

Aus dem  
Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität  
Tübingen  
Klinikum Stuttgart - Olgahospital  
Zentrum für Kinder- Jugend und Frauenmedizin  
Pädiatrie 5 (Onkologie, Hämatologie und Immunologie)

**Bedingte Überlebenswahrscheinlichkeit und  
Kriterien für einen späten Tod bei Patienten mit  
hochmalignem Osteosarkom – Daten aus der  
COSS-Gruppe (Cooperative Osteosarkom  
Studiengruppe)**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Fernandes, Julia Shalin**

**2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. C. Blattmann  
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Heinzelmann

Tag der Disputation: 05.07.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>8</b>
1.1	Stand der Forschung . . . . .	8
1.2	Forschungsfragen . . . . .	12
1.3	Gliederung der Arbeit . . . . .	12
<b>2</b>	<b>Methoden und Material</b>	<b>14</b>
2.1	Studiendesign und Patientenkollektiv . . . . .	14
2.2	Diagnostik und Therapie . . . . .	17
2.3	Definition der zu untersuchenden Kohorten . . . . .	19
2.4	Überleben . . . . .	20
2.4.1	Gesamte Kohorte . . . . .	20
2.4.2	Patienten mit Rezidiv . . . . .	22
2.4.3	Gesamte Kohorte (abhängig vom Diagnosezeitpunkt) . . . . .	22
2.5	Überleben in Abhängigkeit von prognostischen Variablen . . . . .	22
2.5.1	Variablen des Primärtumors . . . . .	22
2.5.2	Variablen des Rezidivs . . . . .	24
2.6	Statistische Methoden . . . . .	25
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>27</b>
3.1	Verteilung der prognostischen Variablen in den Kohorten . . . . .	27
3.1.1	Gesamte Kohorte . . . . .	27
3.1.2	Patienten mit einem Rezidiv . . . . .	28
3.1.3	Gesamte Kohorte (abhängig vom Diagnosezeitpunkt) . . . . .	30
3.2	Überleben . . . . .	38
3.2.1	Gesamte Kohorte . . . . .	38
3.2.2	Patienten mit Rezidiv . . . . .	40
3.2.3	Gesamte Kohorte (zusätzliche Auswertung) . . . . .	43
3.3	Überleben in Abhängigkeit von prognostischen Variablen . . . . .	46

3.3.1	Gesamte Kohorte: Variablen des Primärtumors . . . . .	46
3.3.2	Patienten mit Rezidiv: Variablen des Primärtumors . . . . .	57
3.3.3	Patienten mit Rezidiv: Variablen des Rezidivs . . . . .	61
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>75</b>
4.1	Patientenrekrutierung . . . . .	75
4.2	Überleben . . . . .	76
4.2.1	Gesamte Kohorte . . . . .	76
4.2.2	Patienten mit Rezidiv . . . . .	78
4.2.3	Gesamte Kohorte (zusätzliche Auswertung) . . . . .	79
4.3	Überleben in Abhängigkeit von prognostischen Variablen . . . . .	80
4.3.1	Gesamte Kohorte: Variablen des Primärtumors . . . . .	80
4.3.2	Patienten mit Rezidiv: Variablen des Primärtumors und des Rezidivs . . . . .	87
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>94</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>97</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift</b>	<b>110</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b>	<b>111</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Flussdiagramm zur Auswahl der Stichprobe	16
Abb. 2:	Definition Gesamtüberleben . . . . .	21
Abb. 3:	Definition ereignisfreies Überleben . . . . .	22
Abb. 4:	Gesamtüberleben aller Patienten . . . . .	39
Abb. 5:	Ereignisfreies Überleben der Patienten, die frühestens fünf Jahre nach Erstdiagnose ein Ereignis hatten . . . . .	39
Abb. 6:	Kumulative Inzidenz der Patienten zu sterben abhängig von der Todesursache (gesamte Kohorte) . . . . .	40
Abb. 7:	Gesamtüberleben aller Patienten mit Rezidiv	41
Abb. 8:	Kumulative Inzidenz zu sterben (nur Patienten mit Rezidiv) . . . . .	42
Abb. 9:	Gesamtüberleben aller Patienten, die in den ersten 5 Jahren nach Biopsie kein Rezidiv hatten . . . . .	43
Abb. 10:	Gesamtüberleben aller Patienten, die in den ersten fünf Jahren nach Biopsie ein Rezidiv hatten und die Zweite total chirurgische Remission (TCR2) erreicht haben . . . . .	44
Abb. 11:	Gesamtüberleben aller Patienten, die in den ersten fünf Jahren nach Biopsie ein Rezidiv hatten und die TCR2 nicht erreicht haben	45
Abb. 12:	Gesamtüberleben der Patienten abhängig vom Alter bei Diagnose (gesamte Kohorte)	51
Abb. 13:	Gesamtüberleben der Patienten abhängig vom Geschlecht (gesamte Kohorte) . . . . .	51
Abb. 14:	Gesamtüberleben der Patienten abhängig von der Lokalisation (gesamte Kohorte) . . . . .	52
Abb. 15:	Gesamtüberleben der Patienten abhängig von der Tumorgöße (gesamte Kohorte) . . . . .	52

Abb. 16:	Gesamtüberleben der Patienten abhängig vom Vorliegen einer Primärmetastasierung (gesamte Kohorte) . . . . .	53
Abb. 17:	Gesamtüberleben der Patienten abhängig vom Vorliegen eines Osteosarkoms als Zweitmalignom (gesamte Kohorte) . . . . .	53
Abb. 18:	Gesamtüberleben der Patienten abhängig vom Zeitpunkt der Operation (gesamte Kohorte) . . . . .	54
Abb. 19:	Gesamtüberleben der Patienten abhängig von der operativen Therapie (gesamte Kohorte) . . . . .	54
Abb. 20:	Gesamtüberleben der Patienten abhängig von der Durchführung einer zusätzlichen Radiatio bei primärem Osteosarkom (gesamte Kohorte) . . . . .	55
Abb. 21:	Gesamtüberleben der Patienten abhängig vom Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Chemotherapie bei primärem Osteosarkom (gesamte Kohorte) . . . . .	55
Abb. 22:	Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig vom Alter bei Rezidiv-Diagnose	67
Abb. 23:	Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig vom Geschlecht . . . . .	67
Abb. 24:	Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig von der Anzahl der Herde . .	68
Abb. 25:	Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig von der Lokalisation . . . . .	68
Abb. 26:	Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig von der Lokalisation der Metastasen . . . . .	69
Abb. 27:	Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig von der Seite der Lungenmetastasen . . . . .	69

Abb. 28:	Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig davon, ob ein Pleuradurchbruch vorlag . . . . .	70
Abb. 29:	Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig davon, ob operiert wurde . . .	70
Abb. 30:	Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig davon, ob alle Rezidiv-Tumore makroskopisch vollständig entfernt wurden	71
Abb. 31:	Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig davon, ob im Rezidiv eine Chemotherapie durchgeführt wurde . . . .	71
Abb. 32:	Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig davon, ob eine Radiatio durchgeführt wurde . . . . .	72

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Verteilung der klinischen Merkmale - alle Patienten und Patienten mit mindestens einem Rezidiv . . . . .	34
Tab. 3:	Verteilung der klinischen Merkmale abhängig vom Zeitpunkt des ersten Rezidivs . . . . .	36
Tab. 4:	Univariate Analyse des Gesamtüberlebens der gesamten Kohorte . . . . .	48
Tab. 7:	Multivariates Cox-Modell des Gesamtüberlebens der Patienten (n=1309 Patienten) in Abhängigkeit aller validen Variablen des Primärtumors . . . . .	56
Tab. 8:	Multivariates Cox-Modell des Gesamtüberlebens der Patienten (n =1309 Patienten) in Abhängigkeit der selektierten Variablen des Primärtumors . . . . .	57
Tab. 9:	Gesamtüberleben aller Patienten mit Rezidiv - Variablen des Primärtumors . . . . .	58
Tab. 12:	Gesamtüberleben aller Patienten mit Rezidiv - Variablen des Rezidivs . . . . .	63
Tab. 15:	Multivariates Cox-Modell des Gesamtüberlebens der Patienten mit Rezidiv (n = 379) in Abhängigkeit aller validen Variablen des Primärtumors und des ersten Rezidivs . . . . .	73
Tab. 16:	Multivariates Cox-Modell des Gesamtüberlebens der Patienten mit Rezidiv (n = 414) in Abhängigkeit der selektierten Variablen des ersten Rezidivs . . . . .	74

## Abkürzungsverzeichnis

**COSS** Cooperative Osteosarkomstudien­gruppe

**ED** Erstdiagnose

**GPOH** Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und  
Hämatologie

**HR** Hazard Ratio

**KI** Konfidenzintervall

**SEER** Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

**TCR2** Zweite total chirurgische Remission

# 1 Einleitung

## 1.1 Stand der Forschung

Das Osteosarkom ist der häufigste Knochentumor im Kindes- und Jugendalter (Mirabello et al., 2009; Hogendoorn et al., 2010; Bielack et al., 2016; Deutsches Kinderkrebsregister, n.d.) und die älteste dokumentierte Krebsart (Odes et al., 2016).

Die Inzidenz in Deutschland liegt bei ca. zwei bis drei Fällen pro 1.000.000 Kindern im Jahr (Yiallourous et al., 2012) mit dem höchsten Vorkommen während des Wachstumsschubes in der Pubertät (Mirabello et al., 2009).

Prinzipiell können Osteosarkome im Knochen, um den Knochen herum und auch außerhalb des Knochens, auftreten. Die typische Lokalisation ist jedoch zentral in der Metaphyse der langen Röhrenknochen und dort insbesondere im Femur (50 %) und in der Tibia (26 %) (Bielack et al., 2002).

Bis in die 1960er Jahre bestand die Therapie primär aus einer operativen Entfernung des Tumors (Amputation) mit geringen Überlebensraten von ca. 20% für das 5-Jahres-Überleben und ca. 15% für das 10-Jahres-Überleben (Coventry and Dahlin, 1957; Jaffe et al., 2013). Ausschlaggebend für die geringen Überlebensraten war die Mikrometastasierung, die in der Regel nach ca. einem Jahr erkennbar war und innerhalb von ca. zwei Jahren zum Tod führte (Jaffe et al., 2013).

Erst durch Einführung einer multimodalen Chemotherapie im Rahmen von sogenannten Therapieoptimierungsstudien konnte eine signifikante Verbesserung der Prognose erreicht und das ereignisfreie Überleben auf ca. 70% gesteigert werden (Bacci et al., 2000). Seither wurden weltweit verschiedenste Chemotherapieregime in Studien untersucht. Eine weitere, wesentliche Verbesserung der Prognose konnte bis dato jedoch nicht erreicht werden (Jaffe et al., 2013; Smeland et al., 2019).

Das 2-Jahres-, 5-Jahres- und 10-Jahres-Überleben nach diagnostischer Biopsie bei Osteosarkomen liegt heute immer noch bei ca. 72%, 70% bzw. 60 % (Bielack et al., 2002; Faisham et al., 2017; Smeland et al., 2019).

In zahlreichen Studien wurde und wird bis dato der Einfluss von verschiedenen prognostisch relevanten Variablen auf das Gesamtüberleben untersucht.

Zunächst wurden diese Studien mit kleinen Fallzahlen und wenigen Einschlusskriterien, wie beispielsweise der Einschluss von ausschließlich Extremitätenosteosarkomen, durchgeführt (Winkler et al., 1982; Saeter et al., 1991; Souhami et al., 1997; Fuchs et al., 1998).

Erst im Jahr 2002 veröffentlichten Bielack et al. (2002) eine Studie, die das bisher mit Abstand größte Patientenkollektiv (1702 Patienten) umfasste. Hierbei kam ein multimodaler Therapieansatz zum Einsatz und die Einschlusskriterien wurden nicht nur auf hochmaligne Osteosarkome der Extremitäten beschränkt.

Bielack et al. (2002) identifizierten in dieser Studie neben der Tumorlokalisation und Tumorgroße sowie dem Vorliegen einer Primärmetastasierung, das schlechte Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie als Faktoren, mit dem größten negativen Einfluss auf die Prognose.

Darauf aufbauend wurden weitere Studien durchgeführt, welche die genannten Ergebnisse bestätigen (Bielack et al., 2002; Bacci et al., 2006; Petrilli et al., 2006; Andreou et al., 2010; Bielack et al., 2009, 2016; Smeland et al., 2019; Davis et al., 1994).

Untersuchungen zum Gesamtüberlebens und des Einflusses der prognostischen Variablen auf das Überleben wurde nicht nur für Osteosarkompatienten mit einer Primärerkrankung durchgeführt, sondern auch für Patienten mit einem Osteosarkomrezidiv. Hier lag das 2-Jahres-, 5-Jahres- und 10-Jahres-Überleben

nach Diagnosestellung des Rezidivs nur bei 38%, 23% bzw. unter 20% (Kempf-Bielack et al., 2005; Leary et al., 2013).

Dabei beeinflussten sowohl Merkmale des Primärtumors als auch des Rezidivs das Gesamtüberleben.

Als relevante prognostische Faktoren des Primärtumors konnten das schlechte Ansprechen des Primärtumors auf die präoperative Chemotherapie (in univariaten Analysen) und das lokal begrenzte Osteosarkom bei Erstdiagnose identifiziert werden (Kempf-Bielack et al., 2005; Spraker-Perlman et al., 2019). Ferner wurde der zeitliche Abstand von Erstdiagnose des Osteosarkoms bis zum ersten Rezidiv von unter zwei Jahren als negativer prognostischer Faktor erkannt (Hawkins and Arndt, 2003; Ferrari et al., 2003; Kempf-Bielack et al., 2005; Leary et al., 2013; Spraker-Perlman et al., 2019).

Als weitere relevante Faktoren mit einem signifikanten Einfluss auf das Überleben wurden das Erreichen einer kompletten chirurgischen Remission aller Herde (Hawkins and Arndt, 2003; Ferrari et al., 2003; Kempf-Bielack et al., 2005; Chou et al., 2005; Leary et al., 2013) und das Auftreten von Lungenmetastasen (bei erstem Rezidiv) (Hawkins and Arndt, 2003; Ferrari et al., 2003) identifiziert.

Alle oben genannten Quellen untersuchten prognostische Faktoren für das Überleben von Patienten mit einem Osteosarkom sowohl bei Patienten in der Primärerkrankung als auch bei Patienten mit einem Osteosarkomrezidiv. Der Betrachtungszeitraum begann allerdings immer zum Zeitpunkt der diagnostischen Biopsie. Dies ist sinnvoll, um Aussagen zu Prognosen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Osteosarkoms und zum kurzfristigen Überleben treffen zu können.

Ähnliches gilt für die Datenauswertung von Patienten mit einem Osteosarkomrezidiv. Die bisher identifizierten Faktoren sind für die Prognose von Patienten mit frühen Rezidiven, d.h. Rezidiven, die innerhalb der ersten fünf Jahre nach Erstdiagno-

se des Osteosarkoms auftraten, geeignet. Aussagen über das bedingte 5-Jahres-Überleben und zu späten Rezidiven bzw. dem späten Tod sind hingegen kaum möglich.

Betrachtet man die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten, die mindestens fünf Jahre nach Diagnose überlebt haben, zeigt sich, dass diese deutlich höher ist als die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit ab diagnostischer Biopsie.

Miller et al. (2013) konnten zeigen, dass für lokalisierte bzw. metastasierte Osteosarkome zehn Jahre nach diagnostischer Biopsie die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten bei 91,4% bzw. 85,4% lag und 20 Jahre nach diagnostischer Biopsie bei 97,9% (lokalisierte Erkrankung) bzw. 91,7% (metastasierte Erkrankung).

Der Vergleich der 10-Jahres-Überlebensraten von 60% für alle Patienten ab diagnostischer Biopsie versus der 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von über 85% für Patienten, die frühestens fünf Jahre nach diagnostischer Biopsie verstorben waren, zeigt, dass das Überleben in den ersten fünf Jahren einen erheblichen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (Bielack et al., 2002).

Aufgrund dessen haben wir postuliert, dass sich die prognostisch relevanten Faktoren für die 5-Jahres-Überlebenden unterscheiden.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, zu identifizieren, welche prognostischen Faktoren für das 5-Jahres-Überleben relevant sind und wie sich das Sterberisiko dieser Kohorte über die Zeit verändert.

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Forschungsfragen analysiert:

## 1.2 Forschungsfragen

- 1a.) Wie hoch ist die Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten, die mindestens fünf Jahre nach diagnostischer Biopsie noch leben?
- 1b.) Welche prognostischen Variablen beeinflussen das Langzeitüberleben bzw. den späten Tod dieser 5-Jahres-Überlebenden mit histologisch gesicherten, hochmalignen, zentralen Osteosarkomen, die mindestens ein Mal in eine komplette chirurgische Remission kamen?
- 2a.) Wie hoch ist die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit bzw. nach mindestens einem Rezidiv, die mindestens fünf Jahre nach diagnostischer Biopsie noch leben?
- 2b.) Welche prognostischen Variablen beeinflussen das Langzeitüberleben bzw. den späten Tod der 5-Jahres-Überlebenden mit histologisch gesicherten, hochmalignen, zentralen Osteosarkomen, die mindestens ein Mal in eine komplette chirurgische Remission kamen und mindestens ein Rezidiv haben bzw. hatten?

Die Datenbasis für die Untersuchung liefert die Cooperative Osteosarkomstudien-Gruppe (COSS) der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

## 1.3 Gliederung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in fünf Teile.

In Kapitel 1 (Einleitung) wird zunächst der Stand der Forschung zum Osteosarkom und die sich daraus ergebenden Forschungsfragen erläutert.

In Kapitel 2 (Methoden und Material) erfolgt anschließend eine Beschreibung des Studien-Designs und des Patientenkollektivs. Ferner wird der aktuelle Stand zur Diagnostik und Therapie erläutert. Die Endpunkte der Studie und die prognostischen Va-

riablen werden jeweils für die Patientengruppen 'Gesamte Kohorte' und 'Patienten mit Rezidiv' ausgewertet.

In Kapitel 3 (Ergebnisse) werden die Ergebnisse erläutert.

Kapitel 4 (Diskussion) schließt sich mit einer Diskussion der zuvor beschriebenen Ergebnisse an.

In Kapitel 5 (Zusammenfassung) werden die wichtigsten Ergebnisse zusammengefasst und ein Ausblick gegeben.

## **2 Methoden und Material**

### **2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv**

In der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie wurden Daten aus dem COSS-Register analysiert.

Das COSS-Register gehört zur GPOH und erfasst seit 1977 alle im deutschsprachigen Raum (Deutschland, Österreich, Schweiz) gemeldeten Patienten mit einem Osteosarkom, einschließlich deren Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Um die Nachsorge möglichst genau dokumentieren zu können, sind die meldenden Kliniken dazu aufgefordert, in jährlichem Abstand über den Krankheitsverlauf der Patienten zu berichten. Die Patientendaten liegen sowohl in papiergebundener Form als auch digital in einer Datenbank vor.

Die Studie wurde der Ethik-Kommission der Eberhard Karls Universität Tübingen vorgelegt und mit einem positiven Ethikvotum am 06.12.2019 unter der Projektnummer 830/2019BO2 beschieden.

In die retrospektive Kohortenstudie wurden alle Patienten eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllten:

- Meldung in das COSS-Register zwischen 01.01.1980 und 09.04.2019
- Dokumentierte Angaben zum Follow-Up von mehr als fünf Jahren (>1826,24 Tagen)
- Histologisch gesichertes, zentrales, hochmalignes Osteosarkom des Rumpfes oder der Extremitäten mit gesicherter total chirurgischer Remission

In der COSS-Datenbank wurden im definierten Zeitraum insgesamt 5303 Patienten mit einem Osteosarkom registriert. 423 Patienten mussten aufgrund der Tatsache eines nicht histologisch gesicherten Osteosarkoms ausgeschlossen werden. Wei-

tere 192 Patienten wurden ausgeschlossen, da die Diagnose eines nicht hochmalignen Osteosarkoms gestellt wurde. Ferner wurden 196 Patienten mit einem nicht zentralen (parossales oder periostales) und 167 Patienten mit einem kraniofasziales Osteosarkom ausgeschlossen. Diese Osteosarkom-Subtypen wurden nicht berücksichtigt, da es sich um niedrig maligne bzw. nur selten metastasierende Varianten der Erkrankung handelt (Huvos, 1991).

2141 Patienten wurden aufgrund eines Follow-Up von fünf Jahren oder weniger ausgeschlossen, darüber hinaus 90 Patienten ohne total chirurgische Remission und 46 Patienten, deren Biopsiedatum außerhalb des definierten Zeitraums (01.01.1980 bis 09.04.2019) lag. Weiterhin wurden 39 Patienten ausgeschlossen, bei welchen das Osteosarkom erst im Rezidiv gemeldet wurde (Abbildung 1).

In die Studie eingeschlossen und analysiert wurden letztendlich 2009 Patienten. Die mediane Überlebenszeit konnte für diese Kohorte der 5-Jahres-Überlebenden nicht bestimmt werden, da der Kaplan-Meier-Schätzer in der gesamten Beobachtungszeit über 50% lag (Zwiener et al., 2011).

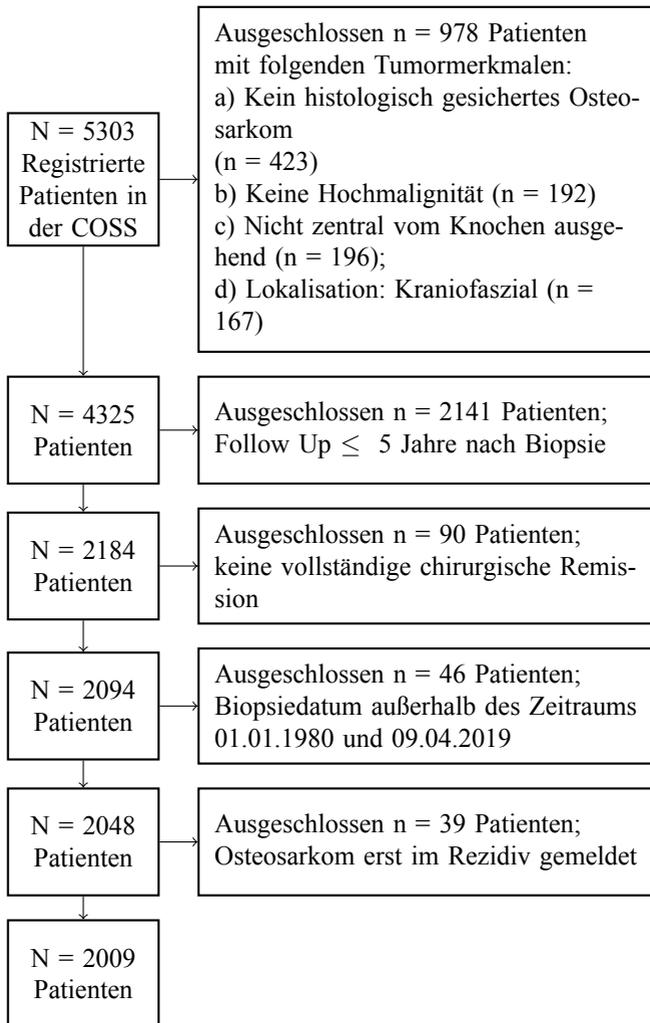


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Auswahl der Stichprobe

## 2.2 Diagnostik und Therapie

Liegt der Verdacht eines hochmalignen, zentralen Osteosarkoms vor, wird zunächst ein Röntgenbild der primär betroffenen Körperregion angefertigt, um die Größe, Lage, Struktur und Hinweise auf die Dignität des Tumors zu bestimmen (Meyer et al., 2008; Hecker-Nolting and Bielack, 2018). Charakteristisch für ein Osteosarkom sind hier mottenfraßähnliche Osteolysen im Bereich des Knochens. Liegt eine Beteiligung der Weichteile vor, finden sich in den Weichteilen sogenannte Spiculae (feine Verkalkungslinien) und gelegentlich das sogenannte *Codman-Dreieck* (Abhebung einer Periostlamelle, die sich im Röntgenbild typischerweise als Dreieck darstellt).

Seit Mitte der 1990er Jahre wird ferner eine Magnetresonanztomographie zur Darstellung benachbarter Strukturen, wie Nerven, Gefäßen, Skip-Metastasen usw. durchgeführt. Anschließend ist eine diagnostische Biopsie zur Diagnosesicherung zwingend erforderlich (Meyer et al., 2008; Hecker-Nolting and Bielack, 2018; Kager and Bielack, 2018). Die Biopsie sollte unbedingt an einem dafür spezialisierten Zentrum erfolgen, um eine Kontamination umliegender Strukturen und eine damit einhergehende Steigerung der Lokalrezidivrate zu vermeiden (Andreou et al., 2011; Group et al., 2014).

Zur Abschätzung des Ausmaßes einer Lungenmetastasierung ist eine Computertomographie des Thorax erforderlich, zum Ausschluss von Skelettmetastasen erfolgt zudem eine Skelett-Szintigraphie (Kager and Bielack, 2018).

Die Therapie besteht in der Regel aus drei Komponenten, einer neoadjuvanten Chemotherapie, einer anschließenden Lokalthherapie (in der Regel die komplette chirurgische Resektion des Primärtumors sowie aller Metastasen) und einer adjuvanten, postoperativen Chemotherapie. Alternativ zur operativen Resektion kommt bei inoperablen Tumoren eine Strahlentherapie zum Einsatz (Schwarz et al., 2009).

Ein kuratives Therapieziel kann nur bei suffizienter Lokalkontrolle und (neo)adjuvanter Chemotherapie erreicht werden (Kager et al., 2003; Bielack et al., 2004). Die beim Osteosarkom applizierte Chemotherapie besteht im COSS-Protokoll aus mindestens drei der folgenden Medikamente: Adriamycin, Methotrexat, Cisplatin und Ifosfamid (Anninga et al., 2011; Smeland et al., 2019). Als Standardtherapie wird aktuell das MAP-Schema bestehend aus Methotrexat, Adriamycin und Cisplatin empfohlen (Kager and Bielack, 2018; Smeland et al., 2019).

Im Anschluss an die neoadjuvante Chemotherapie erfolgt (wie oben beschrieben) eine Operation mit dem Ziel der kompletten Tumoresektion im gesunden Gewebe bzw. mit weiten Resektionsgrenzen. Bei der Mehrheit der Operationen handelt es sich um Resektionen. Ist eine Resektion im gesunden Gewebe nicht möglich, muss eine Amputation des betreffenden Körperteils erfolgen. Konnte der Primärtumor einschließlich aller Metastasen (falls vorhanden) entfernt werden, befindet sich der Patient in der sogenannten ersten kompletten chirurgischen Remission. Die gesamte Therapiedauer umfasst ca. 12 Monate (Kager and Bielack, 2018).

Ist eine operative Tumorentfernung nicht möglich, erfolgt neben einer adjuvanten Chemotherapie eine Radiotherapie mit dem Ziel der Lokalkontrolle oder der Linderung von Schmerzen in einer palliativen Situation. Dafür braucht es allerdings relativ hohe Strahlendosen (DeLaney et al., 2005; Schwarz et al., 2009; Casali et al., 2018). Seit einigen Jahren stehen mit der Protonen- und Schwerionenradiotherapie sehr präzise steuerbare und potentere strahlentherapeutische Methoden zur Verfügung (Seidensaal et al., 2021; Eaton et al., 2021). Die Standardtherapie bleibt jedoch bis dato die chirurgische Tumoresektion.

Die Rezidiv-Therapie entspricht weitestgehend den Grundsätzen der Therapie des Primärtumors, ist jedoch weniger standardisiert und hängt vom Zeitpunkt sowie der Ausbreitung der

Rezidivkrankung ab.

Die Tumornachkontrollen erfolgen nach von COSS definierten Standards. Auf Grund eines über die Zeit abnehmenden Risikos für Rezidive finden die Nachkontrollen in zunehmend längeren Intervallen statt. In den ersten beiden Jahren erfolgen Nachkontrollen zunächst alle zwei, danach alle vier Monate. Ab dem fünften Jahr nach Erstdiagnose wird eine Nachkontrolle halbjährlich empfohlen (Bielack, 2010; Group et al., 2014)

### **2.3 Definition der zu untersuchenden Kohorten**

Folgende Analysen wurden im Rahmen dieser Studie durchgeführt, äquivalent zu den vorausgehenden Publikationen von Bielack et al. (2002) und Kempf-Bielack et al. (2005):

- Gesamtkohorte: Verteilung der prognostischen Variablen des primären Osteosarkoms (2009 Patienten)
- Patienten mit einem Rezidiv: Verteilung der prognostischen Variablen des primären Osteosarkoms (414 Patienten)
- Patienten mit einem Rezidiv: Verteilung der prognostischen Variablen des Rezidivs (414 Patienten)

Darüber hinaus wurde eine zusätzliche Auswertung vorgenommen und dafür drei Gruppen gebildet:

- Gesamte Kohorte (abhängig vom Diagnosezeitpunkt): Verteilung der prognostischen Variablen des primären Osteosarkoms (2009 Patienten)
  - Gruppe 1: Patienten, die mehr als fünf Jahre nach diagnostischer Biopsie ein Rezidiv hatten bzw. diejenigen, die nie ein Rezidiv hatten.
  - Gruppe 2: Patienten, die innerhalb der ersten fünf Jahre nach diagnostischer Biopsie ein Rezidiv hatten.

ten und bei denen alle Tumorherde vollständig entfernt werden konnten (TCR2).

- Gruppe 3: Patienten, die in den ersten fünf Jahren nach diagnostischer Biopsie ein Rezidiv hatten und mindestens fünf Jahre überlebten, aber bis zum letzten Follow-Up eine TCR2 nicht erreichen konnten.

Für jede dieser drei Gruppen wurde eine Verteilung der Merkmale in der gesamten Kohorte ermittelt und anschließend jeweils das Gesamtüberleben bestimmt. Aus statistischen und medizinischen Gründen wurde jedoch auf eine Untersuchung der prognostischen Variablen dieser drei Gruppen mit uni- und multivariaten Verfahren verzichtet. Begründung: Für Gruppe 3 war die Stichprobe mit 25 Patienten zu klein. Die Auswertung von Gruppe 2 hätte ebenfalls keine validen Ergebnisse geliefert, da in der Gesamtkohorte u. a. Patienten fehlten, die innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnose an einem zweiten Rezidiv verstorben waren. Gruppe 1 umfasste insgesamt 1681 Patienten wovon nur 86 Patienten bis zum letzten Follow-Up ein Rezidiv entwickelten. Eine statistische Auswertung zu den prognostischen Variablen für die 86 Patienten, welche potentiell noch ein Risiko hatten an der Grunderkrankung zu versterben, war auf Grund der relativ kleinen Stichprobe ebenfalls nicht sinnvoll. Eine Überlebenszeitanalyse der übrigen 1595 Patienten, die bis zum letzten Follow-Up kein Rezidiv hatten, war aus medizinischer Sicht nicht sinnvoll, da diese nicht an einem Osteosarkom verstorben waren.

## **2.4 Überleben**

### **2.4.1 Gesamte Kohorte**

Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache, definiert. Ein weiteres Ziel der Untersuchung war die Identifikation von prognostischen Variablen, die das Gesamtüberleben aller 5-Jahres-Über-

lebenden mit histologisch gesichertem, zentralem, hochmalignem Osteosarkom des Rumpfes oder der Extremitäten mit gesicherter kompletter chirurgischer Remission beeinflussen. Der Beginn der Erkrankung wurde mit dem Tag der diagnostischen Biopsie gleichgesetzt. Endpunkt für die Untersuchung des Gesamtüberlebens war der Tod bzw. für Überlebende das letzte Follow-Up (Abbildung 2).

Als Ereignisse für die Untersuchung des ereignisfreien Überlebens der 5-Jahres-Überlebenden wurden die Manifestation eines Rezidivs, die Manifestation eines Zweitmalignoms (= Malignome, die chronologisch nach der diagnostischen Biopsie des ersten Osteosarkoms auftraten) oder der Tod definiert. Von den 5-Jahres-Überlebenden wurden nur diejenigen berücksichtigt, deren erstes Ereignis mindestens fünf Jahre nach diagnostischer Biopsie aufgetreten war.

Patienten, die ihr Ereignis innerhalb der ersten fünf Jahre nach diagnostischer Biopsie hatten, wurden für das ereignisfreie Überleben nicht betrachtet. Grund hierfür war, dass in diesem Zeitraum verstorbene Patienten nicht Teil der Stichprobe waren und somit kein Vergleich der Gruppen getroffen werden konnte. (Abbildung 3).

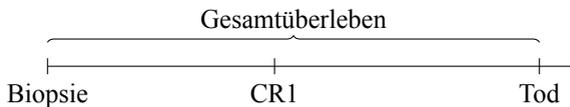


Abbildung 2: Definition Gesamtüberleben

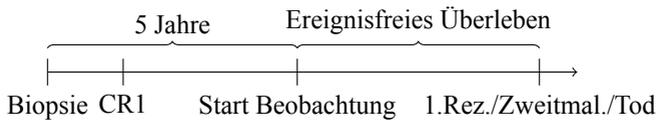


Abbildung 3: Definition ereignisfreies Überleben

### 2.4.2 Patienten mit Rezidiv

Als primärer Endpunkt für die 5-Jahres-Überlebenden mit Rezidiv wurde ebenfalls das Gesamtüberleben bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache, definiert.

Ein weiteres Ziel der Untersuchung war die Identifikation von prognostischen Variablen für das weitere Überleben dieser Patienten nach einem Rezidiv. Betrachtet wurde hier nur die Gruppe der Patienten, die nach ihrem Primärtumor in vollständige chirurgische Remission gekommen waren und bei denen mindestens ein Rezidiv diagnostiziert wurde.

### 2.4.3 Gesamte Kohorte (abhängig vom Diagnosezeitpunkt)

Als primärer Endpunkt wurde, wie oben bereits beschrieben, das Gesamtüberleben bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache, definiert. Der Beginn der Erkrankung wurde mit dem Tag der diagnostischen Biopsie gleichgesetzt. Endpunkt für die Untersuchung des Gesamtüberlebens war der Tod bzw. für Überlebende das letzte Follow-Up (Abbildung 2).

## 2.5 Überleben in Abhängigkeit von prognostischen Variablen

### 2.5.1 Variablen des Primärtumors

Folgende prognostische Variablen, bezogen auf den Primärtumor, wurden in Anlehnung an die Ergebnisse von Bielack et al. (2002) definiert:

- Medianes Alter bei Diagnose
- Geschlecht
- Tumorlage und -größe
- Primärmetastasierung
- Sekundäres Malignom
- Operatives Vorgehen
- Chemotherapie und Radiatio

Für die Variable 'Medianes Alter bei Diagnose' wurde auf Basis des ermittelten medianen Alters in der gesamten Kohorte eine Aufteilung in zwei Vergleichsgruppen,  $< 15$  Jahre und  $\geq 15$  Jahre, vorgenommen. Die Variable 'Geschlecht' wurde in männlich und weiblich unterteilt.

Bezüglich des Auftretens des Osteosarkoms als sekundäres Malignom wurde geprüft, ob beim betroffenen Patienten vor der Osteosarkomerkrankung bereits ein anderes Malignom diagnostiziert wurde (ja/nein). Die Variable 'Tumorlage' wurde in eine Lage am Rumpf oder an den Extremitäten unterteilt. Die Tumorgöße wurde im Verhältnis zur Gesamtlänge des befallenen Knochens betrachtet: Befall  $\geq 1/3$  oder  $< 1/3$  des Knochens. Zudem wurde betrachtet, ob zum Zeitpunkt der diagnostischen Biopsie der Verdacht von Metastasen (Primärmetastasierung) bestand und dieser in einer nachfolgenden Operation nicht ausgeräumt werden konnte. Dies wurde als dichotome Variable (ja/nein) berücksichtigt. Lag eine Primärmetastasierung vor, wurde zwischen einer pulmonalen, ossären oder einer Metastasierung an einer anderen Lokalisation unterschieden. Bezüglich der lokalen bzw. systemischen Therapie des Primärtumors, wurde neben der Art des operativen Vorgehens (ablative Operation (Amputation bzw. Umkehrplastik) versus Resektion), auch berücksichtigt, ob eine neoadjuvante und/oder eine adjuvante Chemotherapie und ggf. zusätzlich eine Radiotherapie durchge-

führt wurde. Des Weiteren wurde das Ansprechen des Primärtumors auf die neoadjuvante Chemotherapie berücksichtigt.

Der Grad des histologischen Ansprechens des Tumors auf die neoadjuvante Chemotherapie wurde nach den Kriterien von Salzer-Kuntschik (1983) beurteilt, wobei Grad 1 dem bestmöglichen histologischen Ansprechen und Grad 6 keinerlei histologischem Ansprechen des Tumors entspricht. Im Folgenden wurde das Ansprechen in ein gutes (Grad 1-3) und ein schlechtes (Grad 4-6) Ansprechen unterteilt.

### **2.5.2 Variablen des Rezidivs**

Folgende Variablen des ersten Rezidivs wurden in Anlehnung an die Ergebnisse von Kempf-Bielack et al. (2005) ausgewählt:

- Alter bei Rezidiv-Diagnose
- Geschlecht
- Dauer ab Biopsie des Primärtumors bis zur Rezidiv-Diagnose
- Anzahl und Lokalisation der Tumorherde
- Lokalisation der Metastasen
- Seite der Lungenmetastasen
- Tumordurchbruch durch die Pleura
- Operation
- Komplette chirurgische Remission
- Chemotherapie und Radiatio

Für die Variable ‘Alter bei Diagnose des Rezidivs‘ wurde auf Basis des ermittelten medianen Alters der Patienten mit Rezidiv eine Aufteilung in zwei Vergleichsgruppen,  $< 18$  Jahre und  $\geq 18$  Jahre, vorgenommen. Des Weiteren wurde die Dauer ab Biopsie des Primärtumors bis zur Diagnose des

ersten Rezidivs als kategoriale Variable berücksichtigt. Es wurden die Kategorien  $\leq 5$  Jahre,  $\leq 6$  Jahre,  $\leq 7$  Jahre,  $\leq 8$  Jahre,  $\leq 9$  Jahre,  $\leq 10$  Jahre und  $> 10$  Jahre gebildet.

Die Anzahl der Herde (Lokalrezidiv/Metastasen) wurde in zwei Kategorien, ein bzw. mehr als einen Herd, unterteilt. Im Falle des Vorliegens eines Herdes handelte es sich entweder um ein Lokalrezidiv oder eine Metastase, im Falle des Vorliegens von zwei oder mehr Herden handelte es sich entweder um mehrere Metastasen oder um eine Kombination aus einem Lokalrezidiv und einer bzw. mehreren Metastasen.

Die Variable 'Tumorlokalisation des Rezidivs' definierte, ob nur ein Lokalrezidiv, nur Metastase(n) oder beides vorlag.

Die Lokalisation der Metastasen wurde weiterhin in die Kategorien 'nur Lunge', 'nur Knochen', 'nur andere Lokalisation' und 'mehrere Lokalisationen' unterteilt. Bei einem Vorliegen von Lungenmetastasen wurde sowohl die Seite (unilateral/bilateral/unklar) als auch die Tatsache, ob ein Tumordurchbruch durch die Pleura bekannt war oder nicht (ja/nein bzw. nicht bekannt), unterschieden.

In Bezug auf die Therapie des ersten Rezidivs wurde untersucht, ob überhaupt eine Therapie stattfand und wenn ja, ob operiert wurde und mit welchem Ergebnis. Dies entspricht der Unterscheidung, ob makroskopisch eine komplette chirurgische Remission erreicht werden konnte und ob eine Chemotherapie (ja/nein) und/oder eine Radiatio (ja/nein) durchgeführt wurde.

## 2.6 Statistische Methoden

Das Gesamtüberleben der Patienten wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode als Zeit ab Diagnose des Primärtumors (diagnostische Biopsie) bis zum Tod und das ereignisfreie Überleben als Zeit von Diagnose des Primärtumors (diagnostische Biopsie) bis zum ersten Ereignis (erstes Rezidiv, Zweitmalignom oder Tod) ermittelt. Die Überlebenden wurden zum Zeitpunkt

des letzten Follow-Up zensiert.

Die kumulative Inzidenz an einem Osteosarkom bzw. einer anderen Ursache zu sterben, wurde ebenfalls mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Alle Patienten wurden ebenfalls zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up zensiert.

Für alle Auswertungen wurde das 95%ige Konfidenzintervall (KI) berechnet.

Zum Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven wurde der Log-Rank-Test angewendet.

Alle Variablen, bei denen die Kaplan-Meier-Kurven annähernd proportional zueinander verliefen, wurden en bloc in die multivariate Cox-Analyse mit einbezogen (Zwiener et al., 2011). Anschließend wurden mit der Methode der *backward selection* sukzessive diejenigen Variablen aus dem Modell entfernt, die die Vorhersagekraft des Modells in geringstem Umfang verschlechtern.

Zur weiteren Verbesserung des Modells wurden anschließend bereits aus dem Modell entfernte Variablen einzeln wieder in das Modell integriert, um deren Auswirkung auf das Gesamtmodell erneut zu prüfen (Schneider et al., 2010).

Für alle Berechnungen wurde ein  $p - Wert \leq 0,05$  als signifikant betrachtet.

Zur Analyse der Daten wurde die Software *R Studio* (Version 1.3.1093) verwendet. Für die Überlebenszeitanalysen wurden die Bibliotheken *survival* und *survminer* verwendet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Verteilung der prognostischen Variablen in den Kohorten

Die Studienkohorte umfasste insgesamt 2009 Patienten, die mindestens ein Mal in komplette chirurgische Remission gekommen waren und die ab diagnostischer Biopsie noch mehr als fünf Jahre am Leben waren.

#### 3.1.1 Gesamte Kohorte

##### Verteilung der prognostischen Variablen des primären Osteosarkoms

Unter den 2009 Patienten waren 860 (42,8%) weiblichen und 1149 (57,2%) männlichen Geschlechts. Das mediane Alter bei Diagnose betrug 15,1 Jahre (Spannweite 2,5 - 63 Jahre). 984 (49%) Patienten waren unter 15 Jahren und 1025 (51%) Patienten genau 15 Jahre oder älter.

1927 (95,9%) Osteosarkome befanden sich an den Extremitäten. 999 (49,7%) Osteosarkome waren am Femur, 591 (29,4%) an der Tibia, 112 (5,6%) an der Fibula, 175 (8,7%) am Humerus, 25 (1,2%) am Radius, 10 (0,5%) an der Ulna und 15 (0,7%) im Bereich der Hand oder des Fußes lokalisiert. Am Rumpf befanden sich insgesamt 82 (4,1%) Osteosarkome. 16 (0,8%) Osteosarkome wurden im Bereich der Scapula/Clavicula, 13 (0,7%) im Bereich der Rippe, acht (0,4%) im Bereich der Wirbelkörper und 45 (2,2%) am Becken lokalisiert.

Bei 1007 (67,4%) Patienten war die relative Tumorgroße des Osteosarkoms an einer Extremität  $<$  als  $1/3$  des Knochens und bei 488 (32,6%) Patienten  $\geq 1/3$  des Knochens.

Bei 104 (5,2%) Patienten traten nur Lungenmetastasen, bei fünf (0,3%) Patienten nur Knochenmetastasen und bei zwei (0,1%) Patienten traten Metastasen nur an einer anderen Lokalisation auf. Bei elf Patienten (0,5%) waren die Metastasen nicht auf

eine Lokalisation beschränkt. Bei 1881(93,9%) Patienten trat keine Primärmetastasierung auf.

Bei insgesamt 41 (2,0%) Patienten trat das Osteosarkom als sekundäres Osteosarkom auf. 1858 (92,5%) Patienten erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie und 151 (7,5%) Patienten wurden primär operiert. Bestahlt wurden im untersuchten Datenmaterial nur 19 (0,9%) Patienten. Bei 658 (32,9%) Patienten wurde eine Amputation oder Umkehrplastik durchgeführt und bei 1343 (67,1%) Patienten erfolgte eine Resektion des Primärtumors. Das histologische Ansprechen des Primärtumors nach Salzer-Kuntschik (1983) auf die neoadjuvante Chemotherapie war bei 1130 (64,0%) Patienten gut und bei 635 (36%) Patienten schlecht (siehe Tabelle 1).

### **3.1.2 Patienten mit einem Rezidiv**

#### Verteilung der prognostischen Variablen des primären Osteosarkoms

Unter den 414 Patienten waren 182 (44%) weiblichen und 232 (56%) männlichen Geschlechts. Das mediane Alter bei Diagnose betrug 15,1 Jahre (Spannweite 3 - 58,5 Jahre). 201 (48,6%) Patienten waren unter 15 Jahre und 213 (51,4%) Patienten genau 15 Jahre oder älter.

391 (94,4%) Osteosarkome befanden sich an den Extremitäten. 207 (50%) Osteosarkome waren am Femur, 106 (25,6%) an der Tibia, 20 (4,8%) an der Fibula, 43 (10,4%) am Humerus, neun (2,2%) am Radius, eins (0,2%) an der Ulna und fünf (1,3%) im Bereich der Hand oder des Fußes lokalisiert. Am Rumpf befanden sich insgesamt 23 (5,6%) Osteosarkome. Zwei (0,5%) Osteosarkome waren im Bereich der Scapula/Clavicula, zwei (0,5%) im Bereich der Rippe, eins (0,2%) im Bereich der Wirbelkörper und 18 (4,3%) am Becken lokalisiert.

Bei 172 (57,3%) Patienten war die relative Tumorgöße des Osteosarkoms an einer Extremität  $<$  als  $1/3$  des Knochens und bei 128 (42,6%) Patienten  $\geq 1/3$  des Knochens.

Bei 36 (8,7%) Patienten traten nur Lungenmetastasen, bei einem (0,2%) Patienten nur Knochenmetastasen und bei einem (0,2%) traten Metastasen nur an einer anderen Lokalisation auf. Bei drei (0,7%) Patienten waren die Metastasen nicht auf eine Lokalisation beschränkt. Bei 371 (90%) Patienten trat keine Primärmetastasierung auf.

Bei insgesamt 14 (3,4%) Patienten trat das Osteosarkom als sekundäres Osteosarkom auf. 382 (92,3%) Patienten erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie und 32 (7,7%) Patienten wurden primär operiert. Bestahlt wurden im untersuchten Datenmaterial nur sieben (1,7%) Patienten. Bei 134 (32,4%) Patienten wurde eine Amputation oder Umkehrplastik durchgeführt und bei 280 (67,6%) Patienten eine Resektion des Primärtumors. Das histologische Ansprechen des Primärtumors nach Salzer-Kuntschik (1983) auf die neoadjuvante Chemotherapie war bei 178 (49%) Patienten gut und bei 185 (51%) Patienten schlecht (siehe Tabelle 1).

#### Verteilung der prognostischen Variablen des Rezidivs

Der Zeitpunkt der Diagnose des ersten Rezidivs lag bei 328 (79,2%) Patienten innerhalb der ersten fünf Jahre nach diagnostischer Biopsie. Bei 86 (20,8%) Patienten trat das erste Rezidiv erst nach mehr als fünf Jahren auf. Das mediane Alter bei Diagnose des ersten Rezidivs betrug 18,35 Jahre. 165 (39,9%) Patienten hatten mehr als einen Herd (Metastasen und ggf. Lokalrezidiv), 249 (60,1%) Patienten hatten nur einen Herd. Bei 369 (89,1%) Patienten wurden nur Metastasen gefunden, bei 33 (8,0%) nur ein Lokalrezidiv und bei 12 (2,9%) Patienten war beides der Fall.

Bei 301 (86,5%) Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs Metastasen nur in der Lunge, bei 37 (10,6%) nur im Knochen und bei 10 (2,9%) nur an einem anderen Ort. Insgesamt wurden bei 322 Patienten Lungenmetastasen diagnostiziert, davon 248 (77,0%) unilateral und 74 (23%) bilateral.

Nur bei 20 (6,3%) Patienten konnte im Rezidiv ein Pleuradurchbruch festgestellt werden. Bei 383 (95%) Patienten fand eine Operation des Rezidivs statt und bei 363 (87,7%) konnten alle Tumorherde makroskopisch vollständig entfernt und somit der Zustand einer zweiten vollständigen chirurgischen Remission erreicht werden. 277 (70,8%) Patienten erhielten eine Chemotherapie und 43 (11,1%) eine Radiatio (siehe Tabelle 9).

### **3.1.3 Gesamte Kohorte (abhängig vom Diagnosezeitpunkt)**

#### Verteilung der prognostischen Variablen des primären Osteosarkoms

Im Rahmen der zusätzlich durchgeführten Auswertung wurde die Auswirkung des Diagnosezeitpunkts des ersten Rezidivs auf die Verteilung der prognostischen Variablen untersucht.

Von den 2009 Patienten in der Gesamtkohorte hatten in den ersten fünf Jahren nach diagnostischer Biopsie 1681 (83,7%) Patienten kein Rezidiv bzw. nie ein Rezidiv (Gruppe 1) und 328 (16,3%) Patienten mindestens ein Rezidiv. Von diesen 328 Patienten erreichten 303 (92,4%) Patienten TCR2 (Gruppe 2). Bei den übrigen 25 (7,6%) Patienten konnten bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up nicht alle Herde vollständig saniert werden (Gruppe 3) (siehe Tabelle 3).

#### Gruppe 1:

Unter den 1681 Patienten, die in den ersten fünf Jahren nach diagnostischer Biopsie des primären Osteosarkoms kein Rezidiv hatten (diese Gruppe beinhaltet auch all diejenigen, die niemals ein Rezidiv hatten), waren 717 (42,7%) weibliche und 964 (57,3%) männliche Patienten. Das mediane Alter bei Diagnose betrug 15,1 Jahre (Spannweite 2 - 63 Jahre). 820 (49%) Patienten waren unter 15 Jahren und 861 (51%) Patienten genau 15 Jahre oder älter.

1615 (96,1%) Osteosarkome befanden sich an den Extremitäten. 827 (49,2%) Osteosarkome befanden sich am Femur, 511

(30,4%) an der Tibia, 98 (5,8%) an der Fibula, 140 (8,3%) am Humerus, 18 (1,2%) am Radius, zehn (0,6%) an der Ulna und elf (0,7%) im Bereich der Hand oder des Fußes. Am Rumpf befanden sich insgesamt 66 (3,9%) Osteosarkome. 14 (0,8%) Osteosarkome befanden sich im Bereich der Scapula/Clavicula, elf (0,7%) im Bereich der Rippe, sieben (0,4%) im Bereich der Wirbelkörper und 34 (2,0%) am Becken. Bei 878 (69,8%) Patienten war die relative Tumorgroße des Osteosarkoms an einer Extremität  $<$  als  $\frac{1}{3}$  des Knochens und bei 380 (30,2%)  $\geq \frac{1}{3}$  des Knochens.

Bei 68 (4,1%) Patienten traten nur Lungenmetastasen, bei vier (0,2%) nur Knochenmetastasen, bei einem (0%) Patienten traten Metastasen nur an einer anderen Lokalisation auf und bei acht (0,5%) Patienten waren die Metastasen nicht auf eine Lokalisation beschränkt. Bei 1595 (95,2%) Patienten trat keine Primärmetastasierung auf.

Bei 29 (1,7%) Patienten trat das Osteosarkom als sekundäres Osteosarkom auf. 1555 (92,5%) Patienten hatten eine neoadjuvante Chemotherapie und 126 (7,5%) Patienten wurden primär operiert, bestrahlt wurden nur 14 (0,1%) Patienten. Bei 552 (33,0%) Patienten wurde eine Amputation oder Umkehrplastik durchgeführt und bei 1121 (67,0%) eine Resektion des Primärtumors. Das Ansprechen des Primärtumor nach Salzer-Kuntschik (1983) auf die neoadjuvante Chemotherapie war bei 994 Patienten (67,2%) gut und bei 485 (32,8%) Patienten schlecht.

### Gruppe 2:

Unter den 303 Patienten, die in den ersten fünf Jahren nach diagnostischer Biopsie des primären Osteosarkoms mindestens ein Rezidiv hatten und die zweite komplette chirurgische Remission erreichten, waren 134 (44,2%) weiblichen und 169 (55,8%) männlichen Geschlechts. Das mediane Alter bei Diagnose betrug 15,1 Jahre (Spannweite 3 - 59 Jahre). 155 (51,2%) Patienten waren unter 15 Jahre und 148 (48,8%) genau 15 Jahre oder

älter.

289 (95,4%) Osteosarkome befanden sich an den Extremitäten. 162 (53,5%) Osteosarkome befanden sich am Femur, 75 (24,8%) an der Tibia, 14 (4,6%) an der Fibula, 29 (9,6%) am Humerus, sechs (2,0%) am Radius, null (0%) an der Ulna und drei (1,0%) im Bereich der Hand oder des Fußes. Am Rumpf befanden sich insgesamt 14 (4,6%) Osteosarkome. Zwei (0,7%) Osteosarkome befanden sich im Bereich der Scapula/Clavicula, zwei (0,7%) im Bereich der Rippe, null (0%) im Bereich der Wirbelkörper und zehn (3,3%) am Becken.

Bei 119 (54,1%) Patienten war die relative Tumorgroße des Osteosarkoms an einer Extremität  $<$  als  $1/3$  des Knochens und bei 101 (45,9%)  $\geq 1/3$  des Knochens.

Bei 32 (10,6%) Patienten traten nur Lungenmetastasen, bei keinem der Patienten nur Knochenmetastasen, bei einem (0,3%) Patienten traten Metastasen nur an einer anderen Lokalisation auf und bei drei (0,1%) Patienten waren die Metastasen nicht auf eine Lokalisation beschränkt. Bei 266 (88,1%) Patienten trat keine Primärmetastasierung auf.

Bei elf (3,6%) Patienten trat das Osteosarkom als sekundäres Osteosarkom auf. 280 (92,4%) Patienten hatten eine neoadjuvante Chemotherapie und 23 (7,6%) Patienten wurden primär operiert. Bestrahlt wurden nur vier (1,3%) Patienten. Bei 100 (33,0%) Patienten wurde eine Amputation oder Umkehrplastik durchgeführt und bei 203 (67%) eine Resektion des Primärtumors. Das Ansprechen des Primärtumors nach Salzer-Kuntschik (1983) auf die neoadjuvante Chemotherapie war bei 128 (48,5%) Patienten gut und bei 136 (51,5%) Patienten schlecht.

### Gruppe 3:

Unter den 25 Patienten, die in den ersten fünf Jahren nach diagnostischer Biopsie des primären Osteosarkoms mindestens ein Rezidiv hatten und die zweite komplette chirurgische Remission (bis zum letzten Follow-Up) nicht erreicht haben, waren neun (36%) weiblichen und 16 (64%) männlichen Geschlechts.

Das mediane Alter bei Diagnose betrug 15,1 Jahre (Spannweite 9 - 56 Jahre). Neun (36%) Patienten waren unter 15 Jahre und 16 (64%) Patienten genau 15 Jahre oder älter.

23 (92%) Osteosarkome befanden sich an Extremitäten. Zehn (40%) Osteosarkome befanden sich am Femur, fünf (20%) an der Tibia, sechs (24%) am Humerus, eins (4%) am Radius und eins (4%) im Bereich der Hand oder des Fußes. Am Rumpf befanden sich insgesamt zwei (8%) Osteosarkome. In Gruppe 3 gab es keine Patienten mit Tumoren im Bereich der Scapula/Clavicula oder im Bereich der Rippen. Ein Patient (4%) hatte einen Befall im Bereich der Wirbelkörper und einer (4%) am Becken. Bei zehn (59%) Patienten war die relative Tumorgroße des Osteosarkoms an einer Extremität  $<$  als  $1/3$  des Knochens und bei sieben (41%)  $\geq 1/3$  des Knochens.

Bei vier Patienten (16%) traten nur Lungenmetastasen auf und bei einem (4%) Patienten nur Knochenmetastasen. Bei 20 Patienten (80%) trat keine Primärmetastasierung auf.

Bei einem Patienten (4%) trat das Osteosarkom als sekundäres Osteosarkom auf. 23 Patienten (92%) hatten eine neoadjuvante Chemotherapie und zwei Patienten (8%) wurden primär operiert. Bestrahlt wurde nur ein Patient (4%). Bei sechs Patienten (24%) wurde eine Amputation oder Umkehrplastik durchgeführt und bei 19 (76%) eine Resektion des Primärtumors. Das Ansprechen des Primärtumors nach Salzer-Kuntschik (1983) auf die neoadjuvante Chemotherapie war bei acht Patienten (36,4%) gut und bei 14 (63,6%) Patienten schlecht.

Im Vergleich zu den ersten beiden Gruppen waren in Gruppe 3 tendenziell mehr Patienten mit einem Osteosarkom am Humerus und mehr Patienten, die auf die neoadjuvante Chemotherapie schlecht ansprachen. Der Vergleich von Gruppe 1 und 2 zeigte, dass Gruppe 1 tendenziell mehr Patienten mit kleineren Primärtumoren und einem besseren Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie umfasste. Die Ergebnisse können jedoch auf Grund der zum Teil geringen Fallzahlen im Bereich der Gruppe 3 ( $n = 25$ ) nur eine Tendenz aufzeigen.

Tabelle 1: Verteilung der klinischen Merkmale - alle Patienten und Patienten mit mindestens einem Rezidiv

Untersuchte Variable	alle Patienten (%)	Patienten mit Rezidiv (%)
Gesamt	n=2009	n=414
Patientenalter		
Median (Jahre)	15	15
< 15 Jahre	984 (49)	201 (49)
≥ 15 Jahre	1025 (51)	213 (51)
Geschlecht	2009	414
weiblich	860 (43)	182 (44)
männlich	1149 (57)	232 (56)
Tumorlokalisation	2009	414
Extremitäten		
Femur	999 (50)	207 (50)
Tibia	591 (29)	106 (26)
Fibula	112 (6)	20 (5)
Humerus	175 (9)	43 (10)
Radius	25 (1)	9 (2)
Ulna	10 (0)	1 (0)
Hand/Fuß	15 (1)	5 (1)
Rumpf		
Scapula/Clavicula	16 (1)	2 (1)
Rippen	13 (1)	2 (1)
Wirbel	8 (0)	1 (0)
Pelvis	45 (2)	18 (4)
Relative Tumorgroße (Extremitäten)	1495	300
<1/3	1007 (67)	172 (57)
≥ 1/3	488 (33)	128 (43)

Untersuchte Variable	alle Patienten (%)	Patienten mit Rezidiv (%)
Primärmetastasierung	2003	412
nein	1881 (94)	371 (90)
ja		
nur Lunge	104 (5)	36 (9)
nur Knochen	5 (0)	1 (0)
nur andere		
Lokalisation	2 (0)	1 (0)
> 1 Lokalisation	11 (1)	3 (1)
Sekundäres Osteosarkom	2009	414
nein	1968 (98)	400 (97)
ja	41 (2)	14 (3)
Chemotherapie	2009	414
Neoadjuvante Chemo	1858 (93)	382 (92)
Primär OP	151 (7)	32 (8)
Operative Therapie	2001	414
Ablative OP (Amputation/ Umkehrplastik)	658 (33)	134 (32)
Resektion	1343 (67)	280 (68)
Radiatio (ergänzende Therapie)	2009	414
nein	1990 (99)	407 (98)
ja	19 (1)	7 (2)
Ansprechen des Primärtumors auf die neoadjuvante Chemotherapie	1765	363
gut	1130 (64)	178 (49)
schlecht	635 (36)	185 (51)
1. Rezidiv	2009	414
nein	1595 (79)	0 (0)
ja	414 (21)	414 (100)

Tabelle 3: Verteilung der klinischen Merkmale abhängig vom Zeitpunkt des ersten Rezidivs

Untersuchte Variable	Rezidivfrei 0.-5. Jahr (%)	Rezidiv 0.-5. Jahr und CR2 (%)	Rezidiv 0.-5. Jahr und (bisher) kein CR2 (%)
Gesamt	n =1681	n = 303	n = 25
Patientenalter			
Median (Jahre)	15	15	16
< 15 Jahre	820 (49)	155 (51)	9 (36)
≥ 15 Jahre	861 (51)	148 (49)	16 (64)
Geschlecht	1681	303	25
weiblich	717 (43)	134 (44)	9 (36)
männlich	964 (57)	169 (56)	16 (64)
Tumorlokalisation	1681	303	25
Extremitäten			
Femur	827 (49)	162 (53)	10 (40)
Tibia	511 (30)	75 (24)	5 (20)
Fibula	98 (6)	14 (5)	0 (0)
Humerus	140 (8)	29 (10)	6 (24)
Radius	18 (1)	6 (2)	1 (4)
Ulna	10 (1)	0 (0)	0 (0)
Hand/Fuß	11 (1)	3 (1)	1 (4)
Rumpf			
Scapula/Clavicula	14 (1)	2 (1)	0 (0)
Rippen	11 (1)	2 (1)	0 (0)
Wirbel	7 (0)	0 (0)	1 (4)
Pelvis	34 (2)	10 (3)	1 (4)
Relative Tumorgroße (Extremitäten)	1258	220	17
<1/3	878 (70)	119 (54)	10 (59)
≥ 1/3	380 (30)	101 (46)	7 (41)

Untersuchte Variable	Rezidivfrei 0.-5. Jahr (%)	Rezidiv 0.-5. Jahr und CR2 (%)	Rezidiv 0.-5. Jahr und (bisher) kein CR2 (%)
Primärmetastasierung	1676	302	25
nein	1595 (95)	266 (88)	20 (80)
ja			
nur Lunge	68 (4)	32 (11)	4 (16)
nur Knochen	4 (0)	0 (0)	1 (4)
nur andere			
Lokalisation	1 (0)	1 (0)	0 (0)
> 1 Lokalisation	8 (0)	3 (1)	0 (0)
Sekundäres Osteosarkom	1681	303	25
nein	1652 (98)	292 (96)	24 (96)
ja	29 (2)	11 (4)	1 (4)
Chemotherapie	1681	303	25
Neoadjuvante Chemo	1555 (93)	280 (92)	23 (92)
Primär OP	126 (7)	23 (8)	2 (8)
Operative Therapie	1673	303	25
Ablative OP (Amputa- tion/Umkehrplastik)	552 (33)	100 (33)	6 (24)
Resektion	1121 (67)	203 (67)	19 (76)
Radiatio (ergänzende Therapie)	1681	303	25
nein	1667 (99)	302 (99)	24 (96)
ja	14 (1)	4 (1)	1 (4)
Ansprechen des Primärtumors auf die neoadjuvante Chemotherapie	1479	264	22
gut	994 (67)	128 (48)	8 (36)
schlecht	485 (33)	136 (52)	14 (64)

Untersuchte Variable	Rezidivfrei 0.-5. Jahr (%)	Rezidiv 0.-5. Jahr und CR2 (%)	Rezidiv 0.-5. Jahr und (bisher) kein CR2 (%)
1.Rezidiv nein	1681 1595 (95)	303 0 (0)	25 0 (0)
ja	86 (5)	303 (100)	25 (100)

## 3.2 Überleben

### 3.2.1 Gesamte Kohorte

Das Gesamtüberleben aller 2009 Patienten ist in Abbildung 4 dargestellt. Dieses betrug nach zehn Jahren 91,7% (95% KI 90,4-93), nach 20 Jahren 85,8% (95% KI 83,5-88,1) und nach 30 Jahren 79,0% (95% KI 74,0-84,3).

Das ereignisfreie Überleben der Patienten, die ihr erstes Ereignis (Rezidiv, anderes Malignom oder Tod) frühestens fünf Jahre nach Biopsie hatten, ist in Abbildung 5 dargestellt.

Patienten, die mindestens ein Ereignis innerhalb der ersten fünf Jahre nach diagnostischer Biopsie hatten, wurden bei der Berechnung des ereignisfreien Überlebens nicht berücksichtigt, da diejenigen Patienten, die in den ersten fünf Jahren ein Ereignis hatten und verstarben, nicht Teil der Stichprobe waren und daher keine vollständigen Informationen über die Ereignisse in den ersten fünf Jahren vorhanden waren.

Das ereignisfreie Überleben betrug nach zehn Jahren 93,2% (95% KI 91,9-94,5), nach 20 Jahren 85,9% (95% KI 83,2-88,6) und nach 30 Jahren 77,2% (95% KI 71,6-83,2).

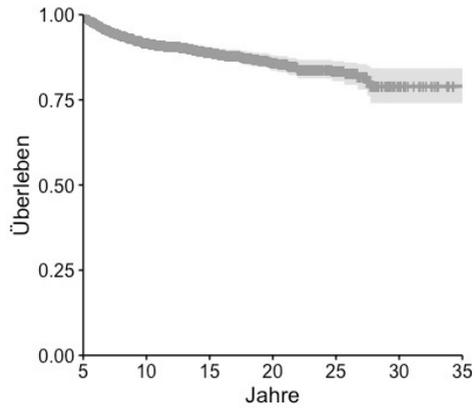


Abbildung 4: Gesamtüberleben aller Patienten

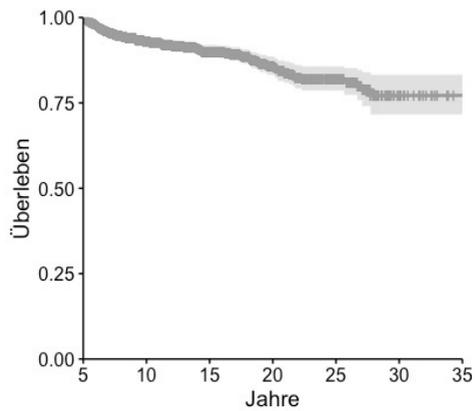


Abbildung 5: Ereignisfreies Überleben der Patienten, die frühestens fünf Jahre nach Erstdiagnose ein Ereignis hatten

Insgesamt sind in der gesamten Kohorte 194 Patienten verstorben, davon 139 (72%) Patienten an einem Osteosarkom. Die Übrigen 55 (28%) Patienten verstarben auf Grund anderer Ursachen. Die kumulierte Inzidenz von Todesfällen (=Mortalität) auf Grund eines Osteosarkoms betrug nach 10 Jahren 6,6 %, nach 20 Jahren 9,16 % und nach 30 Jahren 10,8% (Abbildung 6).

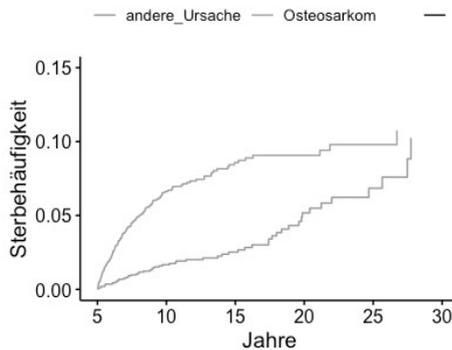


Abbildung 6: Kumulative Inzidenz der Patienten zu sterben abhängig von der Todesursache (gesamte Kohorte)

### 3.2.2 Patienten mit Rezidiv

Das Gesamtüberleben aller Patienten mit Rezidiv ist in Abbildung 7 dargestellt. Das Gesamtüberleben aller Patienten mit Rezidiv betrug nach zehn Jahren 65,4% (95% KI 0.606-0.705), nach 20 Jahren 52,4% (95% KI 0.466-0.590) und nach 30 Jahren 38,8% (95% KI 0.281-0.537).

Insgesamt sind von den 414 Patienten mit Rezidiv 159 Patienten verstorben, davon 139 (87,4%) Patienten an einem Osteosarkomrezidiv und 20 (12,6%) auf Grund anderer Ursachen.

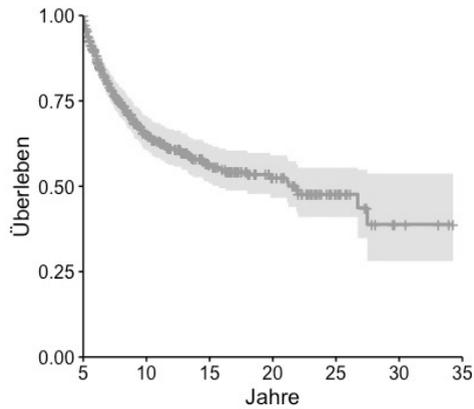


Abbildung 7: Gesamtüberleben aller Patienten mit Rezidiv

Die kumulierte Inzidenz von Todesfällen (=Mortalität) auf Grund eines Osteosarkomrezidivs bzw. anderer Ursachen ist in Abbildung 8 dargestellt. Die kumulierte Inzidenz von Todesfällen der Patienten auf Grund eines Osteosarkoms betrug nach zehn Jahren 31,2%, nach 15 Jahren 39,3% und nach 20 Jahren 41,2%.

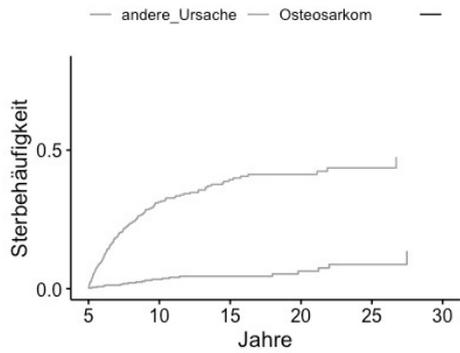


Abbildung 8: Kumulative Inzidenz zu sterben (nur Patienten mit Rezidiv)

### 3.2.3 Gesamte Kohorte (zusätzliche Auswertung)

Unterteilt man nun, wie oben beschrieben, die Patienten in drei Gruppen, je nachdem, ob bzw. wann sie ihr Rezidiv hatten und ob sie die zweite komplette chirurgische Remission erreicht haben, ergeben sich folgende Gesamtüberlebensraten.

Das Gesamtüberleben aller Patienten, die in den ersten fünf Jahren nach diagnostischer Biopsie kein Rezidiv hatten ist in Abbildung 9 dargestellt (Gruppe 1).

Das Gesamtüberleben der Patienten betrug nach zehn Jahren 97,5% (95% KI 96,6-98,3), nach 20 Jahren 92,4% (95% KI 90,3-94,5) und nach 30 Jahren 84,5% (95% KI 78,8-90,7).

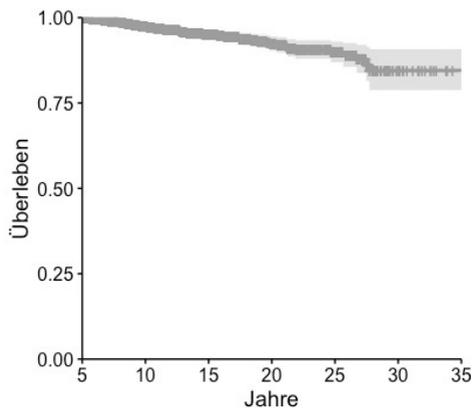


Abbildung 9: Gesamtüberleben aller Patienten, die in den ersten 5 Jahren nach Biopsie kein Rezidiv hatten

Das Gesamtüberleben aller Patienten, die in den ersten fünf Jahren nach diagnostischer Biopsie ein Rezidiv hatten und die TCR2 erreichten, ist in Abbildung 10 dargestellt (Gruppe 2).

Das Gesamtüberleben der Patienten betrug nach zehn Jahren 66,5% (95% KI 61,0-72,5), nach 20 Jahren 56,1% (95% KI 49,1-64,1) und nach 30 Jahren 54,3% (95% KI 46,7-63,0).

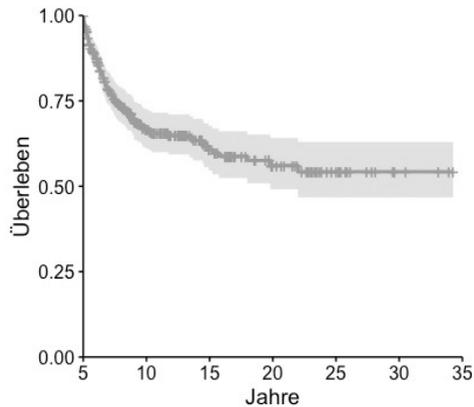


Abbildung 10: Gesamtüberleben aller Patienten, die in den ersten fünf Jahren nach Biopsie ein Rezidiv hatten und die TCR2 erreicht haben

Das Gesamtüberleben aller Patienten, die in den ersten fünf Jahren nach diagnostischer Biopsie ein Rezidiv hatten und die TCR2 nicht erreicht haben, ist in Abbildung 11 dargestellt (Gruppe 3).

Das Gesamtüberleben der Patienten betrug nach sechs Jahren 60,1% (95% KI 42,6-84,6), nach sieben Jahren 32,8% (95% KI 17,29-62,1) und nach acht Jahren 13,1% (95% KI 3,76-45,7).

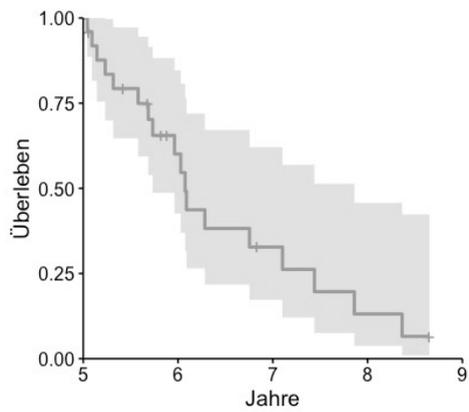


Abbildung 11: Gesamtüberleben aller Patienten, die in den ersten fünf Jahren nach Biopsie ein Rezidiv hatten und die TCR2 nicht erreicht haben

## **3.3 Überleben in Abhängigkeit von prognostischen Variablen**

### **3.3.1 Gesamte Kohorte: Variablen des Primärtumors**

Im Folgenden wurden die prognostischen Variablen für den Tod aller Patienten untersucht. Auf Grund der sehr geringen Fallzahl für die verschiedenen Organe wurde bei der Primärmetastasierung auf eine Unterteilung in die verschiedenen Lokalisationen (Lunge, Knochen, sonstige) verzichtet.

Die Ergebnisse der Log-Rank-Tests des Gesamtüberlebens der Patienten sind in Tabelle 4 und den Abbildungen 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 dargestellt.

Das Patientenalter bei diagnostischer Biopsie  $\geq 15$  Jahre ( $p=0,037$ ), die Tumorlokalisierung am Rumpf ( $p=0,03$ ), das Auftreten eines Osteosarkoms als sekundäres Malignom ( $p=0,00023$ ) und das schlechte Ansprechen des Primärtumors auf die neoadjuvante Chemotherapie ( $p=0,0019$ ) wurden als statistisch signifikante prognostisch ungünstige Faktoren identifiziert.

Anschließend wurde in einer multivariaten Cox-Analyse der Einfluss der prognostischen Variablen auf das Gesamtüberleben der Patienten untersucht. Zunächst wurden alle prognostischen Variablen für die die Kaplan-Meier-Kurven annähernd proportional zueinander verlaufen (Abbildung 12, 13, 14, 15, 17, 19, 21) in ein multivariates Cox-Modell überführt (siehe Tabelle 7). Bei den Variablen 'Primärmetastasierung' (Abbildung 16), 'Zeitpunkt der OP' (primär oder neoadjuvante Chemo) (Abbildung 18) und 'Radiatio' (Abbildung 20) verliefen die Kaplan-Meier-Kurven nicht proportional zueinander. Sie wurden daher ausgeschlossen.

Von den übrigen Variablen wurden sukzessive die nicht signifikanten Variablen und solche mit dem geringsten Hazard Ratio aus dem Modell entfernt und deren Auswirkungen auf die Signifikanz und das Hazard Ratio überprüft. Die Variable 'Pa-

tientenalter' wurde dabei für die multivariate Cox-Analyse als stetige Variable in das Modell integriert, da die künstliche Dichotomisierung von Variablen in der wissenschaftlichen Literatur eher kritisch diskutiert wird (Lasarov and Hoffmann, 2017; Fitzsimons, 2008).

Zuletzt wurden die zuvor ausgeschlossenen Variablen noch einmal einzeln in das Modell integriert (nur diejenigen Variablen, die proportional verlaufende Kaplan-Meier-Kurven zeigten) und Signifikanz und Hazard Ratio erneut überprüft, sodass sich das Cox-Modell mit den Variablen 'Auftreten des Osteosarkoms als sekundäres Malignom', 'Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie' und 'relative Tumorgroße' als Modell mit der höchsten Signifikanz für das Gesamtmodell ( $p=9e-06$ ), dem höchsten Hazard Ratio und der höchsten Signifikanz für die einzelnen Variablen ergab.

Die Variablen 'Auftreten eines Osteosarkoms als sekundäres Malignom' (Hazard Ratio 4,91, 95% KI 1,99-12,15,  $p=0,00057$ ) und das schlechte Ansprechen des Primärtumors auf die neoadjuvante Chemotherapie (Hazard Ratio 1,772, 95% KI 1,25-2,5,  $p=0,00119$ ) hatten einen signifikant negativen Einfluss auf das Gesamtmodell.

Die Variable 'Relative Tumorgroße' selbst hatte zwar keinen signifikanten Einfluss, verbesserte jedoch sowohl die Signifikanz des Gesamtmodells als auch die Signifikanz und das Hazard Ratio der Variablen 'Auftreten eines Osteosarkoms als sekundäres Malignom' und 'Ansprechen des Primärtumors auf die neoadjuvante Chemotherapie', sodass diese ebenfalls in das Modell aufgenommen wurden (siehe Tabelle 8).

Tabelle 4: Univariate Analyse des Gesamtüberlebens der gesamten Kohorte

Untersuchte Variable	n		10 Jahre nach Diagnose		20 Jahre nach Diagnose		30 Jahre nach Diagnose		p-Wert
		n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)		
Patientenalter									0,037
< 15 Jahre	984	612	92,6 (90,9-94,4)	176	87,8 (85,1-90,7)	17	83,9 (79,5-88,5)		
≥ 15 Jahre	1025	549	90,8 (88,8-92,7)	112	83,3 (79,6-87,2)	6	67,7 (53,9-85,1)		
Geschlecht									0,20
weiblich	860	508	92,4 (90,5-94,4)	128	86,7 (83,4-90,1)	10	83,7 (79,1-88,6)		
männlich	1149	653	91,2 (89,4-93,0)	160	85,1 (82,1-88,2)	13	75,5 (67,8-84,1)		
Tumorlokalisation									0,03
Rumpf	82	44	85,6 (77,6-94,4)	7	82,5 (73,1-93,2)	1	44,0 (17,5-100)		
Extremitäten	1927	1117	92,0 (90,7-93,3)	281	85,9 (83,7-88,3)	22	80,1 (75,2-85,3)		
Relative Tumorgröße (Extremitäten)									0,29
<1/3	1007	648	92,3 (90,6-94,1)	203	86,1 (83,3-89,1)	20	81,0 (75,3-87,1)		
≥ 1/3	488	278	91,1 (88,5-93,9)	72	84,7 (80,0-89,8)	2	76,7 (66,9-87,8)		

Untersuchte Variable	n		10 Jahre nach Diagnose		20 Jahre nach Diagnose		30 Jahre nach Diagnose		p-Wert
		n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)		
Primärmetastasierung									0,44
nein	1881	1093	92,0 (90,6-93,3)	274	85,8 (83,5-88,2)	22	78,8 (73,6-84,3)		
ja	122	67	88,6 (82,6-95,0)	14	85,4 (77,3-94,4)	1	85,4 (77,3-94,4)		
Sekundäres Osteosarkom									0,0002
nein	1968	1141	92,0 (90,7-93,3)	285	86,2 (83,9-88,5)	23	79,3 (74,3-84,7)		
ja	41	20	77,2 (64,2-92,8)	3	65,8 (49,0-88,5)	0	n/a		
Chemotherapie/OP									0,29
Neoadjuvante									
Chemo	1858	1062	91,5 (90,1-92,9)	246	85,2 (82,7-87,7)	18	78,8 (73,4-84,5)		
Primär OP	151	99	94,1 (90,2-98,2)	42	90,7 (85,5-96,3)	5	82,6 (71,1-96,1)		
Operative Therapie									0,46
Ablative OP	658	446	91,9 (89,8-94,2)	162	84,4 (80,8-88,2)	16	75,4 (68,2-83,4)		
Resektion	1343	712	91,5 (89,9-93,2)	125	87,2 (84,5-89,9)	7	84,2 (79,4-89,4)		

Untersuchte Variable	n		10 Jahre nach Diagnose		20 Jahre nach Diagnose		30 Jahre nach Diagnose		p-Wert
		n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)		
Radiatio (ergänzende Therapie)									0,26
nein	1990	1150	91,8 (90,5-93,1)	287	85,8 (83,6-88,1)	23	79,1 (74,1-84,3)		
ja	19	11	82,4 (66,1-100)	1	82,4 (66,1-100)	0	n/a		
Ansprechen des Primärtumors auf die neoadjuvante Chemotherapie									0,0019
gut	1130	660	93,2 (91,6-94,8)	140	86,9 (83,8-90,1)	10	84,3 (79,6-89,3)		
schlecht	635	343	88,7 (86,0-91,4)	78	82,2 (77,7-86-8)	5	74,1 (61,7-88,9)		

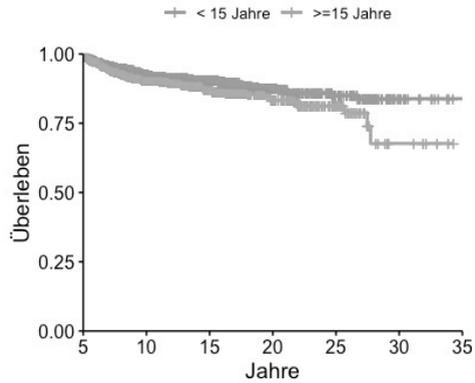


Abbildung 12: Gesamtüberleben der Patienten abhängig vom Alter bei Diagnose (gesamte Kohorte)

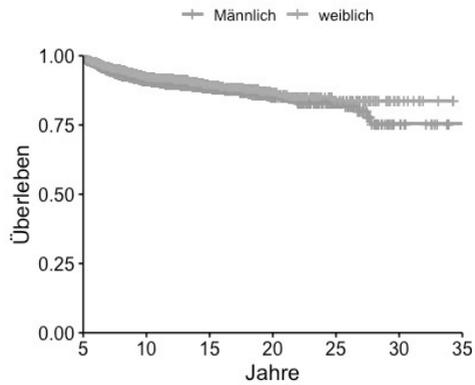


Abbildung 13: Gesamtüberleben der Patienten abhängig vom Geschlecht (gesamte Kohorte)

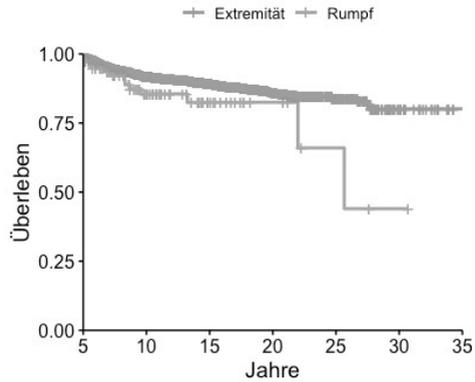


Abbildung 14: Gesamtüberleben der Patienten abhängig von der Lokalisation (gesamte Kohorte)

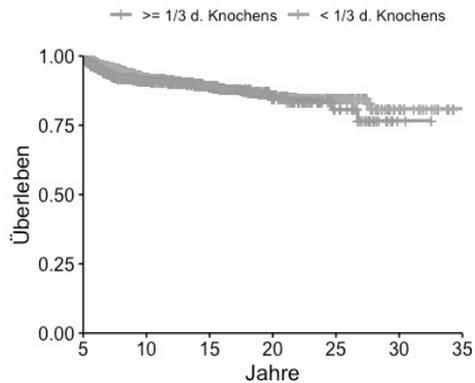


Abbildung 15: Gesamtüberleben der Patienten abhängig von der Tumorgröße (gesamte Kohorte)

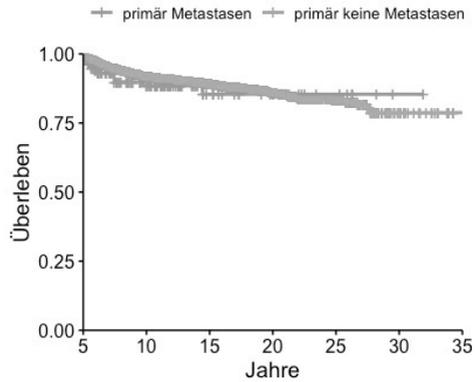


Abbildung 16: Gesamtüberleben der Patienten abhängig vom Vorliegen einer Primärmetastasierung (gesamte Kohorte)

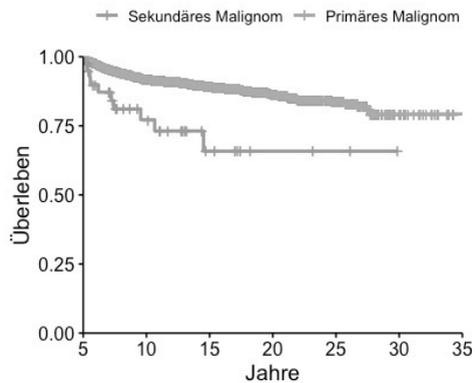


Abbildung 17: Gesamtüberleben der Patienten abhängig vom Vorliegen eines Osteosarkoms als Zweitmalignom (gesamte Kohorte)

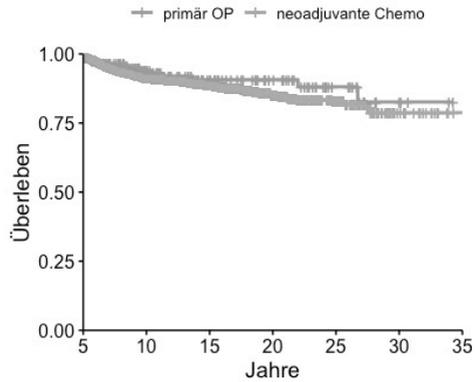


Abbildung 18: Gesamtüberleben der Patienten abhängig vom Zeitpunkt der Operation (gesamte Kohorte)

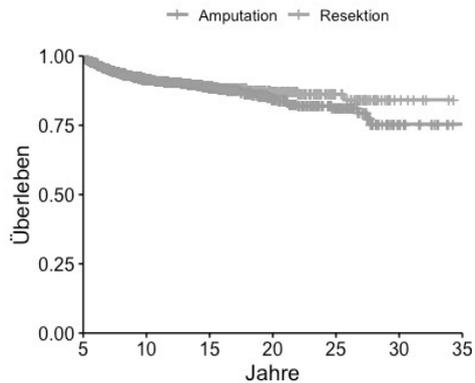


Abbildung 19: Gesamtüberleben der Patienten abhängig von der operativen Therapie (gesamte Kohorte)

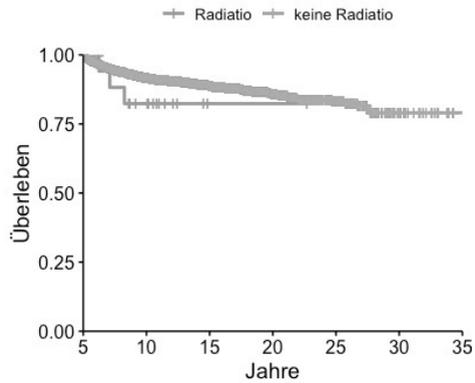


Abbildung 20: Gesamtüberleben der Patienten abhängig von der Durchführung einer zusätzlichen Radiatio bei primärem Osteosarkom (gesamte Kohorte)

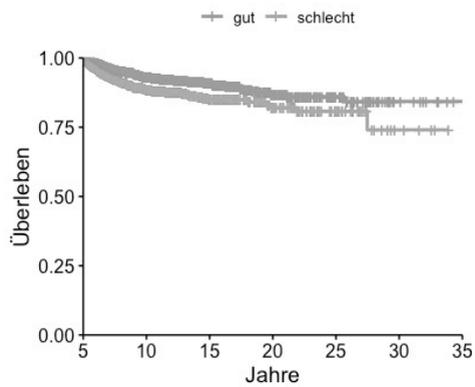


Abbildung 21: Gesamtüberleben der Patienten abhängig vom Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Chemotherapie bei primärem Osteosarkom (gesamte Kohorte)

Tabelle 7: Multivariates Cox-Modell des Gesamtüberlebens der Patienten (n=1309 Patienten) in Abhängigkeit aller validen Variablen des Primärtumors

Untersuchte Variable	HR	95% Konfidenz- intervall	p-Wert
Patientenalter bei Diagnose (stetige Variable)	1,020	1,0-1,03	0,127
Geschlecht			
männlich	1,010	0,71-1,44	0,958
weiblich	Referenz	Referenz	Referenz
Relative Tumorgroße			
≥ 1/3	1,195	0,82-1,73	0,346
< 1/3	Referenz	Referenz	Referenz
Lokalisation des Primärtumors			
Rumpf	1,365	0,37-5,01	0,639
Extremität	Referenz	Referenz	Referenz
Art der Operation			
Amputation	1,157	0,80-1,66	0,431
Resektion	Referenz	Referenz	Referenz
Sekundäres Malignom			
ja	4,158	1,55-11,15	0,005
nein	Referenz	Referenz	Referenz
Ansprechen des Primärtumors auf die neoadjuvante Chemotherapie			
schlecht	1,710	1,21-2,44	0,003
gut	Referenz	Referenz	Referenz
Signifikanz des Gesamtmodells (Score (Log-Rank))			0,00008

Tabelle 8: Multivariates Cox-Modell des Gesamtüberlebens der Patienten (n =1309 Patienten) in Abhängigkeit der selektierten Variablen des Primärtumors

Untersuchte Variable	HR	95% Konfidenz- intervall	p-Wert
Sekundäres Malignom ja nein	4,911 Referenz	1,99-12,15 Referenz	0,00057 Referenz
Ansprechen des Primärtumors auf die neoadjuvante Chemotherapie schlecht gut	1,772 Referenz	1,25-2,50 Referenz	0,00119 Referenz
Relative Tumorgroße $\geq 1/3$ $< 1/3$	1,185 Referenz	0,83-1,70 Referenz	0,35721 Referenz
Signifikanz des Gesamtmodells (Score (Log-Rank))			0,000006

### 3.3.2 Patienten mit Rezidiv: Variablen des Primärtumors

Im Folgenden wurden die prognostischen Variablen für den Tod der Patienten mit Rezidiv untersucht. Als Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben der Patienten wurden sowohl die Merkmale des primären Osteosarkoms als auch die des Rezidivs betrachtet. Die Ergebnisse der Log-Rank-Tests unter Berücksichtigung der Variablen des Primärtumors sind in Tabelle 9 dargestellt. Das Patientenalter bei diagnostischer Biopsie  $\geq 15$  Jahre ( $p=0,032$ ) und das männliche Geschlecht ( $p=0,042$ ) wurden in der univariaten Analyse als statistisch signifikante, prognostisch ungünstige Faktoren identifiziert. In der multivariaten Cox-Analyse wurde das Geschlecht als einzige statistisch signifikante Variable identifiziert.

Tabelle 9: Gesamtüberleben aller Patienten mit Rezidiv - Variablen des Primärtumors

Untersuchte Variable	10 Jahre nach Diagnose		20 Jahre nach Diagnose		30 Jahre nach Diagnose		p-Wert	
	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)		
Patientenalter							0,032	
< 15 Jahre	201	102	69,3 (62,9-76,4)	32	60,2 (52,9-68,6)	4		50,6 (38,9-65,8)
≥ 15 Jahre	213	86	61,3 (54,5-69,0)	18	43,9 (35,3-54,7)	0		n/a
Geschlecht							0,042	
weiblich	182	87	69,3 (62,4-77,0)	23	56,6 (47,7-67,1)	2		53,9 (44,3-65,5)
männlich	232	101	62,2 (55,9-69,3)	27	49,3 (41,9-58,0)	2		29,4 (16,5-52,5)
Tumorlokalisation							0,52	
Rumpf	23	8	57,7 (38,4-86,1)	2	47,9 (27,9-82,2)	0		n/a
Extremitäten	391	180	65,8 (25,9-71,0)	48	52,8 (46,8-59,5)	4		40,1 (29,0-55,2)
Relative Tumorgröße (Extremitäten)							0,58	
<1/3	128	59	62,5 (55,3-70,7)	15	48,6 (40,6-58,1)	1		37,5 (24,8-56,8)
≥ 1/3	172	85	68,5 (60,5-77,6)	30	55,7 (45,2-68,7)	3		38,8 (20,9-72,2)

Untersuchte Variable	n		10 Jahre nach Diagnose		20 Jahre nach Diagnose		30 Jahre nach Diagnose		p-Wert
		n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)		
Primärmetastasierung									0,45
nein	371	170	64,9 (59,9-70,4)	47	51,7 (45,6-58,6)	4	37,1 (25,9-53,1)		
ja	41	18	71,4 (58,4-87,4)	3	61,2 (42,6-88,1)	0	n/a		
Sekundäres Osteosarkom									0,61
nein	400	185	65,7 (60,9-70,9)	49	52,6 (46,7-59,2)	4	38,8 (28,0-53,8)		
ja	14	3	50,6 (17,8-25,4)	1	50,6 (17,8-25,4)	0	n/a		
Chemotherapie/OP									0,29
Neoadjuvante									
Chemo	382	170	64,4 (59,4-69,8)	40	51,2 (45,0-58,3)	2	39,1 (26,3-57,9)		
Primär OP	32	18	77,7 (63,2-95,9)	10	63,3 (46,5-86,4)	2	45,0 (25,1-80,8)		
Operative Therapie									0,89
Ablative OP	134	72	67,3 (59,5-76,1)	29	53,1 (44,3-63,6)	3	34,2 (20,7-56,3)		
Resektion	280	116	64,3 (58,3-70,8)	21	51,5 (43,4-61,0)	1	48,2 (39,1-59,6)		

Untersuchte Variable	10 Jahre nach Diagnose		20 Jahre nach Diagnose		30 Jahre nach Diagnose		p-Wert
	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	
Radiatio (ergänzende Therapie)							0,37
nein	407	187	65,7 (60,9-70,9)	50	52,7 (46,8-59,3)	4	39,0 (28,2-54,0)
ja	7	1	40,0 (13,7-100)	0	n/a	0	n/a
Ansprechen des Primärtumors auf die neoadjuvante Chemotherapie							0,94
gut	178	79	65,2 (58,0-73,2)	15	49,4 (39,9-61,2)	1	45,9 (35,5-59,4)
schlecht	185	84	64,8 (57,8-72,6)	21	53,6 (45,3-63,4)	0	n/a

### 3.3.3 Patienten mit Rezidiv: Variablen des Rezidivs

Die Ergebnisse der Log-Rank-Tests unter Berücksichtigung der Variablen des Rezidivs sind in Tabelle 12 und den Abbildungen 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 dargestellt.

Das Patientenalter bei diagnostischer Biopsie  $\geq 18$  Jahre ( $p=0,022$ ), das männliche Geschlecht ( $p=0,042$ ), mehr als ein Tumorherd ( $p=0,038$ ), die Tumorlokalisierung des Rezidivs als Lokalrezidiv mit Metastase(n) ( $p=0,0095$ ), keine OP des Rezidivs ( $p=0,0062$ ), keine makroskopisch vollständige Entfernung aller Herde ( $p \leq 0,0001$ ) und eine Radiatio ( $p=0,00015$ ) wurden in der univariaten Analyse als statistisch signifikante prognostisch ungünstige Faktoren identifiziert.

Anschließend wurde überprüft welche der Kaplan-Meier-Kurven annähernd proportional zueinander verlaufen und diese anschließend in ein multivariates Cox-Modell überführt (Tabelle 15). Für die Variablen 'Lokalisation der Metastasen' (Abbildung 26) und 'Chemotherapie' (Abbildung 31) verliefen die Kaplan-Meier-Kurven nicht proportional zueinander. Sie wurden daher ausgeschlossen.

Von den übrigen Variablen wurden sukzessive die nicht signifikanten Variablen und diejenigen mit dem geringsten Hazard Ratio aus dem Modell entfernt und deren Auswirkungen auf die Signifikanz und das Hazard Ratio überprüft. Auch hier wurde die Variable 'Patientenalter' für die multivariate Cox-Analyse als stetige Variable in das Modell integriert (Lasarov and Hoffmann, 2017; Fitzsimons, 2008).

Zuletzt wurden die zuvor ausgeschlossenen Variablen noch einmal einzeln in das Modell integriert und die Signifikanz und die Hazard Ratio erneut überprüft, sodass sich das Cox-Modell mit den Variablen 'Geschlecht', 'Tumorlokalisierung des Rezidivs' und 'Makroskopisch vollständige Entfernung aller Tumorherde des Rezidivs' als Modell mit der höchsten Signifikanz für das Gesamtmodell ( $p=0,0000005$ ), dem höchsten Hazard Ratio und der höchsten Signifikanz für die einzelnen Variablen

ergab.

Die Variablen 'Geschlecht' (Hazard Ratio 0,66, 95% KI 0,47-0,91,  $p=0,0123$ ), 'Tumorlokalisation' (Hazard Ratio 3,13, 95% KI 1,12-8,41,  $p=0,0235$ ) und 'Makroskopisch vollständige Entfernung aller Tumorherde des Rezidivs' (Hazard Ratio 0,42, 95% KI 0,28-0,62,  $p=2,27e-05$ ) hatten einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtmodell (siehe Tabelle 16).

Tabelle 12: Gesamtüberleben aller Patienten mit Rezidiv - Variablen des Rezidivs

Untersuchte Variable	10 Jahre nach Diagnose		20 Jahre nach Diagnose		30 Jahre nach Diagnose		p-Wert
	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	
Medianes Alter bei Rezidiv-Diagnose							0,022
< 18 Jahre	195	99 69,0 (62,5-76,3)	30	58,2 (50,1-67,7)	4	56,0 (47,3-66,4)	
≥ 18 Jahre	219	89 61,8 (55,1-69,3)	20	47,1 (39,3-56,3)	0	n/a	
Zeit von ED bis Rezidiv-Diagnose							0,64
≤ 5 Jahre	328	136 62,7 (57,3-68,7)	36	53,0 (46,2-60,7)	4	51,2 (44,0-59,6)	
≤ 6 Jahre	23	8 57,5 (37,5-88,4)	2	57,5 (37,5-88,4)	0	n/a	
≤ 7 Jahre	26	13 66,4 (48,8-90,4)	1	50,5 (32,6-78,3)	0	n/a	
≤ 8 Jahre	11	7 77,8 (54,9-100)	2	35,6 (12,8-100)	0	n/a	
≤ 9 Jahre	5	3 60,0 (21,9-100)	0	n/a	0	n/a	
≤ 10 Jahre	5	5 100 (100-100)	0	n/a	0	n/a	
>10 Jahre	16	16 100 (100-100)	9	87,5 (72,7-100)	0	n/a	

Untersuchte Variable	10 Jahre nach Diagnose		20 Jahre nach Diagnose		30 Jahre nach Diagnose		p-Wert	
	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)		
Anzahl der Herde des Rezidivs (lokal und Metastasen)							0,0016	
ein Herd	249	126	71,2 (65,4-77,5)	34	59,5 (52,0-68,0)	3		41,5 (27,6-62,3)
≥ 1 Herd	165	62	56,1 (48,4-65,1)	16	41,4 (32,8-52,2)	1		37,6 (27,9-50,7)
Tumorlokalisation des Rezidivs							0,0095	
nur Metastasen	369	170	65,8 (60,8-71,2)	49	52,8 (46,7-59,7)	4		39,0 (28,1-54,1)
nur lokal	33	15	71,1 (55,6-90,8)	1	71,1 (55,6-90,8)	0		n/a
lokal und Metastasen	12	3	37,5 (16,8-83,5)	0	n/a	0		n/a
Lokalisation der Rezidiv-Metastasen							0,77	
nur Lunge	301	142	67,9 (62,4-73,7)	37	53,5 (46,6-61,5)	3		48,5 (40,6-58)
nur Knochen	37	17	66,5 (51,9-85,1)	8	62,3 (47,2-82,2)	0		n/a
andere Lokalisation	10	6	66,7 (42,0-100)	1	41,7 (18,5-94,0)	0		n/a

Untersuchte Variable	n		10 Jahre nach Diagnose		20 Jahre nach Diagnose		30 Jahre nach Diagnose		p-Wert
		n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)		
Lungenmetastasen									0,12
unilateral	248	113	68,0 (62,0-74,6)	31	54,7 (47,1-63,8)	3	46,4 (37,1-58)		
bilateral	74	33	59,9 (49,1-73,0)	7	39,9 (27,9-57,1)	1	39,9 (27,9-57,1)		
Pleuradurchbruch bei Lungenmetastase									0,091
ja	20	7	55,6 (36,6-84,3)	0	n/a	0	n/a		
nein/nicht berichtet	299	137	66,5 (61,0-72,5)	38	53,1 (46,2-61,1)	3	46,6 (38,5-56,4)		
OP bei 1.Rezidiv									0,006
ja	383	180	67,0 (62,1-72,3)	47	53,6 (47,5-60,5)	4	40,6 (29,4-56)		
nein	20	6	41,2 (23,0-73,9)	2	32,9 (15,9-68,4)	0	n/a		
Makroskopische TCR bei 1.Rezidiv									<0,001
ja	363	177	69,4 (64,5-74,7)	47	55,8 (49,5-62,9)	4	42,2 (30,6-58,3)		
nein	51	11	32,9 (20,8-51,9)	3	26,3 (15,1-45,6)	0	n/a		

Untersuchte Variable	10 Jahre nach Diagnose		20 Jahre nach Diagnose		30 Jahre nach Diagnose		p-Wert
	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	n	Wahrscheinlichkeit noch zu leben (95%iges KI)	
Chemo bei 1.Rezidiv							0,84
ja	277	127	63,7 (57,9-70,1)	36	52,3 (45,6-60,0)	5	
nein	114	47	66,4 (57,5-76,6)	9	52,0 (41,1-65,8)	0	n/a
Radiatio bei 1.Rezidiv							<0,001
ja	43	14	45,2 (32,0-63,9)	5	32,7 (19,6-54,5)	0	
nein	346	162	67,5 (62,3-73,1)	40	53,8 (47,3-61,3)	3	45,2 (34,3-59,6)

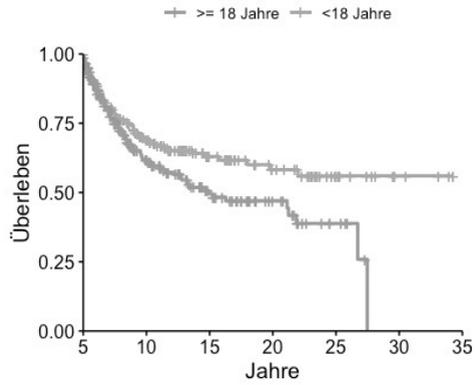


Abbildung 22: Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig vom Alter bei Rezidiv-Diagnose

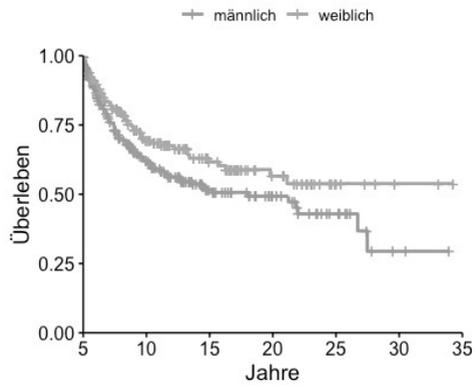


Abbildung 23: Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig vom Geschlecht

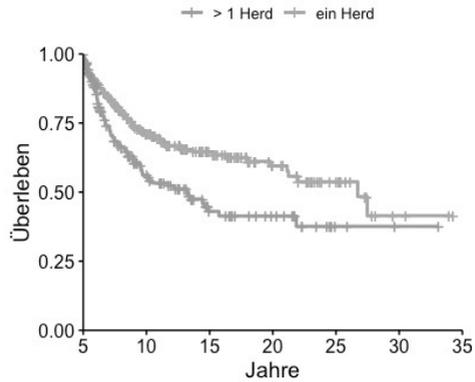


Abbildung 24: Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig von der Anzahl der Herde

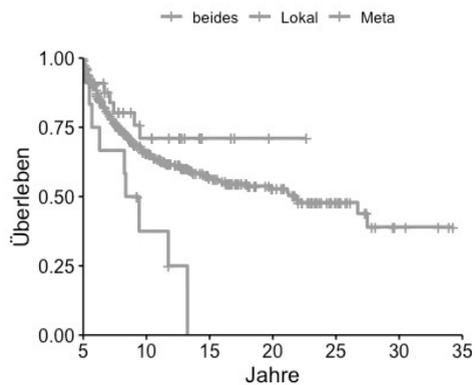


Abbildung 25: Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig von der Lokalisation

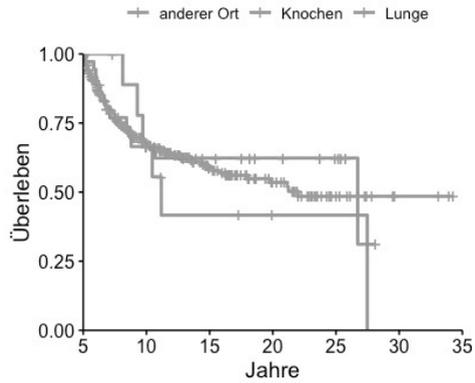


Abbildung 26: Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig von der Lokalisation der Metastasen

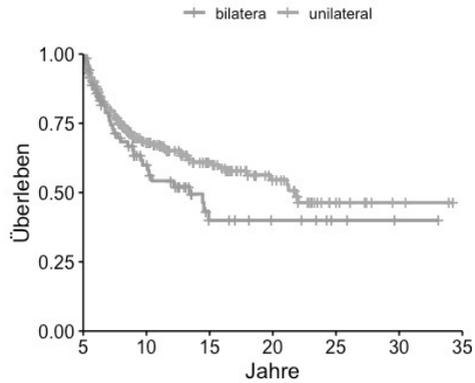


Abbildung 27: Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig von der Seite der Lungenmetastasen

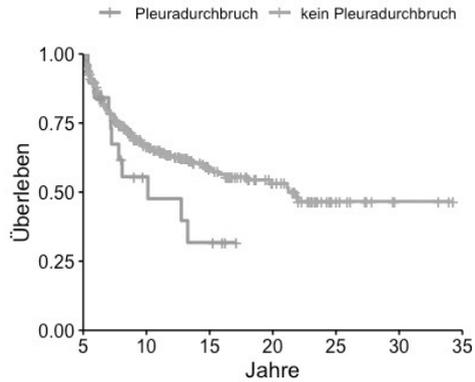


Abbildung 28: Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig davon, ob ein Pleuradurchbruch vorlag

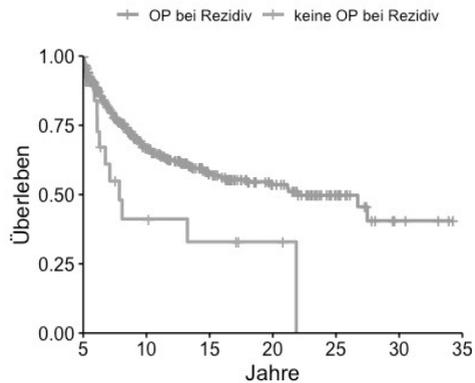


Abbildung 29: Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig davon, ob operiert wurde

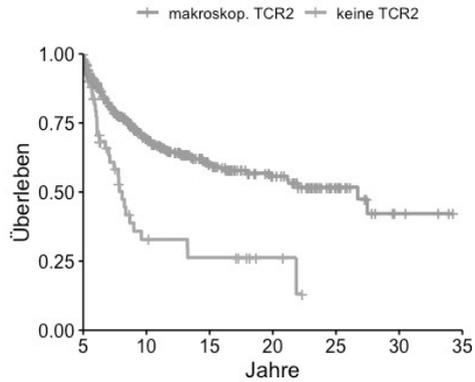


Abbildung 30: Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig davon, ob alle Rezidiv-Tumore makroskopisch vollständig entfernt wurden

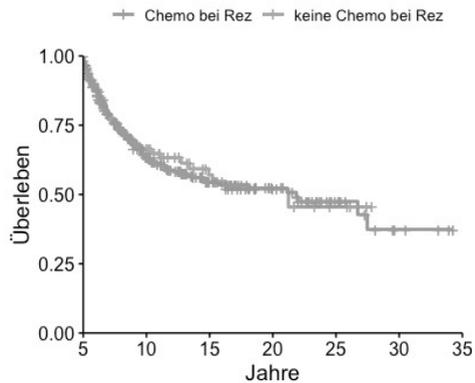


Abbildung 31: Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig davon, ob im Rezidiv eine Chemotherapie durchgeführt wurde

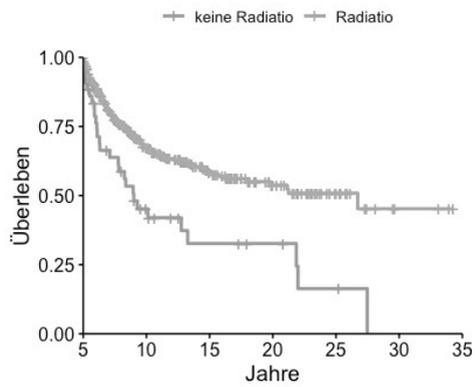


Abbildung 32: Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv abhängig davon, ob eine Radiatio durchgeführt wurde

Tabelle 15: Multivariates Cox-Modell des Gesamtüberlebens der Patienten mit Rezidiv (n = 379) in Abhängigkeit aller validen Variablen des Primärtumors und des ersten Rezidivs

Untersuchte Variable	HR	95% KI	p-Wert
Patientenalter bei Diagnose (stetige Variable)	1,001	1,0-1,0	0,94287
Geschlecht			
weiblich	0,605	0,43-0,86	0,00489
männlich	Referenz	Referenz	Referenz
Anzahl der Herde des Rezidivs (lokal und Metastasen)			
≥ 1 Herd	1,420	0,99-2,02	0,05190
ein Herd	Referenz	Referenz	Referenz
Tumorlokalisation des Rezidivs			
nur Metastasen	1,087	0,92-0,52	0,82456
beides	2,382	0,42-0,81	0,11550
nur lokal	Referenz	Referenz	Referenz
Lungenriss			
ja	1,267	0,65-2,49	0,49127
nein	Referenz	Referenz	Referenz
OP bei 1.Rezidiv			
ja	0,922	0,39-2,18	0,85270
nein	Referenz	Referenz	Referenz
Makroskopische TCR bei 1.Rezidiv			
ja	0,626	0,29-1,34	0,29915
nein	Referenz	Referenz	Referenz
Radiatio bei 1.Rezidiv			
ja	1,558	0,92-2,65	0,10059
nein	Referenz	Referenz	Referenz
Signifikanz des Gesamtmodells (Score (Log-Rank))			0,00008

Tabelle 16: Multivariates Cox-Modell des Gesamtüberlebens der Patienten mit Rezidiv (n = 414) in Abhängigkeit der selektierten Variablen des ersten Rezidivs

Untersuchte Variable	HR	95% Konfidenz- intervall	p-Wert
Geschlecht			
weiblich	0,658	0,47-0,91	0,0123
männlich	Referenz	Referenz	Referenz
Tumorlokalisation des Rezidivs			
nur Metastasen	1,387	0,68-2,84	0,3714
beides	3,133	1,17-8,41	0,0235
nur lokal	Referenz	Referenz	Referenz
Makroskopische TCR bei 1.Rezidiv			
ja	0,416	0,28-0,62	0,0000227
nein	Referenz	Referenz	Referenz
Signifikanz des Gesamtmodells (Score (Log-Rank))			0,0000005

## 4 Diskussion

### 4.1 Patientenrekrutierung

In der COSS-Datenbank werden seit mehr als 40 Jahren systematisch Daten von mehreren Tausend Patienten erfasst. Damit gehört sie zu den größten Osteosarkom-Datenbanken weltweit. Der Umfang der Datenbank ermöglichte es erst die Auswertung der bedingten Überlebenswahrscheinlichkeit und Kriterien für einen späten Tod bei Patienten mit Osteosarkom durchzuführen und prognostischer Variablen für das Überleben zu identifizieren.

Die hier untersuchte Kohorte beinhaltet mehr als 2000 Patienten mit histologisch bestätigten, zentralen, hochmalignen Osteosarkomen des Rumpfes oder der Extremitäten und mit gesicherter erster kompletter chirurgischer Remission sowie einem Follow-Up von mehr als fünf Jahren.

Die Einschlusskriterien wurden äquivalent zu bereits publizierten Daten definiert (Bielack et al., 2002). Ausgeschlossen wurden Patienten mit niedrig malignen Osteosarkomen (z.B. periosteale und parosteale Osteosarkome), Patienten mit Osteosarkomen des Schädels und extraossäre Osteosarkome, da sie durch ein anderes biologisches Verhalten, wie ein weniger aggressives Wachstum oder eine geringere Metastasierungsrate gekennzeichnet sind (Huvos, 1991; Grimer et al., 2005; Hauptmann et al., 2008; Kumar et al., 2014).

Es existieren bereits Studien, die die prognostischen Variablen für das Überleben von Patienten mit Osteosarkomen untersucht haben. Diese haben sowohl das Überleben ab diagnostischer Biopsie als auch das Überleben nach bzw. mit mindestens einem Rezidiv analysiert (Kempf-Bielack et al., 2005; Leary et al., 2013; Spraker-Perlman et al., 2019; Xin and Wei, 2020).

Studien, die prognostische Variablen für das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit einer Osteosarkomerkrankung untersuchen, existieren bisher jedoch nicht. Die vorliegende Studien schließt

diese Forschungslücke und beantwortet die zu Beginn definierten Forschungsfragen:

### Forschungsfragen

- 1a.) Wie hoch ist die Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten, die mindestens fünf Jahre nach diagnostischer Biopsie noch lebten?
- 1b.) Welche prognostischen Variablen beeinflussen das Langzeitüberleben bzw. den späten Tod dieser 5-Jahres-Überlebenden mit histologisch gesicherten, hochmalignen, zentralen Osteosarkomen, die mindestens ein Mal in eine komplette chirurgische Remission kamen?
- 2a.) Wie hoch ist die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit bzw. nach mindestens einem Rezidiv, die mindestens fünf Jahre nach diagnostischer Biopsie noch lebten?
- 2b.) Welche prognostischen Variablen beeinflussen das Langzeitüberleben bzw. den späten Tod der 5-Jahres-Überlebenden mit histologisch gesicherten, hochmalignen, zentralen Osteosarkomen, die mindestens ein Mal in eine komplette chirurgische Remission kamen und mindestens ein Rezidiv haben bzw. hatten?

## **4.2 Überleben**

### **4.2.1 Gesamte Kohorte**

Die bedingte Überlebenswahrscheinlichkeit der aus 2009 Patienten bestehenden Kohorte lag nach zehn Jahren bei 91,7%. Dies bedeutet, dass Patienten, die fünf Jahre überlebten, mit einer Wahrscheinlichkeit von 91,7% fünf Jahre später (10 Jahre nach diagnostischer Biopsie) auch noch am Leben sind. Vergleicht man die 10-Jahres-Überlebensraten ab diagnostischer Biopsie von knapp 92% bei Patienten aus dieser Studie mit der

10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 60% aus der Studie von Bielack et al. (2002), in der alle Patienten ab diagnostischer Biopsie eingeschlossen wurden, wird offensichtlich, dass das Überleben der ersten fünf Jahre nach Erstdiagnose einen erheblichen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat.

Ähnliches ergab sich aus dieser Studie für das ereignisfreie Überleben der Patienten. Bei Patienten, die einmal in vollständige chirurgische Remission gekommen waren und in den ersten fünf Jahre kein Ereignis (Rezidiv, Zweitmalignom, Tod) hatten, trat mit einer Wahrscheinlichkeit von 93,2% in den folgenden fünf Jahren und mit einer Wahrscheinlichkeit von 77,2% in den folgenden 25 Jahren kein Ereignis auf.

Die Untersuchung zur Sterblichkeit der Patienten aus dieser Studie zeigt, dass die Mehrheit, nämlich 72% der insgesamt 194 Todesfälle durch die Grunderkrankung verursacht wurde. Die kumulative Sterblichkeit der Patienten lag in den Jahren fünf bis 16 nach Diagnose bei 8,9%. Danach flachte die Kurve ab und bildete ein Plateau.

Das bedeutet, dass bei Patienten, die nach mehr als fünf Jahre nach Biopsie versterben, der Tod innerhalb von 16 Jahren eintritt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der 2009 Studienpatienten liegt auch 30 Jahre nach diagnostischer Biopsie noch bei ca. 80%. Damit zeigt die Studie, dass Patienten deren Osteosarkom mindestens einmal komplett reseziert werden konnte und die mindestens fünf Jahre überlebt haben, eine geringe Sterblichkeit bzw. sehr gute Prognose aufweisen. Welche prognostischen Faktoren diese geringere Sterblichkeit begünstigen, wird nachfolgend diskutiert.

Betrachtet man die 35 Patienten von den insgesamt 1595 Patienten, die nicht am Rezidiv verstorben sind, zeigt sich, dass die Gründe für die Sterblichkeit zum Teil ebenfalls tumorassoziiert sind. Mehr als die Hälfte der verstorbenen Patienten, starb an einem Zweitmalignom oder an den Spätfolgen der Chemotherapie bzw. Radiatio, wie z.B. Herzinsuffizienz oder Lungenem-

bolie. Statistische Auswertung sind hier aufgrund der geringen Fallzahl jedoch nicht möglich.

Im Vergleich zu den 1595 Patienten ohne Rezidiv, weisen die 414 Patienten mit Rezidiv erwartungsgemäß eine deutlich höhere Sterblichkeit auf. Dies entspricht den Ergebnissen bereits bestehender Studien, die das Gesamtüberleben von Patienten mit Osteosarkomrezidiv untersuchten (Hawkins and Arndt, 2003; Chou et al., 2005; Kempf-Bielack et al., 2005; Leary et al., 2013; Spraker-Perlman et al., 2019).

#### **4.2.2 Patienten mit Rezidiv**

Die vorliegende Studie untersucht im Gegensatz zur bestehenden Literatur speziell diejenigen Patienten mit Rezidiv, die nach diagnostischer Biopsie noch mindestens fünf Jahre gelebt haben.

Die Untersuchung dieser 414 Patienten konnte zeigen, dass Patienten, die fünf Jahre überlebten mit einer Wahrscheinlichkeit von 65,4% fünf Jahre später (10 Jahre nach diagnostischer Biopsie) auch noch am Leben sind.

In anderen Studien, in welchen die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (ab diagnostischer Biopsie) unter 20% lag, zeigte sich, dass die Prognose umso schlechter ausfällt, je früher die Patienten ein Rezidiv bekommen (Kempf-Bielack et al., 2005; Chou et al., 2005; Leary et al., 2013).

Im Verlauf sinkt das Überleben der Patienten in der vorliegenden Studie auf 52,4% (20 Jahre nach diagnostischer Biopsie) und schließlich auf 38,8% (30 Jahre nach diagnostischer Biopsie).

Die Mehrheit (87,4%) der insgesamt 159 Todesfälle in diesem Kollektiv ist durch ein Osteosarkomrezidiv bedingt. Die kumulative Inzidenz von Todesfällen auf Grund eines Osteosarkoms betrug zehn Jahre nach diagnostischer Biopsie 31,2% und 15 Jahre danach knapp 40%. Anschließend erreichte die Mortalität ein Plateau.

Damit implizieren die vorliegenden Ergebnisse, dass Patienten mit einem Rezidiv mindestens 15 Jahre engmaschig nachkontrolliert werden sollten und nicht nur zehn Jahre, wie aktuell üblich (Deutsches Kinderkrebsregister, n.d.). Etwa 20% der Patienten die nach mehr als 15 Jahren noch verstorben sind, verstarben an einem Rezidiv oder einer anderen Krebserkrankung. Für die restlichen Patienten lässt sich in den Daten kein tumorassoziierter Grund finden.

Neben der Tatsache, ob eine Rezidiv auftritt, spielt für das Überleben auch der Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs eine Rolle. Um dies näher zu untersuchen wurde die Gesamtkohorte der 2009 Patienten in drei Gruppen unterteilt. Diese sollen im Folgenden diskutiert und verglichen werden.

#### **4.2.3 Gesamte Kohorte (zusätzliche Auswertung)**

Für Patienten, die mehr als fünf Jahre nach diagnostischer Biopsie ein Rezidiv hatten bzw. diejenigen, die nie ein Rezidiv hatten (Gruppe 1) zeigte sich, dass die bedingte Überlebenschance der 5-Jahres-Überlebenden nach zehn Jahren bzw. 15 Jahren bei knapp 97,5% bzw. knapp 92% lag.

Für Gruppe 2 wurde deutlich, dass die 5-Jahres-Überlebenden, die in den ersten fünf Jahren ein Rezidiv hatten und TCR2 erreichen konnten die Überlebenschance nach zehn Jahren mit 66,5% und nach 20 Jahren mit 56,1% schon deutlich schlechter war als bei denjenigen, die in den ersten fünf Jahren nach Diagnose kein Rezidiv hatten.

Besonders schlecht war die Prognose für die 5-Jahres-Überlebenden, die in den ersten fünf Jahren ein Rezidiv hatten, jedoch keine oder bis zum letzten Follow-Up noch keine komplette chirurgische Remission erreichen konnten (Gruppe 3). Bereits nach sechs Jahren betrug die Überlebenschance nur 60%, nach sieben Jahren 33% und nach acht Jahren nur noch 13%.

Auch andere Studien konnten zeigen, dass frühe Rezidive (in-

nerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnose) schneller zum Tod führen als Rezidive, die im späteren Verlauf auftreten (Kempf-Bielack et al., 2005; Chou et al., 2005; Spraker-Perlman et al., 2019).

Dies deutet darauf hin, dass früher auftretende Rezidive mit einem aggressiveren Tumorverhalten einhergehen. Dies spiegelt sich auch in den Daten dieser Studie wieder. Traten die Rezidive früh auf und wurden zudem Metastasen festgestellt, überlebten diese Patienten deutlich kürzer. Insgesamt hatten 73% der verstorbenen Patienten ein frühes, metastasiertes Rezidiv. Dies war auch dann der Fall, wenn das erste frühe Rezidiv vollständig entfernt werden konnte, wie in der vorliegenden Studie für Gruppe zwei und drei zutreffend.

Der Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs liefert zwar Hinweise zur Überlebensdauer von Patienten, Ziel ist es jedoch bereits vor Auftreten von Rezidiven Faktoren zu identifizieren, die Aufschluss über das Überleben liefern. Hierfür wurde der Einfluss der prognostischen Variablen des Primärtumors, in Anlehnung an Bielack et al. (2002), auf den späten Tod der 5-Jahres-Überlebenden untersucht.

## **4.3 Überleben in Abhängigkeit von prognostischen Variablen**

### **4.3.1 Gesamte Kohorte: Variablen des Primärtumors**

Untersuchungen zu den prognostischen Faktoren für den späten Tod gibt es bisher nicht.

Es gibt jedoch einige Studien, die den Einfluss prognostischer Variablen auf das Gesamtüberleben von Patienten ab diagnostischer Biopsie untersuchen. So untersuchten Xin and Wei (2020) im Rahmen einer Metaanalyse aus 40 Studien der letzten zwölf Jahre prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse konnten einen signifikanten Einfluss der Variablen 'Alter', 'Geschlecht', 'Tumorlokalisierung', 'Tumorgröße' sowie

'Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie' und 'operative Entfernung des Tumors' auf das Gesamtüberleben zeigen. Zu diesen Ergebnissen kamen auch ältere Studien von Rosen et al. (1981), Davis et al. (1994), Bielack et al. (2002) und Smeland et al. (2003), die zusätzlich die Variable 'Primärmetastasierung' als weiteren prognostischen Faktor identifizieren konnten.

Übereinstimmend mit den genannten Untersuchungen konnten in der vorliegenden Studie die Variablen 'Alter', 'Tumorlokalisation' und 'Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie' als Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben identifiziert werden. Die operative Entfernung des Primärtumors war in unserer Studie ein Einschlusskriterium, sodass das Kriterium per se für alle Patienten erfüllt war.

Ein signifikant negativer Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten konnte in der vorliegenden Untersuchung durch univariaten Analysen für die folgenden Variablenausprägungen festgestellt werden: Patientenalter  $\geq 15$  Jahre zum Zeitpunkt der diagnostischen Biopsie, Tumorlokalisation am Rumpf, Auftreten des Osteosarkoms als sekundäres Malignom und schlechtes histologisches Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie.

In der multivariaten Analyse konnte die Kombination aus folgenden Variablenausprägungen als negativer prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben der Patienten identifiziert werden: Auftreten des Osteosarkoms als sekundäres Malignom, schlechtes Ansprechen der neoadjuvanten Chemotherapie und relative Tumorgroße  $\geq 1/3$  des Knochens.

Im Folgenden wird der Einfluss der einzelnen prognostischen Variablen auf das Gesamtüberleben aller 5-Jahres-Überlebenden diskutiert.

In den Studien von Bielack et al. (2002), Collins et al. (2013) und Smeland et al. (2019) beeinflusste das Alter bei diagnostischer Biopsie nur in der univariaten Analyse das Gesamtüber-

leben ab diagnostischer Biopsie signifikant.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt die vorliegende Untersuchung. Patienten, die bei Erstdiagnose mindestens 15 Jahre alt waren, überlebten signifikant seltener als Patienten, die bei ihrer Erstdiagnose jünger als 15 Jahre alt waren. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei den älteren Patienten das Osteosarkom als sekundäres Malignom signifikant häufiger auftrat als bei jüngeren Patienten und dies in der vorliegenden Studie mit einer schlechteren Prognose einherging. Es ist jedoch zu beachten, dass die Variable 'Alter' für eine Prognose des Gesamtüberlebens auf Grund der vorgenommenen Dichotomisierung nur bedingt aussagekräftig ist, da die Dichotomisierung häufig auf Basis des Medians erfolgte (Bielack et al., 2002; Mirabello et al., 2009; Janeway et al., 2012; Collins et al., 2013). Die Dichotomisierung anhand des Medians ist zwar eine durchaus gängige Methode, nichtsdestotrotz ist ihre Aussagekraft umstritten (Lasarov and Hoffmann, 2017). Aus diesem Grund wurde für die multivariate Analyse das Alter als stetige Variable in das Modell integriert. Ein signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben der 5-Jahres-Überlebenden konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Bezogen auf das Geschlecht konnte in ältere Studien gezeigt werden, dass Männer in Bezug auf das Gesamtüberleben und teilweise auch das Auftreten von Rezidiven eine schlechtere Prognose aufweisen als weibliche Patienten (Petrilli et al., 1991; Saeter et al., 1997; Duchman et al., 2015).

Andere Studien konnten wiederum zeigen, dass das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (Bielack et al., 2002; Spraker-Perlman et al., 2019; Smeland et al., 2019).

Auch in der vorliegenden Studie konnte weder in der uni- noch in der multivariaten Überlebensanalyse ein signifikanter Einfluss des Geschlechts nachgewiesen werden.

Für die Tumorlokalisation am Rumpf konnten Bielack et al.

(2002), Janeway et al. (2012), Berner et al. (2015) Duchman et al. (2015) und Smeland et al. (2019) sowohl in uni- als auch multivariaten Analysen eine signifikant geringere Überlebenswahrscheinlichkeit identifizierten. Ursächlich hierfür war vermutlich die mangelnde Lokalkontrolle und das schlechtere Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie dieser Tumore (Bielack et al., 2002; Bacci et al., 2006; Smeland et al., 2019). Für die Patienten in der vorliegenden Studie zeigte sich nur in der univariaten Analyse ein signifikant schlechteres Überleben bei Osteosarkomen am Rumpf. Es zeigte sich zudem, dass Osteosarkome die als Zweitmalignome auftraten zwölf mal häufiger am Rumpf lokalisiert waren als an den Extremitäten. Die Variable 'Auftreten des Osteosarkoms als sekundäres Malignom' konnte in der vorliegenden Studie als die Variable mit dem größten Einfluss auf das Gesamtüberleben identifiziert werden. In der multivariaten Analyse wurde vermutlich der Einfluss der Variablen 'Tumorlokalisierung am Rumpf' vom Einfluss der Variablen 'Auftreten des Osteosarkoms als sekundäres Malignom' überlagert und war daher nicht mehr signifikant.

Die Tumorgröße der Extremitätenosteosarkome konnte von Bielack et al. (2002) und Smeland et al. (2019) sowohl in uni- als auch multivariaten Analysen als eine Variable mit signifikant negativem Einfluss auf das Gesamtüberleben identifiziert werden.

Dies deutet darauf hin, dass sich die Tumorgröße insbesondere auf das Überleben innerhalb der ersten fünf Jahre nach diagnostischer Biopsie auswirkt, da in der vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Einfluss der relativen Tumorgröße auf den späten Tod gefunden werden konnte. Wenn also, wie in der vorliegenden Studie, alle Herde chirurgisch entfernt werden konnten und die Patienten mindestens fünf Jahre überlebt haben, dann hat die Tumorgröße keinen signifikanten Einfluss mehr auf das weitere Überleben. Trotzdem zeigte sich in der multivariaten Analyse, dass die Variable 'relative Tumorgröße', bei Befall von  $\geq 1/3$  des Knochens, die Signifikanz des

Gesamtmodells leicht verbesserte, selbst jedoch keinen signifikanten Einfluss auf den späten Tod hatte.

Meyers et al. (1993) und Bielack et al. (2002) fanden in ihren Studien heraus, dass Patienten mit Primärmetastasierung, sowohl in uni- als auch in multivariaten Analysen ein signifikant schlechteres Überleben aufwiesen als Patienten ohne Metastasierung. Allerdings wurde in diesen Studien der späte Tod nicht untersucht.

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass die Primärmetastasierung keinen negativen Einfluss auf den späten Tod hatte. Dies erklärt sich dadurch, dass ein Überleben von mindestens fünf Jahren und die vollständige chirurgische Entfernung aller Metastasen die Voraussetzung für die Aufnahme der Patienten in diese Studie war und diese damit nicht frühzeitig an den Metastasen verstorben sein konnten.

Kaatsch and Michaelis (1995) konnten zeigen, dass es sich bei mehr als 10% der Zweitumore nach maligner Vorerkrankung um Osteosarkome handelt.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Bielack et al. (2002) konnte in der vorliegenden Studie das Auftreten des Osteosarkoms als sekundäres Malignom in uni- und multivariaten Analysen als negativer prognostischer Faktor auf das Gesamtüberleben identifiziert werden. Es war sogar die Variable mit dem größten Einfluss auf den späten Tod. Dies spiegelt sich auch in der Überlebenswahrscheinlichkeit wider. So lag die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit sekundärem Osteosarkom nur bei 77,2%, die der Patienten mit einem primären Osteosarkom lag bei 92,2%.

Es gibt verschiedene Risikofaktoren, die das Auftreten von Osteosarkomen als Zweitmalignome begünstigen. Relevant sind hier vor allem zuvor durchgeführte Radiotherapie oder eine Chemotherapie mit Alkylantien (Tabone et al., 1999; Casali et al., 2018; Robinson et al., 1988; Fletcher et al., 2013; Pizzo and Poplack, 2015; Gianferante et al., 2017).

Ferner geht man aktuell davon aus, dass genetische Tumorprädispositionssyndrome, wie z.B. das Li-Fraumeni-Syndrom, ebenfalls eine Rolle spielen für das Auftreten von multiplen Tumoren. So konnte bei ca. 10% der Osteosarkompatienten mit einem Alter unter 30 Jahren eine Keimbahnmutation im TP53-Gen (Li-Fraumeni) gefunden werden (Kager and Bielack, 2018). Neuere Daten postulieren, dass die Prävalenz von Keimbahnveränderungen bei Osteosarkomen bei bis zu 17,6% liegt (Cappasso et al., 2020). Mirabello et al. (2020) haben 1244 Patienten mit einem Osteosarkom untersucht. Bei 281 von 1004 Patienten (28.0%; 95% KI, 22.7%-33.2%) wurde eine pathogene Genvariante im Hinblick auf eine zugrundeliegende Tumorprädisposition gefunden. Damit zeigte sich ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe. Diese Prädispositionssyndrome könnten Gründe dafür sein, dass in der vorliegenden Studie bei 25% der Patienten mit sekundärem Osteosarkom, nicht nur vor dem Osteosarkom, sondern auch im Anschluss noch ein weiterer bösartiger Tumor diagnostiziert wurde und insgesamt zehn Patienten mit sekundärem Osteosarkom (25%) verstarben. Von diesen zehn Patienten verstarben acht in den Jahren fünf bis zehn nach diagnostischer Biopsie und zwei in den Jahren zehn bis 15 nach diagnostischer Biopsie. Die übrigen 31 Patienten waren zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up noch am Leben. Speziell für die Gruppe der 5-Jahres-Überlebenden mit sekundärem Osteosarkom ergibt sich daher die Empfehlung, diese Patienten mindestens fünf weitere Jahre engmaschig nachzubeobachten, da in diesem Zeitraum noch jeder Vierte verstirbt.

Die Tatsache, ob ein primäres Osteosarkom zuerst operiert wurde oder primär eine neoadjuvante Therapie erfolgte, hatte bei Bielack et al. (2002) keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die tendenziell etwas höhere Überlebensrate für primär operierte Patienten in der univariaten Analyse rührt vermutlich daher, dass es sich bei diesen Patienten um solche mit kleineren, leichter resezierbaren Osteosarkomen handelte. Für die Überlebenswahrscheinlichkeit der 5-Jahres-Überleben-

den bestätigte sich dieses Ergebnis. Es zeigte sich weder in uni- noch in multivariaten Analysen ein signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben.

Trotz dieser Ergebnisse ist es sinnvoll bei primären Osteosarkomen eine neoadjuvante Chemotherapie durchzuführen. Einerseits devitalisiert die neoadjuvante Chemotherapie die Tumorzellen und führt damit nachweislich zu geringeren Lokalrezidivraten, andererseits ist das Ansprechen des primären Osteosarkoms auf die neoadjuvante Chemotherapie ein wichtiger Anhaltspunkt für die Prognose der Patienten (Picci et al., 1994; Bielack et al., 2002; Yiallourous et al., 2012).

Hinsichtlich der Art des operativen Vorgehens zeigte sich in der Studie von Bielack et al. (2002) weder in uni- noch in multivariaten Analysen ein prognostisch signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben. Das konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Um ein Lokalrezidiv zu vermeiden und die Gesamtüberlebenschancen zu verbessern, ist die vollständige Entfernung des Tumors und die Einhaltung von weiten Resektionsgrenzen relevant. Welche Operationsart dabei verwendet wird, ist von mehreren Faktoren abhängig, wie z.B. der Tumorausdehnung, der Nähe zu anderen Strukturen und dem Alter bei OP (Enneking et al., 1980; Bacci et al., 2002; Loh et al., 2014; Hecker-Nolting and Bielack, 2018).

Ziel ist eine weite Resektion im Gesunden, wenn möglich Extremitätenerhaltend alternativ auch durch eine Amputation (Bertland et al., 2016; Kager and Bielack, 2018).

Bei inoperablen Tumoren z.B. an der Schädelbasis oder am Os Sakrum kommt eine Strahlentherapie zum Einsatz.

Die Anzahl an Patienten, die in der vorliegenden Studie eine Bestrahlung erhielt, war mit 19 Patienten (ca. ein Prozent aller Patienten) sehr gering. Dies liegt daran, dass das Osteosarkom lange Zeit als „strahlenresistent“ galten, was jedoch in den letzten Jahren widerlegt werden konnte (Hundsdoerfer et al., 2009; Seidensaal et al., 2021). Trotzdem ist die Bestrahlung nach wie

vor keine Standardtherapie. Sie kommt weiterhin nur bei nicht vollständig resezierbaren Osteosarkomen zum Einsatz (Kager and Bielack, 2018).

Daher stellt die Bestrahlung in unseren Daten weder in uni- noch in multivariaten Analysen einen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben dar.

Das schlechte histologische Ansprechen des primären Osteosarkoms auf die neoadjuvante Chemotherapie konnte mehrfach als negativer prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben identifiziert werden (Rosen et al., 1981; Davis et al., 1994; Bielack et al., 2002; Xin and Wei, 2020).

Die vorliegende Untersuchung ergab, dass das Ansprechen der neoadjuvanten Chemotherapie, im Rahmen der Therapie des primären Osteosarkoms, auch ein geeigneter Parameter ist um Aussagen zum langfristigen Überleben zu machen.

#### **4.3.2 Patienten mit Rezidiv: Variablen des Primärtumors und des Rezidivs**

Es wurden bereits eine Reihe von Studien durchgeführt, die den Einfluss von prognostischen Variablen auf das Gesamtüberleben für Patienten mit bzw. nach einem Rezidiv untersuchten (Hawkins and Arndt, 2003; Chou et al., 2005; Kempf-Bielack et al., 2005; Leary et al., 2013; Spraker-Perlman et al., 2019). Viele dieser Studien waren jedoch begrenzt auf die Untersuchung bestimmter Lokalisationen (Saeter et al., 1995; Ferrari et al., 2003; Bacci et al., 2005; Daw et al., 2015; Liu et al., 2020). Oder sie betrachteten die prognostischen Faktoren für den Tod aller Patienten mit Rezidiv unabhängig davon, wie lange die Patienten überlebt haben (Hawkins and Arndt, 2003; Chou et al., 2005; Kempf-Bielack et al., 2005; Leary et al., 2013; Spraker-Perlman et al., 2019).

Somit ist die vorliegende Studie die Erste, die die prognostischen Variablen für einen späten Tod untersucht, also nur Patienten mit Rezidiv einschließt, die frühestens fünf Jahre nach

diagnostischer Biopsie verstorben sind.

In univariaten Analysen konnten in der vorliegenden Studie insgesamt acht Variablen bei Patienten mit einem Rezidiv als prognostisch ungünstig für das Überleben identifiziert werden.

Aus den Variablen des primären Osteosarkoms konnten in univariaten Analysen zwei Variablen als signifikante Einflussfaktoren für das Überleben gefunden werden, nämlich das 'Alter bei Erstdiagnose' und das 'Geschlecht'.

Für das Osteosarkomrezidiv konnten in univariaten Analysen weitere sechs Variablenausprägungen als signifikante Einflussfaktoren für das Überleben identifiziert werden. Diese waren: Mehr als ein Rezidiv-Herd, keine operative Tumorentfernung im ersten Rezidiv, keine komplette chirurgische Remission (makroskopisch) im Rezidiv, Lokalisation des Rezidivs an Lunge und Knochen, Alter bei Rezidiv-Diagnose  $\geq 18$  Jahre und Radiotherapie im Rezidiv.

In der multivariaten Analyse konnten neben dem männlichen Geschlecht noch die makroskopisch unvollständige chirurgische Remission aller Herde des Rezidivs und das gleichzeitige Vorliegen eines Osteosarkoms in Lunge und Knochen als Faktoren für einen späten Tod identifiziert werden.

Im Folgenden soll der Einfluss der einzelnen prognostischen Variablen auf das Gesamtüberleben der 5-Jahres-Überlebenden mit bzw. nach einem Rezidiv diskutiert werden.

In der Studie von Kempf-Bielack et al. (2005) wurden alle Patienten mit einem Rezidiv betrachtet - unabhängig davon wie lange sie überlebten. Hier konnte kein signifikanter Einfluss des Alters bei Diagnose auf das Gesamtüberleben festgestellt werden. Im Gegensatz hierzu konnten sowohl bei Spraker-Perlman et al. (2019) als auch in der vorliegenden Auswertung in der univariaten Analyse für die Patienten mit einem Rezidiv ein signifikanter Einfluss des Alters bei Diagnose auf das Gesamtüberleben festgestellt werden. Das Überleben war signifikant länger, wenn die Patienten bei Erstdiagnose jünger als 15 Jahre alt waren.

In den Studien von Bielack et al. (2002), Kempf-Bielack et al. (2005), Leary et al. (2013), Smeland et al. (2019) und Spraker-Perlman et al. (2019) konnte eine signifikante Korrelation des Geschlechts weder mit dem Gesamtüberleben noch in Bezug auf das Überleben nach einem Rezidiv festgestellt werden. Petrilli et al. (1991) identifizierten dagegen für männliche Patienten ein geringeres Gesamtüberleben und Saeter et al. (1997) entdeckten für männliche Patienten nur eine geringe Wahrscheinlichkeit überhaupt metastasenfrei zu bleiben, was das Gesamtüberleben verkürzte.

Diese schlechtere Prognose bestätigte sich auch für die männlichen Patienten in der vorliegenden Studie, die sowohl in univariaten als auch in multivariaten Analysen ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben aufwies.

Das mediane Alter bei Diagnose der ersten Rezidivs von  $\leq 18$  Jahren hatte zwar in der univariaten Analyse einen signifikant positiven Einfluss auf das Überleben, in multivariaten Analyse konnte jedoch kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben gefunden werden. Zum selben Ergebnis kam auch die Studie von Kempf-Bielack et al. (2005).

Die Studienergebnisse bezüglich des Einflusses des Intervalls von Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv auf das Gesamtüberleben sind in der Literatur uneinheitlich.

Es existieren sowohl Studien, die einen signifikanten Einfluss des Intervalls zeigen (Kempf-Bielack et al., 2005; Leary et al., 2013; Spraker-Perlman et al., 2019) als auch Studien, die keinen Einfluss des Intervalls nachweisen konnten (Meyer et al., 1987; Saeter et al., 1995; Tabone et al., 1994).

Für die Patienten in der vorliegenden Studie konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit und dem Intervall von diagnostischer Biopsie bis zum ersten Rezidiv gefunden werden.

Es ist jedoch zu beachten, dass in diesen Daten die Patienten fehlen, die ein Rezidiv hatten und in den ersten fünf Jahren nach

Erstdiagnose verstorben sind. Aber wie die Studien von Kempf-Bielack et al. (2005) und Chou et al. (2005) zeigen konnten, verstirbt gerade in den ersten fünf Jahren nach Diagnose ein Großteil der Patienten (ca. 70-80%).

Einige bereits durchgeführte Studien konnten zeigen, dass das Auftreten mehrerer Tumorlokalisationen/Metastasen im Rahmen des ersten Rezidivs einen signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit hat (Saeter et al., 1995; Ferrari et al., 2003; Gelderblom et al., 2011).

Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Spraker-Perlman et al. (2019) konnte in der vorliegenden Studie für das gleichzeitige Auftreten von Lokal-Rezidiv und Metastasen in uni- und multivariaten Analysen ein signifikanter Einfluss auf die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit identifiziert werden. Dies deutet möglicherweise auf einen besonders aggressiven Tumor hin oder auf andere biologische Mechanismen, die beim Auftreten von Kombinationen von Lokalrezidiven mit Metastasen eine Rolle spielen. Weitere Untersuchungen dazu konnten jedoch nicht gefunden werden.

Die Lokalisation der Metastasen (nur Lunge, nur Knochen, nur andere Lokalisationen) spielte für das Gesamtüberleben keine Rolle.

Einige Autoren, die das Gesamtüberleben für Patienten mit mindestens einem Rezidiv betrachteten, konnten zeigen, dass Patienten mit einer solitären, unilateralen Lungenmetastase eine bessere Prognose aufweisen als Patienten mit mehreren ein- bzw. beidseitigen Lungenmetastasen (Kempf-Bielack et al., 2005; Leary et al., 2013; Arndt et al., 2010; Daw et al., 2015).

Im Gegensatz dazu konnte in der vorliegenden Studie weder für die Lage (unilateral bzw. bilateral) noch für die Anzahl der Lungenmetastasen ein signifikanter Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit gefunden werden. Dies liegt möglicherweise daran, dass viele dieser Patienten nicht lange genug nachbeobachtet werden konnten um signifikante Ergebnisse zu erhal-

ten, denn tendenziell zeigte sich für die Patienten mit bilateralen Lungenmetastasen ein geringeres Gesamtüberleben sowohl nach zehn als auch nach 20 Jahren.

Dass das Vorliegen eines Pleuradurchbruchs im Rahmen eines Rezidivs die Prognose beeinflusst, konnten Kempf-Bielack et al. (2005) nachweisen. Sie identifizierten das Auftreten eines Pleuradurchbruchs, verursacht durch eine Metastase, als negativen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben.

Für die Patienten der vorliegenden Studie konnte dieses Ergebnis nicht bestätigt werden. Dies lag möglicherweise an der geringen Fallzahl von 20 Patienten mit einem Pleuradurchbruch, wovon acht Patienten in den Jahren fünf bis zehn nach diagnostischer Biopsie verstarben. Alle anderen waren lost of follow-up, sodass für die folgenden Jahre keine weitere Aussage zum Überleben gemacht werden konnte. Tendenziell sprechen diese Ergebnisse jedoch dafür, dass Rezidive, die mit einem Pleuradurchbruch einhergehen, aggressiver sind und schneller zum Tod führen.

Dass Osteosarkometastasen, die einen Pleuradurchbruch verursachen mit einer schlechten Prognose einhergehen, zeigt auch die Publikation von Goorin et al. (1984). Die Autoren fordern, dass das Nichtauftreten eines Pleuradurchbruchs eine notwendige Bedingung für das Erreichen einer kompletten chirurgischen Remission sein sollte. Ob dieses Kriterium tatsächlich eine bessere Aussage bezüglich des Gesamtüberlebens zulässt, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Die makroskopische Entfernung aller Herde des Rezidivs hat eindeutig einen hoch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben im Rezidiv. Zu diesem Ergebnis kam die vorliegende Studie, sowohl in uni- als auch in multivariaten Analysen, übereinstimmend mit einer Reihe weiterer Studien (Saeter et al., 1995; Kempf-Bielack et al., 2005; Leary et al., 2013; Daw et al., 2015; Casali et al., 2018; Liu et al., 2020).

Für die neoadjuvante Chemotherapie bei einem primären Os-

teosarkom konnte in einer Reihe von Studien, einschließlich der Vorliegenden, eindeutig ein signifikant positiver Einfluss derselben auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden (Bielack et al., 2002; Bramer et al., 2009; Ando et al., 2013; Casali et al., 2018).

Für die Zweitlinien-Chemotherapie konnten Kempf-Bielack et al. (2005) ebenfalls eine signifikant positive Auswirkung auf das Gesamtüberleben für Patienten mit frühen und inoperablen Rezidiven feststellen.

In der vorliegenden Studie konnte dagegen kein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben festgestellt werden. Möglicherweise liegt dies daran, dass Patienten mit aggressiven und inoperablen Rezidiven von einer Chemotherapie mehr profitieren als Patienten mit weniger aggressiven Rezidiven, die vermutlich in der vorliegenden Studie häufiger auftreten. Für diese These sprechen auch die Ergebnisse von Daw et al. (2015). Wenn die Metastasen im Rezidiv operabel sind und vollständig entfernt werden können, ist der Benefit einer additiven Chemotherapie fraglich.

Hinsichtlich der Indikation einer Bestrahlung von Rezidiven gilt dasselbe, wie für die Radiatio des primären Osteosarkoms. Die Bestrahlung ist bisher keine Standardtherapie. Sie kommt insbesondere dann zum Einsatz, wenn die Rezidive operativ nicht vollständig entfernt werden können oder als palliative Maßnahme zur Schmerzlinderung (Kager and Bielack, 2018; Eaton et al., 2021).

Im Vergleich zu Studien, die das Überleben ab diagnostischer Biopsie betrachten, war das Gesamtüberleben nach Rezidiv in der vorliegenden Studie eher hoch und damit die Anzahl an Patienten die eine Bestrahlung erhalten haben eher gering.

In univariaten Analysen zeigte sich für die Patienten, die im Rahmen ihres ersten Rezidivs eine Radiatio erhielten eine signifikant schlechtere Überlebenschance im Vergleich zu denjenigen, die keine Bestrahlung erhielten. So konnte in der vorliegenden Studie nur bei sieben (16%) der 43 Patienten,

die eine Bestrahlung erhielten, das Rezidiv vollständig entfernt werden.

In der multivariaten Analyse konnte ein Einfluss der Bestrahlung auf das Gesamtüberleben allerdings nicht mehr nachgewiesen werden. Dies liegt vermutlich daran, dass die Bestrahlung meist nur bei Patienten mit schlechter Prognose zu Einsatz kommt, wenn beispielsweise die Osteosarkomherde nicht vollständig entfernt werden können. Da die Variable 'Makroskopisch vollständige Entfernung aller Herde' hoch signifikant war, wurde die Variable 'Bestrahlung' vermutlich durch die Erstgenannte überlagert.

### **Einschränkungen**

Diese Studie profitiert von der insgesamt sehr großen Kohorte von 5-Jahres-Überlebenden der COSS. Es gibt jedoch auch Einschränkungen.

So war für einzelne Auswertungen des Langzeitüberlebens, insbesondere für das Überleben nach 30 Jahren, die Fallzahl zum Teil sehr gering, was zu Folge hatte, dass die Daten zur Überlebenswahrscheinlichkeit nur bedingt aussagekräftig waren.

Des Weiteren wurde in Bezug auf die prognostischen Faktoren eine Auswertung des Gesamtüberlebens vorgenommen. Dies bedeutet, dass alle Todesursachen mit einbezogen wurden und nicht nur der Tod durch die Grunderkrankung.

Zudem ist die Anzahl der verstorbenen Patienten in der vorliegenden Kohorte vergleichsweise gering im Vergleich zu Studien, die die Daten aller Patienten untersuchten. Dies könnten der Grund dafür sein, dass Variablen, die in anderen Studien moderate Korrelationen aufwiesen im vorliegenden Kollektiv teilweise keine signifikanten Einflüsse hatten.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde auf Basis von Daten aus der COSS-Datenbank die bedingte Überlebenswahrscheinlichkeit und Kriterien für einen späten Tod von Patienten mit hochmalignem Osteosarkom untersucht. In diese retrospektiven Kohortenstudie wurden nur Patienten eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllten:

- Meldung in das COSS-Register zwischen 01.01.1980 und 09.04.2019
- Dokumentierte Angaben zum Follow-Up von mehr als fünf Jahren (>1826,24 Tagen)
- Histologisch gesichertes, zentrales, hochmalignes Osteosarkom des Rumpfes oder der Extremitäten mit gesicherter total chirurgischer Remission

Bis dato gibt es keine Studie, die das Überleben von Patienten untersucht, die nach diagnostischer Biopsie des Osteosarkoms noch mindestens fünf Jahre gelebt haben; also keine Studie zum Langzeitüberleben und zu Faktoren für einen späten Tod.

Der Großteil der bereits veröffentlichten Studien zum Überleben von Patienten mit Osteosarkom analysiert die ersten fünf Jahre des Überlebens (Rosen et al., 1981; Smeland et al., 2003; Ogura et al., 2015; Smeland et al., 2019; Xin and Wei, 2020). Dies suggeriert, dass Patienten nach fünf Jahren keine Rückfälle mehr erleiden können. Tatsächlich treten die meisten Rezidive (über 60%) in den ersten beiden Jahren nach diagnostischer Biopsie auf (Hecker-Nolting and Bielack, 2018). Die kumulative Morbidität und Mortalität zeigen jedoch, dass Patienten auch nach mehr als fünf Jahren noch ein erhebliches Risiko für Rezidive und den späten Tod aufweisen.

Ziel dieser Studie war es daher, zu identifizieren, wie hoch das Überleben dieser Patienten tatsächlich ist und welche Variablen den späten Tod beeinflussen.

Es zeigte sich, dass das Langzeitüberleben deutlich höher ist, wenn Patienten die ersten fünf Jahre überleben.

Von den 2009 Patienten in der Kohorte lebten 10 Jahre nach diagnostischer Biopsie noch knapp 92% der Patienten.

Das ereignisfreie Überleben dieser Patienten betrug nach 10 Jahren 93%. Als Ereignis wurde das Auftreten eines Rezidivs, eines anderen Malignoms oder Tod definiert. Insgesamt waren in der gesamten Kohorte 194 Patienten verstorben, davon 139 (72%) an einem Osteosarkom.

Als prognostische Variablen, die das Gesamtüberleben aller 5-Jahres-Überlebenden beeinflussen, konnten in der multivariaten Analyse die Folgenden identifiziert werden: Auftreten des Osteosarkoms als Sekundäres Malignom und schlechtes Tumoransprechen auf neoadjuvante Chemotherapie beim primären Osteosarkom (multivariate Analyse). Die Tumorlokalisation am Rumpf und ein Alter von  $\geq 15$  Jahren bei Erstdiagnose konnten nur in univariaten Analysen als Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben identifiziert werden.

Betrachtet man nur die 414 Patienten mit bzw. nach mindestens einem Rezidiv, dann lag die Gesamtüberlebenschance nach 10 Jahren bei 65%. Insgesamt sind in dieser Kohorte 159 Patienten verstorben, davon 139 (87,4%) an einem Osteosarkom-Rezidiv. Folgende prognostische Variablen, die das Gesamtüberleben der 5-Jahres-Überlebenden mit bzw. nach mindestens einem Rezidiv beeinflussen, konnten in der multivariaten Analyse die Folgenden identifiziert werden: Auftreten von einem Lokalrezidiv und mindestens einer Metastase, kein Erreichen einer zweiten chirurgischen Remission und das männliche Geschlecht.

Das Alter  $\geq 18$  Jahre bei Rezidiv-Diagnose, mehr als ein Herd, keine OP bei Rezidiv und Bestrahlung des Rezidivs konnte nur in univariaten Analysen als Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben identifiziert werden.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und den prognostischen

Faktoren in der vorliegenden Studie zeigen, welche Patienten besonders durch einen späten Tod gefährdet sind und verdeutlichen die Notwendigkeit von Nachkontrollen beim Osteosarkom über fünf Jahre hinaus.

Die aktuellen Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie und des National Comprehensive Cancer Network empfehlen, dass lediglich in den ersten fünf Jahren nach der Primärtumor- bzw. Rezidivdiagnose sehr engmaschige Nachkontrollen durchzuführen sind (Puri et al., 2014; Network, 2021). Das sollte angepasst werden.

### **Ausblick**

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie sollte weitere Forschung zum Thema prognostische Faktoren für den späten Tod von Patienten mit einem Osteosarkom betrieben werden.

Insbesondere das Verständnis der molekularbiologischen Mechanismen bei Rezidiven wird wichtig sein, um zu verstehen, warum Osteosarkome erst nach einer langen Latenzzeit zu Rezidiven bzw. zum Tod führen.

Zudem wird die Intensivierung der Forschung bezüglich des Einflusses einer genetischen Prädisposition für das Auftreten von späten Ereignissen ggf. neue Erkenntnisse bringen.

Neben neuen medizinischen Verfahren könnte auch die Nutzung neuer informationstechnischer Methoden weiteren Erkenntnisgewinn bringen. Mit Methoden der künstlichen Intelligenz wäre die Bestimmung individueller Überlebenskurven des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens für jeden einzelnen Patienten mit Osteosarkom möglich. Basierend auf diesen individuellen Überlebenskurven könnten dann die Intervalle der Nachkontrollen festgelegt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- Ando, K., Heymann, M.-F., Stresing, V., Mori, K., Rédini, F. and Heymann, D. (2013), ‘Current therapeutic strategies and novel approaches in osteosarcoma’, *Cancers* **5**(2), 591–616.
- Andreou, D., Bielack, S., Carrle, D., Kevric, M., Kotz, R., Winkelmann, W., Jundt, G., Werner, M., Fehlberg, S., Kager, L. et al. (2010), ‘The influence of tumor-and treatment-related factors on the development of local recurrence in osteosarcoma after adequate surgery. an analysis of 1355 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols’, *Annals of oncology* **22**(5), 1228–1235.
- Andreou, D., Bielack, S., Carrle, D., Kevric, M., Kotz, R., Winkelmann, W., Jundt, G., Werner, M., Fehlberg, S., Kager, L. et al. (2011), ‘The influence of tumor-and treatment-related factors on the development of local recurrence in osteosarcoma after adequate surgery. an analysis of 1355 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols’, *Annals of oncology* **22**(5), 1228–1235.
- Anninga, J. K., Gelderblom, H., Fiocco, M., Kroep, J. R., Taminiau, A. H., Hogendoorn, P. C. and Egeler, R. M. (2011), ‘Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand?’, *European journal of cancer* **47**(16), 2431–2445.
- Arndt, C. A., Koshkina, N. V., Inwards, C. Y., Hawkins, D. S., Krailo, M. D., Villaluna, D., Anderson, P. M., Goorin, A. M., Blakely, M. L., Bernstein, M. et al. (2010), ‘Inhaled granulocyte-macrophage colony stimulating factor for first pulmonary recurrence of osteosarcoma: effects on disease-free survival and immunomodulation. a report from the children’s oncology group’, *Clinical cancer research* **16**(15), 4024–4030.

- Bacci, G., Briccoli, A., Longhi, A., Ferrari, S., Mercuri, M., Faggioli, F., Versari, M. and Picci, P. (2005), 'Treatment and outcome of recurrent osteosarcoma: experience at rizzoli in 235 patients initially treated with neoadjuvant chemotherapy', *Acta Oncologica* **44**(7), 748–755.
- Bacci, G., Ferrari, S., Bertoni, F., Ruggieri, P., Picci, P., Longhi, A., Casadei, R., Fabbri, N., Forni, C., Versari, M. et al. (2000), 'Long-term outcome for patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremity treated at the istituto ortopedico rizzoli according to the istituto ortopedico rizzoli/osteosarcoma-2 protocol: an updated report', *Journal of clinical oncology* **18**(24), 4016–4027.
- Bacci, G., Ferrari, S., Lari, S., Mercuri, M., Donati, D., Longhi, A., Forni, C., Bertoni, F., Versari, M. and Pignotti, E. (2002), 'Osteosarcoma of the limb: amputation or limb salvage in patients treated by neoadjuvant chemotherapy', *The Journal of bone and joint surgery. British volume* **84**(1), 88–92.
- Bacci, G., Longhi, A., Versari, M., Mercuri, M., Briccoli, A. and Picci, P. (2006), 'Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution', *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* **106**(5), 1154–1161.
- Berner, K., Johannesen, T. B., Berner, A., Haugland, H. K., Bjerkehaugen, B., Böhler, P. J. and Bruland, Ø. S. (2015), 'Time-trends on incidence and survival in a nationwide and unselected cohort of patients with skeletal osteosarcoma', *Acta Oncologica* **54**(1), 25–33.
- Bertrand, T. E., Cruz, A., Binitie, O., Cheong, D. and Letson, G. D. (2016), 'Do surgical margins affect local recurrence and survival in extremity, nonmetastatic, high-grade osteosarcoma?', *Clinical Orthopaedics and Related Research*® **474**(3), 677–683.

- Bielack, S. (2010), 'Osteosarkome. leitlinie der gesellschaft für pädiatrische onkologie und hämatologie awmf online, 2010'.
- Bielack, S., Jürgens, H., Jundt, G., Kevric, M., Kühne, T., Reichardt, P., Zoubek, A., Werner, M., Winkelmann, W. and Kotz, R. (2009), Osteosarcoma: the coss experience, *in* 'Pediatric and Adolescent Osteosarcoma', Springer, pp. 289–308.
- Bielack, S. S., Hecker-Nolting, S., Blattmann, C. and Kager, L. (2016), 'Advances in the management of osteosarcoma', *F1000Research* **5**.
- Bielack, S. S., Kempf-Bielack, B., Delling, G., Exner, G. U., Flege, S., Helmke, K., Kotz, R., Salzer-Kuntschik, M., Werner, M., Winkelmann, W. and et al. (2002), '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', *Journal of Clinical Oncology* **20**(3), 776–790.  
**URL:** <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2002.20.3.776>
- Bielack, S. S., Machatschek, J.-N., Flege, S. and Jürgens, H. (2004), 'Delaying surgery with chemotherapy for osteosarcoma of the extremities', *Expert opinion on pharmacotherapy* **5**(6), 1243–1256.
- Bramer, J., van Linge, J. H., Grimer, R. J. and Scholten, R. (2009), 'Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review', *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* **35**(10), 1030–1036.
- Capasso, M., Montella, A., Tirelli, M., Maiorino, T., Cantalupo, S. and Iolascon, A. (2020), 'Genetic predisposition to solid pediatric cancers', *Frontiers in Oncology* **10**.
- Casali, P. G., Bielack, S., Abecassis, N., Aro, H., Bauer, S., Biagini, R., Bonvalot, S., Boukovinas, I., Bovee, J., Brennan, B.

- et al. (2018), ‘Bone sarcomas: Esmo–paedcan–euracan clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up’, *Annals of Oncology* **29**(Supplement\_4), iv79–iv95.
- Chou, A. J., Merola, P. R., Wexler, L. H., Gorlick, R. G., Vyas, Y. M., Healey, J. H., LaQuaglia, M. P., Huvos, A. G. and Meyers, P. A. (2005), ‘Treatment of osteosarcoma at first recurrence after contemporary therapy: the memorial sloan-kettering cancer center experience’, *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* **104**(10), 2214–2221.
- Collins, M., Wilhelm, M., Conyers, R., Herschtal, A., Whelan, J., Bielack, S., Kager, L., Kühne, T., Sydes, M., blom, H. et al. (2013), ‘Benefits and adverse events in younger versus older patients receiving neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma: findings from a meta-analysis’, *Journal of Clinical Oncology* **31**(18), 2303–2312.
- Coventry, M. B. and Dahlin, D. C. (1957), ‘Osteogenic sarcoma: a critical analysis of 430 cases’, *JBSJ* **39**(4), 741–758.
- Davis, A. M., Bell, R. S. and Goodwin, P. J. (1994), ‘Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review.’, *Journal of Clinical Oncology* **12**(2), 423–431.
- Daw, N., Chou, A., Jaffe, N., Rao, B., Billups, C., Rodriguez-Galindo, C., Meyers, P. and Huh, W. (2015), ‘Recurrent osteosarcoma with a single pulmonary metastasis: a multi-institutional review’, *British journal of cancer* **112**(2), 278–282.
- DeLaney, T. F., Park, L., Goldberg, S. I., Hug, E. B., Liebsch, N. J., Munzenrider, J. E. and Suit, H. D. (2005), ‘Radiotherapy for local control of osteosarcoma’, *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* **61**(2), 492–498.
- Deutsches Kinderkrebsregister, ed. (n.d.), *Jahresbericht 2018*.

- Duchman, K. R., Gao, Y. and Miller, B. J. (2015), 'Prognostic factors for survival in patients with high-grade osteosarcoma using the surveillance, epidemiology, and end results (seer) program database', *Cancer epidemiology* **39**(4), 593–599.
- Eaton, B. R., Schwarz, R., Vatner, R., Yeh, B., Claude, L., Indelicato, D. J. and Laack, N. (2021), 'Osteosarcoma', *Pediatric Blood & Cancer* **68**, e28352.
- Enneking, W. F., Spanier, S. S. and Goodman, M. A. (1980), 'A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma', *Clinical Orthopaedics and Related Research*® **153**, 106–120.
- Faisham, W. I., Mat Saad, A. Z., Alsaigh, L. N., Nor Azman, M. Z., Kamarul Imran, M., Biswal, B. M., Bhavaraju, V. M., Salzihan, M. S., Hasnan, J., Ezane, A. M. et al. (2017), 'Prognostic factors and survival rate of osteosarcoma: A single-institution study', *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* **13**(2), e104–e110.
- Ferrari, S., Briccoli, A., Mercuri, M., Bertoni, F., Picci, P., Tinenghi, A., Del Prever, A. B., Fagioli, F., Comandone, A. and Bacci, G. (2003), 'Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival'.
- Fitzsimons, G. J. (2008), 'Death to dichotomizing'.
- Fletcher, C., Bridge, J. A., Hogendoorn, P. C. W., Mertens, F. et al. (2013), *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone: WHO Classification of Tumours, vol. 5*, World Health Organization.
- Fuchs, N., Bielack, S., Epler, D., Biding, P., Delling, G., Körholz, D., Graf, N., Heise, U., Jürgens, H., Kotz, R. et al. (1998), 'Long-term results of the co-operative german-austrian-swiss osteosarcoma study group's protocol coss-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs', *Annals of oncology* **9**(8), 893–899.

- Gelderblom, H., Jinks, R. C., Sydes, M., Bramwell, V. H., van Glabbeke, M., Grimer, R. J., Hogendoorn, P. C., McTiernan, A., Lewis, I. J., Nooij, M. A. et al. (2011), 'Survival after recurrent osteosarcoma: data from 3 european osteosarcoma intergroup (eoi) randomized controlled trials', *European journal of cancer* **47**(6), 895–902.
- Gianferante, D. M., Mirabello, L. and Savage, S. A. (2017), 'Germline and somatic genetics of osteosarcoma—connecting aetiology, biology and therapy', *Nature Reviews Endocrinology* **13**(8), 480.
- Goorin, A. M., Delorey, M. J., Lack, E. E., Gelber, R. D., Price, K., Cassady, J., Levey, R., Tapper, D., Jaffe, N. and Link, M. (1984), 'Prognostic significance of complete surgical resection of pulmonary metastases in patients with osteogenic sarcoma: analysis of 32 patients.', *Journal of Clinical Oncology* **2**(5), 425–431.
- Grimer, R. J., Bielack, S., Flege, S., Cannon, S. R., Foleras, G., Andreeff, I., Sokolov, T., Taminiau, A., Dominkus, M., San-Julian, M. et al. (2005), 'Periosteal osteosarcoma—a european review of outcome', *European Journal of Cancer* **41**(18), 2806–2811.
- Group, E. S. N. W. et al. (2014), 'Bone sarcomas: Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up', *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* **25**, iii113–iii123.
- Hauptmann, K., Melcher, I. and Schaser, K.-D. (2008), 'Differenzialdiagnose intramedullärer osteosarkome', *Der Pathologe* **29**(2), 240–244.
- Hawkins, D. S. and Arndt, C. A. (2003), 'Pattern of disease recurrence and prognostic factors in patients with osteosarcoma treated with contemporary chemotherapy', *Cancer* **98**(11), 2447–2456.

- Hecker-Nolting, S. and Bielack, S. (2018), ‘Diagnostik und therapieoptionen bei osteosarkomen’, *ONKOLOGIE heute* **12**, 61–68.
- Hogendoorn, P., Group, E. W., committee:, W., Athanasou, N., Bielack, S., De Alava, E., Tos, A. D., Ferrari, S., blom, H., Grimer, R. et al. (2010), ‘Bone sarcomas: Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up’, *Annals of oncology* **21**(suppl\_5), v204–v213.
- Hundsdoerfer, P., Albrecht, M., Rühl, U., Fengler, R., Kulozik, A. E. and Henze, G. (2009), ‘Long-term outcome after polychemotherapy and intensive local radiation therapy of high-grade osteosarcoma’, *European journal of cancer* **45**(14), 2447–2451.
- Huvos, A. (1991), *Bone tumors: diagnosis, treatment, and prognosis*, Saunders.  
**URL:** <https://books.google.de/books?id=w4xrAAAAMAAJ>
- Jaffe, N., Puri, A. and blom, H. (2013), ‘Osteosarcoma: evolution of treatment paradigms’, *Sarcoma* **2013**.
- Janeway, K. A., Barkauskas, D. A., Krailo, M. D., Meyers, P. A., Schwartz, C. L., Ebb, D. H., Seibel, N. L., Grier, H. E., Gorlick, R. and Marina, N. (2012), ‘Outcome for adolescent and young adult patients with osteosarcoma: a report from the children’s oncology group’, *Cancer* **118**(18), 4597–4605.
- Kaatsch, P. and Michaelis, J. (1995), ‘Zweitmalignome nach malignen erkrankungen im kindesalter’, *Klinische Pädiatrie* **207**(04), 158–163.
- Kager, L. and Bielack, S. (2018), Osteosarkome, in ‘Pädiatrische Hämatologie und Onkologie’, Springer, pp. 509–525.
- Kager, L., Zoubek, A., Pötschger, U., Kastner, U., Flège, S., Kempf-Bielack, B., Branscheid, D., Kotz, R., Salzer-Kuntschik, M., Winkelmann, W. et al. (2003), ‘Primary

- metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols', *Journal of clinical oncology* **21**(10), 2011–2018.
- Kempf-Bielack, B., Bielack, S. S., Jürgens, H., Branscheid, D., Berdel, W. E., Exner, G. U., Göbel, U., Helmke, K., Jundt, G., Kabisch, H. et al. (2005), 'Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the cooperative osteosarcoma study group (coss)', *Journal of clinical oncology* **23**(3), 559–568.
- Kumar, V. S., Barwar, N. and Khan, S. A. (2014), 'Surface osteosarcomas: Diagnosis, treatment and outcome', *Indian journal of orthopaedics* **48**, 255–261.
- Lasarov, W. and Hoffmann, S. (2017), 'Median-split', *WiSt-Wirtschaftswissenschaftliches Studium* **46**(4), 11–18.
- Leary, S. E., Wozniak, A. W., Billups, C. A., Wu, J., McPherson, V., Neel, M. D., Rao, B. N. and Daw, N. C. (2013), 'Survival of pediatric patients after relapsed osteosarcoma: the st. jude children's research hospital experience', *Cancer* **119**(14), 2645–2653.
- Liu, Z., Yin, J., Zhou, Q., Yang, J., Zeng, B., Yeung, S.-C. J., Shen, J. and Cheng, C. (2020), 'Survival after pulmonary metastasectomy for relapsed osteosarcoma', *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* .
- Loh, A. H., Navid, F., Wang, C., Bahrami, A., Wu, J., Neel, M. D. and Rao, B. N. (2014), 'Management of local recurrence of pediatric osteosarcoma following limb-sparing surgery', *Annals of surgical oncology* **21**(6), 1948–1955.
- Meyer, J. S., Nadel, H. R., Marina, N., Womer, R. B., Brown, K. L., Eary, J., Gorlick, R., Grier, H. E., Randall, R. L.,

- Lawlor, E. R. et al. (2008), ‘Imaging guidelines for children with ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the children’s oncology group bone tumor committee’, *Pediatric blood & cancer* **51**(2), 163–170.
- Meyer, W. H., Schell, M. J., Kumar, A. M., Rao, B. N., Green, A. A., Champion, J. and Pratt, C. B. (1987), ‘Thoracotomy for pulmonary metastatic osteosarcoma. an analysis of prognostic indicators of survival’, *Cancer* **59**(2), 374–379.
- Meyers, P. A., Heller, G., Healey, J. H., Huvos, A., Applewhite, A., Sun, M. and LaQuaglia, M. (1993), ‘Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation.’, *Journal of Clinical Oncology* **11**(3), 449–453.
- Miller, B. J., Lynch, C. F. and Buckwalter, J. A. (2013), ‘Conditional survival is greater than overall survival at diagnosis in patients with osteosarcoma and ewing’s sarcoma’, *Clinical Orthopaedics and Related Research*® **471**(11), 3398–3404.
- Mirabello, L., Troisi, R. J. and Savage, S. A. (2009), ‘Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the surveillance, epidemiology, and end results program’, *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* **115**(7), 1531–1543.
- Mirabello, L., Zhu, B., Koster, R., Karlins, E., Dean, M., Yeager, M., Gianferante, M., Spector, L. G., Morton, L. M., Karyadi, D. et al. (2020), ‘Frequency of pathogenic germline variants in cancer-susceptibility genes in patients with osteosarcoma’, *JAMA oncology* **6**(5), 724–734.
- Network, N. C. C. (2021), ‘Bone cancer’.
- Odes, E. J., Randolph-Quinney, P. S., Steyn, M., Throckmorton, Z., Smilg, J. S., Zipfel, B., Augustine, T. N., de Beer, F., Hoffman, J. W., Franklin, R. D. and et al. (2016), ‘Earliest hominin cancer: 1.7-million-year-old osteosarcoma

from swartkrans cave, south africa', *South African Journal of Science* **112**(Number 7/8).

**URL:** <http://dx.doi.org/10.17159/sajs.2016/20150471>

- Ogura, K., Fujiwara, T., Yasunaga, H., Matsui, H., Jeon, D.-G., Cho, W. H., Hiraga, H., Ishii, T., Yonemoto, T., Kamoda, H. et al. (2015), 'Development and external validation of nomograms predicting distant metastases and overall survival after neoadjuvant chemotherapy and surgery for patients with nonmetastatic osteosarcoma: A multi-institutional study', *Cancer* **121**(21), 3844–3852.
- Petrilli, A. S., de Camargo Filho, B., VO, B. P., Brunetto, A., Jesus-Garcia, R., Camargo, O., Pena, W., Péricles, P., Davi, A., Prospero, J. et al. (2006), 'Results of the brazilian osteosarcoma treatment group studies iii and iv: prognostic factors and impact on survival', *J Clin Oncol* **24**(7), 1161–1168.
- Petrilli, A. S., Gentil, F. C., Epelman, S., Lopes, L. F., Bianchi, A., Lopes, A., de Assis Figueiredo, M. T., Marques, E., de Bellis, N., Consentino, E. et al. (1991), 'Increased survival, limb preservation, and prognostic factors for osteosarcoma', *Cancer* **68**(4), 733–737.
- Picci, P., Sangiorgi, L., Rougraff, B., Neff, J., Casadei, R. and Campanacci, M. (1994), 'Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma.', *Journal of Clinical Oncology* **12**(12), 2699–2705.
- Pizzo, P. A. and Poplack, D. G. (2015), *Principles and practice of pediatric oncology*, Lippincott Williams & Wilkins.
- Puri, A., Gulia, A., Hawaldar, R., Ranganathan, P. and Badwe, R. A. (2014), 'Does intensity of surveillance affect survival after surgery for sarcomas? results of a randomized noninferiority trial', *Clinical Orthopaedics and Related Research*® **472**(5), 1568–1575.

- Robinson, E., Neugut, A. I. and Wylie, P. (1988), 'Clinical aspects of postirradiation sarcomas<sup>1</sup>', *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* **80**(4), 233–240.
- Rosen, G., Nirenberg, A., Caparros, B., Juergens, H., Kosloff, C., Mehta, B. M., Marcove, R. C. and Huvos, A. G. (1981), 'Osteogenic sarcoma: eight-percent, three-year, disease-free survival with combination chemotherapy (t-7)', *Natl Cancer Inst Monogr* **56**, 213–220.
- Saeter, G., Alvegård, T., Elomaa, I., Stenwig, A., Holmström, T. and Solheim, O. (1991), 'Treatment of osteosarcoma of the extremities with the t-10 protocol, with emphasis on the effects of preoperative chemotherapy with single-agent high-dose methotrexate: a scandinavian sarcoma group study.', *Journal of Clinical Oncology* **9**(10), 1766–1775.
- Saeter, G., Elomaa, I., Wahlqvist, Y., Alvegård, T., Wiebe, T., Monge, O., Forrestier, E. and Solheim, Ø. P. (1997), 'Prognostic factors in bone sarcomas', *Acta Orthopaedica Scandinavica* **68**(sup273), 156–160.
- Saeter, G., Høie, J., Stenwig, A. E., Johansson, A. K., Hannisdal, E. and Solheim, Ø. P. (1995), 'Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma. prognostic factors for long term survival', *Cancer* **75**(5), 1084–1093.
- Salzer-Kuntschik, M. (1983), 'Bestimmung des morphologischen regressionsgrades nach chemotherapie bei malignen knochentumoren', *Pathologe* **4**, 135–141.
- Schneider, A., Hommel, G. and Blettner, M. (2010), 'Linear regression analysis: part 14 of a series on evaluation of scientific publications', *Deutsches Ärzteblatt International* **107**(44), 776.
- Schwarz, R., Bruland, O., Cassoni, A., Schomberg, P. and Bielack, S. (2009), The role of radiotherapy in osteosarcoma, *in*

‘Pediatric and Adolescent Osteosarcoma’, Springer, pp. 147–164.

- Seidensaal, K., Mattke, M., Haufe, S., Rathke, H., Haberkorn, U., Bougatf, N., Kudak, A., Blattmann, C., Oertel, S., Kirchner, M. et al. (2021), ‘The role of combined ion-beam radiotherapy (cibrt) with protons and carbon ions in a multimodal treatment strategy of inoperable osteosarcoma’, *Radiotherapy and Oncology* **159**, 8–16.
- Smeland, S., Bielack, S. S., Whelan, J., Bernstein, M., Hogendoorn, P., Krailo, M. D., Gorlick, R., Janeway, K. A., Ingleby, F. C., Anninga, J. et al. (2019), ‘Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the euramos-1 (european and american osteosarcoma study) cohort’, *European Journal of Cancer* **109**, 36–50.
- Smeland, S., Müller, C., Alvegard, T., Wiklund, T., Wiebe, T., Björk, O., Stenwig, A., Willen, H., Holmström, T., Follerås, G. et al. (2003), ‘Scandinavian sarcoma group osteosarcoma study ssg viii: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders’, *European journal of cancer* **39**(4), 488–494.
- Souhami, R. L., Craft, A. W., Van der Eijken, J. W., Nooij, M., Spooner, D., Bramwell, V. H., Wierzbicki, R., Malcolm, A. J., Kirkpatrick, A., Uscinska, B. M. et al. (1997), ‘Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the european osteosarcoma intergroup’, *The Lancet* **350**(9082), 911–917.
- Spraker-Perlman, H. L., Barkauskas, D. A., Krailo, M. D., Meyers, P. A., Schwartz, C. L., Doski, J., Gorlick, R., Janeway, K. A. and Isakoff, M. S. (2019), ‘Factors influencing survival after recurrence in osteosarcoma: A report from the children’s oncology group’, *Pediatric blood & cancer* **66**(1), e27444.

- Tabone, M.-D., Kalifa, C., Rodary, C., Raquin, M., Valteau-Couanet, D. and Lemerle, J. (1994), 'Osteosarcoma recurrences in pediatric patients previously treated with intensive chemotherapy.', *Journal of Clinical Oncology* **12**(12), 2614–2620.
- Tabone, M.-D., Terrier, P., Pacquement, H., Brunat-Mentigny, M., Schmitt, C., Babin-Boilletot, A., Mahmoud, H. H. and Kalifa, C. (1999), 'Outcome of radiation-related osteosarcoma after treatment of childhood and adolescent cancer: a study of 23 cases', *Journal of Clinical Oncology* **17**(9), 2789–2795.
- Winkler, K., Beron, G., Schellong, G., Stollmann, B., Prindull, G., Lasson, U., Brandeis, W., Henze, G., Ritter, J., Russe, W. et al. (1982), 'Kooperative osteosarkomstudie coss-77: Ergebnisse nach über 4 jahren', *Klinische Pädiatrie* **194**(04), 251–256.
- Xin, S. and Wei, G. (2020), 'Prognostic factors in osteosarcoma: A study level meta-analysis and systematic review of current practice', *Journal of bone oncology* **21**, 100281.
- Yiallourou, D.-B. M., Bielack, S., Carrle, D. and Hecker-Nolting, S. (2012), 'Osteosarkom (kurzinformation)'.
- Zwiener, I., Blettner, M. and Hommel, G. (2011), 'Überlebenszeitanalyse. teil 15 der serie zur bewertung wissenschaftlicher publikationen', *Deutsches Ärzteblatt* **108**(10), 163–169.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde in der Cooperative Osteosarkomstudien-  
gruppe unter Betreuung von Professor Dr. Stefan Bielack und PD  
Dr. Claudia Blattmann durchgeführt.

Die Daten stammen alle aus den Studien der Cooperative Os-  
teosarkomstudien-Gruppe. Ein Teil der Daten stand digital, in  
einer Access Datenbank, zur Verfügung. Der andere Teil der  
Daten wurde von mir aus papiergebundenen Studienakten ex-  
trahiert.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Pro-  
fessor Dr. Bielack.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Bera-  
tung durch die Cooperative Osteosarkomstudien-Gruppe.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben  
und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen ver-  
wendet zu haben.

Tübingen, den 25.06.2021

## 8 Danksagung

Zu allererst gilt mein Dank Herrn Professor Dr. Stefan Bielack ohne den diese Doktorarbeit nie entstanden wäre und der mir, wann immer es nötig war, mit konstruktivem Feedback zur Seite stand.

Darüber hinaus möchte ich Frau PD Dr. Claudia Blattmann danken, die schnell und unkompliziert die Betreuung meiner Doktorarbeit übernommen hat und mir ebenfalls mit Rat und Tat zur Seite stand und konstruktive Vorschläge einbrachte.

Danken möchte ich auch dem übrigen COSS-Team, hier ganz besonders Herrn Matthias Kevric, der zu jeder Zeit sehr geduldig alle meine Fragen beantwortet hat.

Zum Abschluss noch ein großes Dankeschön an meine Familie. Vielen Dank an meine Töchter Annabell und Penelope, die zwar immer wieder genervt gefragt haben: „Musst du schon wieder Doktorarbeit schreiben?“, aber trotzdem immer sehr geduldig waren. Einen großen Dank auch an meine Eltern, die sich, wann immer erforderlich um die Beiden gekümmert haben. An dieser Stelle auch ein besonderer Dank an meinen Mann Marc, ohne dessen Unterstützung, Einsatz und Bereitschaft zur Führung von unendlich langen wissenschaftlichen Diskussionen diese Arbeit nicht das geworden wäre was sie nun ist.

Vielen Dank an alle für die Zeit und Hilfe, ich schätze dies wirklich sehr.

