke ; HELMKE, Knut ; KOTZ, Rainer ; SALZER-KUNTSCHIK, Mechtild ; WERNER, Matthias ; WINKELMANN, Winfried ; ZOUBEK, Andreas ; JÜRGENS, Herbert ; WINKLER, Kurt: Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 20 (2002), Nr. 3, S. 776–790. – ISSN 0732–183X 1.2.2, 4.1.1, 4.1.2, 4.1.3, 4.3.4
- [Bleyer u. Barr 2007] BLEYER, W. A. ; BARR, Ronald D.: *Cancer in adolescents and young adults*. Berlin, New York : Springer, 2007 (Pediatric oncology). – ISBN 978–3–540–40842–0 1.2.5

- [Bramer et al. 2007] BRAMER, J. A. M. ; ABUDU, A. A. ; GRIMER, R. J. ; CARTER, S. R. ; TILLMAN, R. M.: Do pathological fractures influence survival and local recurrence rate in bony sarcomas? In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 43 (2007), Nr. 13, S. 1944–1951. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2007.07.004>. – DOI 10.1016/j.ejca.2007.07.004. – ISSN 0959–8049 4.1.2, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3
- [Burdach u. Jürgens 2002] BURDACH, S. ; JÜRGENS, H.: High-dose chemoradiotherapy (HDC) in the Ewing family of tumors (EFT). In: *Critical reviews in oncology/hematology* 41 (2002), Nr. 2, S. 169–189. – ISSN 1040–8428 1.3.6
- [Burdach et al. 2000] BURDACH, S. ; VAN KAICK, B. ; LAWS, H. J. ; AHRENS, S. ; HAASE, R. ; KÖRHOLZ, D. ; PAPE, H. ; DUNST, J. ; KAHN, T. ; WILLERS, R. ; ENGEL, B. ; DIRKSEN, U. ; KRAMM, C. ; NÜRNBERGER, W. ; HEYLL, A. ; LADENSTEIN, R. ; GADNER, H. ; JÜRGENS, H. ; GO EL, U.: Allogeneic and autologous stem-cell transplantation in advanced Ewing tumors. An update after long-term follow-up from two centers of the European Intergroup study EICESS. Stem-Cell Transplant Programs at Düsseldorf University Medical Center, Germany and St. Anna Kinderspital, Vienna, Austria. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 11 (2000), Nr. 11, S. 1451–1462. – ISSN 1569–8041 1.3.6, 4.3.4
- [Campanacci 1999] CAMPANACCI, Mario: *Bone and soft tissue tumors: Clinical features, imaging, pathology, and treatment*. 2. Padova and Wein, New York : Piccin Nuova Libreria and Springer-Verlag, 1999. – ISBN 3–211–83235–1 1.2.1, 1.3.2, 1.3.5
- [Chan u. Raney 2005] CHAN, Ka W. ; RANEY, R. B.: *Pediatric oncology*. New York : Springer, 2005 (M.D. Anderson cancer care series). – ISBN 978–0–387–24472–3 1.2.6
- [Chandrasekar et al. 2012] CHANDRASEKAR, C. R. ; GRIMER, R. J. ; CARTER, S. R. ; TILLMAN, R. M. ; ABUDU, A. ; JEYS, L. M. ; CHEUNG, W. G. H. ; SHARMA, R.: Pathological Fracture of the Proximal Femur in Osteosarcoma: Need for Early Radical Surgery? In: *ISRN Oncology* 2012 (2012), Nr. 324, S. 1–6. <http://dx.doi.org/10.5402/2012/512389>. – DOI 10.5402/2012/512389. – ISSN 2090–567X 1.4, 4.1.1, 4.3.1, 4.3.2
- [Cote u. Choy 2013] COTE, Gregory M. ; CHOY, Edwin: Update in Treatment and Targets in Ewing Sarcoma. In: *Hematology/Oncology Clinics of North America* 27 (2013), Nr. 5, S. 1007–1019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2013.07.001>. – DOI 10.1016/j.hoc.2013.07.001. – ISSN 08898588 1.3.6
- [Cotterill et al. 2000] COTTERILL, S. J. ; AHRENS, S. ; PAULUSSEN, M. ; JÜRGENS, H. F. ; VOÛTE, P. A. ; GADNER, H. ; CRAFT, A. W.: Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma

- Study Group. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 18 (2000), Nr. 17, S. 3108–3114. – ISSN 0732–183X 1.3.3, 4.1.1, 4.1.2, 4.1.3, 4.3.4
- [Cox 1972] COX, David R.: Regression models and life-tables. In: *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, Vol. 34, No. 2 (1972), pp. 187-220 34 (1972), Nr. 2, S. 187–220 2.4.2
- [Delattre et al. 1992] DELATTRE, O. ; ZUCMAN, J. ; PLOUGASTEL, B. ; DESMAZE, C. ; MELOT, T. ; PETER, M. ; KOVAR, H. ; JOUBERT, I. ; JONG, P. d. ; ROULEAU, G.: Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. In: *Nature* 359 (1992), Nr. 6391, S. 162–165. <http://dx.doi.org/10.1038/359162a0>. – DOI 10.1038/359162a0. – ISSN 0028–0836 1.3.1
- [Ebeid et al. 2005] EBEID, Walid ; AMIN, Sherif ; ABDELMEGID, Amr: Limb salvage management of pathologic fractures of primary malignant bone tumors. In: *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 12 (2005), Nr. 1, S. 57–61. – ISSN 1073–2748 1.4, 4.3.1
- [Ferguson et al. 2010] FERGUSON, Peter C. ; MCLAUGHLIN, Catherine E. ; GRIFFIN, Anthony M. ; BELL, Robert S. ; DEHESI, Benjamin M. ; WUNDER, Jay S.: Clinical and functional outcomes of patients with a pathologic fracture in high-grade osteosarcoma. In: *Journal of surgical oncology* 102 (2010), Nr. 2, S. 120–124. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.21542>. – DOI 10.1002/jso.21542. – ISSN 1096–9098 4.1.2, 4.3.1, 4.3.2
- [Fletcher et al. 2002] FLETCHER, Christopher D. M. ; UNNI, K. K. ; MERTENS, Fredrik: *Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. Lyon : IARC Press, 2002 (World Health Organization classification of tumours). – ISBN 9283224132 1.2.1, 1.2.4, 4.1.1, 4.1.2, 4.3.1
- [Freyschmidt et al. 2010] FREYSCHMIDT, J. ; OSTERTAG, Helmut ; JUNDT, Gernot: *Knochentumoren: Mit Kiefertumoren ; Klinik, Radiologie, Pathologie*. 3. Berlin, New York : Springer, 2010. – ISBN 978–3–540–75152–6 1.2.2, 1.1, 1.3.4
- [Fuchs et al. 2003] FUCHS, Bruno ; VALENZUELA, Richard G. ; SIM, Franklin H.: Pathologic Fracture as a Complication in the Treatment of Ewing's Sarcoma. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research* 415 (2003), S. 25–30. <http://dx.doi.org/10.1097/01.blo.0000093893.12372.9d>. – DOI 10.1097/01.blo.0000093893.12372.9d. – ISSN 0009–921X 4.1.1, 4.3.1, 4.3.3

- [Gebert et al. 2002] GEBERT, C. ; HARDES, J. ; HOFFMANN, C. ; WINKELMANN, W. ; GOSHEGER, G.: Chirurgische Therapieoptionen bei malignen Knochentumoren. In: *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen* 73 (2002), Nr. 12, S. 1162–1169. <http://dx.doi.org/10.1007/s00104-002-0565-7>. – DOI 10.1007/s00104-002-0565-7. – ISSN 0009-4722 1.1, 1.2.5
- [Gösling et al. 2010] GÖSLING, T. ; PROBST, C. ; LÄNGER, F. ; ROSENTHAL, H. ; BRUNNEMER, U. ; KRETTEK, C.: Diagnostik und Therapie primärer Knochentumoren. In: *Der Chirurg* 81 (2010), Nr. 7, S. 657–680. <http://dx.doi.org/10.1007/s00104-009-1862-1>. – DOI 10.1007/s00104-009-1862-1. – ISSN 0009-4722 1.2.5, 1.2.6
- [Greenspan et al. 2000] GREENSPAN, Adam ; REMAGEN, Wolfgang ; WALTHERS, Eduard: *Knochentumoren: Differentialdiagnose in Radiologie und Pathologie ; 17 Tabellen*. Stuttgart, New York : Thieme, 2000 (US-American radiology toolbooks). – ISBN 3-13-117421-8 1.2.4, 1.3.5
- [Grimer et al. 2003] GRIMER, R. J. ; CANNON, S. R. ; TAMINIAU, A. M. ; BIELACK, S. ; KEMPF-BIELACK, B. ; WINDHAGER, R. ; DOMINKUS, M. ; SAETER, G. ; BAUER, H. ; MELLER, I. ; SZENDROI, M. ; FOLLERAS, G. ; SAN-JULIAN, M. ; VAN DER EIJKEN, J: Osteosarcoma over the age of forty. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 39 (2003), Nr. 2, S. 157–163. – ISSN 0959-8049 4.3.4
- [Gupta et al. 2010] GUPTA, Abha A. ; PAPPO, Alberto ; SAUNDERS, Natasha ; HOPYAN, Sevan ; FERGUSON, Peter ; WUNDER, Jay ; O’SULLIVAN, Brian ; CATTON, Charles ; GREENBERG, Mark ; BLACKSTEIN, Martin: Clinical outcome of children and adults with localized Ewing sarcoma: impact of chemotherapy dose and timing of local therapy. In: *Cancer* 116 (2010), Nr. 13, S. 3189–3194. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25144>. – DOI 10.1002/cncr.25144. – ISSN 0008543X 1.3.3, 4.3.4
- [Haeusler et al. 2010] HAEUSLER, Julia ; RANFT, Andreas ; BOELLING, Tobias ; GOSHEGER, Georg ; BRAUN-MUNZINGER, Gabriele ; VIETH, Volker ; BURDACH, Stefan ; VAN DEN BERG, HENK ; JUERGENS, Heribert ; DIRKSEN, Uta: The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). In: *Cancer* 116 (2010), Nr. 2, S. 443–450. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24740>. – DOI 10.1002/cncr.24740. – ISSN 0008543X 1.3.6, 4.1.2
- [Hense et al. 1999] HENSE, H. W. ; AHRENS, S. ; PAULUSSEN, M. ; LEHNERT, M. ; JÜRGENS, H.: Deskriptive Epidemiologie der Ewing-Tumoren–Analysen der deutschen Patienten von (E)CESS 1980-1997. In: *Klinische Pädiatrie* 211 (1999), Nr. 4, S. 271–275. <http://>

dx.doi.org/10.1055/s-2008-1043799. – DOI 10.1055/s-2008-1043799. – ISSN 0300-8630 1.3.1

[Hoffmann et al. 1995] HOFFMANN, Christiane ; JABAR, Susanne ; AHRENS, Susanne ; RÖDL, Robert ; RÜBE, Christian ; WINKELMANN, Winfried ; DUNST, Jürgen ; JÜRGENS, Heribert: Prognose bei Ewingsarkompatienten mit initialen pathologischen Frakturen im Primärtumorbereich. In: *Klinische Pädiatrie* 207 (1995), Nr. 04, S. 151–157. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1046532>. – DOI 10.1055/s-2008-1046532. – ISSN 0300-8630 4.1.1, 4.1.3, 4.3.1, 4.3.3

[Hu et al. 2012] HU, Yong-Cheng ; LUN, Deng-Xing ; WANG, Han: Clinical features of neoplastic pathological fracture in long bones. In: *Chinese medical journal* 125 (2012), Nr. 17, S. 3127–3132. – ISSN 0366-6999 1.4

[Huvos et al. 1982] HUVOS, Andrew G. ; ROSEN, Gerald ; BRETSKY, Sara S. ; BUTLER, Avital: Telangiectatic osteogenic sarcoma: A clinicopathologic study of 124 patients. In: *Cancer* 49 (1982), Nr. 8, S. 1679–1689. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19820415\)49:8<1679::AID-CNCR2820490824>3.0.CO;2-2](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19820415)49:8<1679::AID-CNCR2820490824>3.0.CO;2-2). – DOI 10.1002/1097-0142(19820415)49:8<1679::AID-CNCR2820490824>3.0.CO;2-2. – ISSN 0008543X 1.4

[Ihaka u. Gentleman 1996] IHAKA, Ross ; GENTLEMAN, Robert: R: A Language for Data Analysis and Graphics. In: *Journal of Computational and Graphical Statistics* 5 (1996), Nr. 3, S. 299–314. <http://dx.doi.org/10.1080/10618600.1996.10474713>. – DOI 10.1080/10618600.1996.10474713. – ISSN 1061-8600 2.4

[Jaffe et al. 1987] JAFFE, N. ; SPEARS, R. ; EFTEKHARI, F. ; ROBERTSON, R. ; CANGIR, A. ; TAKAUE, Y. ; CARRASCO, H. ; WALLACE, S. ; AYALA, A. ; RAYMOND, K.: Pathologic fracture in osteosarcoma. Impact of chemotherapy on primary tumor and survival. In: *Cancer* 59 (1987), Nr. 4, S. 701–709. – ISSN 0008-543X 1.4, 4.3.1, 4.3.4

[Jaffe et al. 2013] JAFFE, Norman ; PURI, Ajay ; GELDERBLOM, Hans: Osteosarcoma: Evolution of Treatment Paradigms. In: *Sarcoma* 2013 (2013), Nr. 2, S. 1–7. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/203531>. – DOI 10.1155/2013/203531. – ISSN 1357-714X 1.2.6

[Janeway et al. 2012] JANEWAY, Katherine A. ; BARKAUSKAS, Donald A. ; KRAILO, Mark D. ; MEYERS, Paul A. ; SCHWARTZ, Cindy L. ; EBB, David H. ; SEIBEL, Nita L. ; GRIER, Holcombe E. ; GORLICK, Richard ; MARINA, Neyssa: Outcome for adolescent and young adult patients with osteosarcoma. In: *Cancer* 118 (2012), Nr. 18, S. 4597–4605. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27414>. – DOI 10.1002/cncr.27414. – ISSN 0008543X 1.2.3, 4.1.3, 4.3.4

- [Kager et al. 2010] KAGER, Leo ; ZOUBEK, Andreas ; DOMINKUS, Martin ; LANG, Susanna ; BODMER, Nicole ; JUNDT, Gernot ; KLINGEBIEL, Thomas ; JÜRGENS, Heribert ; GADNER, Helmut ; BIELACK, Stefan: Osteosarcoma in very young children: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. In: *Cancer* 116 (2010), Nr. 22, S. 5316–5324. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25287>. – DOI 10.1002/cncr.25287. – ISSN 0008543X 4.1.2, 4.1.3, 4.3.1
- [Kager et al. 2003] KAGER, Leo ; ZOUBEK, Andreas ; PÖTSCHGER, Ulrike ; KASTNER, Ulrike ; FLEGE, Silke ; KEMPF-BIELACK, Beate ; BRANSCHIED, Detlev ; KOTZ, Rainer ; SALZER-KUNTSCHIK, Mechthild ; WINKELMANN, Winfried ; JUNDT, Gernot ; KABISCH, Hartmut ; REICHARDT, Peter ; JÜRGENS, Heribert ; GADNER, Helmut ; BIELACK, Stefan S.: Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 21 (2003), Nr. 10, S. 2011–2018. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.08.132>. – DOI 10.1200/JCO.2003.08.132. – ISSN 0732–183X 4.1.2, 4.3.4
- [Kaplan u. Meier 1958] KAPLAN, E. L. ; MEIER, Paul: Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. In: *Journal of the American Statistical Association* 53 (1958), Nr. 282, S. 457. <http://dx.doi.org/10.2307/2281868>. – DOI 10.2307/2281868. – ISSN 01621459 2.4.1
- [Kim et al. 2009] KIM, Min S. ; LEE, Soo-Yong ; LEE, Tae R. ; CHO, Wan H. ; SONG, Won S. ; CHO, Sang H. ; LEE, Jun A. ; YOO, Ji Y. ; JUNG, Sung T. ; JEON, Dae-Geun: Prognostic effect of pathologic fracture in localized osteosarcoma: A cohort/case controlled study at a single institute. In: *Journal of Surgical Oncology* 100 (2009), Nr. 3, S. 233–239. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.21265>. – DOI 10.1002/jso.21265. – ISSN 00224790 4.1.1, 4.1.3, 4.3.1, 4.3.2
- [Koswig u. Budach 2002] KOSWIG, S. ; BUDACH, V.: Stellung der Strahlentherapie in der Behandlung der Knochentumoren. In: *Der Chirurg* 73 (2002), Nr. 12, S. 1174–1180. <http://dx.doi.org/10.1007/s00104-002-0585-3>. – DOI 10.1007/s00104–002–0585–3. – ISSN 0009–4722 1.2.2, 1.2.6, 1.3.6
- [Kotz et al. 2002] KOTZ, Rainer ; DOMINKUS, Martin ; ZETTL, Teresa ; RITSCHL, Peter ; WINDHAGER, Reinhard ; GADNER, Helmut ; ZIELINSKI, Christoph ; SALZER-KUNTSCHIK, Mechthild: Advances in bone tumour treatment in 30 years with respect to survival and limb salvage. A single institution experience. In: *International Orthopaedics* 26 (2002), Nr. 4, S. 197–202. <http://dx.doi.org/10.1007/s00264-002-0365-1>. – DOI 10.1007/s00264–002–0365–1. – ISSN 0341–2695 1.1

- [Kovac et al. 2015] KOVAC, Michal ; BLATTMANN, Claudia ; RIBI, Sebastian ; SMIDA, Jan ; MUELLER, Nikola S. ; ENGERT, Florian ; CASTRO-GINER, Francesc ; WEISCHENFELDT, Joachim ; KOVACOVA, Monika ; KRIEG, Andreas ; ANDREOU, Dimosthenis ; TUNN, Per-Ulf ; DÜRR, Hans R. ; RECHL, Hans ; SCHASER, Klaus-Dieter ; MELCHER, Ingo ; BURDACH, Stefan ; KULOZIK, Andreas ; SPECHT, Katja ; HEINIMANN, Karl ; FULDA, Simone ; BIELACK, Stefan ; JUNDT, Gernot ; TOMLINSON, Ian ; KORBEL, Jan O. ; NATHRATH, Michaela ; BAUMHOER, Daniel: Exome sequencing of osteosarcoma reveals mutation signatures reminiscent of BRCA deficiency. In: *Nature communications* 6 (2015), S. 8940. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms9940>. – DOI 10.1038/ncomms9940. – ISSN 2041–1723 1.2.5
- [Kovar 2005] KOVAR, Heinrich: Context matters: the hen or egg problem in Ewing's sarcoma. In: *Seminars in cancer biology* 15 (2005), Nr. 3, S. 189–196. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2005.01.004>. – DOI 10.1016/j.semcancer.2005.01.004. – ISSN 1044–579X 1.3.1
- [Ladenstein et al. 2010] LADENSTEIN, R. ; POTSCHEGER, U. ; LE DELEY, M. C. ; WHELAN, J. ; PAULUSSEN, M. ; OBERLIN, O. ; VAN DEN BERG, H. ; DIRKSEN, U. ; HJORTH, L. ; MICHON, J. ; LEWIS, I. ; CRAFT, A. ; JURGENS, H.: Primary Disseminated Multifocal Ewing Sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 Trial. In: *Journal of Clinical Oncology* 28 (2010), Nr. 20, S. 3284–3291. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.22.9864>. – DOI 10.1200/JCO.2009.22.9864. – ISSN 0732–183X 1.3.6, 4.1.1, 4.1.3
- [Lee et al. 2010] LEE, Joe ; HOANG, Bang H. ; ZIOGAS, Argyrios ; ZELL, Jason A.: Analysis of prognostic factors in Ewing sarcoma using a population-based cancer registry. In: *Cancer* 116 (2010), Nr. 8, S. 1964–1973. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24937>. – DOI 10.1002/cncr.24937. – ISSN 0008543X 1.3.2, 1.2, 4.1.1, 4.1.3, 4.3.4
- [Lee, Ryan K L et al. 2013] LEE, RYAN K L ; CHU, WINNIE C W ; LEUNG, JOYCE H Y ; CHENG, FRANKIE W T ; LI, C. K.: Pathological fracture as the presenting feature in pediatric osteosarcoma. In: *Pediatric blood & cancer* 60 (2013), Nr. 7, S. 1118–1121. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.24447>. – DOI 10.1002/pbc.24447. – ISSN 1545–5017 4.3.1, 4.3.2, 4.3.4
- [Mattos et al. 2012] MATTOS, C. B. R. d. ; BINITIE, O. ; DORMANS, J. P.: Pathological fractures in children. In: *Bone and Joint Research* 1 (2012), Nr. 10, S. 272–280. <http://dx.doi.org/10.1302/2046-3758.110.2000120>. – DOI 10.1302/2046–3758.110.2000120. – ISSN 2046–3758 1.4

- [Mirabello et al. 2009] MIRABELLO, Lisa ; TROISI, Rebecca J. ; SAVAGE, Sharon A.: Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004. In: *Cancer* 115 (2009), Nr. 7, S. 1531–1543. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24121>. – DOI 10.1002/cncr.24121. – ISSN 0008543X 1.1, 1.2.1, 4.3.4
- [Moradi et al. 2010] MORADI, Babak ; ZAHLTEN-HINGURANAGE, Anita ; LEHNER, Burkhard ; ZEIFANG, Felix: The impact of pathological fractures on therapy outcome in patients with primary malignant bone tumours. In: *International Orthopaedics* 34 (2010), Nr. 7, S. 1017–1023. <http://dx.doi.org/10.1007/s00264-009-0921-z>. – DOI 10.1007/s00264-009-0921-z. – ISSN 0341-2695 4.1.2, 4.3.2, 4.3.3
- [Natarajan et al. 2000] NATARAJAN, M. V. ; GOVARDHAN, R. H. ; WILLIAMS, S. ; RAJA GOPAL, T. S.: Limb salvage surgery for pathological fractures in osteosarcoma. In: *International orthopaedics* 24 (2000), Nr. 3, S. 170–172. – ISSN 0341-2695 1.4, 4.3.1, 4.3.2
- [Papagelopoulos et al. 2008] PAPAGELOPOULOS, Panayiotis J. ; MAVROGENIS, Andreas F. ; SAVVIDOU, Olga D. ; BENETOS, Ioannis S. ; GALANIS, Evanthia C. ; SOUCACOS, Panayotis N.: Pathological fractures in primary bone sarcomas. In: *Injury* 39 (2008), Nr. 4, S. 395–403. <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2007.07.018>. – DOI 10.1016/j.injury.2007.07.018. – ISSN 00201383 1.4
- [Paulussen et al. 1998] PAULUSSEN, M. ; AHRENS, S. ; BURDACH, S. ; CRAFT, A. ; DOCKHORN-DWORNICZAK, B. ; DUNST, J. ; FRÖHLICH, B. ; WINKELMANN, W. ; ZOUBEK, A. ; JÜRGENS, H.: Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 9 (1998), Nr. 3, S. 275–281. – ISSN 1569-8041 1.3.6, 4.1.1, 4.3.4
- [Paulussen et al. 2009] PAULUSSEN, M. ; BIELACK, S. ; JURGENS, H. ; CASALI, P. G.: Ewing's sarcoma of the bone: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Annals of Oncology* 20 (2009), Nr. Supplement 4, S. iv140–iv142. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdp155>. – DOI 10.1093/annonc/mdp155. – ISSN 0923-7534 1.3.4
- [Price et al. 1975] PRICE, C. H. ; ZHUBER, K. ; SALZER-KUNTSCHIK, M. ; SALZER, M. ; WILLERT, H. G. ; IMMENKAMP, M. ; GROH, P. ; MATEJOVSKY, Z. ; KEYL, W.: Osteosarcoma in children. A study of 125 cases. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 57 (1975), Nr. 3, S. 341–345. – ISSN 0301-620X 1.4
- [Ragland et al. 2002] RAGLAND, Brian D. ; BELL, Walter C. ; LOPEZ, Robert R. ; SIEGAL, Gene P.: Cytogenetics and molecular biology of osteosarcoma. In: *Laboratory investiga-*

- tion; a journal of technical methods and pathology* 82 (2002), Nr. 4, S. 365–373. – ISSN 0023–6837 1.2.5
- [Reinus et al. 1993] REINUS, W. R. ; GILULA, L. A. ; DONALDSON, S. ; SHUSTER, J. ; GLICKSMAN, A. ; VIETTI, T. J.: Prognostic features of Ewing sarcoma on plain radiograph and computed tomography scan after initial treatment. A Pediatric Oncology Group study (8346). In: *Cancer* 72 (1993), Nr. 8, S. 2503–2510. – ISSN 0008543X 4.3.4
- [Rodríguez-Galindo et al. 2007] RODRÍGUEZ-GALINDO, Carlos ; LIU, Tiebin ; KRASIN, Matthew J. ; WU, Jianrong ; BILLUPS, Catherine A. ; DAW, Najat C. ; SPUNT, Sheri L. ; RAO, Bhaskar N. ; SANTANA, Victor M. ; NAVID, Fariba: Analysis of prognostic factors in ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children’s Research Hospital studies. In: *Cancer* 110 (2007), Nr. 2, S. 375–384. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22821>. – DOI 10.1002/cncr.22821. – ISSN 0008543X 4.1.1
- [Rodriguez-Galindo et al. 2004] RODRIGUEZ-GALINDO, Carlos ; SHAH, Nirali ; MCCARVILLE, M. B. ; BILLUPS, Catherine A. ; NEEL, Michael N. ; RAO, Bhaskar N. ; DAW, Najat C.: Outcome after local recurrence of osteosarcoma: the St. Jude Children’s Research Hospital experience (1970-2000). In: *Cancer* 100 (2004), Nr. 9, S. 1928–1935. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20214>. – DOI 10.1002/cncr.20214. – ISSN 0008543X 4.1.2
- [Rosen et al. 1974] ROSEN, G. ; WOLLNER, N. ; TAN, C. ; WU, S. J. ; HAJDU, S. I. ; CHAM, W. ; D’ANGIO, G. J. ; MURPHY, M. L.: Proceedings: Disease-free survival in children with Ewing’s sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four-drug sequential chemotherapy. In: *Cancer* 33 (1974), Nr. 2, S. 384–393. – ISSN 0008–543X 1.3.6
- [Rosenstock et al. 1978] ROSENSTOCK, J. G. ; JONES, P. M. ; PEARSON, D. ; PALMER, M. K.: Ewing’s sarcoma, adjuvant chemotherapy and pathologic fracture. In: *European journal of cancer* 14 (1978), Nr. 7, S. 799–803. – ISSN 0014–2964 1.4
- [Salzer et al. 1981] SALZER, M. ; KNAHR, K. ; KOTZ, R. ; KRISTEN, H.: Treatment of osteosarcomata of the distal femur by rotation-plasty. In: *Archives of orthopaedic and traumatic surgery. Archiv für orthopädische und Unfall-Chirurgie* 99 (1981), Nr. 2, S. 131–136. – ISSN 0344–8444 1.2.6
- [Salzer-Kuntschik et al. 1983] SALZER-KUNTSCHIK, M. ; DELLING, G. ; BERON, G. ; SIGMUND, R.: Morphological grades of regression in osteosarcoma after polychemotherapy - study COSS 80. In: *Journal of cancer research and clinical oncology* 106 (1983), S. 21–24. – ISSN 0171–5216 1.2.6, 1.3.6, 3.1.6, 3.4, 4.1.3

- [Scully et al. 1996] SCULLY, S. P. ; TEMPLE, H. T. ; O'KEEFE, R. J. ; MANKIN, H. J. ; GEBHARDT, M.: The surgical treatment of patients with osteosarcoma who sustain a pathologic fracture. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research* (1996), Nr. 324, S. 227–232. – ISSN 0009–921X 4.1.2
- [Scully et al. 2002] SCULLY, Sean P. ; GHERT, Michelle A. ; ZURAKOWSKI, David ; THOMPSON, Roby C. ; GEBHARDT, Mark C.: Pathologic fracture in osteosarcoma: Prognostic importance and treatment implications. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 84-A (2002), Nr. 1, S. 49–57. – ISSN 0021–9355 4.1.1, 4.1.2, 4.1.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.4
- [Seebach u. Kurth 2010] SEEBACH, Caroline ; KURTH, Andreas A.: Knochentumoren und pathologische Frakturen. Version:2010. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-00990-7_25. In: MARZI, Ingo (Hrsg.): *Kindertraumatologie*. Berlin and Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2010. – DOI 10.1007/978–3–642–00990–7_25. – ISBN 978–3–642–00989–1, S. 387–402 1.4
- [Sluga et al. 2002] SLUGA, M. ; WINDHAGER, R. ; PFEIFFER, M. ; OFNER, P. ; LANG, S. ; DOMINKUS, M. ; NEHRER, S. ; ZOUBEK, A. ; KOTZ, R.: Osteosarkom und Ewing-Sarkom - die häufigsten Knochentumoren bei Kindern: Therapie und Ergebnisse. In: *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete* 140 (2002), Nr. 6, S. 652–655. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-36040>. – DOI 10.1055/s–2002–36040. – ISSN 0044–3220 4.1.2, 4.1.3, 4.3.1
- [Sun et al. 2015] SUN, Lingling ; LI, Yingjun ; ZHANG, Jian ; LI, Hengyuan ; LI, Binghao ; YE, Zhaoming: Prognostic value of pathologic fracture in patients with high grade localized osteosarcoma: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. In: *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 33 (2015), Nr. 1, S. 131–139. <http://dx.doi.org/10.1002/jor.22734>. – DOI 10.1002/jor.22734. – ISSN 1554–527X 4.3.2
- [Tancredi et al. 2015] TANCREDI, R. ; ZAMBELLI, A. ; DAPRADA, G. A. ; FREGONI, V. ; PAVESI, L. ; RICCARDI, A. ; BURDACH, S. ; GROHAR, P. J. ; D'INCALCI, M.: Targeting the EWS-FLI1 transcription factor in Ewing sarcoma. In: *Cancer chemotherapy and pharmacology* 75 (2015), Nr. 6, S. 1317–1320. <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-015-2726-7>. – DOI 10.1007/s00280–015–2726–7. – ISSN 1432–0843 1.3.6
- [Therneau u. Grambsch 2000] THERNEAU, Terry M. ; GRAMBSCH, Patricia M.: *Modeling survival data: Extending the Cox model*. New York : Springer, 2000 (Statistics for biology and health). – ISBN 0387987843 2.4.2

- [Thiel et al. 2011] THIEL, U. ; PIRSON, S. ; MÜLLER-SPAHN, C. ; CONRAD, H. ; BUSCH, D. H. ; BERNHARD, H. ; BURDACH, S. ; RICHTER, G H S: Specific recognition and inhibition of Ewing tumour growth by antigen-specific allo-restricted cytotoxic T cells. In: *British journal of cancer* 104 (2011), Nr. 6, S. 948–956. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2011.54>. – DOI 10.1038/bjc.2011.54. – ISSN 1532–1827 1.3.6
- [Turc-Carel et al. 1988] TURC-CAREL, C. ; AURIAS, A. ; MUGNERET, F. ; LIZARD, S. ; SIDANER, I. ; VOLK, C. ; THIERY, J. P. ; OLSCHWANG, S. ; PHILIP, I. ; BERGER, M. P.: Chromosomes in Ewing's sarcoma. I. An evaluation of 85 cases of remarkable consistency of t(11;22)(q24;q12). In: *Cancer genetics and cytogenetics* 32 (1988), Nr. 2, S. 229–238. – ISSN 0165–4608 1.3.1
- [Vermesan et al. 2009] VERMESAN, D. ; VERMESAN, H. ; DRAGULESCU, S. I. ; BERA, I. ; DI GIOVANNI, A. ; SABATINI, R. ; SANTACROCE, L. ; BOTTALICO, L. ; FLACE, P. ; CAGIANO, R.: Secondary pathologic fractures in osteosarcoma: prognosis and evolution. In: *European review for medical and pharmacological sciences* 13 (2009), Nr. 2, S. 71–76. – ISSN 1128–3602 4.3.2, 4.3.4
- [Vohra 1967] VOHRA, V. G.: Roentgen manifestations in Ewing's sarcoma. A study of 156 cases. In: *Cancer* 20 (1967), Nr. 5, S. 727–733. – ISSN 0008–543X 1.3.5
- [Wagner et al. 2001] WAGNER, L. M. ; NEEL, M. D. ; PAPPO, A. S. ; MERCHANT, T. E. ; POQUETTE, C. A. ; RAO, B. N. ; RODRIGUEZ-GALINDO, C.: Fractures in pediatric Ewing sarcoma. In: *Journal of pediatric hematology/oncology* 23 (2001), Nr. 9, S. 568–571. – ISSN 1077–4114 4.3.1
- [Whelan et al. 2012] WHELAN, J. S. ; JINKS, R. C. ; MCTIERNAN, A. ; SYDES, M. R. ; HOOK, J. M. ; TRANI, L. ; USCINSKA, B. ; BRAMWELL, V. ; LEWIS, I. J. ; NOOIJ, M. A. ; VAN GLABBEKE, M. ; GRIMER, R. J. ; HOGENDOORN, P C W ; TAMINIAU, A H M ; GELDERBLUM, H.: Survival from high-grade localised extremity osteosarcoma: combined results and prognostic factors from three European Osteosarcoma Intergroup randomised controlled trials. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 23 (2012), Nr. 6, S. 1607–1616. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr491>. – DOI 10.1093/annonc/mdr491. – ISSN 1569–8041 4.1.2, 4.1.3, 4.3.4
- [Widhe u. Widhe 2000] WIDHE, B. ; WIDHE, T.: Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 82 (2000), Nr. 5, S. 667–674. – ISSN 0021–9355 4.1.2

- [Wilkins et al. 1986] WILKINS, R. M. ; PRITCHARD, D. J. ; BURGERT, E. O. ; UNNI, K. K.: Ewing's sarcoma of bone. Experience with 140 patients. In: *Cancer* 58 (1986), Nr. 11, S. 2551–2555. – ISSN 0008543X 4.1.2, 4.1.3, 4.3.1, 4.3.3
- [Winkler et al. 1984] WINKLER, K. ; BERON, G. ; KOTZ, R. ; SALZER-KUNTSCHIK, M. ; BECK, J. ; BECK, W. ; BRANDEIS, W. ; EBELL, W. ; ERTTMANN, R. ; GÖBEL, U.: Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of a Cooperative German/Austrian study. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2 (1984), Nr. 6, S. 617–624. – ISSN 0732–183X 4.1.2, 4.3.4
- [Wunder et al. 1998] WUNDER, J. S. ; PAULIAN, G. ; HUVOS, A. G. ; HELLER, G. ; MEYERS, P. A. ; HEALEY, J. H.: The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 80 (1998), Nr. 7, S. 1020–1033. – ISSN 0021–9355 4.1.2, 4.1.3, 4.3.1, 4.3.4
- [Xie et al. 2012] XIE, Lu ; GUO, Wei ; LI, Yuanbo ; JI, Tao ; SUN, Xin: Pathologic fracture does not influence local recurrence and survival in high-grade extremity osteosarcoma with adequate surgical margins. In: *Journal of Surgical Oncology* 106 (2012), Nr. 7, S. 820–825. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.23150>. – DOI 10.1002/jso.23150. – ISSN 00224790 4.1.1, 4.1.2, 4.3.1, 4.3.2
- [Yin et al. 2012] YIN, Ke ; LIAO, Qiande ; ZHONG, D. A. ; DING, Jie ; NIU, Bing ; LONG, Qiuping ; DING, Dengfeng: Meta-analysis of limb salvage versus amputation for treating high-grade and localized osteosarcoma in patients with pathological fracture. In: *Experimental and therapeutic medicine* 4 (2012), Nr. 5, S. 889–894. <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2012.685>. – DOI 10.3892/etm.2012.685. – ISSN 1792–0981 1.4
- [Zeifang et al. 2000] ZEIFANG, F. ; SABO, D. ; EWERBECK, V.: Pathological fracture in primary malignant bone tumors. In: *Der Chirurg* 71 (2000), Nr. 9, S. 1121–1125. <http://dx.doi.org/10.1007/s001040051188>. – DOI 10.1007/s001040051188. – ISSN 0009–4722 1.4, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3
- [Ziegler et al. 2007a] ZIEGLER, A. ; LANGE, S. ; BENDER, R.: Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. In: *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 132 (2007), Nr. S 01, S. e39–e41. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-959040>. – DOI 10.1055/s-2007-959040. – ISSN 0012–0472 2.4.1
- [Ziegler et al. 2007b] ZIEGLER, A. ; LANGE, S. ; BENDER, R.: Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. In: *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 132 (2007), Nr. S

01, S. e42–e44. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-959039>. – DOI 10.1055/s-2007-959039. – ISSN 0012-0472 2.4.2

[Ziegler et al. 2007c] ZIEGLER, A. ; LANGE, S. ; BENDER, R.: Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. In: *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 132 (2007), Nr. S 01, S. e36–e38. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-959038>. – DOI 10.1055/s-2007-959038. – ISSN 0012-0472 2.4.1

[Zuo et al. 2013] ZUO, Dongqing ; ZHENG, Longpo ; SUN, Wei ; HUA, Yingqi ; CAI, Zhengdong: Pathologic fracture does not influence prognosis in stage IIB osteosarcoma: a case–control study. In: *World Journal of Surgical Oncology* 11 (2013), Nr. 1, S. 148. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7819-11-148>. – DOI 10.1186/1477-7819-11-148. – ISSN 1477-7819 4.1.1, 4.1.2, 4.3.2

Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
BRCA1	Breast cancer susceptibility-Gen 1
BRCA2	Breast cancer susceptibility-Gen 2
bspw.	beispielsweise
CTx	Chemotherapie
d.h.	das heißt
ED	Erstdiagnose
EURAMOS	The European and American Osteosarcoma Study Group
FDG-PET	Ganzkörper-Positronen-Emissions-Tomographie mit 18F-Fluordesoxyglukose
Gy	Gray
IBM	International Business Machines Corporation
LDH	Laktatdehydrogenase
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
PAS	Periodic Acid Schiff
PNET	Primitiv neuroektodermaler Tumor
RB	Retinoblastomgen
RTx	Radiotherapie
s.u.	siehe unten
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte in der Datenverarbeitung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNM	Tumor-/Nod[ul]us-/Metastase
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

1.1	Röntgenbild eines fibroblastischen Osteosarkoms	5
1.2	Lokalisation mit Häufigkeitsverteilung beim Ewing-Tumor	8
2.1	Patientenstammblatt für die Datenerhebung	14
3.1	Altersverteilung aller Patienten bei Erstdiagnose	18
3.2	Geschlechterverteilung Osteosarkom	19
3.3	Geschlechterverteilung Ewing-Tumor	19
3.4	Lokalisation des Primärtumors beim Osteosarkom	21
3.5	Lokalisation des Primärtumors beim Ewing-Tumor	21
3.6	Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Patienten mit einer pathologischen Fraktur haben eine statistisch signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,023$).	34
3.7	Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Metastasen in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,286$).	35
3.8	Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Patienten mit einer pathologischen Fraktur haben eine statistisch signifikant höhere Rate an Lokalrezidiven ($p = 0,023$).	36
3.9	Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit Osteosarkom in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Patienten mit einer pathologischen Fraktur haben eine statistisch signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,024$).	38
3.10	Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Metastasen bei Patienten mit Osteosarkom in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,146$).	39
3.11	Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten eines Lokalrezidiv bei Patienten mit Osteosarkom in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Patienten mit einer pathologischen Fraktur haben eine statistisch signifikant höhere Rate an Lokalrezidiven ($p = 0,042$).	40

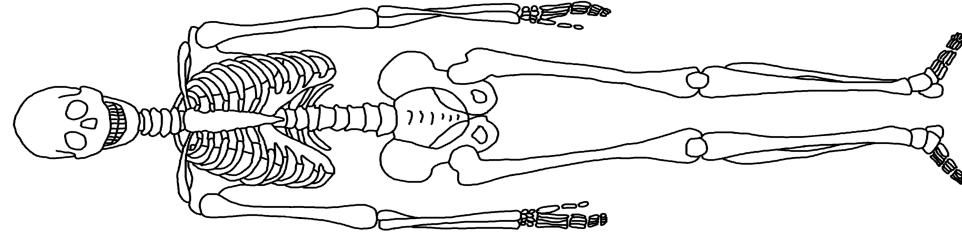
3.12 Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit Ewing-Tumor in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,436$).	42
3.13 Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Metastasen bei Patienten mit Ewing-Tumor in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,934$).	43
3.14 Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten eines Lokalrezidivs bei Patienten mit Ewing-Tumor in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,320$).	44
3.15 Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben bei Erwachsenen (> 18 Jahre) in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Patienten mit einer pathologischen Fraktur haben eine statistisch signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,004$).	46
3.16 Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Metastasen bei Erwachsenen (> 18 Jahre) in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,075$).	47
3.17 Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten eines Lokalrezidivs bei Erwachsenen (> 18 Jahre) in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Patienten mit einer pathologischen Fraktur haben eine statistisch signifikant höhere Rate an Lokalrezidiven ($p < 0,001$).	48
3.18 Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben bei Kindern in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,806$).	50
3.19 Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Metastasen bei Kindern in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,912$).	51
3.20 Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten eines Lokalrezidivs bei Kindern in Abhängigkeit einer pathologischen Fraktur. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,573$).	52

Tabellenverzeichnis

3.1	Lokalisation	20
3.2	Histologische Subtypen des Osteosarkoms	22
3.3	Therapie	23
3.4	Regressionsgrade nach Salzer-Kuntschik	24
3.5	Lokalisation der Metastasen	25
3.6	Univariate Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten für das Auftreten von Metastasen	26
3.7	Multivariate Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten für das Auftreten von Metastasen	27
3.8	Univariate Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten für das Auftreten eines Lokalrezidivs	28
3.9	Multivariate Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten für das Auftreten eines Lokalrezidivs	29
3.10	Univariate Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten für das Überleben	30
3.11	Multivariate Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten für das Überleben	31
3.12	Univariate Cox-Regressionsanalyse für das Auftreten einer pathologischen Fraktur	32
3.13	Multivariate Cox-Regressionsanalyse für das Auftreten einer pathologischen Fraktur	33

A Anhang

Patientenstammblatt für die Datenerhebung



PATIENTENSTAMMBLATT KNOCHENSARKOME		Datum
Diagnose	Diagnose: Lokalisation: Metastasen: Path. Fraktur: Skip lesions: Beginn Symptome bis Dg.-Datum (in Wochen):	
Pathologie	TNM: Grading: Resektionsstatus: Regressionsgrad (nach Salzer-Kuntschik): Referenzpathologie: Sonstiges:	
OP	OP (Art): Sonstiges:	
Chemo-therapie	Protokoll: Sonstiges:	
Radio-therapie	Dosis (Gray): Lokalisation: Sonstiges:	
Studie	Protokoll: Risikogruppe: Sonstiges:	
<p style="text-align: center;"><i>Patientenetikett</i></p> Telefonnummer: Behandelnder Arzt 24d: 24dt:		
Relevantes / Nebendiagnosen / Thrombophilie / SZT / Apharese:		