

**Aus der  
Orthopädischen Universitätsklinik mit Poliklinik Tübingen**

**Retrospektive Analyse von Komplikationen,  
Funktionalität und Lebensqualität von Kindern und  
Erwachsenen nach Resektion eines malignen  
Knochtumors und biologischer Rekonstruktion mit  
Fibulatransplantat**

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

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

**vorgelegt von**

**Sperrhake, Isabel**

**2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. N. Wülker  
2. Berichterstatter: Professor Dr. R. R. Plentz

Tag der Disputation: 19.12.2022

Für meine Familie.

# Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis .....	
II.	Abbildungsverzeichnis .....	
III.	Tabellenverzeichnis .....	
1	Einleitung .....	1
1.1	Primäre und sekundäre maligne Knochen- und Weichteiltumore.....	2
1.1.1	Inzidenz und Lokalisation .....	2
1.1.2	Ätiologie .....	4
1.1.3	Klassifikation.....	5
1.1.4	Diagnostik.....	6
1.1.5	Therapie .....	9
1.1.5.1	operativ .....	9
1.1.5.2	neoadjuvante und adjuvante Therapieformen .....	10
1.1.6	Prognose .....	12
1.1.7	Nachsorge .....	14
1.2	Biologische Rekonstruktion mit einem Fibulatransplantat .....	14
1.2.1	Hintergrund.....	14
1.2.2	Anatomische Besonderheiten, Gefäßversorgung und Innervation der Fibula.....	15
1.2.3	Transplantationsarten, biologische Aktivität und Indikation .....	17
1.2.4	Einfluss von neoadjuvanten und adjuvanten Therapieformen .....	21
1.2.5	Postoperative Nachbehandlung.....	22
1.3	Fragestellung und Zielsetzung .....	23
2	Material und Methoden .....	24
2.1	Prüfung der Ethik-Kommission.....	24
2.2	Auswahl des Patientenkollektivs .....	24
2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien .....	24
2.3	Studiendesign .....	25
2.3.1	Anamnese .....	26
2.3.2	Klinische Untersuchung .....	27
2.3.3	Erhobene Scores .....	27
2.3.3.1	Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) .....	27

2.3.3.2	Toronto Extremity Salvage Score (TESS).....	28
2.3.3.3	Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36) .....	30
2.3.3.4	Radiologische Beurteilung der Hypertrophie des Fibulatransplantats nach de Boer und Wood sowie Weiland.....	32
2.3.3.5	Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo.....	35
2.4	Statistische Analyse .....	36
3	Ergebnisse.....	38
3.1	Patienten- und Tumorcharakteristika.....	39
3.1.1	Alter bei Diagnosestellung .....	39
3.1.2	Tumorentität mit Geschlechtsverteilung und Tumorstadium.....	40
3.1.3	Anatomische Lokalisation .....	42
3.1.4	Gelenkbeteiligung .....	43
3.2	Onkologische Ergebnisse.....	45
3.2.1	Therapie und Tumorregression.....	45
3.2.2	Resektionsstatus und Metastasenauftreten .....	48
3.2.3	Überlebenszeiten.....	49
3.2.3.1	Allgemeines Überleben .....	49
3.2.3.2	Überleben ohne Metastasen .....	50
3.3	Operative Ergebnisse.....	51
3.3.1	Länge des zu rekonstruierenden Defekts nach Tumorresektion...	52
3.3.2	Platten .....	53
3.3.3	Schrauben .....	54
3.4	Art der Fibula und Transposition .....	56
3.5	Hypertrophiegrad des Fibulatransplantats.....	57
3.5.1	nach de Boer und Wood .....	58
3.5.2	nach Weiland .....	60
3.6	Postoperative Komplikationen.....	61
3.6.1	Versagen des Osteosynthesematerials .....	63
3.6.1.1	Plattenbruch und Plattenlockerung .....	64
3.6.1.2	Schraubenbruch und Schraubenlockerung .....	68
3.6.2	Fraktur des Fibulatransplantats .....	72
3.6.3	Pseudarthrose des Fibulatransplantats .....	76
3.6.4	Neurologische Komplikationen .....	78
3.6.5	Sonstige Komplikationen .....	80

3.6.6	Revisionsoperation .....	82
3.7	Behandlungsergebnisse in Bezug auf die Funktionalität und Lebensqualität des Patientenkollektivs .....	84
3.7.1	Postoperative Beschwerden .....	84
3.7.2	Funktionelle Ergebnisse nach der Neutral-Null-Methode.....	87
3.7.3	Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS).....	87
3.7.4	Toronto Extremity Salvage Score (TESS) .....	89
3.7.5	Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36).....	91
4	Diskussion .....	95
4.1	Diskussion der Methoden.....	95
4.2	Diskussion wichtiger Ergebnisse im Literaturvergleich sowie Zukunftsperspektiven .....	99
4.2.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs .....	99
4.2.2	Art der postoperativen Komplikationen und wichtige Einflussgrößen.....	101
4.2.3	Postoperative Funktionalität .....	114
4.2.4	Postoperative Lebensqualität .....	115
4.2.5	Ausblick .....	119
5	Zusammenfassung .....	120
6	Literaturverzeichnis.....	123
7	Erklärungen zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	132
8	Danksagung.....	133
9	Anhang .....	134
9.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs .....	134
9.2	MSTS: Musculoskeletal Tumor Society Score .....	135
9.3	TESS: Toronto Extremity Salvage Score – untere Extremität .....	137
9.4	TESS: Toronto Extremity Salvage Score – obere Extremität .....	141
9.5	SF-36: Short Form 36 Health Survey .....	145

## I. Abkürzungsverzeichnis

A.:	Arteria
Abb.:	Abbildung
a. e.:	am ehesten
a. p.:	anterior posterior
bzw.:	beziehungsweise
ca.:	circa
CDKN2A:	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
cm:	Zentimeter
CT:	Computertomographie
d. h.:	das heißt
et al.:	et alii
EURAMOS-1:	European and American Osteosarcoma Study Group
EURO-B.O.S.S.:	EUROpean Bone over 40 Sarcoma Study
EURO-E.W.I.N.G.99:	EUROpean Ewing Tumour Working Initiative of National Groups - Ewing Tumour Studies 1999
FNCLCC:	French Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer
ggf.:	gegebenenfalls
Gy:	Gray, SI Einheit für die Strahlendosis
IDH:	Isocitrate dehydrogenase
IGFR:	Insulin-Like Growth Factor Receptor
kg:	Kilogramm
LCP:	Locking compression plate
M.:	Musculus
Max.:	Maximum
Min.:	Minimum
mm:	Millimeter
MRT:	Magnetresonanztomographie

MSTS:	Musculoskeletal Tumor Society Score der Internationalen Gesellschaft für Muskuloskelettale Chirurgie
N.:	Nervus
S.:	Seite
SF-36:	Short Form - 36 Health Survey
Tab.:	Tabelle
TESS:	Toronto Extremity Salvage Score
TP53 Gen:	Tumorsupressorgen 53
u. a.:	unter anderem
UICC:	Union Internationale contre le cancer
v. a.:	vor allem
VEGF:	Vascular Endothelial Growth Factor
vgl.:	vergleiche
vs.:	versus
z. B.:	zum Beispiel

## II. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> <b>a</b> Osteosarkom der Femurdiaphyse bei einem 18-jährigen Patienten, Röntgenbild in anterior posterior (a. p.) <b>b</b> Ewing-Sarkom des distalen Femurs bei einem 2-jährigen Patienten, Röntgenbild a. p.....	7
<b>Abbildung 2:</b> <b>a</b> Osteosarkom der Femurdiaphyse bei einem 18-jährigen Patienten, MRT in T1 Wichtung, axial <b>b</b> Ewing-Sarkom des distalen Femur bei einem 2-jährigen Patienten, MRT in T1 Wichtung, axial.....	8
<b>Abbildung 3:</b> Studienverlauf.....	26
<b>Abbildung 4:</b> Berechnung des Transplantatdurchmessers der Fibula .....	33
<b>Abbildung 5:</b> Studienmodell zur Defektrekonstruktion .....	34
<b>Abbildung 6:</b> Zeit in Monaten von der Operation bis zur Nachuntersuchung der 20 untersuchten Patienten .....	39
<b>Abbildung 7:</b> Altersverteilung in den verschiedenen Tumorentitäten.....	40
<b>Abbildung 8:</b> Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs in den einzelnen Tumorentitäten .....	41
<b>Abbildung 9:</b> Tumorstadium nach Enneking im Patientenkollektiv .....	42
<b>Abbildung 10:</b> Anatomische Lokalisation der malignen Tumore .....	43
<b>Abbildung 11:</b> 19-jähriger Patient mit einem Chondrosarkom des linken distalen Radius; Röntgenbilder <b>a</b> a. p. und <b>b</b> lateral.....	43
<b>Abbildung 12:</b> <b>a</b> 9-jähriger Patient mit einem Ewing-Sarkom des Os ilium rechts, MRT in T2 Wichtung, coronar <b>b</b> 23-jährige Patientin mit einem Chondrosarkom des Os Sakrum rechts, MRT in T1 Wichtung, axial.....	44
<b>Abbildung 13:</b> 5-jährige Patientin mit einem Ewing-Sarkom des distalen Femurs rechts nach Tumorresektion und bilateralem, allogenen Fibulatransplantat mit Beteiligung der Epiphysenfuge; Röntgenbild a. p. ....	45
<b>Abbildung 14:</b> Anzahl der Patientenfälle und Therapie.....	46
<b>Abbildung 15:</b> Anzahl der Patientenfälle mit Komplikationen nach Therapie..	47
<b>Abbildung 16:</b> Metastasenaufreten in Jahren der Patienten mit Osteosarkom (blaue Linie) und Chondrosarkom (rote Linie) .....	49
<b>Abbildung 17:</b> Kumuliertes, allgemeines Überleben des Patientenkollektivs in Jahren .....	50
<b>Abbildung 18:</b> Kumuliertes Überleben ohne Metastasen des Patientenkollektivs in Jahren.....	51
<b>Abbildung 19:</b> Länge des Knochendefekts in cm nach Tumorresektion .....	52
<b>Abbildung 20:</b> Länge des zu rekonstruierenden knöchernen Defekts mit Fibulatransplantat nach Tumorresektion <b>a</b> der Tibia und <b>b</b> des Os Sakrum; Röntgenbilder a. p. ....	52
<b>Abbildung 21:</b> Anzahl der verwendeten Osteosyntheseplatten in Bezug zur anatomischen Lokalisation im Patientenkollektiv.....	53
<b>Abbildung 22:</b> Schraubenanzahl und –verteilung für jeden Patientenfall im Kollektiv.....	54

<b>Abbildung 23:</b> Schraubenanzahl und –verteilung am Humerus für jeden Patientenfall.....	55
<b>Abbildung 24:</b> Schraubenanzahl und –verteilung am Femur für jeden Patientenfall.....	55
<b>Abbildung 25:</b> Schraubenanzahl und –verteilung an der Tibia für jeden Patientenfall.....	56
<b>Abbildung 26: a</b> 11-jähriger Patient nach Resektion eines chondroblastischen Osteosarkoms und Rekonstruktion über ein autologes, geschwenktes, avaskuläres Fibulatransplantat an der linken distalen Tibia <b>b</b> 19-jähriger Patient nach Resektion eines Chondrosarkoms und Rekonstruktion über ein autologes, vaskuläres Fibulatransplantat am linken distalen Radius; Röntgenbilder jeweils a. p.....	57
<b>Abbildung 27:</b> Hypertrophie der Fibula in Prozent nach de Boer und Wood nach 1, 3 und 5 Jahren postoperativ .....	58
<b>Abbildung 28:</b> 17-jähriger Patient mit Resektion eines Adamantinoms der rechten Tibiadiaphyse und Rekonstruktion mit autologem, ipsilateralen Fibulatransplantat unmittelbar <b>a</b> postoperativ und <b>b</b> 1 Jahr postoperativ; Röntgenbilder a. p. ....	58
<b>Abbildung 29:</b> 76-jährige Patientin mit Resektion eines, den Knochen infiltrierenden Myxofibrosarkoms der linken Humerusdiaphyse und Rekonstruktion mit autologem Fibulatransplantat unmittelbar <b>a</b> postoperativ und <b>b</b> 5 Jahre postoperativ; Röntgenbilder a. p. ....	59
<b>Abbildung 30:</b> Hypertrophie der Fibula in Punkten nach Weiland nach 1, 3 und 5 Jahren postoperativ.....	60
<b>Abbildung 31:</b> 10-jähriger Patient nach Resektion eines Ewing-Sarkoms des rechten Os ilium und Rekonstruktion mit autologem Fibulatransplantat unmittelbar <b>a</b> postoperativ und <b>b</b> 3 Jahre postoperativ; Röntgenbilder a. p. ....	60
<b>Abbildung 32:</b> Zeit in Monaten bis zum Auftreten der 1. postoperativen Komplikation nach Tumorresektion .....	62
<b>Abbildung 33:</b> Komplikationsauftreten im Patientenkollektiv in Abhängigkeit der Lokalisation .....	62
<b>Abbildung 34:</b> Anzahl und Art der Komplikationen der Plattenversorgung in Bezug auf die anatomische Lokalisation .....	64
<b>Abbildung 35:</b> 6-jähriger Patient nach Resektion eines chondroblastischen Osteosarkoms mit allogener Fibulatransplantation und Plattenbruch <b>a</b> nach 13 Monaten postoperativ und <b>b</b> 34 Monate nach der Revisionsoperation; Röntgenbilder a. p. ....	65
<b>Abbildung 36:</b> Lokalisation der Plattenbrüche an der Tibia .....	66
<b>Abbildung 37:</b> 6-jähriger Patient nach Resektion eines chondroblastischen Osteosarkoms und allogener Fibulatransplantation am rechten Femur mit mehrfragmentärer Transplantatfraktur und <b>a</b> Plattenlockerung und <b>b</b> anschließendem Plattenbruch; Röntgenbilder a. p. ....	67
<b>Abbildung 38:</b> Anzahl und Art der Komplikationen der Schraubenversorgung in Bezug auf die anatomische Lokalisation .....	69

<b>Abbildung 39:</b> 17-jährige Patientin nach Resektion eines chondroblastischen Osteosarkoms und autologer Fibulatransplantation am linken Humerus und <b>a</b> distalem Schraubenbruch 10 Monate postoperativ und <b>b</b> proximalem Schraubenbruch 36 Monate postoperativ; Röntgenbilder a. p. ....	70
<b>Abbildung 40:</b> 6-jähriger Patient nach Resektion eines Ewing-Sarkoms der rechten Tibia mit allogener Fibulatransplantation und <b>a</b> distalem Schraubenbruch mediale Platte 3 Monate postoperativ und <b>b</b> distalem Schraubenbruch mediale und laterale Platte 28 Monate postoperativ in Verbindung mit einem Plattenbruch; Röntgenbilder a. p. ....	70
<b>Abbildung 41:</b> 11-jähriger Patient nach Resektion eines chondroblastischen Osteosarkoms der linken distalen Tibia mit autologer Fibulatransplantation und <b>a</b> proximalem Schraubenbruch 7 Monate postoperativ und <b>b</b> zusätzlich distalem Schraubenbruch 28 Monate postoperativ; Röntgenbilder a. p. ....	70
<b>Abbildung 42:</b> <b>a</b> 6-jähriger Patient nach Resektion eines chondroblastischen Osteosarkoms am rechten Femur mit allogener Fibulatransplantation und distalem Schraubenbruch 3 Monate postoperativ, <b>b</b> 49-jähriger Patient nach Resektion einer Metastase eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms der linken Clavicula mit autologer Fibulatransplantation und medialem Schraubenbruch 9 Monate postoperativ, Röntgenbilder a. p. ....	71
<b>Abbildung 43:</b> Anzahl der Frakturen des Fibulatransplantats in Bezug zur anatomischen Lokalisation .....	73
<b>Abbildung 44:</b> 76-jährige Patientin nach Resektion, eines den Knochen infiltrierenden Myxofibrosarkoms und autologer Fibulatransplantation der linken Humerusdiaphyse und fissuraler distaler Fraktur; Röntgenbild a. p. ....	73
<b>Abbildung 45:</b> 6-jähriger Patient nach Resektion eines chondroblastischen Osteosarkoms am rechten Femur und allogener Fibulatransplantation und <b>a</b> Schafffraktur 9 Monate postoperativ und <b>b</b> proximaler Transplantatfraktur nach Metallentfernung 45 Monate postoperativ; Röntgenbilder a. p. ....	73
<b>Abbildung 46:</b> 33-jährige Patientin nach Resektion eines Chondrosarkoms am linken Humerus und autologer Fibulatransplantation und <b>a</b> proximaler Transplantatfraktur 20 Monate und <b>b</b> distaler Transplantatfraktur 26 Monate postoperativ; Röntgenbilder a. p. ....	74
<b>Abbildung 47:</b> Anatomische Lokalisation der Fibulatransplantatfraktur .....	75
<b>Abbildung 48:</b> Anzahl der Pseudarthrose in Bezug auf die anatomische Lokalisation .....	76
<b>Abbildung 49:</b> Anatomische Lokalisation und Anzahl der Pseudarthrosen des Fibulatransplantats .....	77
<b>Abbildung 50:</b> Abstand der Fibulaosteotomie nach proximal in cm in Bezug auf die Patientenfallnummer.....	79
<b>Abbildung 51:</b> Sonstige Komplikationen nach Fibulatransplantation .....	80

<b>Abbildung 52:</b> 39-jähriger Patient mit chronischer Osteomyelitis und a persistenter proximaler und distaler Pseudarthrose des Fibulatransplantats ohne Heilungstendenz nach Anlage Fixateur externe und b Unterschenkelamputation mit Exartikulation im Kniegelenk 31 Monate postoperativ nach der Resektion des Ewing-Sarkoms und autologer Fibulatransplantation; Röntgenbilder a. p. ....	81
<b>Abbildung 53:</b> 6-jähriger Patient mit leichter Genu varum Fehlstellung rechts nach Tumorresektion eines chondroblastischen Osteosarkoms am rechten Femur und allogener Fibulatransplantation; Röntgenbild a. p. ....	81
<b>Abbildung 54:</b> Auftreten von Komplikationen nach Fibulatransplantation in Bezug zur knöchernen Defektlänge in cm nach Tumorresektion .....	82
<b>Abbildung 55:</b> Anzahl der Revisionsoperationen in Bezug auf die anatomische Lokalisation .....	83
<b>Abbildung 56:</b> Anzahl der Revisionsoperationen nach Zeit in Monaten.....	83
<b>Abbildung 57:</b> Beschwerden an der Extremität nach Tumorresektion und Fibulatransplantation .....	84
<b>Abbildung 58:</b> Beschwerden nach Fibulaentnahme .....	85
<b>Abbildung 59:</b> Beweglichkeitsprüfung nach der Neutral-Null-Methode und Einschränkungen nach Fibulatransplantation.....	87
<b>Abbildung 60:</b> Anzahl der Punkte aus dem MSTS im Verhältnis zur anatomischen Lokalisation .....	88
<b>Abbildung 61:</b> Anzahl der Punkte aus dem MSTS im Verhältnis zu den Komplikationen.....	89
<b>Abbildung 62:</b> Anzahl der Punkte aus dem TESS im Verhältnis zur anatomischen Lokalisation .....	90
<b>Abbildung 63:</b> Anzahl der Punkte aus dem TESS im Verhältnis zu den Komplikationen.....	90
<b>Abbildung 64:</b> Anzahl der Punkte aus dem SF-36 im Verhältnis zur anatomischen Lokalisation .....	92
<b>Abbildung 65:</b> Anzahl der Punkte aus dem SF-36 im Verhältnis zu den Komplikationen.....	93
<b>Abbildung 66:</b> Mittelwert der erreichten Punktzahl aus dem SF-36 in Bezug auf die Körperliche und Psychische Summenskala.....	94

### III. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Einteilung histopathologisches Grading nach FNCLCC/UICC .....	6
<b>Tabelle 2:</b> Musculoskelettales Staging System nach Enneking .....	6
<b>Tabelle 3:</b> Auflistung der einzelnen Subskalen mit Itemanzahl und Definition des SF-36.....	31
<b>Tabelle 4:</b> Berechnung des Hypertrophie Score nach Weiland (modifiziert)....	35
<b>Tabelle 5:</b> Original Klassifikation der chirurgischen Komplikationen nach Clavien-Dindo.....	36
<b>Tabelle 6:</b> Lokalisation der Plattenlockerung und Anzahl der Platten.....	66
<b>Tabelle 7:</b> Verhältnis knöcherner Defektlänge und Plattenlänge in cm.....	67
<b>Tabelle 8:</b> Lokalisation der Schraubenbrüche und Anzahl der Platten .....	69
<b>Tabelle 9:</b> Lokalisation der Schraubenlockerung und Anzahl der Platten.....	71
<b>Tabelle 10:</b> Versagen des Osteosynthesematerials bei Fibulatransplantatfraktur .....	74
<b>Tabelle 11:</b> Grad der Kraftminderung der Großzehen- und Fußhebung der betroffenen Patienten nach Janda.....	79
<b>Tabelle 12:</b> Übersicht über die sensomotorischen Defizite nach Fibulaentnahme und -transplantation .....	86
<b>Tabelle 13:</b> Übersicht über die postoperativen Komplikationen und Auftreten nach Monaten nach der Tumorrresektion (* Neurologische Komplikationen, Wundheilungsstörungen, Beinlängenverkürzung, Ligamentäre Instabilität direkt postoperativ diagnostiziert).....	101
<b>Tabelle 14:</b> Ausgewählte Studien mit MSTS Score .....	116

# 1 Einleitung

Die Prognose von Patienten mit malignen Knochentumoren hat sich in den letzten drei Jahrzehnten, auch durch die Weiterentwicklung der evidenzbasierten Therapie, verbessert. Parallel dazu hat der Anteil an Extremitäten erhaltenden Resektions- und Rekonstruktionsverfahren stetig zugenommen. 80 - 85 % der Patienten können heute mit einer Extremitäten erhaltenden Resektion therapiert werden (Fuchs et alii (et al.), 2008; Wafa and Grimer, 2006), ohne ein erhöhtes Risiko für ein lokales Rezidiv zu haben. Das Spektrum diesbezüglich ist vielfältig und umfasst die Implantation von Tumorprothesen (Bus et al., 2017) mit oder ohne Allograft, die Kallusdistraction für segmentale Defekte und die biologische Rekonstruktion mit einem Autograft oder Allograft, wie zum Beispiel (z. B.) einem Fibulatransplantat (Bus et al., 2017; Fuchs et al., 2008; Wafa and Grimer, 2006).

Etwa 65 % der primären malignen Knochentumore befinden sich an der unteren Extremität und gelenksnah - dabei ist die Endoprothetik die Standardversorgung für die Rekonstruktion von knöchernen Tumordefekten (Bus et al., 2017). Da es sich häufig um junge Patienten handelt, ist bei einer Vielzahl der geheilten Patienten im Verlauf mit einer Revisionsoperation, aufgrund von einer aseptischen Lockerung, Polyethylenverschleiß oder einer Protheseninfektion, zu rechnen. Das revisionsfreie Überleben des Implantats beträgt nach 15 Jahren nur 16 % (Holm et al., 2018). Zudem sollte, aufgrund der hohen funktionellen Ansprüche der jungen Patienten, auf biologische Rekonstruktionsmethoden zurückgegriffen werden, um eine dauerhafte Integration des Transplantats und das Remodeling im Transplantatbereich unter Einhaltung einer geringen Entnahmemorbidität der Spenderstelle zu ermöglichen.

## 1.1 Primäre und sekundäre maligne Knochen- und Weichteiltumore

In Zusammenschau aller Krebserkrankungen sind maligne Knochensarkome mit 0,15 - 0,17 %, maligne Weichteilsarkome mit 0,7 - 0,8 %, besonders seltene Tumore (Hardes et al., 2018; Lindner, 2017a).

In unserer Studie kamen sowohl die drei häufigsten primären malignen Knochtumore (Osteosarkom, Ewing Sarkom, Chondrosarkom), das seltenere Adamantinom sowie das Myxofibrosarkom vor, was zu den malignen Weichteilsarkomen zählt. Zudem gab es Patienten mit sekundär malignen Knochtumoren in Form von Metastasen.

### 1.1.1 Inzidenz und Lokalisation

Zu den häufigsten primären malignen Knochtumoren zählen das Osteosarkom (40 %) mit einer Inzidenz von 2 - 3 Fällen/Million Einwohner/Jahr (Lindner, 2017b; Ritter and Bielack, 2010; Schütte et al., Stand Mai 2011), das Ewing Sarkom (8 - 10 %) mit einer Inzidenz von 0,6 Fällen/Million Einwohner/Jahr bei den Erwachsenen und 2,4 - 3 Fällen/Million Einwohner/Jahr im Kindes- und Jugendalter (Dirksen et al., Stand Februar 2020; Schütte et al., Stand Mai 2011) und das Chondrosarkom (20 %) mit 0,3 Fällen/Million Einwohner/Jahr (Geirnaerd et al., 1998; Schütte et al., Stand Mai 2011).

Ein äußerst seltener primärer maligner Knochtumor ist unter anderem (u. a.) das Adamantinom (0,1 - 0,5 %) (Limaiem and Malik, 2019).

Bei den malignen Weichteilsarkomen, zu denen auch das Myxofibrosarkom zählt, liegt die Inzidenz bei 3,2 Fällen/100.000 Einwohner/Jahr.

Der häufigste sekundäre Knochtumor sind die Metastasen.

Darunter weisen beispielsweise, wie Patienten in unserer Studie, Nierenzellkarzinome zu 35 % und das adenoidzystische Karzinom des Sinus sphenoidalis zu 10 % (Vogl, 2006) Fernmetastasen, u. a. ossär, auf.

Die häufigsten primären malignen Knochentumore treten bevorzugt im Kindes- und jungen Erwachsenenalter auf – darunter das Osteosarkom, gehäuft in der zweiten Lebensdekade (Hardes et al., 2018) - davon liegen 75 % der Erkrankungen zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr (Picci, 2007), circa (ca.) 30 % sind auch nach dem 40. Lebensjahr zu beobachten (Hardes et al., 2018). Das Ewing Sarkom tritt in den ersten drei Lebensdekaden auf (Rajani and Gibbs, 2012), wobei das Durchschnittsalter ca. 15 Jahre beträgt (Dirksen et al., Stand Februar 2020; Maheshwari and Cheng, 2010).

Das Chondrosarkom tritt mit ca. 50 Jahren auf – kann aber auch junge Erwachsene mit 30 Jahren oder ältere Erwachsene mit 80 Jahren betreffen (Dominkus et al., 1998). In wenigen Fällen kann es auch im Kindes- und Erwachsenenalter auftreten.

Die typische Tumorlokalisation betrifft die langen Röhrenknochen, beim Osteosarkom und Chondrosarkom zu 80 - 90 % den metaphysären Anteil (Picci, 2007) und beim Ewing Sarkom den diaphysären Anteil.

Beim Osteosarkom liegt die Hauptlokalisation mit ca. 70 % im Bereich des Knies (Dominkus et al., 1998; Hardes et al., 2018; Sweetnam, 1976). Dabei ist das distale Femur am häufigsten betroffen - gefolgt von der proximalen Tibia.

Am dritthäufigsten ist der proximale Humerus betroffen, 5 - 10 % der Osteosarkome betreffen plane Knochen wie das Becken, die Wirbelsäule, den Kiefer oder den Schädel (Dominkus et al., 1998; Hardes et al., 2018).

Ewing Sarkome sind mit ca. 50 % am proximalen Femur und am Becken lokalisiert (Dominkus et al., 1998). Andere typische Lokalisationen sind zudem die Tibia, Fibula, der Humerus sowie die Rippen (Rajani and Gibbs, 2012).

Beim Chondrosarkom können ebenfalls plane Knochen betroffen sein. Am häufigsten sind das proximale Femur und das Becken, mit bis zu 49 %, betroffen, der proximale Humerus sowie die Scapula sind zu 15 % befallen, Tibia und Rippen können auch typische Lokalisationen sein (Orthopädie, 2002).

Seltene primäre Knochentumore, wie das Adamantinom, können jede Altersklasse betreffen - treten aber zu 75 % in der zweiten und dritten

Lebensdekade auf (Jobke and Bohndorf, 2017) und betreffen selten Kinder. Zu den typischen Tumorlokalisationen zählt der metaphysäre oder diaphysäre Anteil der ventralen Tibia.

Im Generellen betreffen Weichteilsarkome, wie beispielsweise das Myxofibrosarkom, die sechste bis achte Lebensdekade, wobei das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 62,8 Jahren bei den Männern und 65,2 Jahren bei den Frauen liegt (Lindner, 2017a). Typischerweise sind mit ca. 77 % die Extremitäten am häufigsten betroffen (Merck et al., 1983).

### 1.1.2 Ätiologie

Meist entstehen primär maligne Knochen- und Weichteilsarkome sporadisch - können aber auch, wie beim Osteosarkom, im Rahmen von familiären Erberkrankungen (Li-Fraumeni Syndrom, Rothmund-Thompson Syndrom, hereditäres Retinoblastom) oder genetischen Veränderungen auftreten (Kansara et al., 2014; Lindner, 2017b). Auch vorausgegangene Traumata (Fletcher, 2014) oder ein Zusammenhang mit dem Knochenwachstum bestehen, sodass auch Mutationen denkbar sind, die z. B. eine Überexpression an Wachstumsfaktoren, wie z. B. Insulin-Like Growth Factor Receptor (IGFR) oder Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), verursachen (Lindner, 2017b).

Die Ätiologie des Ewing Sarkoms ist weitreichend ungeklärt. Neben genetischen Veränderungen zeigt sich auch eine ethnische Komponente, wodurch das Ewing Sarkom gehäuft bei hellhäutigen Europäern auftritt - Menschen mit afrikanischer oder asiatischer Abstammung erkranken seltener (Maheshwari and Cheng, 2010). Zudem kann die Tumorentstehung zu 95 % auf eine chromosomale Veränderung zurückgeführt werden.

Das Chondrosarkom weist ebenfalls genetische Veränderungen auf. Diese betreffen zu 50 % Mutationen in den Stoffwechsellenzymen Isocitrate dehydrogenase (IDH) 1 und 2 (Chow, 2018; Harges et al., 2018; Lam et al., 2019), die durch die Hypermethylierung der Desoxyribonukleinsäure kanzerogen werden (Lu et al., 2012). Zusätzlich können auch Mutationen im Tumorsuppressorgen 53 (TP53 Gen) vorliegen (Chow, 2018).

Neben dem Einfluss von Umweltfaktoren, wie ionisierende Strahlung oder Radiotherapie, lassen sich bei Weichteilsarkomen, wie dem Myxofibrosarkom, auch genetische Faktoren nachweisen. Es liegen zytogenetische Veränderungen vor, die mit vielen Aberrationen der Chromosomen einhergehen (Guillou and Aurias, 2010). Zudem scheinen auch Signalwege des TP53 Gens und von Cyclin dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A) betroffen zu sein (Ogura et al., 2018). Bei 10 – 20 % der Patienten mit einem Li-Fraumeni Syndrom treten Weichteilsarkome, u. a. aus der Gruppe der Myxofibrosarkome, auf (Schütte et al., Stand April 2019).

### 1.1.3 Klassifikation

Die Entität des Tumors, das Grading, die lokale Ausbreitung und das Vorhandensein von Metastasen sind wichtige Grundlagen für die Therapieeinleitung und die Prognose (Gösling et al., 2010).

Bei den Knochensarkomen wird das Stadium, in der sich die Erkrankung befindet, bevorzugt nach Enneking eingeteilt.

Das Grading wird durch die histologische Beurteilung des Tumortyps beziehungsweise (bzw.) des Differenzierungsgrads, des Vorhandenseins von Nekrosen sowie die Anzahl der Mitosen ermittelt. Die Einteilung des Gradings erfolgt in drei Stufen nach der French Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) und in vier Stufen nach Union Internationale contre le cancer (UICC) (Coindre, 2006) (vergleiche (vgl.) Tabelle (Tab.) 1, Seite (S.) 6).

**Tabelle 1:** Einteilung histopathologisches Grading nach FNCLCC/UICC (Coindre, 2006)

	<b>3-G-System (FNCLCC)</b>	<b>4-G-System (UICC)</b>
Low Grade	G1	G1, G2
High Grade	G2, G3	G3, G4

Die Einteilung erfolgt in niedrigmaligne (G1) und hochmaligne (G2 und G3). Die lokale Tumorausbreitung wird mit T1 (= Tumor befindet sich innerhalb eines Kompartiments) oder T2 (= Tumor befindet sich nicht mehr innerhalb eines Kompartiments) angegeben. M0 beschreibt keinen Nachweis von Fernmetastasen, bei M1 existieren Fernmetastasen (Hardes et al., 2018) (vgl. Tab.2, S.6).

**Tabelle 2:** Musculoskelettales Staging System nach Enneking (Steffner and Jang, 2018)

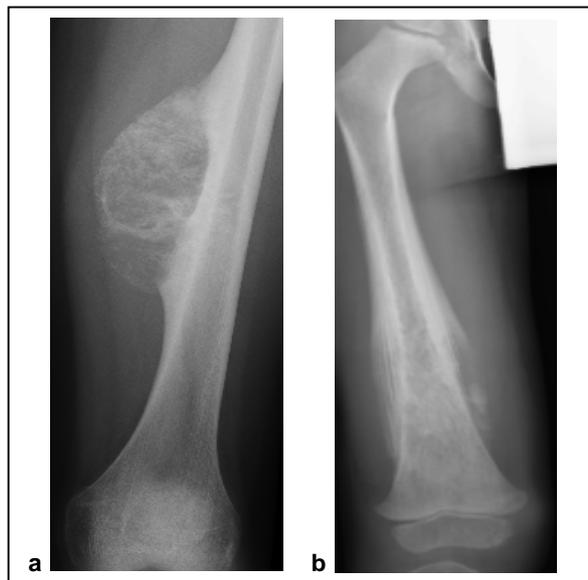
<b>Stadium</b>	<b>Grading</b>	<b>Lokale Tumorausbreitung</b>	<b>Metastasen</b>
IA	G1	T1	M0
IB	G1	T2	M0
IIA	G2	T1	M0
IIB	G2	T2	M0
III	G1 oder G2	T1 oder T2	M1

Dabei sind primäre Knochentumore prinzipiell hochmaligne, Weichteilsarkome können sowohl niedrig- als auch hochmaligne sein.

#### 1.1.4 Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt im Rahmen eines bildgebenden Verfahrens, durch Bestimmung laborchemischer Parameter (Alkalische Phosphatase, Lactatdehydrogenase) (Ritter and Bielack, 2010) und durch eine Probeentnahme zur Ermittlung der Tumorart. Es erfolgt, vor allem (v. a.) bei unklaren, länger andauernden muskuloskelettalen Beschwerden, die konventionelle Bildgebung mittels Röntgendiagnostik des betroffenen Gebietes

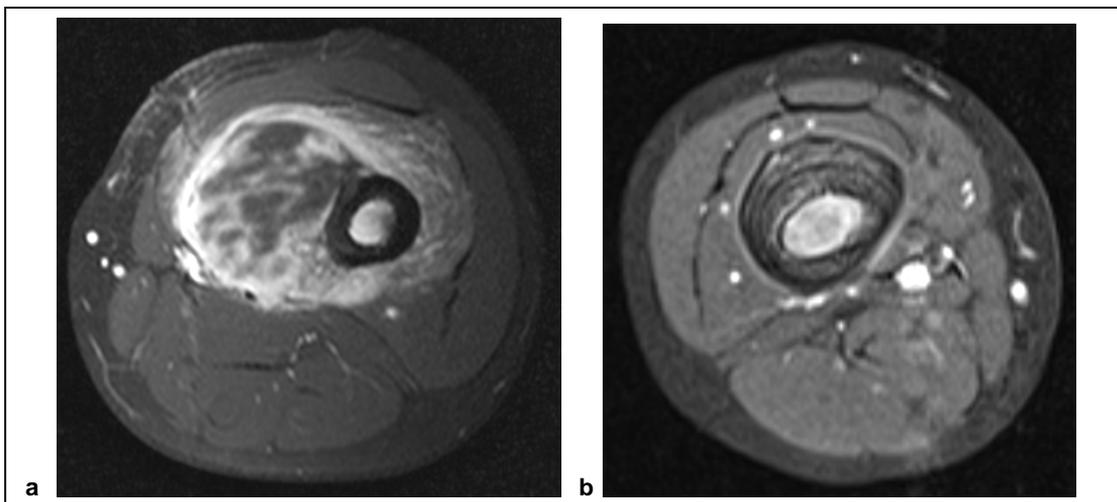
in zwei Ebenen. Dabei lässt sich bei Vorliegen eines malignen Geschehens, u. a. eine Auftreibung der Kortikalis mit sklerosierten Abschnitten, gegebenenfalls (ggf.) auch ein Überschreiten der Kortikalis mit Periostreaktion, abgrenzen. Die Tumoranteile präsentieren sich oftmals sowohl osteoblastisch als auch osteolytisch – bei chondroiden Tumoren oft in Form von zusätzlichen Verkalkungen (Geirnaerd et al., 1998; Ritter and Bielack, 2010). Bei Osteosarkomen findet man des Öfteren Spiculae oder ein Codman Dreieck, bei Ewing Sarkomen oft ein zwiebelschalenartiges Muster im Sinne einer Periostreaktion (vgl. Abbildung (Abb.) 2, S.8). Dies kann oft mit einer chronischen Osteomyelitis fehlgedeutet werden (Gösling et al., 2010). Eine extraossäre Weichteilkomponente kann sich oftmals im Röntgenbild als Weichteilschatten abgrenzen (vgl. Abb.1, S.7).



**Abbildung 1:** **a** Osteosarkom der Femurdiaphyse bei einem 18-jährigen Patienten, Röntgenbild in anterior posterior (a. p.) **b** Ewing-Sarkom des distalen Femurs bei einem 2-jährigen Patienten, Röntgenbild a. p. (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) Untersuchung wird bei Verdacht auf einen malignen Knochen- oder Weichteiltumor als diagnostisches Mittel präferiert. Vorteile liegen hier in der fehlenden Strahlenbelastung sowie der genauen Detektion des Tumorausmaßes intra- und extraossär sowie von Skip Metastasen, die in 2 % der Fälle proximal und/oder distal des Primärtumors vorliegen können (Dürr et al., 2009; Gösling et al., 2010).

Zudem können, durch die Verwendung von Kontrastmittel, Informationen über die Tumorperfusion und aktive Areale gesammelt werden. Auch Informationen über die Beteiligung von Gefäßen und Nerven sowie eine mögliche Tumorregredienz, nach neoadjuvanter Therapie, können gesammelt werden (Gösling et al., 2010; Miwa and Otsuka, 2017).



**Abbildung 2:** a Osteosarkom der Femurdiaphyse bei einem 18-jährigen Patienten, MRT in T1 Wichtung, axial b Ewing-Sarkom des distalen Femur bei einem 2-jährigen Patienten, MRT in T1 Wichtung, axial (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)

Mit der Computertomographie (CT) können insbesondere die Kortikalis sowie etwaige Ossifikationen und Kalzifikationen des Tumors beurteilt werden - zudem ist sie relevant für die Staging Untersuchungen - meist in Form einer Thorax- und Abdomenuntersuchung (Gösling et al., 2010).

Endgültige Aussagen über den Tumortyp und das histologische Grading können erst nach Durchführung einer feingeweblichen Untersuchung getroffen werden. Diese sollte, wenn möglich, bei Malignitätsverdacht und einer Tumorgröße von über fünf Zentimeter (cm) in einem Tumorzentrum durchgeführt werden (Holzapfel et al., 2012).

Hierbei hat sich die Inzisionsbiopsie als offene Biopsie bewährt. Als vorteilhaft hat sich die Gewinnung von genügend Tumormasse erwiesen.

In schwer erreichbaren Regionen, wie z. B. bei Tumoren der Wirbelsäule, kann auch die Nadelbiopsie eingesetzt werden (Sweetnam, 1976).

### 1.1.5 Therapie

Je nach Tumorentität erfolgt die Therapie nach spezifischen Protokollen und umfasst in jedem Fall zur Verbesserung der Prognose und des Überlebens die chirurgische Tumorresektion – ggf. werden neoadjuvante oder adjuvante Therapien ergänzt.

#### 1.1.5.1 operativ

Die operative Therapie ist Voraussetzung für das Gesamtüberleben der Sarkompatienten. In 80 - 85 % der Fälle erfolgt diese unter Erhalt der betroffenen Extremität – eine Amputation muss bei fehlendem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie oder bei infiltrativem Wachstum in funktionsrelevante Gebiete bedacht werden (Ferguson and Turner, 2018; Wafa and Grimer, 2006), die nicht rekonstruiert werden können.

Die Tumorresektion erfolgt meist als weite Resektion, seltener muss eine radikale Resektion durchgeführt werden. Hierdurch kann unter Einhaltung definierter Abstände zum gesunden Gewebe eine vollständige Tumorresektion erreicht werden (= R0 Resektion). Die weite Resektion betrifft dabei das tumortragende Kompartiment, welches mit einem Sicherheitsabstand von 2 - 4 cm entfernt wird, wobei auch hier sogenannte Satelittenläsionen („skip lesions“) zurückbleiben könnten (Enneking et al., 1993; Hermanek and Wittekind, 1994; Gösling et al., 2010). Die radikale Resektion betrifft das vom Tumor umgebende Kompartiment, welches vollständig, unter Mitnahme der Faszie und ggf. auch angrenzender Kortikalis, reseziert wird (Enneking et al., 1993; Hermanek and Wittekind, 1994; Gösling et al., 2010).

Die weite und radikale Resektion sollte bei malignen Tumoren angewendet werden, wobei es hier auch Limitationen gibt. Vor allem Sarkome im Bereich des Beckens, mit Beteiligung des Sakrums, können oftmals nur, aufgrund von Tumordinfiltrationen in wichtige neurovaskuläre Strukturen, unvollständig

reseziert werden. Stevenson et al. (Stevenson et al., 2018) untersuchten hierzu den Einfluss des Resektionsabstandes bei Chondrosarkomen.

Bei G1 Sarkomen, die mit einem Resektionsabstand von einem Millimeter (mm) entfernt wurden, zeigte sich ein Lokalrezidiv in 12 % ohne Einflussnahme auf das Gesamtüberleben. Bei G2 und G3 Sarkomen sollte ein Resektionsabstand von mindestens 4 mm zur Vermeidung eines Lokalrezidivs eingehalten werden - einen signifikanten Einfluss des Lokalrezidivs auf das Gesamtüberleben konnte auch hier nicht festgestellt werden. Häufiger kam es zum Auftreten von Fernmetastasen, Monate vor oder in kompletter Abwesenheit eines lokalen Rezidivs.

Zur Rekonstruktion des entstandenen Defekts gibt es verschiedene Methoden, wie die Implantation einer Endoprothese mit oder ohne Allograft, die Kallusdistraction für segmentale Defekte, die Rotationsplastik (Rajani and Gibbs, 2012), die Hüftverschiebeplastik (Traub et al., 2013) bei Beckentumoren oder die biologische Rekonstruktion mit einem Fibulatransplantat, worauf in Kapitel 1.2 näher eingegangen wird (Rajani and Gibbs, 2012; Traub et al., 2013; Wafa and Grimer, 2006). In einigen Fällen können Defektdeckungen der Weichteile mittels Spalthauttransplantation oder Lappenplastik notwendig werden.

#### 1.1.5.2 neoadjuvante und adjuvante Therapieformen

Ziele einer neoadjuvanten Therapie sind die Reduzierung des Tumolvolumens sowie die Anzahl und Größe von Fernmetastasen und die Behandlung von Mikrometastasen (Ferguson and Turner, 2018; Picci, 2007).

Die Therapie von primären, meist hochmalignen, Knochentumoren umfasst eine neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender chirurgischer Tumoresektion und Einleitung einer adjuvanten Chemotherapie nach abgeschlossener Wundheilung (Dürr et al., 2009).

Bei Osteosarkomen erfolgt die Therapie bis zum 40. Lebensjahr nach der European and American Osteosarcoma Study Group (EURAMOS-1), anschließend nach der EUROpean Bone over 40 Sarcoma Study (EURO-B.O.S.S). Beim Ewing Sarkom erfolgt dies nach der EUROpean Ewing Tumor Working Initiative of National Groups - Ewing Tumour Studies 1999 (EURO-E.W.I.N.G<sup>99</sup>) oder den neueren E.W.I.N.G 2008 oder 2012 Protokollen, welche eine identische Therapie aufweisen.

Da das Chondrosarkom weitestgehend, aufgrund einer schlechten Vaskularisation und geringen Mitoserate, eine vermehrte Resistenz gegenüber Chemo- und Radiotherapie aufweist, liegt die Therapie nahezu allein in der chirurgischen Tumorresektion (Ferguson and Turner, 2018; Rajani and Gibbs, 2012). Es gibt aber auch einige Ausnahmen: Sowohl das mesenchymale als auch das dedifferenzierte Chondrosarkom sprechen vereinzelt auf Chemotherapie an. Gerade bei unvollständiger, chirurgischer Tumorresektion zeigen Protonen- oder Schwerionentherapien ein sehr gutes Ansprechen (Rajani and Gibbs, 2012), da sie präziser in einem kleinen Bestrahlungsfeld im Gegensatz zur Photonenstrahlung arbeiten (Indelicato et al., 2016) und sehr gute lokale Kontrollraten von über 90 % aufweisen (Baumann et al., 2019).

Bei seltenen primären Knochentumoren, wie beispielsweise dem Adamantinom, erfolgt die alleinige chirurgische Resektion. Sollte bei Diagnosestellung bereits eine vorwiegend pulmonale Metastasierung vorliegen, kann eine neo- und adjuvante Chemotherapie eingeleitet werden. Eine Strahlentherapie der pulmonalen Metastasen oder eine Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor, wie Sunitinib, kann ebenfalls installiert werden (Dudek et al., 2010; Liman et al., 2016).

Generell ist aufgrund der Vielzahl der Subtypen an Weichteilsarkomen der Nutzen, sowohl von neoadjuvanter als auch adjuvanter Chemotherapie, nicht eindeutig belegt (Tanaka et al., 2015). In mehreren Metanalysen scheinen diese gängigen Zytostatika, bei großen (über 8 cm), infiltrierenden, hochmalignen und

rezidivierenden Tumoren, zu einer Abnahme der Lokalrezidivrate, Verbesserung des Gesamtüberlebens und verbesserter lokaler Kontrolle zu führen (Hatcher et al., 2017). Zudem finden sie Einsatz im Rahmen einer palliativen Situation. Zudem kann eine neoadjuvante Chemotherapie, ähnlich wie die präoperative Strahlentherapie, das Tumolvolumen verringern und so die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Resektion erhöhen (Hatcher et al., 2017). Auch Kombinationen von Chemotherapie mit einer lokalen Hyperthermie und fakultativer Strahlentherapie zeigen bei großen, hochmalignen Tumoren eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und führen zu einem verlängerten Überleben (Issels et al., 2018).

Die Therapie von sekundären malignen Knochentumoren ist abhängig von der Entität des Primärtumors und kann sowohl eine Systemtherapie, eine Strahlentherapie oder Resektion beinhalten.

#### 1.1.6 Prognose

Die Prognose wird von vielen Faktoren beeinflusst – nennenswert sind die Tumorentität, das histologische Grading, die Lokalisation, die Tumorausdehnung, das therapeutische Ansprechen auf Chemotherapie, die Vollständigkeit der chirurgischen Tumorresektion und das Vorhandensein von Metastasen (Dürr et al., 2009; Ferguson and Turner, 2018). Bei einem niedrig malignen, peripher gelegenen Tumor mit einem Tumolvolumen von weniger als 33 % des Durchmesser der betroffenen Extremität, gutem Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie (Nekroserate über 90 %), erreichter vollständiger, chirurgischer Resektion und dem Fehlen von Metastasen, ist die Prognose vielversprechend (Dürr et al., 2009; Ferguson and Turner, 2018).

Zudem zeigte sich bei Knochensarkomen eine bessere Prognose bei Patienten ohne Blutbildveränderungen (z. B. Anämie, Leukozytose, erhöhte Laktatdehydrogenase), da diese meist auf einen systemischen Prozess hindeuten (Maheshwari and Cheng, 2010). Ebenso sind pulmonale Metastasen

sowie Skip Metastasen, in der vom Primärtumor betroffenen Extremität, prognostisch günstiger (Maheshwari and Cheng, 2010). Ebenso wirken sich bestimmte Typen der Genexpression, bei Vorliegen einer genetischen Ursache, günstiger aus als andere (Maheshwari and Cheng, 2010).

Osteosarkome zeigen nach vollständiger Resektion eine 10 - Jahres Überlebensrate von 54 % (Dürr et al., 2009), ähnlich den Ewing Sarkomen mit 57 % (Dürr et al., 2009) bis 63 % (Maheshwari and Cheng, 2010).

Chondrosarkome zeigen in Abhängigkeit des histologischen Gratings unterschiedliche 10 - Jahres Überlebensraten. Für G1 Tumore, die zu 60 % vorkommen, liegt sie bei 85 - 100 %, für G2 Tumore, die zu 35 % vorkommen, bei 52 - 70 % und für G3 Tumore, die zu 5 % vorkommen, bei 28 - 40 % (Dürr et al., 2009; Ferguson and Turner, 2018; Geirnaerd et al., 1998).

Die Rezidiv Wahrscheinlichkeit liegt bei 10 - 20 % bei Osteosarkomen (Dürr et al., 2009), bei Ewing-Sarkomen bei 7 - 20 % (Dirksen et al., Stand Februar 2020) innerhalb der ersten fünf Jahre nach Therapieende.

Seltenere primäre Knochentumore, wie z. B. das Adamantinom, zeigen 10 - Jahres Überlebensraten von 87 - 92 % (Houdek et al., 2018; Qureshi et al., 2000).

Zehn Jahre nach der chirurgischen Resektion sind 72 % der Patienten rezidivfrei, Rezidive können 15 - 20 Jahre nach der chirurgischen Resektion auftreten, vorwiegend bei Patienten über 20 Jahre und männlichen Geschlechts (Houdek et al., 2018).

Maligne Weichteilsarkome, wie z. B. das Myxofibrosarkom, metastasieren in 20 - 25 % pulmonal oder ossär, zeigen dafür aber, unabhängig von einer adjuvanten Strahlentherapie, hohe Raten für ein Lokalrezidiv bei G2 und G3 Tumoren von 32 - 60 %. Davon gehen 15 - 38 % der lokalen Rezidive mit einem höheren Grading einher, erhöhen die Gefahr für eine Fernmetastasierung und

verschlechtern die Überlebensrate. Dabei liegt die Lokalrezidivrate ca. 10 % höher als bei anderen Weichteilsarkomen (Look Hong et al., 2013; Sambri et al., 2020).

### 1.1.7 Nachsorge

Je nach Tumorentität folgt die lebenslange Nachsorge nach entsprechenden Protokollen. Dabei beinhalten die Nachsorgetermine die Anamnese und klinische Untersuchung, ein Röntgen des Thorax und eine MRT der betroffenen Extremität. Je nach Risikoprofil wird abwechselnd eine CT oder Röntgen Thorax empfohlen (Dürr et al., 2014; Ritter and Bielack, 2010). Nach Therapieabschluss wird zudem eine MRT der betroffenen Extremität als Ausgangsbefund angefertigt. Die Nachsorgeintervalle betragen in den ersten 2 Jahren 6 - 12 Wochen, im 3. und 4. Jahr 2 - 4 Monate, im 5. - 10. Jahr 6 Monate und ab dem 10. Jahr 6 - 12 Monate.

Unser hausinternes Protokoll deckt sich ebenfalls mit der Literatur.

## 1.2 Biologische Rekonstruktion mit einem Fibulatransplantat

### 1.2.1 Hintergrund

Aufgrund dessen, dass die Fibula eine autonome endostale und periostale Blutversorgung besitzt und mit einer maximalen Länge von ca. 28 cm auch größere Knochendefekte überbrücken kann, eignet sie sich besonders gut als Spendertransplantat für Knochendefekte, die durch eine Tumorresektion, ein posttraumatisches Geschehen oder eine Fehlbildung entstanden sind (Eisenschenk et al., 1994). U. a. beschäftigte sich Hahn 1884, im Rahmen von

Pseudarthrosen am Unterschenkel, mit dem Einschwenken der proximalen, ipsilateralen Fibula in eine tibiale Defektzone, um die stützende Aufgabe der Tibia auf die Fibula umzulenken (Becker and Hartel, 2013). Dieses Verfahren wurde 1913 von Brandes in dem Sinne modifiziert, dass nicht nur der proximale Teil der Fibula, sondern auch der distale Teil in die tibiale Defektzone integriert werden konnte (Brandes, 1920; Becker and Hartel, 2013).

1905 beschrieb zudem Huntington bei einem 7 - jährigen Jungen mit einer akuten Osteomyelitis eine 12,7 cm lange Fibulasegmenttransplantation in einem zweizeitigen Vorgehen, indem zuerst der proximale Teil des Transplantats tibial integriert wurde und bei unzufrieden stellender knöcherner Integration acht Monate später der distale Anteil. Er schlussfolgerte, dass die aufbauenden Eigenschaften der Fibula für die Osteointegration förderlich wären, wenn beide Enden der Fibula in die Defektzone einbezogen werden könnten (Huntington, 1905).

Die erste beschriebene Fibulatransplantation, mittels mikrovaskulärer Anastomose und Lappenplastik, wurde 1975 von Taylor et al. (Taylor et al., 1975) anhand zweier Fallstudien beschrieben, in der traumabedingt ein tibialer Defekt mittels Fibulatransplantat der kontralateralen Seite rekonstruiert wurde und somit eine Amputation umgangen werden konnte.

1983 publizierten zudem Ueba und Fujikawa (Ueba and Fujikawa, 1983) ebenfalls eine freie, vaskuläre Fibulatransplantation zur Rekonstruktion der Ulna nach tumorbedingter Resektion, die bereits 1973 durchgeführt wurde.

### 1.2.2 Anatomische Besonderheiten, Gefäßversorgung und Innervation der Fibula

Der knöcherne Unterschenkel besteht aus Tibia und Fibula, die proximal über die *Articulatio tibiofibularis* (= Amphiarthrose) miteinander verbunden sind und distal die Malleolengabel als Teil des oberen Sprunggelenkes bilden. Diaphysär sind sie durch die *Membrana interossea cruris* miteinander verbunden. Zudem sorgt das *Ligamentum collaterale fibulare*, welches am *Caput fibulae* ansetzt,

dafür, dass das Kniegelenk nach lateral stabilisiert wird. Zudem inseriert der laterale Bandapparat am oberen Sprunggelenk (Ligamenta talofibulare anterius, posterius und calcaneofibulare) und stabilisiert das obere Sprunggelenk. Die Syndesmosis tibiofibularis sorgt mitunter für die Stabilität im oberen Sprunggelenk. Beide Knochen variieren in ihrer Größe und dementsprechend auch in ihrer Funktion. „Die Lastübertragung vom Femur auf das Fußskelett erfolgt praktisch ausschließlich über die Tibia.“ (Aumüller et al., 2006). Zudem besitzt die Fibula einen schmalen Schaft mit einer dicken Kortikalis, der aus mehreren Flächen und Kanten besteht und somit, je nach Defekt, optimal und passgenau entnommen werden kann.

Die Fibula ist nahezu ausschließlich von Muskulatur umgeben. Hierbei handelt es sich im anterioren Bereich um die Extensorenmuskulatur, im posterioren Bereich um die oberflächliche und tiefe Flexorenmuskulatur und lateral um die Muskulatur der Fibularisgruppe.

Die Gefäßversorgung der Fibula erfolgt durch die Arteria (A.) fibularis aus der A. tibialis posterior, die wiederum aus der A. poplitea stammt. Die A. fibularis hat einen Durchmesser zwischen 1,8 und 3 mm und wird von zwei Venen in ihrem Verlauf begleitet (Manktelow, 1988). Zudem lässt sich der Gefäßstiel der A. fibularis bei einer Fibulaentnahme bis ca. 6 cm zu deren Ursprung präparieren (Schneider and Frerichs, 2009). Sie hat zu 90 % ihren Ursprung ca. 2 - 4 cm distal der A. tibialis posterior und verläuft dorsolateral des Musculus (M.) tibialis posterior und M. flexor hallucis longus am medialen Fibularand bis zum Rete malleolare laterale (Deck and Hakim, 2017; Manktelow, 1988). Zudem gibt es Normvarianten, in dem die A. fibularis auch in 1 – 2 % der Fälle aus der A. tibialis anterior oder in 1 % der Fälle direkt aus der A. poplitea abzweigen kann. In 8 % ersetzt die A. fibularis sogar komplett die A. tibialis posterior, was eine Kontraindikation für die vaskularisierte Fibulaentnahme darstellt (Deck and Hakim, 2017).

Die endostale Blutversorgung erfolgt durch die A. nutricia, die ca. 6 - 14 cm distal dem Abgang der A. fibularis aus der A. tibialis posterior in die Fibula

durch das Foramen nutricium eintritt und sich anschließend aufspaltet (Asmus et al., 2018; Manktelow, 1988). Mc Kee et al. beschrieben ebenfalls, dass die Eintrittsstelle der A. nutricia zu 73 % in der oberen Hälfte des mittleren Drittels der Fibula läge (Manktelow, 1988; McKee et al., 1984). Auf ihrem Weg gibt sie zudem Perforansgefäße zur Versorgung des Periosts, der umgebenden Muskulatur und der lateralen Unterschenkelhaut ab (Asmus et al., 2018).

Die sensible Innervation des lateralen Unterschenkels erfolgt durch den Nervus (N.) cutaneus surae lateralis und den N. suralis sowie sensible Anteile des N. fibularis superficialis und N. fibularis profundus.

Die motorische Innervation erfolgt durch den N. fibularis profundus und den N. fibularis superficialis, die sich aus dem N. fibularis communis aufteilen, der dem lateralen Hauptast des N. ischiadicus entstammt. Der N. fibularis profundus durchbricht das Septum intermusculare anterior zur Extensorenloge und läuft zwischen dem M. tibialis anterior und M. extensor hallucis longus nach distal, um motorisch die Extensoren des Unterschenkels und Fußrückens sowie sensibel den Interdigitalraum 1/2 zu innervieren. Der N. fibularis superficialis innerviert die Mm. fibulares und sensibel die Haut des Fußrückens.

Um den N. fibularis communis auf Höhe des Fibulaköpfchens zu schützen, sollten im Rahmen der Fibulaentnahme nach proximal 8 cm Abstand belassen werden (Deck and Hakim, 2017; Donski et al., 1982).

### 1.2.3 Transplantationsarten, biologische Aktivität und Indikation

Fibulatransplantationen können auf unterschiedliche Art und Weise in Abhängigkeit von der Transplantationsart, der mechanischen Eigenschaften und eventuellen lokalen oder systemischen Therapien erfolgen:

1. unilateral oder bilateral
2. als Autograft, Allograft oder Mantelzelltransplantat
3. vaskularisiert oder nicht vaskularisiert

Die Verwendung unilateraler oder bilateraler Fibulatransplantate hängt von der Beschaffenheit des Knochens ab. Dabei sollten unilaterale Transplantate in Röhrenknochen geringen Durchmessers, wie beispielsweise in Radius und Ulna, verwendet werden - insgesamt bei einer Länge des Knochendefekts unter 12 cm. Bilaterale Transplantate werden eher in Röhrenknochen mit einem großen Durchmesser, beispielsweise wie Humerus, Femur und Tibia, verwendet. Tibial besteht die Voraussetzung, dass die ipsilaterale Fibula vorhanden sein sollte. Andernfalls kann es aufgrund der geringen Stabilität zu Komplikationen, wie Spontanfrakturen oder Pseudarthrosen, kommen (Enneking et al., 1980; Hennen et al., 2002).

Fibulatransplantate können, wie andere Knochentransplantate, autologer oder allogener Herkunft sein. Dabei handelt es sich bei einem autologen Transplantat um ein Transplantat, indem Spender und Empfänger die gleiche Person sind. Bei einem allogenen Transplantat sind Spender und Empfänger verschiedene Personen, gehören aber der gleichen Gattung an.

Eine Sonderstellung nimmt das Mantelzelltransplantat ein, das sowohl aus autologem und allogenen Knochen bestehen kann.

Der Vorteil bei allogenen Knochen liegt hier klar in der allgemeinen Verfügbarkeit und der Auswahl des Entnahmeortes nach den anatomischen Eigenschaften. Nachteilig anzusehen sind die mögliche immunologische Abstoßungsreaktion sowie die längeren Hypertrophiezeiten im Vergleich zu autologen Transplantaten und die Möglichkeit der Übertragung von Krankheiten (Jakubietz et al., 2005).

Autologe, avaskuläre Knochentransplantate weisen eine kürzere Operationszeit auf und reduzieren die damit verbundenen anästhesiologischen Komplikationen (Jakubietz et al., 2005; Krieg and Hefti, 2007; Krieg et al., 2010; Lenze et al., 2017a; Meyer et al., 2014). Nachteilig zu sehen sind hier die Entnahmemorbidität (z. B. Schmerz, Infektion, Muskelschwäche, Blutung,

Nervenverletzung (Khan et al., 2005)), die anfängliche Instabilität bei fehlender mechanischer Stützfunktion, die in einigen Fällen Spontanfrakturen nach sich ziehen kann sowie die fehlende Vaskularisation als optimale Voraussetzung für die Einheilung (Enneking et al., 1980; Meyer et al., 2014). Ebenso kann es zur Resorption des Transplantats und zu ausbleibender Hypertrophie kommen (Hennen et al., 2002; Lenze et al., 2017a). Das Risiko für eine Spontanfraktur erhöht sich zudem ab einer Defektlänge von über 12 cm signifikant (Lenze et al., 2017b).

Vaskuläre Transplantate besitzen den Vorteil, dass sie früher hypertrophieren und konsolidieren können, keine Phasen des Knochenumbaus durchmachen und somit ihre sofortige Funktion in der Defektzone übernehmen und somit schneller einer mechanischen Belastung ausgesetzt werden können (Bernd et al., 2003).

Ebenso benötigen sie aufgrund ihrer Vitalität kein intaktes Transplantatlager (Jakubietz et al., 2005). Ihre Nachteile sind die begrenzte Verfügbarkeit, die lange Operationsdauer, aufgrund des mikrochirurgischen Vorgehens, und eventuell mangelnde Erfahrung des Operationsteams (Enneking et al., 1980; Jakubietz et al., 2005; Morsi, 2002).

Zudem erfolgt bei der Transplantatentnahme die Mitnahme der A. fibularis, sodass dieses Gefäß zur arteriellen Gefäßversorgung des Unterschenkels und des Fußes nicht mehr vorliegt (Meyer et al., 2014). Mit der Zeit können sich zwar laterale Kollateralgefäße ausbilden, die von der A. tibialis anterior und posterior ausgehen – Folgeschäden, wie die Entwicklung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, sind hier aber möglich. Die Datenlage diesbezüglich ist leider sehr spärlich.

Das Mantelzelltransplantat wurde erstmals 1993 von Capanna et al. (Capanna et al., 1993) beschrieben. Der Hauptvorteil liegt hier einerseits darin, dass das autologe Transplantat im weiteren Verlauf hypertrophieren kann, während das allogene Transplantat bis dahin Stabilitätskriterien erfüllt. Zudem sorgt diese Transplantattechnik für eine bessere Stabilität bei Mitbeteiligung der

Epiphysenfuge, schnellerem Knochenumbau und letztendlich zu einer früheren Belastung der betroffenen Extremität (Wuisman et al., 2003). Als Nachteil hat sich die lange Operationszeit herausgestellt. Jedoch wurden auch hier im Patientenkollektiv eine Osteomyelitis, Frakturen, sowohl des autologen als auch des allogenen Transplantats, beobachtet sowie eine Resorption des Transplantats (Capanna et al., 1993), die zu Pseudarthrosen und Frakturen führte (Kühner et al., 2001).

Insgesamt lassen sich mit allen drei Transplantatetechniken gute Ergebnisse erzielen. Wichtig für die Auswahl des geeigneten Verfahrens sind v. a. die Größe des knöchernen Defekts nach der Tumorsektion und die anatomische Lokalisation, denn die Ausbildung und der zeitliche Verlauf einer Hypertrophie hängen unmittelbar mit der mechanischen Belastbarkeit zusammen. Hier beschrieben Eisenschenk et al. (Eisenschenk et al., 1994), dass der Vorteil des Fibulatransplantats darin läge, dass es auf eine Belastung mit einer Hypertrophie reagiert und der Heilungsverlauf dem der Frakturheilung folge. Zudem spiele bei der Entscheidungsfindung die Voraussetzung hinsichtlich Intaktheit und Vitalität der Weichteile und des Knochens im verbleibenden Transplantatlager eine wichtige Rolle (Meyer et al., 2014). Ein vaskularisiertes Transplantat besitzt die Möglichkeit, in ein nicht mehr intaktes Transplantatlager, auch nach Strahlen- oder Chemotherapie, integriert zu werden (Eisenschenk et al., 1994). Dabei konnte im Tiermodell u. a. nachgewiesen werden, dass adjuvante Therapieformen zu einer Reduktion der Knochenbildung und der biologischen Aktivität führen können, was folglich Frakturen provozieren kann (Eisenschenk et al., 2007; Krieg et al., 2010). Gute Hypertrophieraten könnten dennoch erreicht werden (Eisenschenk et al., 2007). Zum anderen sind vorliegende Infektionen und auch der Zustand der ipsilateralen Fibula von großer Bedeutung (Morsi, 2002). Ebenfalls ist die biologische Knochenheilung zu berücksichtigen, die beim Kind anders und oft effizienter verläuft als beim Erwachsenen (Enneking et al., 1980; Meyer et al., 2014).

Insgesamt zeigt die Literaturrecherche, dass keine Methode überlegen ist. Auch eine vaskuläre Transplantation gehe nicht mit weniger Komplikationen im Vergleich zu einer avaskulären Transplantation einher. Hierbei zeigten sich Hypertrophieraten bei vaskulären Transplantaten von 37 - 90 % und bei avaskulären von 32 - 70 %.

Überlegen ist hierbei die vaskuläre Transplantation, wenn der knöcherne Defekt größer als 12 cm ist (an der oberen Extremität aufgrund von fehlenden mechanischen Reizen bereits ab 4 cm) und wenn eine adjuvante Chemo- oder Strahlentherapie durchgeführt wurde (Lenze et al., 2017a; Lenze et al., 2017b).

#### 1.2.4 Einfluss von neoadjuvanten und adjuvanten Therapieformen

Die neoadjuvante oder adjuvante Chemo- und/oder Strahlentherapie nimmt Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und somit auf die biomechanischen Eigenschaften des Fibulatransplantats.

Lehner et al. (Lehner et al., 2004) untersuchten im Tiermodell den Einfluss von neoadjuvanter, fraktionierter Strahlentherapie (kumulativ 50 Gray (Gy)) auf die knöcherne Einheilung eines vaskularisierten, tibialen Knochentransplantats.

Dabei zeigte sich in der histologischen Analyse, dass sich im Empfängerknochen die Anzahl an Zellen, die für die Herstellung der interzellulären Substanz des Knochens verantwortlich sind, reduzieren.

Ebenfalls wird das rote Knochenmark durch ungebundenes Gewebe ersetzt und die Fibroblastenaktivität, die zur Herstellung der extrazellulären Matrix verantwortlich ist, abnimmt. Insgesamt führt dies zu einer reduzierten Vaskularisation, sodass auch die Implantation eines vaskularisierten Transplantats nicht ausreicht, um die Auswirkungen der neoadjuvanten Strahlentherapie zu beheben und somit die knöcherne Integration beeinträchtigt bleibt.

Eisenschenk et al. (Eisenschenk et al., 2006) zeigten ebenfalls im Tiermodell, dass die Stabilität und die Widerstandsfähigkeit eines vaskularisierten Knochentransplantats, welches in ein präoperativ fraktioniert bestrahltes

Empfängergebiet (kumulativ 16 Gy) integriert wurde und postoperativ ebenfalls mit einer kumulativen Dosis von 16 Gy bestrahlt wurde, erheblich beeinträchtigt war.

Im gleichen Tiermodell wurden von Eisenschenk et al. (Eisenschenk et al., 2007) gezeigt, dass es auch durch neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie zur verzögerten ossären Integration eines vaskulären Knochentransplantats kommen kann und auch bei nachgewiesenen, vorhandenen knöchernen Zellen sich avaskuläre Abschnitte innerhalb des Transplantats, auch sechs Monate nach der Chemotherapie, noch ausbilden können. Ebenfalls konnte die Abnahme der Stabilität in biomechanischen Testungen beobachtet werden, sodass das Risiko für Insuffizienzfrakturen auch als höher zu bewerten wäre.

#### 1.2.5 Postoperative Nachbehandlung

Unabhängig von der Transplantationsart erfolgt, sowohl für die obere als auch untere Extremität, eine Entlastung und Ruhigstellung für mindestens drei Monate postoperativ mit Röntgenkontrollen - nach sechs und zwölf Wochen sowie nach sechs und zwölf Monaten postoperativ.

Ein festes Nachbehandlungsschema lässt sich generell nicht festlegen, da dies abhängig von der Tumorart, der Defektlänge und des verwendeten Osteosynthesematerialverfahrens sowie der Art der biologischen Rekonstruktion ist.

Generell gilt: wenn eine beginnende Konsolidierung und Hypertrophiezeichen im Röntgenbild erkennbar sind, kann die Aufbelastung erfolgen, da dieser mechanische Stimulus ebenso eine knöcherne Integration fördert (de Boer and Wood, 1989).

### 1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Durch Weiterentwicklung der evidenzbasierten Therapie bei malignen Knochentumoren hat sich die Prognose der Patienten stetig verbessert. Parallel dazu hat der Anteil an Extremitäten erhaltenden Resektions- und Rekonstruktionsverfahren stetig zugenommen. Im Rahmen einer biologischen Rekonstruktion mit einem Fibulatransplantat können, aufgrund der komplexen Behandlung, Komplikationen und Funktionseinschränkungen auftreten. Ziel dieser Studie war es daher, die Komplikationsrate, die Funktionalität, im Rahmen klinischer Untersuchungen sowie die Lebensqualität anhand von standardisierten Fragebögen derer Patienten zu untersuchen, die im Rahmen ihrer malignen Grunderkrankung eine Rekonstruktion des entstandenen Knochendefekts nach chirurgischer Tumorresektion mit einem vaskulären oder avaskulären, allogenen oder autologen, freien oder geschwenkten Fibulatransplantat bekommen haben. Unsere vorliegenden Daten wurden aufgrund der geringen Fallzahl mit der aktuellen Literatur verglichen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Prüfung der Ethik-Kommission

*„Die Ethik-Kommission arbeitet auf der Grundlage der ärztlichen Berufsregeln, insbesondere der revidierten Deklaration von Helsinki, der Generalversammlung des Weltärztebundes und des geltenden Rechts. Sie gewährt Hilfe durch Beratung und durch die Beurteilung ethischer und rechtlicher Aspekte medizinischer Forschung am Menschen.“* (Tübingen, 2021).  
Unter diesen Gesichtspunkten wurde die Studie unter der Projektnummer 299/2020BO2 geprüft.

### 2.2 Auswahl des Patientenkollektivs

#### 2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Insgesamt konnten aus dem, an der orthopädischen Universitätsklinik Tübingen, verwendeten Krankenhausinformationssystem IS-H (Industry Solution Healthcare) von SAP® zwanzig Patienten rekrutiert werden, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- primärer oder sekundärer maligner Knochen- oder Weichteiltumor
- Defektrekonstruktion nach chirurgischer Tumorresektion mit autologem oder allogenen Fibulatransplantat

Ausschlusskriterien wurden keine festgelegt.

### 2.3 Studiendesign

Im ersten Teil der Arbeit erfolgte die interne Datenerhebung über allgemeine demographische Daten, die Art der Tumorerkrankung sowie deren Lokalisation, Ausdehnung, Metastasierungsstatus, Rezidiv Auftreten sowie die chirurgische und onkologische Therapie.

Ebenso wurden Daten zur Operation, in der der Tumor entfernt wurde, erhoben sowie Informationen zum verwendeten Osteosynthesematerial sowie aufgetretenen postoperativen Komplikationen. Zudem wurden auch Daten zum Fibulatransplantat selbst erhoben, die auf die Art des Transplantats, die Transposition, die biologische Aktivität und die Länge des Transplantats abzielten.

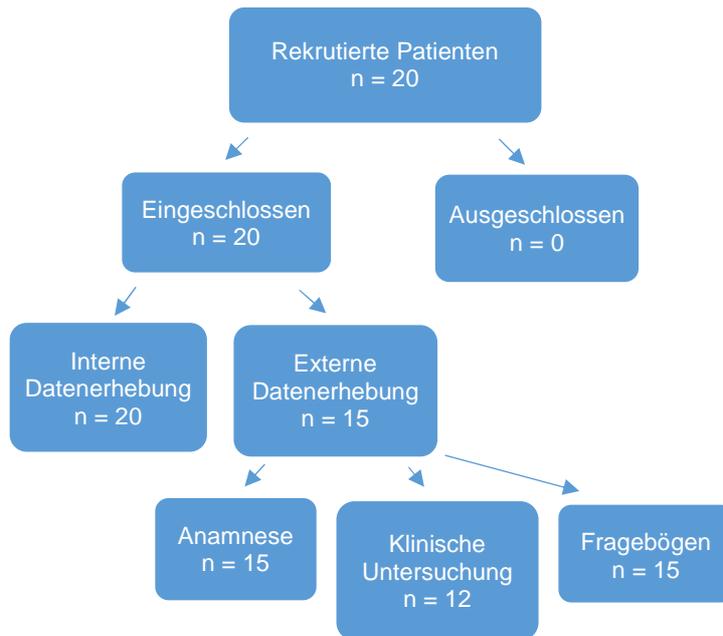
Zeitgleich zur internen Datenerhebung konnten, von den zwanzig rekrutierten Patienten, 14 telefonisch oder per E-Mail direkt zum zweiten Teil der Arbeit, der externen Datenerhebung, kontaktiert werden. Bei zwei Patienten konnten Angehörige telefonisch erreicht werden, die uns leider über deren Tod informierten. Vier Patienten konnten nur postalisch kontaktiert werden, da keine Telefonnummer oder E-Mail Adresse hinterlegt wurde. Hiervon bekamen wir von zwei Patienten Rückmeldung.

Insgesamt erklärten sich zwölf Patienten, nach vorhergehender Information über die Studienteilnahme und den Datenschutz, bereit, zu ihrem aktuellen Gesundheitszustand befragt und klinisch untersucht zu werden sowie drei standardisierte Fragebögen auszufüllen. Bei den meisten Patienten erfolgte dies im Rahmen der regulären Tumornachsorge, drei Patienten erklärten sich bereit, telefonisch zu ihrem aktuellen Gesundheitszustand befragt zu werden und die Fragebögen auszufüllen, die postalisch zugesendet wurden. Ein Patient lehnte die externe Datenerhebung, aus Gründen der problematischen Verarbeitung der Tumorerkrankung, ab.

Im Rahmen der externen Datenerhebung, die sich auf den Zeitraum von

Juni - Dezember 2020 belief, wurden die Anamnese, eine klinische Untersuchung und das Ausfüllen von drei standardisierten Fragebögen zur Beurteilung von Funktionalität und Lebensqualität erhoben, die sich auf den aktuellen Gesundheitszustand bezogen.

In der nachfolgenden Abbildung (vgl. Abb.3, S.26) wird das Vorgehen nochmals anschaulicher dargestellt:



**Abbildung 3:** Studienverlauf, n = Anzahl der Patienten

### 2.3.1 Anamnese

Im Rahmen der Anamnese wurden die Patienten zu ihren aktuellen Beschwerden und deren Ausprägungen sowie nach Einschränkungen im Alltag und Beruf befragt.

### 2.3.2 Klinische Untersuchung

Die klinisch objektivierbare Untersuchung, zum Erheben der postoperativen Funktionalität, erfolgte in den Räumen der orthopädischen Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen.

Hier wurde die Beweglichkeit nach der Neutral-Null-Methode (= Angabe der Beweglichkeit eines Gelenks in Winkelgraden) sowie die Neurologie (Angabe der Kraftgrade nach Janda) erhoben.

### 2.3.3 Erhobene Scores

Zur Beurteilung, der vom Patienten subjektiv empfundenen, postoperativen Funktionalität und Lebensqualität, wurden standardisierte Fragebögen verwendet (vgl. Anhang 10.2 – 10.5, S.137-149).

#### 2.3.3.1 Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS)

##### Allgemein

Zur Evaluation der postoperativen Funktionalität nach Extremitäten erhaltender Tumorresektion existierte bis 1981 kein einheitliches Bewertungssystem.

Daraufhin entwarf die Musculoskeletal Tumor Society ein Konzept, welches zunächst über einen längeren Zeitraum an 220 Patienten getestet und weiterentwickelt wurde, u. a. von Enneking et al. 1993 (Enneking et al., 1993). Im Unterschied zum Toronto Extremity Salvage Score (TESS) und Short Form-36 Healthy Survey (SF-36), wird der MSTS vom Untersucher und nicht vom Patienten selbst angewendet (Uehara et al., 2017).

Anhand dieses entwickelten Scores war es nun möglich, Ergebnisse nach unterschiedlichen Rekonstruktionsmethoden zu vergleichen.

### Aufbau

Der MSTS besteht allgemein aus sechs Kategorien: Schmerz, Funktion und emotionaler Akzeptanz. Soll die postoperative Funktionalität der oberen Extremität beurteilt werden, sind Fragen zur Hand-/Armpositionierung, manuellen Geschicklichkeit und Fähigkeit des Anhebens zusätzlich zu beurteilen. Bei der unteren Extremität handelt es sich um Hilfsmittel, Gehfähigkeit und Gang (Enneking et al., 1993).

In den einzelnen Fragekategorien gibt es Antwortmöglichkeiten, die von 0 bis 5 gewertet werden. Insgesamt kann eine Maximalpunktzahl von 30 Punkten erreicht werden. Dabei wird die Endpunktzahl folgendermaßen berechnet:

$$\frac{\text{Erreichte Punktzahl aus den bearbeiteten Fragen}}{\text{Mögliche maximale Punktzahl}} \times 100$$

Dadurch erhält man eine Endpunktzahl, die zwischen 0 und 100 liegt, wobei 0 die größtmögliche Einschränkung der postoperativen Funktionalität und 100 keine Einschränkung darstellt (vgl. 10.2, S.137-139).

### 2.3.3.2 Toronto Extremity Salvage Score (TESS)

#### Allgemein

Der TESS ist ein Messinstrument zur Beurteilung einer postoperativ bestehenden körperlichen Einschränkung, im Rahmen der Durchführung von alltäglichen Tätigkeiten, nach Extremitäten erhaltender Tumorresektion. Das Ziel war, den bereits schon bestehenden MSTS zu verbessern (Ploetze et al., 2019).

In einer Studie mit 97 Patienten untersuchten Davis et al. (Davis et al., 1999), mit der Unterstützung durch das kanadische onkologische Institut, die Veränderung zwischen körperlichen Symptomen, wie Schmerz, Steifheit, Müdigkeit, Schwäche, limitiertem Bewegungsumfang und Schwellung sowie

dem Grad der körperlichen Einschränkung, im zeitlichen Verlauf. Sie stellten fest, dass Symptome wie Steifigkeit, Müdigkeit und die limitierte Bewegungseinschränkung sich drei Monate postoperativ konstant zeigten. Symptome, wie Schmerz und Schwäche, zeigten sich sowohl sechs, als auch zwölf Monate postoperativ, deutlich regredient. Folglich war dies die erste Studie, die den Verlauf von Symptomen in Abhängigkeit zur durchgeführten Aktivität darstellte (Davis et al., 1999).

### Aufbau

Der TESS besteht, je nach betroffener Extremität, aus 29 Items für die obere und 30 Items für die untere Extremität. Die einzelnen Fragen beschreiben alltägliche Aktivitäten, wie beispielsweise das Anziehen einer Hose oder das Durchführen leichter oder schwerer Haushaltstätigkeiten.

Es gibt jeweils fünf mögliche Antwortmöglichkeiten zwischen 1 und 5 Punkten - hierbei beschreibt 1 die größtmögliche Schwierigkeit und 5 keinerlei Schwierigkeiten. Zudem gibt es noch die Antwortmöglichkeit „nicht zutreffend“. Dies kann beispielsweise der Fall sein, wenn ein Teilnehmer, der keinen Führerschein besitzt, zu Schwierigkeiten beim Autofahren befragt wird.

Jede Frage, die mit „nicht zutreffend“ beantwortet wird, wird von der Summe der zu beantwortenden Fragen abgezogen und damit nicht gewertet.

Die Endpunktzahl kann nach folgender Formel berechnet werden (RTOG Study 0630, 2015):

$$\frac{\text{Erreichte Punktzahl aus den bearbeiteten Fragen} - \text{Anzahl der bearbeiteten Fragen}}{(5 \times \text{Anzahl der bearbeiteten Fragen}) - (\text{Anzahl der bearbeiteten Fragen})}$$

X 100
-------

Dadurch erhält man eine Endpunktzahl, die zwischen 0 und 100 liegt, wobei 0 die größtmögliche Schwierigkeit und 100 keine Schwierigkeit darstellt (vgl. 10.3, 10.4, S.139-146).

### 2.3.3.3 Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

#### Allgemein

Der Fragebogen zum Gesundheitszustand ist mittlerweile ein weit verbreitetes standardisiertes Messinstrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welche auf subjektiv empfundenen Angaben des Patienten beruhen.

Grundlage ist die amerikanische Medical Outcome Study der 1960er Jahre, die die Arbeit von Versicherungssystemen in den Vereinigten Staaten von Amerika ermittelte (Bullinger, 2000). Mit 149 Items, aus den Kategorien Funktionalität und Wohlbefinden, war dieses Messinstrument jedoch sehr umfangreich (Bullinger, 2000), sodass es das Ziel eines überarbeiteten Fragebogens war, schrittweise die Items auf die Anzahl zu reduzieren, die den Gesundheitszustand am besten abbildeten. 1998 wurde dieser zum ersten Mal im deutschen Bundesgesundheitsurvey zur Untersuchung und Dokumentation der subjektiven Gesundheit eingesetzt (Bellach et al., 2000), um eine vorliegende Erkrankung subjektiv besser bewerten zu können sowie verschiedene Aspekte der Lebensqualität abzubilden.

#### Aufbau

Der SF-36 besteht insgesamt aus 36 Items, die in acht Subskalen und in zwei übergeordnete Skalen eingeteilt werden und einerseits die körperliche und andererseits die psychische Verfassung abbilden.

Dabei hat jede der acht Subskalen eine andere Anzahl von Items, was dazu führt, dass körperliche und psychische Komponenten mehr Gewichtung finden als wie der soziale Bereich.

In der vorliegenden Tabelle (vgl. Tab.3, S.31) wird dies nochmals verdeutlicht (vgl. 10.5, S.147-149).

**Tabelle 3:** Auflistung der einzelnen Subskalen mit Itemanzahl und Definition des SF-36 (Lüthi, 2007)

Subskalen	Anzahl der Items	Definition
1. Körperliche Funktionsfähigkeit	10	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten wie Selbstversorgung, Gehen, Treppensteigen, Bücken, Heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeit beeinträchtigt.
2. Körperliche Rollenfunktion	4	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt, z.B. weniger schaffen als gewöhnlich, Einschränkungen in der Art der Aktivitäten oder Schwierigkeiten, bestimmte Aktivitäten auszuführen.
3. Körperliche Schmerzen	2	Ausmaß der Schmerzen und Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit sowohl im als auch außerhalb des Hauses.
4. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	5	Persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschließlich aktueller Gesundheitszustand, zukünftige Erwartungen und Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen und ihren Folgen.
5. Vitalität	4	Sich energiegeladener und voller Schwung fühlen versus müde und erschöpft.
6. Soziale Funktionsfähigkeit	2	Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen.
7. Emotionale Rollenfunktion	3	Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen, u.a. weniger Zeit aufbringen, weniger schaffen und nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.
8. Psychisches Wohlbefinden	5	Allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Gemütsstimmung.

Der Vorteil des SF-36 liegt darin, dass sowohl Kranke als auch Gesunde befragt werden können. Dabei bildet der Fragebogen einen zeitlichen Bezug zu einer oder vier Wochen ab und kann ab einem Alter von 14 Jahren angewendet werden. In den einzelnen Fragekategorien gibt es neben Entscheidungsfragen, wie „Ja“ und „Nein“, bis zu sechsstufige Antwortmöglichkeiten.

Die Auswertung erfolgt über ein festgelegtes Schema, da einige der acht Subskalen spezielle Gewichtungen aufweisen und somit anders verarbeitet werden müssen. Die Werte der einzelnen Fragen in den Subskalen werden anschließend addiert und ergeben einen Wert zwischen 0 und 100, wobei 0 den schlechtesten und 100 den bestmöglichen Gesundheitszustand darstellt.

Die erhobenen Werte für jede einzelne Person kann nun mit einer anderen Person derselben Gruppe oder einer Vergleichsgruppe betrachtet werden.

Hierzu liegen Daten eine Normstichprobe aus den Vereinigten Staaten von Amerika von 1990 bzw. aus Deutschland von 1994 sowie die Ergebnisse des Bundesgesundheits surveys von 1998 vor.

#### 2.3.3.4 Radiologische Beurteilung der Hypertrophie des Fibulatransplantats nach de Boer und Wood sowie Weiland

##### de Boer und Wood

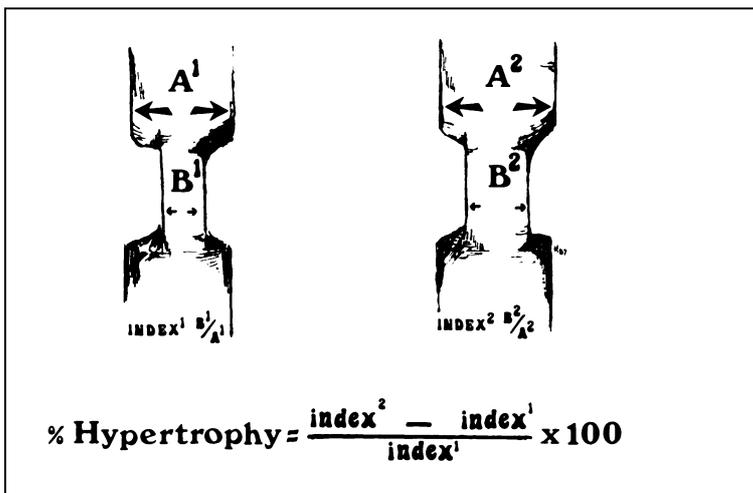
Um die Zunahme der Knochenhypertrophie im zeitlichen Verlauf interpretieren zu können, wurden von de Boer und Wood eine Gleichung entwickelt, die dieses Vorhaben objektivierbarer gestaltet.

Es bestand das Problem, dass jedes konventionelle Röntgenbild, obwohl es immer in der gleichen Projektion aufgenommen wurde, nie kongruent abgebildet war und somit die Messergebnisse des Durchmessers des Fibulatransplantats variierte. Somit war die Aussagekraft, bezüglich einer fortschreitenden Hypertrophie, schwierig. De Boer und Wood (de Boer and Wood, 1989) führten folgenden Versuch durch: 10 Kadaverfibulae wurden in eine spezielle Vorrichtung gespannt, um anschließend in einer Projektion von 0 - 180° in 10° Schritten ein Röntgenbild anzufertigen - dadurch konnte gezeigt werden, dass sich in jeder Projektion die subjektiv wahrgenommene Hypertrophie anders darstellte. Im Anschluss wurde der prozentuale Durchmesser aller Rotationen bestimmt, woraus sich eine Zunahme von 20 % zeigte (de Boer and Wood, 1989). De Boer und Wood schlussfolgerten, dass eine Zunahme des Transplantatdurchmessers um mehr als 20 % eine Hypertrophie kennzeichnet (de Boer and Wood, 1989).

Da es, u. a. aus ethischen Gründen und Gründen des Strahlenschutzes, nicht vertretbar wäre, mehrere Röntgenbilder in verschiedenen Rotationen der Fibula von jedem Patienten in wiederkehrenden Abständen anzufertigen, entwickelte man die Berechnung der Hypertrophierate nach folgendem Schema:

$$\frac{\text{Index 2} - \text{Index 1}}{\text{Index 1}} \times 100$$

Index 1 beschreibt hierbei das Verhältnis vom Durchmesser des Fibulatransplantats zum Empfängerknochen unmittelbar zum Operationszeitpunkt, Index 2 beschreibt dieses Verhältnis zu den verschiedenen Messzeitpunkten postoperativ (de Boer and Wood, 1989) (vgl. Abb.4, S.33).



**Abbildung 4:** Berechnung des Transplantatdurchmessers der Fibula (de Boer and Wood, 1989), permission obtained

In einer retrospektiven Studie von 1979 – 1985 wurde diese Berechnung an 62 Patienten mit einem vaskularisierten Fibulatransplantat durchgeführt. In einem Follow Up von 2,5 Jahren fanden de Boer und Wood heraus, dass sich eine gute Hypertrophierate eher bei jüngeren Patienten zeigte, bei Transplantaten, die keine Plattenosteosynthese bekamen und bei Patienten, die die Transplantation an der unteren Extremität erhalten haben und mechanisch belasten durften, da der mechanische Stimulus und die Stressbelastung das Verhältnis von Knochenbildung und Knochenresorption beeinflussten (de Boer and Wood, 1989). Zugleich sollte bedacht werden, dass eine wiederholte mechanische Belastung, die die Festigkeit des Knochens übersteigt, vermehrt zu Stressfrakturen führen könne. Dabei zeigten sich alle zehn Stressfrakturen an der unteren Extremität - durchschnittlich acht Monate postoperativ, bei jüngeren Patienten und bei Transplantaten ohne Plattenosteosynthese. Zudem

konnte nachgewiesen werden, dass weder die Länge des Fibulatransplantats, noch die zusätzliche intraoperative Anlage von autologem oder allogenen Knochen einen „signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Stressfrakturen hat“ (de Boer and Wood, 1989).

### Weiland

Ein weiteres Messinstrument zur Beurteilung der Hypertrophieausprägung ist die Berechnung nach Weiland mittels Punktescore. Weiland verwendete diesen, um unterschiedliche biologische Rekonstruktionsarten der Knochentransplantation zu vergleichen.

In seiner Studie mit 45 erwachsenen Hunden, wurde ein Defekt von 7 cm an der Femurdiaphyse erzeugt und dieser mit einem revaskularisierten Autotransplantat, einem konventionellen Autotransplantat, einem kortikozellulären Autotransplantat oder einem frischen avaskulären Allograft rekonstruiert. Die Osteosynthese erfolgte über eine Platte (145 mm) sowie je drei Schrauben (4,5 mm) proximal und distal. Das 9 cm lange Transplantat entstammte der 9. Rippe (vgl. Abb.5, S.34) (Weiland et al., 1984).

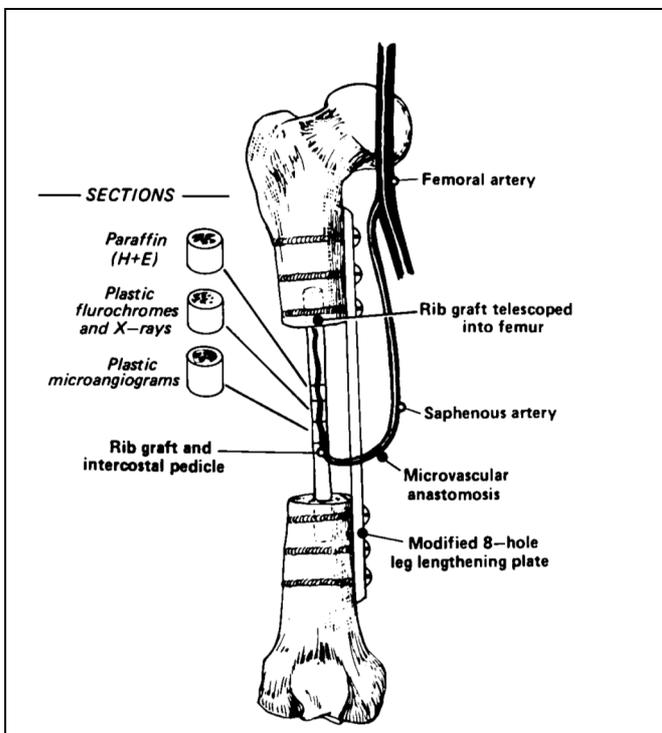


Abbildung 5: Studienmodell zur Defektrekonstruktion (Weiland et al., 1984), permission obtained

In der konventionellen Röntgendiagnostik erfolgte die Bestimmung der Hypertrophie mit einem Score, der Knochenresorption, Knochenheilung und den vollständigen Knochenumbau beurteilt und im weiteren Verlauf bearbeitet und angepasst wurde (Asmus et al., 2018) (vgl. Tab.4, S.35).

**Tabelle 4:** Berechnung der Hypertrophie des Fibulatransplantats nach Weiland (modifiziert) (Asmus et al., 2018)

Punkte	Proximaler/Distaler Transplantatbereich	Punkte	Zentraler Transplantatbereich
0	vollständige Resorption/ Pseudarthrose	0	vollständige Resorption / Fraktur
1	schwere Resorption	1	schwere Resorption
2	geringe Resorption	2	geringe Resorption
3	entspricht postoperativer Situation	3	entspricht postoperativer Situation
4	sichere Knochenheilung	4	Kortikalisverdickung (+2 mm)
5	Knochenhypertrophie 21 – 50 %	5	Knochenhypertrophie über 50 % / Remodeling zur Größe des Empfängerknochens
6	Knochenhypertrophie über 50 % / Remodeling zur Größe des Empfängerknochens	6	Knochenhypertrophie über 50 % / Remodeling zur Größe des Empfängerknochens

Dabei wurde die Hypertrophie der kortikalen Strukturen zentral sowie am proximalen und distalen Transplantatende beurteilt. In jeder Kategorie konnten maximal 6 Punkte erreicht werden, wobei 0 Punkte die vollständige Resorption bzw. Pseudarthrose darstellen und 6 Punkte die größtmögliche Hypertrophie beschreibt. Insgesamt können 18 Punkte erreicht werden, welche einem komplett konsolidierten Knochen mit Durchmesser des Empfängerknochens entspricht. Die höchste Komplikationsrate an Transplantatresorption, Frakturen und Funktionsverlust konnten in der Gruppe der avaskulären Auto- und Allografts nachgewiesen werden. In der Gruppe der revaskularisierten Autografts zeigte sich eine frühere Konsolidierung, frühere Hypertrophieraten sowie eine höhere mechanische Toleranz (Weiland et al., 1984).

### 2.3.3.5 Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo

Um postoperative Komplikationen besser bewerten zu können, entstand 1992 durch Pierre-Alain Clavien und Daniel Dindo eine standardisierte Einteilung, die 2004 nochmals überarbeitet wurde und in vielen chirurgischen Fächern

angewendet werden kann. Diese demonstriert den Schweregrad von auftretenden postoperativen Komplikationen (vgl. Tab.5, S.36).

**Tabelle 5:** Original Klassifikation der chirurgischen Komplikationen nach Clavien-Dindo (Dindo et al., 2004)

Grad	Definition
I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne pharmakologische Behandlung oder chirurgische, endoskopische und radiologische Eingriffe Akzeptable Therapien sind: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika und Elektrolyte sowie Physiotherapie Diese Klasse umfasst auch Wundinfektionen, die am Krankenbett geöffnet wurden.
II	Das Erfordernis einer pharmakologischen Behandlung mit anderen Arzneimitteln als diesen ermöglichte Komplikationen vom Grad I. Bluttransfusionen und eine vollständige parenterale Ernährung sind ebenfalls enthalten
III	Erfordert chirurgische, endoskopische oder radiologische Eingriffe
IIIa	Intervention nicht unter Vollnarkose
IIIb	Intervention unter Vollnarkose
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen) IC / ICU-Management erforderlich
IVa	Einzelorganfunktionsstörung (einschließlich Dialyse)
IVb	Multiorgan-Dysfunktion
V	Tod des Patienten
Suffix „d“	Wenn der Patient zum Zeitpunkt der Entlassung an einer Komplikation leidet wird das Suffix „d“ (für „Behinderung“) wird dem jeweiligen Komplikationsgrad hinzugefügt. Dieses Etikett weist auf die Notwendigkeit eines Follow-up, um die Komplikation vollständig zu bewerten.

## 2.4 Statistische Analyse

Die Datenverarbeitung und statistische Auswertung erfolgte über das IBM® SPSS® Statistics Release Version 27 (2020).

In der durchgeführten Studie handelt es sich um eine deskriptive und explorative Datenanalyse, in der überwiegend Häufigkeiten und Verteilungen bestimmt wurden. Diese wurden graphisch, in Form von Kreis- und Balkendiagrammen sowie in Boxplots dargestellt – zudem wurden Mittelwerte und deren Standardabweichungen ermittelt, die die Streuverteilung innerhalb einer Stichprobe darstellen.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $p = 0,05$  festgelegt. Dies bedeutet, dass alle erhobenen Werte mit  $p < 0,05$  als statistisch signifikant angenommen werden können.

Die erhobenen Daten wiesen keine Normalverteilung auf, welches mit dem Kolmogorov - Smirnov Test bewiesen werden konnte. Daher wurde auf nicht parametrische Tests, wie den Mann Whitney U Test, zur Beurteilung von zwei unverbundenen Stichproben, zurückgegriffen.

Zur Analyse der Häufigkeiten bei zwei unverbundenen Stichproben wurde bei ordinal - nominalen skalierten Variablen auf den Chi-Quadrat Test bzw. den exakten Test nach Fisher bei zu erwartenden Häufigkeiten von unter fünf zurückgegriffen. Bei nominal - nominalskalierten Variablen wurde Phi/Cramers V angewendet und bei nominal - metrisch skalierten Variablen der Eta-Koeffizient ermittelt.

Der Zusammenhang zwischen zwei nicht normalverteilten Variablen wurde mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet.

Um die praktische Relevanz von statistisch signifikanten Ergebnissen zweier unabhängiger Stichproben darzustellen, wurde die Effektstärke (= Cohens d) berechnet. Hierbei zeigen sich ein kleiner Effekt zwischen 0,2 und 0,5, ein mittlerer Effekt zwischen 0,5 und 0,8 und ein großer Effekt über 0,8.

Eine zensierte Ereignis- bzw. Überlebensanalyse wurde mit der Kaplan - Meier Kurve dargestellt.

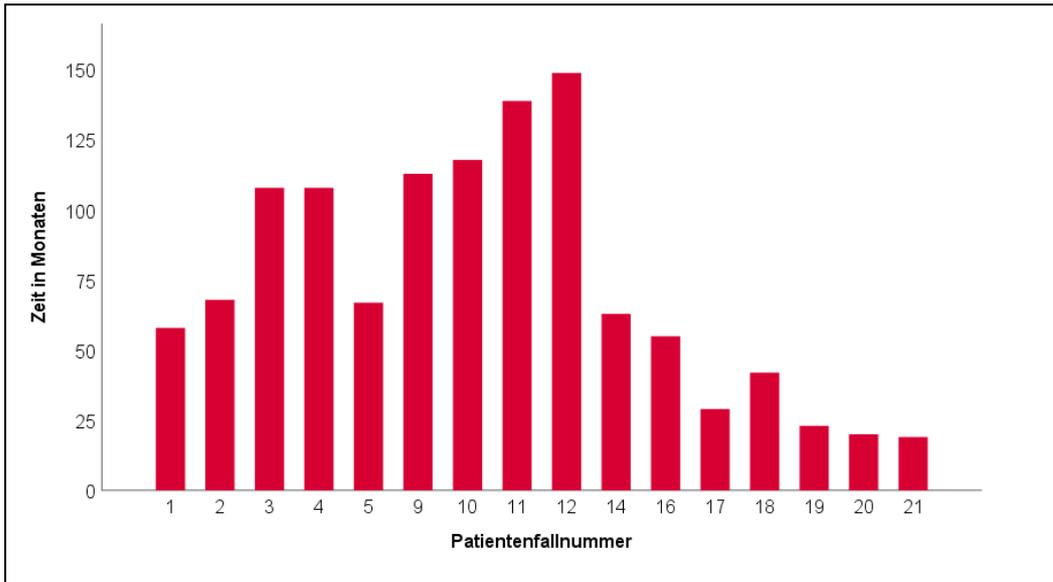
### 3 Ergebnisse

Ziel dieser Studie war es, die Komplikationsrate, die Funktionalität sowie die Lebensqualität, im Rahmen klinischer Untersuchungen, anhand von standardisierten Fragebögen derer Patienten zu untersuchen, die im Rahmen ihrer malignen Grunderkrankung eine Rekonstruktion des entstandenen Knochendefekts nach chirurgischer Tumorsektion mit einem vaskulären oder avaskulären, autologem oder allogenen, freien oder geschwenkten Fibulatransplantat bekommen haben.

Von denen aus der Datenbank zwischen 2007 und 2018 rekrutierten 20 Patienten ergaben sich insgesamt 21 Patientenfälle, da ein Patient aufgrund eines Li-Fraumeni-Syndroms zweimal an einem Osteosarkom an unterschiedlichen Extremitäten erkrankte und zwei Fibulatransplantationen zu verschiedenen Zeitpunkten erhalten hat (Patientenfallnummer 3 und 4).

Eine Zusammenfassung über das Patientenkollektiv findet sich im Anhang (vgl. 10.1, S.136).

Der Nachbeobachtungszeitraum der untersuchten 15 Patienten betrug  $71,4 \pm 43,7$  Monate postoperativ. Dabei betragen das kürzeste Nachuntersuchungsintervall 19 Monate und das längste 149 Monate (vgl. Abb.6, S.39).



**Abbildung 6:** Zeit in Monaten von der Operation bis zur Nachuntersuchung der 20 untersuchten Patienten, denen Patientenfallnummern zugeordnet wurden (einem Patienten wurden die Patientenfallnummern 3 und 4 zugeordnet, da dieser zweimal an einem malignen Knochentumor an unterschiedlichen Extremitäten zu unterschiedlichen Zeitpunkten erkrankte)

### 3.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

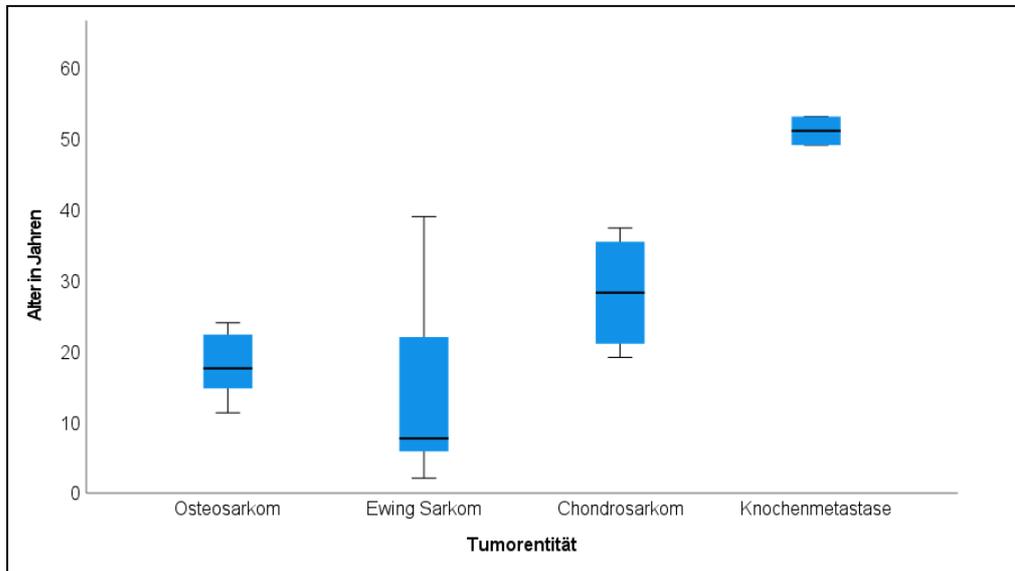
#### 3.1.1 Alter bei Diagnosestellung

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung lag bei  $24,2 \pm 18,4$  Jahren. Dabei waren der jüngste Patient mit 2 Jahren und der älteste Patient mit 76 Jahren erkrankt.

Die Altersverteilung betrug in den verschiedenen Entitäten:

Osteosarkome (33,33 %) bei  $16,3 \pm 6,1$  Jahren, Ewing-Sarkome (28,57 %) bei  $14,1 \pm 14,0$  Jahren, Chondrosarkome (19,05 %) bei  $28,3 \pm 8,6$  Jahren. Der Patient mit dem Adamantinom (4,76 %) erkrankte im Alter von 17,1 Jahren, die Patientin mit dem Myxofibrosarkom (4,76 %) im Alter von 76,2 Jahren.

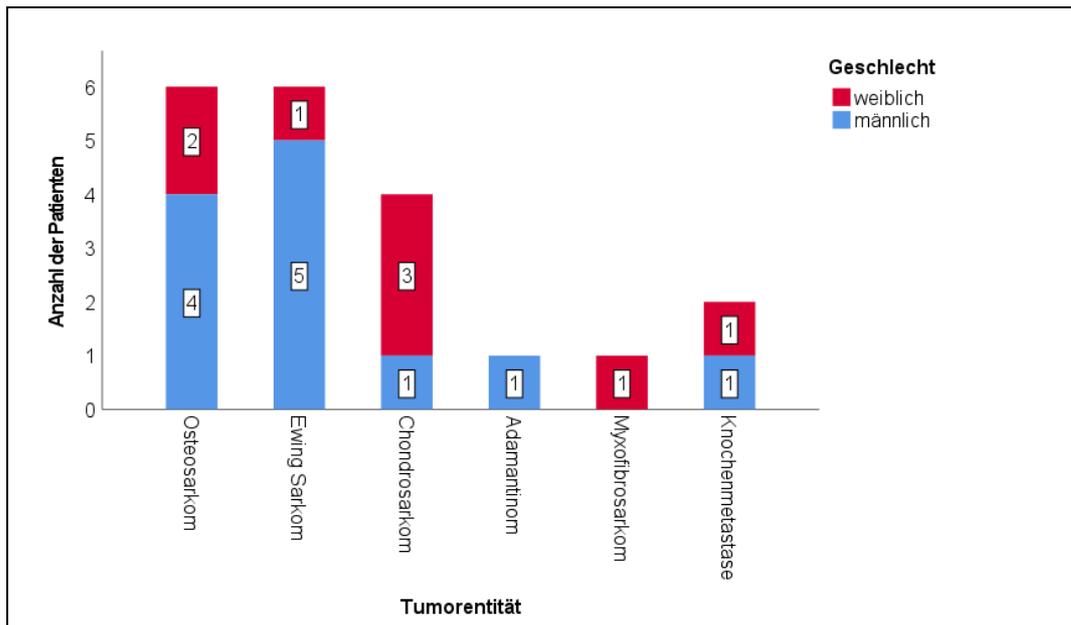
Die Patienten mit den Knochenmetastasen (9,52 %) waren  $51,1 \pm 2,8$  Jahre alt – die zugrundeliegende primäre Tumorerkrankung wurde mit  $48,5 \pm 0,1$  Jahren festgestellt (vgl. Abb.7, S.40).



**Abbildung 7:** Altersverteilung in den verschiedenen Tumorentitäten (\* aufgrund der Patientenanzahl von n=1 sind das Adamantinom und das Myxofibrosarkom nicht mit abgebildet)

### 3.1.2 Tumorentität mit Geschlechtsverteilung und Tumorstadium

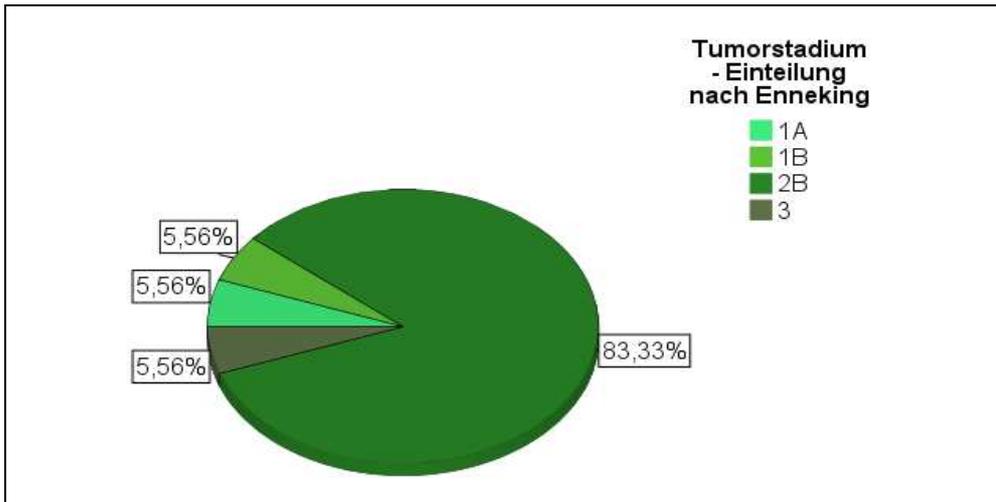
6 Patienten (30 %) erkrankten an einem Osteosarkom - darunter ein Patient zweimal. An einem Ewing-Sarkom erkrankten ebenfalls 6 Patienten (30 %), an einem Chondrosarkom 4 Patienten (20 %). Jeweils ein Patient (5 %) erkrankte an einem Adamantinom und einem Myxofibrosarkom, welches den Knochen infiltrierte sowie 2 Patienten (10 %) an einer Knochenmetastase von unterschiedlichen Primärtumoren. Es handelte sich hier jeweils um ein klarzelliges Nierenzellkarzinom sowie ein adenoidzystisches Karzinom des Sinus sphenoidalis.



**Abbildung 8:** Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs in den einzelnen Tumorentitäten

Betrachtet man nun die Geschlechtsverteilung in den unterschiedlichen Tumorentitäten, so waren von 6 Patienten (30 %) in der Osteosarkomgruppe 4 männlich (66,67 %) und 2 weiblich (33,33 %), von 6 Patienten (30 %) in der Ewing-Sarkomgruppe 5 männlich (83,33 %) und eine weiblich (16,67 %), von 4 Patienten (20 %) der Chondrosarkomgruppe 3 weiblich (75 %) und eine männlich (25 %) sowie in der Knochenmetastasengruppe (10 %) eine männlich (50 %) und eine weiblich (50 %). An einem Adamantinom (5 %) erkrankte eine männliche Person (100 %), an einem Myxofibrosarkom (5 %) eine weibliche Person (100 %) (vgl. Abb.8, S.41).

In 15 Fällen zeigte sich ein Tumorstadium nach Enneking 2B (83,33 %), in einem Fall Stadium 3 (5,56 %) und in je einem Fall Stadium 1A (5,56 %) und 1B (5,56 %) (vgl. Abb.9, S.42).



**Abbildung 9:** Tumorstadium nach Enneking im Patientenkollektiv

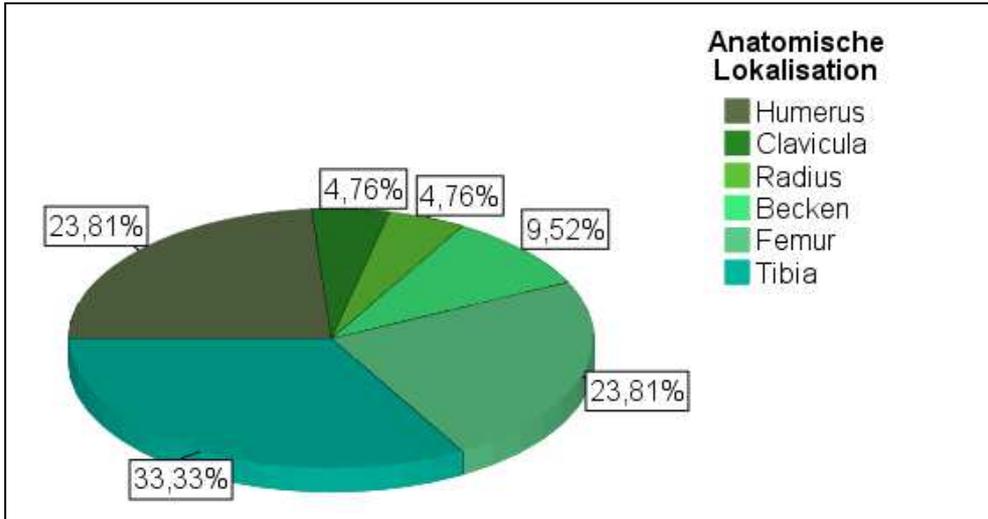
In einem Fall musste die Einteilung des Tumorstadiums nach American Joint Committee on Cancer Kriterien vorgenommen werden, da es sich um ein Weichteilsarkom handelte, welches den Knochen infiltrierte. Hier lag Stadium 2 vor.

In zwei weiteren Fällen lagen Knochenmetastasen vor, die nicht nach Enneking klassifiziert werden.

### 3.1.3 Anatomische Lokalisation

Die Lokalisation der Tumore verteilte sich wie folgt: 33,33 % der Tumore an der oberen Extremität (Humerus (n=5), Clavicula (n=1) und Radius (n=1)), 57,14 % an der unteren Extremität (Femur (n=5) und Tibia (n=7)) sowie 9,52 % am Becken (n=2) (vgl. Abb.10, S.43).

Davon waren in 11 Fällen (52,38 %) die rechte Seite betroffen, in 10 Fällen (47,62 %) die linke Seite.



**Abbildung 10:** Anatomische Lokalisation der malignen Tumore

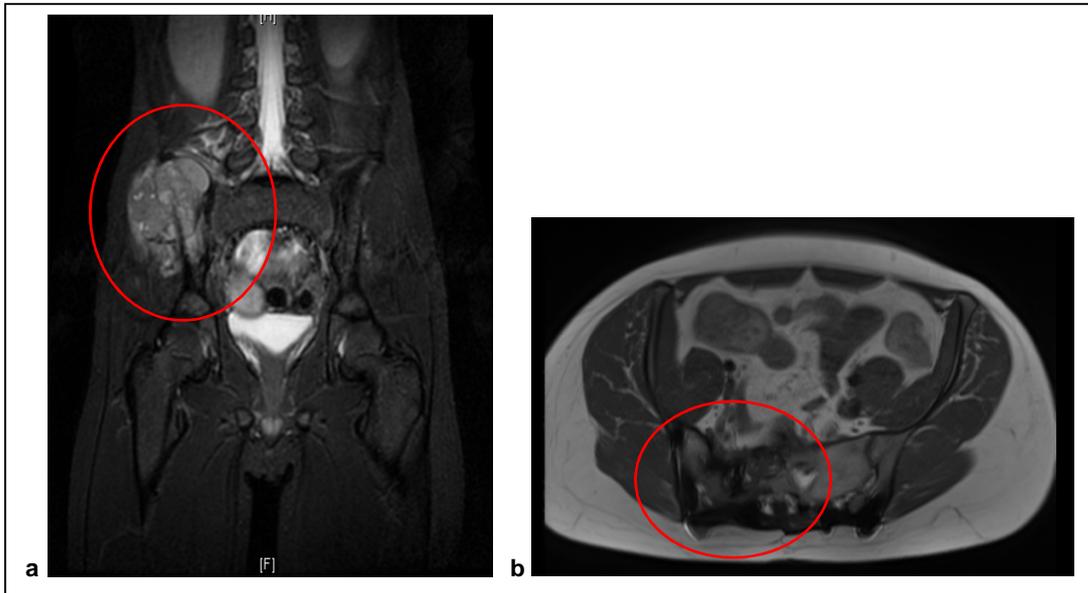
### 3.1.4 Gelenkbeteiligung

In 3 Fällen (14,29 %) war das angrenzende Gelenk mitbetroffen. Dabei handelte es sich um ein Chondrosarkom des distalen Radius mit Beteiligung des Radiocarpalgelenks (Patientenfallnummer 20) (vgl. Abb.11, S.43).



**Abbildung 11:** 19-jähriger Patient mit einem Chondrosarkom des linken distalen Radius; Röntgenbilder **a** a. p. und **b** lateral (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)

Bei einem weiteren Patienten war das rechte Iliosakralgelenk vom Tumor mitbetroffen (Patientenfallnummer 8, vgl. Abb.12a, S.44) und bei einer weiteren Patientin sowohl das rechte Iliosakralgelenk als auch das Lumbosakralgelenk (Patientenfallnummer 17, vgl. Abb.12b, S.44.)



**Abbildung 12:** a 9-jähriger Patient mit einem Ewing-Sarkom des Os ilium rechts, MRT in T2 Wichtung, coronar b 23-jährige Patientin mit einem Chondrosarkom des Os Sakrum rechts, MRT in T1 Wichtung, axial (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)

Bei Patientenfallnummer 8 kam es neben einer Wundheilungsstörung mit Infekt nach der Tumorresektion acht Monate postoperativ zu einer Schraubenlockerung sowie Pseudarthrose mit kompletter Resorption des Fibulatransplantats nach drei Jahren.

In Bezug auf mechanische Komplikationen ( $p= 0,247$ ), Frakturen ( $p= 0,215$ ), Pseudarthrosen ( $p= 0,462$ ) und Funktionseinschränkungen ( $p= 0,538$ ) gab es keinen Unterschied bezüglich gelenkbeteiligten und gelenksfernen Tumoren.

In 12 Fällen (57,14 %) lag der Tumor diaphysär, in 3 Fällen (14,29 %) metaphysär und in 4 Fällen (19,05 %) lag dieser am meta-/diaphysären Übergang. Davon war bei einer 5-jährigen Patientin die Epiphysenfuge betroffen, sodass dies im weiteren Verlauf zu einer Wachstumshemmung mit daraus resultierender Beinverkürzung führte (vgl. Abb.13, S.45).



**Abbildung 13:** 5-jährige Patientin mit einem Ewing-Sarkom des distalen Femurs rechts nach Tumorresektion und bilateralem, allogenen Fibulatransplantat mit Beteiligung der Epiphysenfuge; Röntgenbild a. p. (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)

In den verbliebenen 2 Fällen (9,52 %) war das Becken vom Tumor befallen, sodass die Einteilung der Tumorlokalisation nicht angewendet werden konnte.

## 3.2 Onkologische Ergebnisse

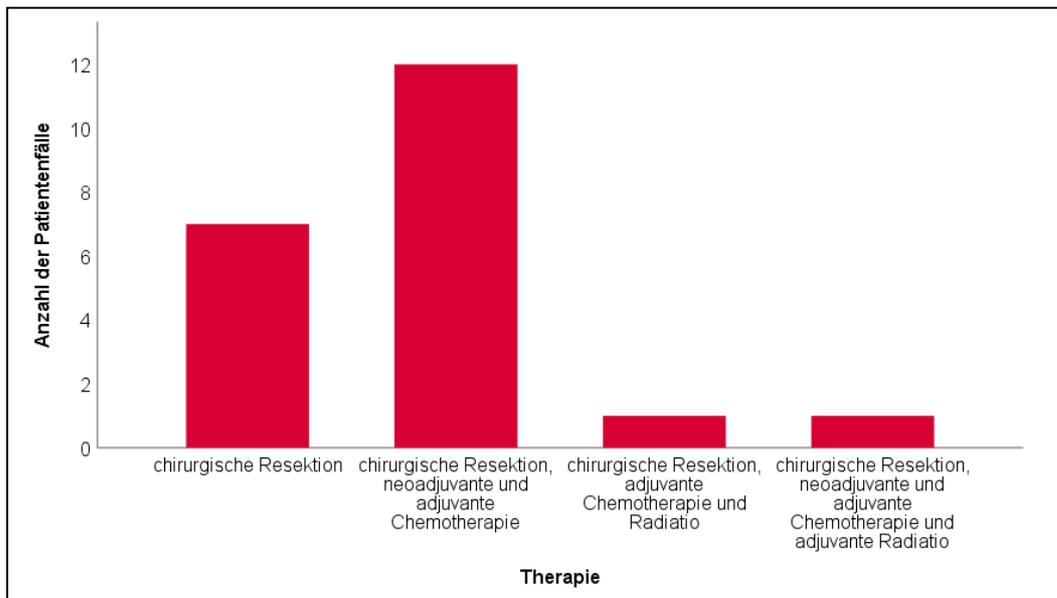
### 3.2.1 Therapie und Tumorregression

Von 13 Fällen (61,90 %) konnten in 10 Fällen (76,92 %) nach neoadjuvanter Therapie eine radiologisch nachgewiesene Tumorregression erreicht werden. In 2 Fällen (15,38 %) zeigten sich je eine Stagnation des Tumorwachstums sowie eine Tumorprogredienz an der unteren Extremität. Jeweils war die Tibia betroffen. In einem Fall (7,69 %) konnte die Tumorregression nicht beurteilt werden, da keine Voraufnahmen vorlagen. 8 Fälle (38,10 %) erhielten aufgrund der Diagnose und des Behandlungsschemas keine neoadjuvante Therapie.

In 12 Fällen (57,14 %) war eine chirurgische Resektion, eine neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie erforderlich. Dies betraf Osteo- und Ewing-Sarkome. Bei einem Patienten mit einem Ewing-Sarkom war zusätzlich noch eine adjuvante Radiatio indiziert.

Patienten, welche an einem Chondrosarkom, einem Adamantinom, einem Myxofibrosarkom und Metastasen anderer maligner Primärtumore erkrankten, erhielten ausschließlich evidenzbasiert eine operative Therapie.

Bei einer Patientin mit einem mesenchymalen Chondrosarkom, einer seltenen Unterart von Chondrosarkomen, die überraschend ein sehr gutes Therapieansprechen auf Chemo- und Strahlentherapie zeigen, erfolgte eine adjuvante Chemotherapie und lokale Radiatio (vgl. Abb.14, S.46).



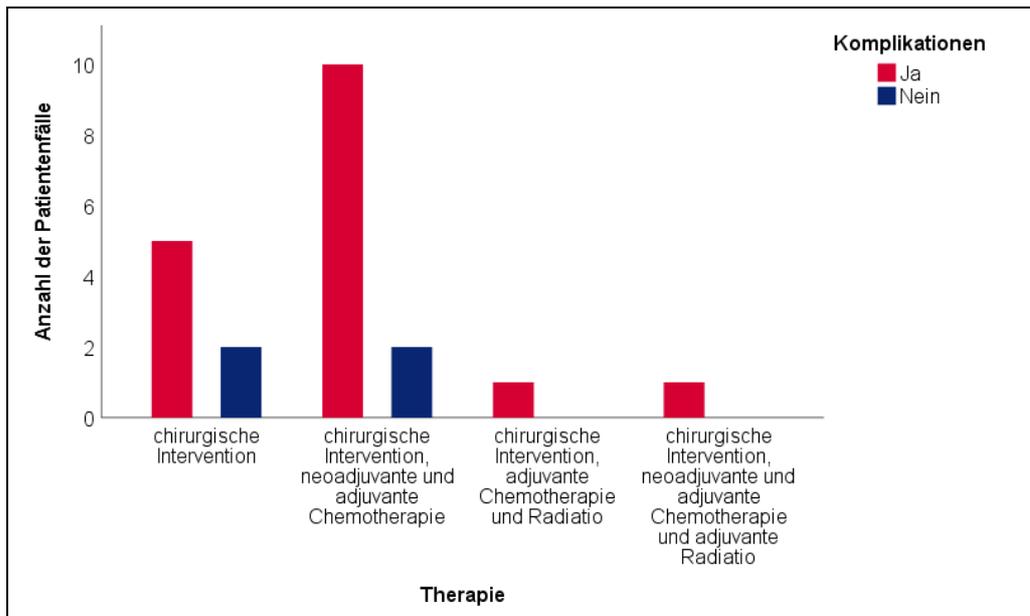
**Abbildung 14:** Anzahl der Patientenfälle und Therapie

Dabei gab es die meisten Komplikationen in Zusammenhang mit einer neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie (vgl. Abb.15, S.47). Diese Aussage weist keine Signifikanz auf, da diese Therapie in 57,14 % der Fälle durchgeführt wurde.

Bezüglich der Komplikationen, in Bezug auf mechanische Komplikationen, zeigte sich bei Patienten mit einer neoadjuvanten und/oder adjuvanten

Chemotherapie ein signifikanter Zusammenhang ( $p= 0,041$ ), der bei Patienten mit einer adjuvanten Radiatio nicht nachgewiesen werden konnte ( $p= 0,433$ ). Ein Zusammenhang zwischen neoadjuvanter und/oder adjuvanter Chemotherapie zeigte sich bei dem Auftreten von Frakturen ( $p= 0,664$ ) und Pseudarthrosen ( $p= 0,392$ ) nicht. Ebenso zeigte sich kein Zusammenhang zwischen adjuvanter Radiatio und dem Auftreten von Frakturen ( $p= 0,133$ ) und Pseudarthrosen ( $p= 0,738$ ).

Auch ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Hypertrophie des Fibulatransplantats nach de Boer und Wood (neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie  $p= 0,536$ , adjuvante Radiatio  $p= 0,140$ ) und nach Weiland (neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie  $p= 0,482$ , adjuvante Radiatio  $p= 0,070$ ).



**Abbildung 15:** Anzahl der Patientenfälle mit Komplikationen nach Therapie

In der Gruppe mit neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie wurden bei 70 % eine chirurgische Komplikation nach Clavien-Dindo Grad IIIb festgestellt, die übrigen 30 % zeigten sich mit einem Grad I.

In der Gruppe mit alleiniger chirurgischer Resektion wurden bei 60 % chirurgische Komplikationen nach Clavien-Dindo Grad I festgestellt, 40 % zeigten einen Grad IIIb.

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen erhöhter Komplikationsrate nach Clavien Dindo und neoadjuvanter Therapie ( $p= 0,166$ ), adjuvanter Therapie ( $p= 0,080$ ) und adjuvanter Radiatio ( $p= 0,314$ ).

### 3.2.2 Resektionsstatus und Metastasenauftreten

Alle Patienten wurden in kurativer Absicht therapiert und waren nach der Chemotherapie und der chirurgischen Tumorresektion, wo eine vollständige Resektion erreicht werden konnte, tumorfrei. Ein Lokalrezidiv trat bei keinem der Patienten bisher auf.

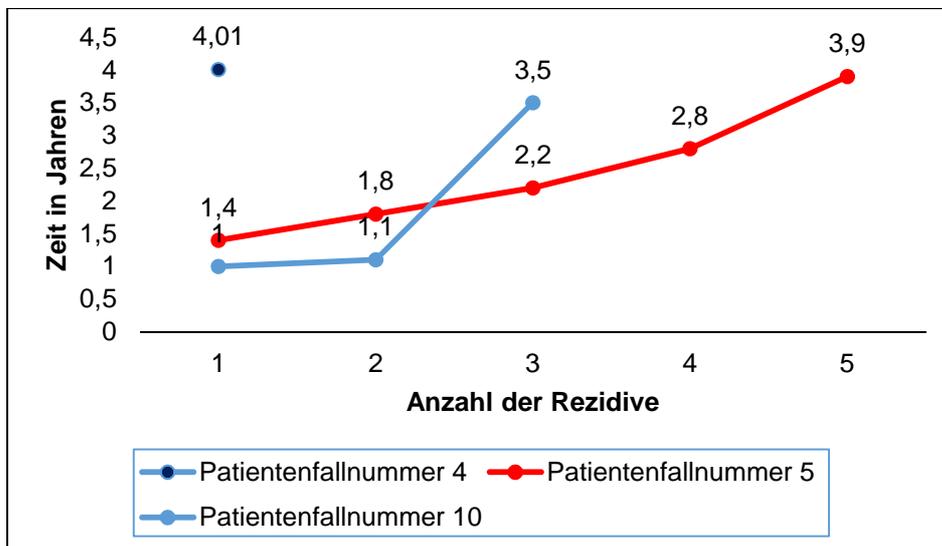
Bei 3 Patienten (15 %) wurde nach durchschnittlich  $2,0 \pm 1,7$  Jahren ein Rezidiv, in Form von Metastasen, nach Behandlungsabschluss des Primärtumors festgestellt. Dabei lagen das Minimum (Min.) bei einem Jahr und das Maximum (Max.) bei vier Jahren.

Zwei Patienten (10 %) mit einem Osteosarkom zeigten Rezidive (Patientenfallnummer 4 und 10). Das Rezidiv eines chondroblastischen Osteosarkoms befand sich an der kontralateralen unteren Extremität, vier Jahre nach Therapieende, und wurde nach neoadjuvanter Chemotherapie reseziert und der Defekt mit einem autologen Fibulatransplantat rekonstruiert. Nach der adjuvanten Chemotherapie war der Patient tumorfrei.

Bei einem chondroiden Osteosarkom fanden sich insgesamt drei pulmonale Rezidive nach 1, 1,1 und 3,5 Jahren nach Therapieende, die jeweils nach neoadjuvanter Chemotherapie thorakoskopisch reseziert werden konnten. Der Patient war anschließend tumorfrei.

Eine Patientin mit einem mesenchymalen Chondrosarkom zeigte fünf Rezidive als paravertebrale Weichteilmetastase der Brustwirbelsäule nach 1,4 Jahren, pulmonal im rechten Unterlappen nach 1,8 Jahren, lymphatisch nach 2,2 Jahren, pulmonal im linken Unterlappen nach 2,8 Jahren und abdominal

nach 3,9 Jahren (vgl. Abb.16, S.49). Im Rahmen des Follow Up war ein Progress der Metastasierung festzustellen.



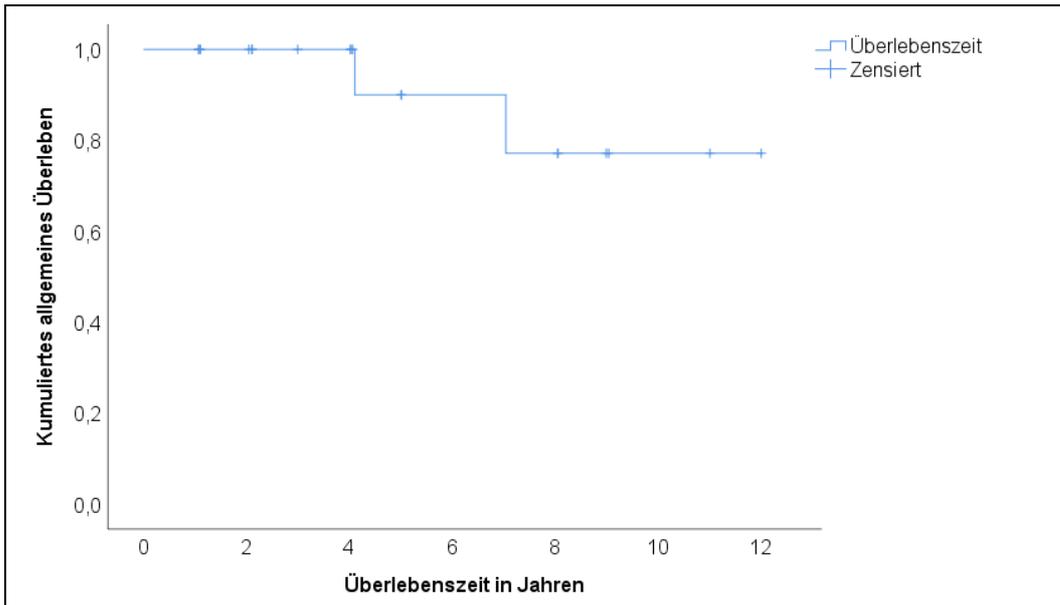
**Abbildung 16:** Metastasenauftreten in Jahren der Patienten mit Osteosarkom (blaue Linie) und Chondrosarkom (rote Linie)

### 3.2.3 Überlebenszeiten

#### 3.2.3.1 Allgemeines Überleben

2 Patienten (10 %) waren bereits zum Studienbeginn verstorben. Das Überleben der Patienten betrug 10,6 Jahre nach Therapieende. Die durchschnittliche Überlebenszeit in der Gesamtpopulation mit 95 %-iger Sicherheit betrug zwischen 8,8 und 12,4 Jahren.

Schaut man sich nun dazu die unten stehende Kaplan - Meier Kurve an, kann man daraus interpretieren, dass das kumulierte allgemeine Überleben im Zeitverlauf besagt, dass nach 7 Jahren rund 80 % der Patienten noch leben (vgl. Abb.17, S.50).

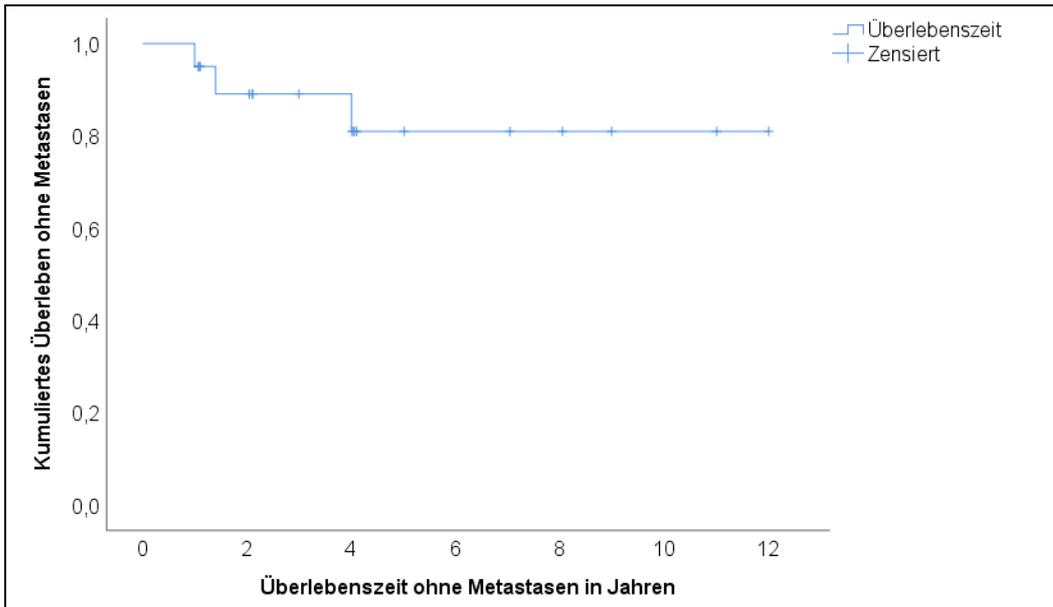


**Abbildung 17:** Kumuliertes, allgemeines Überleben des Patientenkollektivs (n= 20) in Jahren

### 3.2.3.2 Überleben ohne Metastasen

Das Überleben ohne Metastasen betrug 10,2 Jahre nach Therapieende - in der Gesamtpopulation mit 95 %-iger Sicherheit zwischen 8,3 und 12,1 Jahren.

Schaut man sich nun dazu die unten stehende Kaplan - Meier Kurve an, kann man daraus interpretieren, dass nach 2 Jahren rund 90 % der Patienten keine Metastasen nach Therapieende aufwiesen, nach 4 Jahren waren es rund 80 % (vgl. Abb.18, S.51).



**Abbildung 18:** Kumuliertes Überleben ohne Metastasen des Patientenkollektivs in Jahren

Die angegebenen Überlebenszeiten sind nur ein Querschnitt von allen Patienten ohne detaillierte Unterteilung nach Tumorentität, um zu zeigen, dass nach 4 Jahren rund 90 % der Patienten nach adäquater Therapie noch leben und rund 80 % tumorfrei sind.

### 3.3 Operative Ergebnisse

Alle 20 Patienten unterzogen sich einer Operation, in dem der Knochentumor bzw. der in den Knochen infiltrierende Weichteiltumor reseziert wurde und der entstandene knöcherne Defekt mit einem autologen oder allogenen Fibulatransplantat rekonstruiert wurde. Dabei wurden 18 Rekonstruktionen mit einer winkelstabilen Plattenosteosynthese fixiert, eine mit einer Drahtosteosynthese und zwei weitere mit dem Stabilisierungssystem Expedium Spine System von Synthes®.

### 3.3.1 Länge des zu rekonstruierenden Defekts nach Tumorresektion

Nach Tumorresektion und unter Einhaltung des entsprechenden Resektionsabstandes, ergab sich eine Länge des entstandenen Defekts von  $13,70 \pm 5,81$  cm (vgl. Abb.19, S.52).

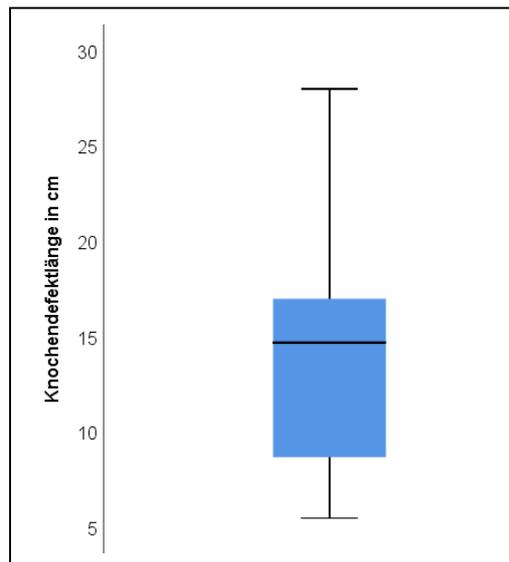


Abbildung 19: Länge des Knochendefekts in cm nach Tumorresektion

Der kleinste Defekt betrug 5,5 cm - der Tumor betraf das Os Sakrum (vgl. Abb.20b, S.52). Der größte Defekt mit 28 cm fand sich an der Tibia (vgl. Abb.20a, S.52).

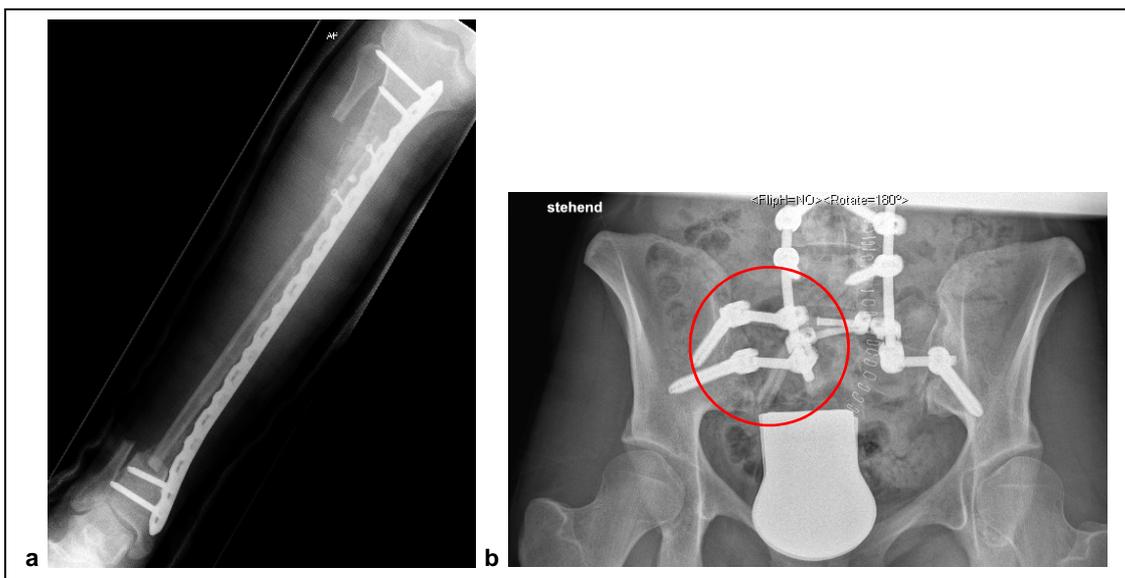
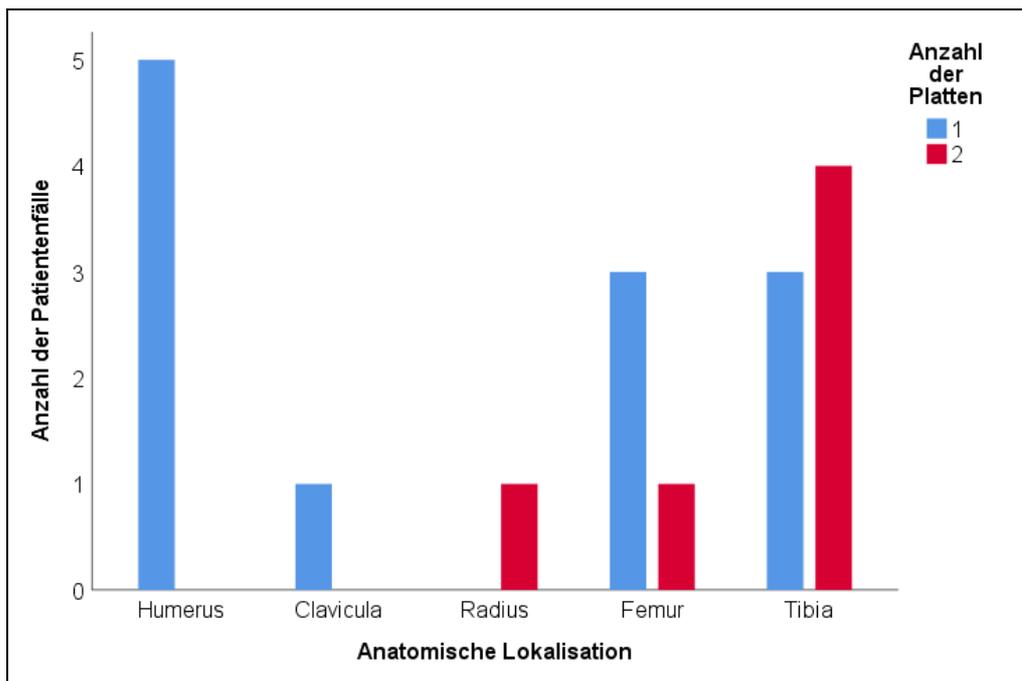


Abbildung 20: Länge des zu rekonstruierenden knöchernen Defekts mit Fibulatransplantat nach Tumorresektion **a** der Tibia und **b** des Os Sakrum; Röntgenbilder a. p. (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)

### 3.3.2 Platten

In 18 Fällen (85,71 %) erhielten die Patienten eine interne Fixierung des Fibulatransplantats mit einer winkelstabilen Titanplatte unterschiedlicher Länge der Firma Synthes®. In 2 Fällen (9,52 %) wurden aufgrund von Beckentumoren das Stabilisierungssystem Expedium Spine System, ebenfalls von Synthes®, verwendet. In einem Fall (4,76 %) wurde bei einem intraossären Defekt, mit Kortikalisbeteiligung, am distalen Femur eine Drahtosteosynthese durchgeführt.

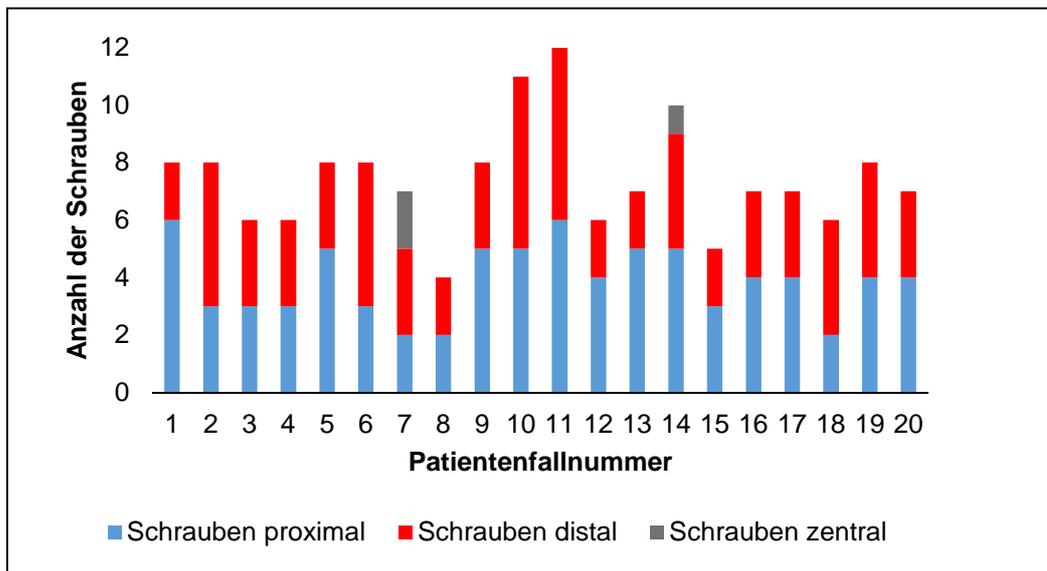
Dabei wurden in 12 Fällen (66,67 %) eine Platte und in 6 Fällen (33,33 %) zwei Platten verwendet. Dies bezog sich, bis auf eine Doppelplattenosteosynthese am Radius, auf die untere Extremität (vgl. Abb.21, S.53).



**Abbildung 21:** Anzahl der verwendeten Osteosyntheseplatten in Bezug zur anatomischen Lokalisation im Patientenkollektiv

### 3.3.3 Schrauben

Die Fixierung der Platte erfolgte proximal mit 4 ( $3,9 \pm 1,3$ ) Schrauben und distal mit 3 ( $3,4 \pm 1,3$ ) Schrauben. Distal und proximal wurden mindestens 2 Schrauben verwendet, maximal 6 Schrauben. Zentral wurden in 2 Fällen, am ehesten (a. e.) aus Gründen der Stabilität, Schrauben benutzt - dies betraf mit 2 Schrauben die Claviculaosteosynthese und mit einer Schraube eine Doppelplattenosteosynthese an der Tibia mit einer Defektlänge von 14,7 cm. Im folgenden Balkendiagramm ist die Schraubenverteilung für jeden Patientenfall dargestellt (vgl. Abb.22, S.54):



**Abbildung 22:** Schraubenanzahl und -verteilung für jeden Patientenfall im Kollektiv

Am Humerus wurden proximal 4 ( $4,4 \pm 1,1$ ) und distal 2 ( $2,4 \pm 0,6$ ) Schrauben verwendet (vgl. Abb.23, S.55):

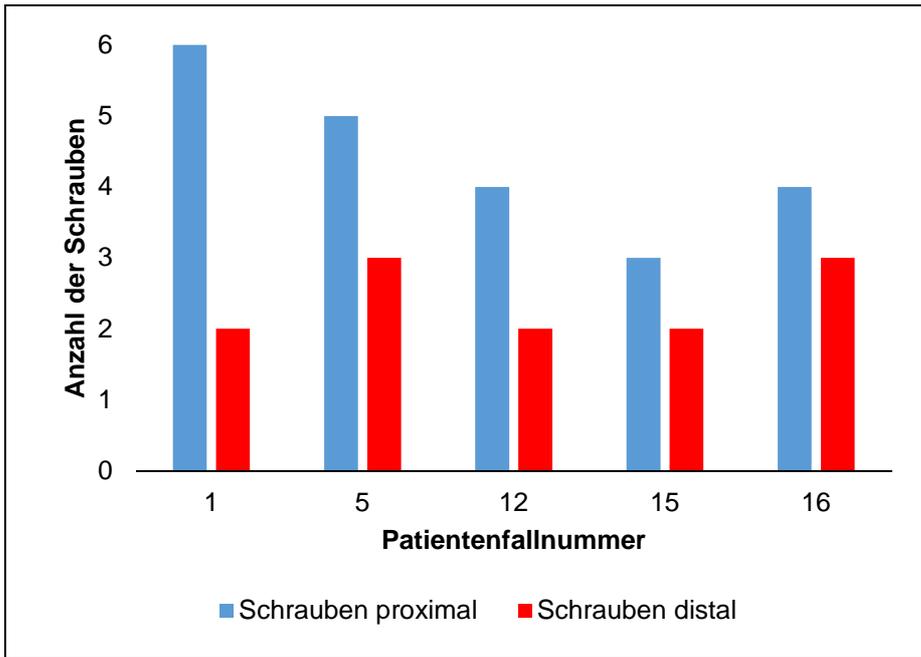


Abbildung 23: Schraubenanzahl und –verteilung am Humerus für jeden Patientenfall

An der Clavicula wurden medial 2 und lateral 3 Schrauben verwendet, zentral 2 Schrauben. Am Radius wurden proximal 4 und distal 3 Schrauben verwendet. Am Becken wurden jeweils paarige Schrauben verwendet, was auf das Wirbelsäulenstabilisationssystem zurückzuführen war. Am Femur wurden proximal 4 ( $3,5 \pm 1,7$ ) und distal 5 ( $4,5 \pm 1,3$ ) Schrauben verwendet (vgl. Abb.24, S.55):

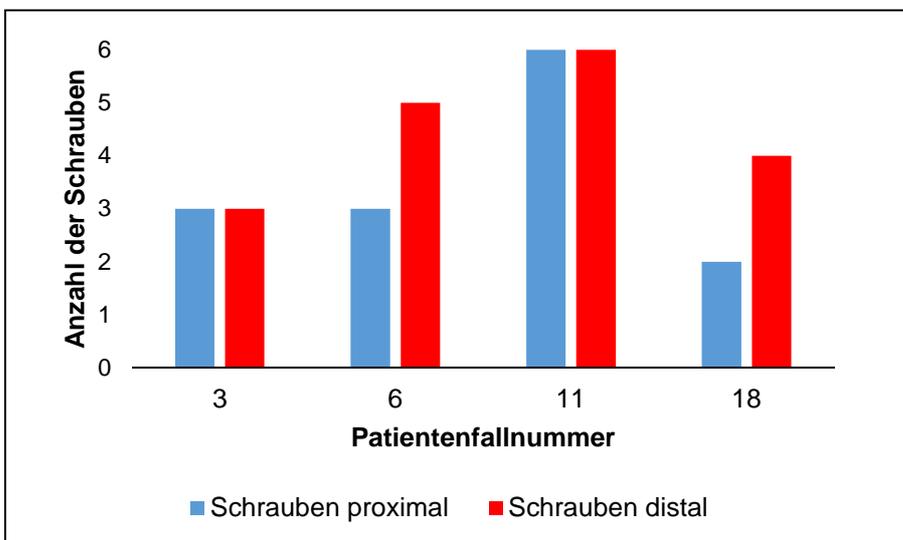
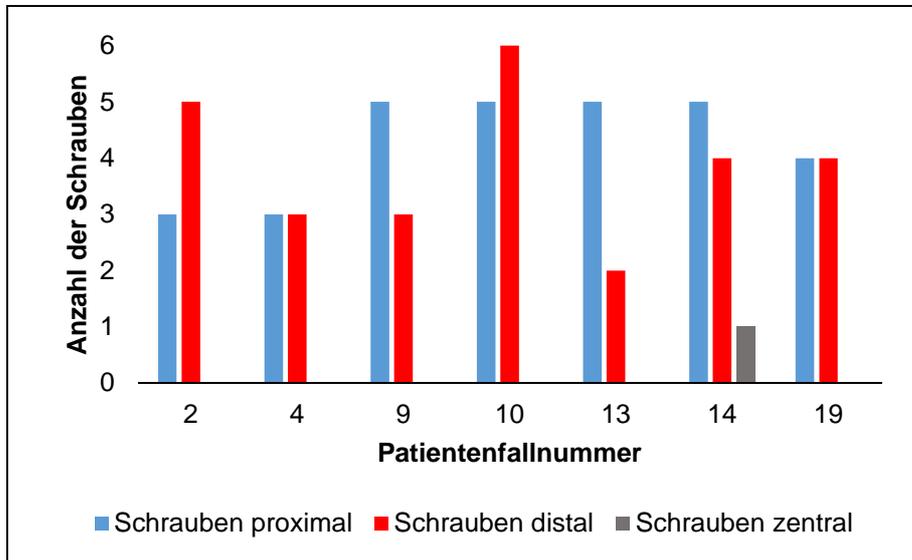


Abbildung 24: Schraubenanzahl und –verteilung am Femur für jeden Patientenfall

An der Tibia wurden proximal 4 ( $4,3 \pm 1$ ) und distal ebenfalls 4 ( $3,9 \pm 1,3$ ) Schrauben verwendet, zentral war es eine Schraube in Patientenfallnummer 14 (vgl. Abb.25, S.56):



**Abbildung 25:** Schraubenanzahl und -verteilung an der Tibia für jeden Patientenfall

### 3.4 Art der Fibula und Transposition

In 16 Fällen (76,19 %) erfolgte die Entnahme des Fibulatransplantats autolog und von der ipsilateralen Seite. In den übrigen 5 Fällen (23,81 %) erfolgte die allogene Transplantation - immer war der Spender der Vater.

Die Transposition erfolgte in 20 Fällen (95,24 %) frei - in einem Fall (4,76 %) erfolgte sie geschwenkt, in dem eine distale Osteotomie der ipsilateralen Fibula erfolgte und die proximale Kontinuität erhalten wurde. Der distale Anteil der Fibula wurde dann in den resezierten tibialen Bereich geschwenkt und mit dem Talus arthrodetisiert (vgl. Abb.26, S.57).



**Abbildung 26:** **a** 11-jähriger Patient nach Resektion eines chondroblastischen Osteosarkoms und Rekonstruktion über ein autologes, geschwenktes, avaskuläres Fibulatransplantat an der linken distalen Tibia **b** 19-jähriger Patient nach Resektion eines Chondrosarkoms und Rekonstruktion über ein autologes, vaskuläres Fibulatransplantat am linken distalen Radius; Röntgenbilder jeweils a. p. (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)

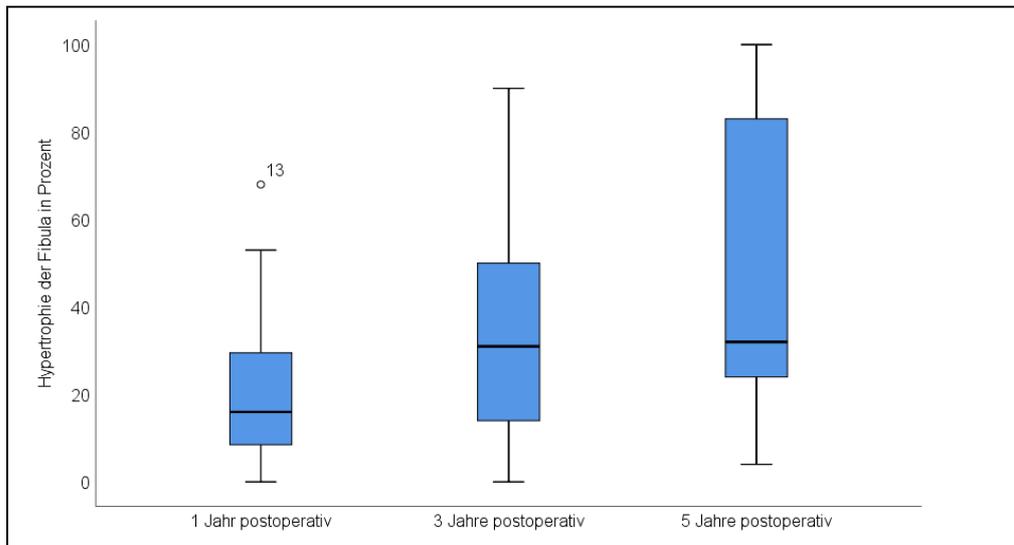
Zudem erfolgte in 20 Fällen (95,24 %) die Transplantation avaskulär. Nur in einem Fall (4,76 %) erfolgte die Transplantation vaskulär mit einer End-zu-Side Anastomose an die A. radialis sowie einer venösen End-zu-End Anastomose. Der Tumor befand sich im Bereich des distalen Radius mit Beteiligung des Radiocarpalgelenks, die Transplantation erfolgte autolog.

### 3.5 Hypertrophiegrad des Fibulatransplantats

Der Mittelwert der Hypertrophie in Prozent wurde nach 1, 3 und 5 Jahren postoperativ ausgerechnet. Von 20 Fällen lagen Röntgenbilder nach einem Jahr, in 17 Fällen nach 3 Jahren und in 10 Fällen nach 5 Jahren zur Auswertung vor.

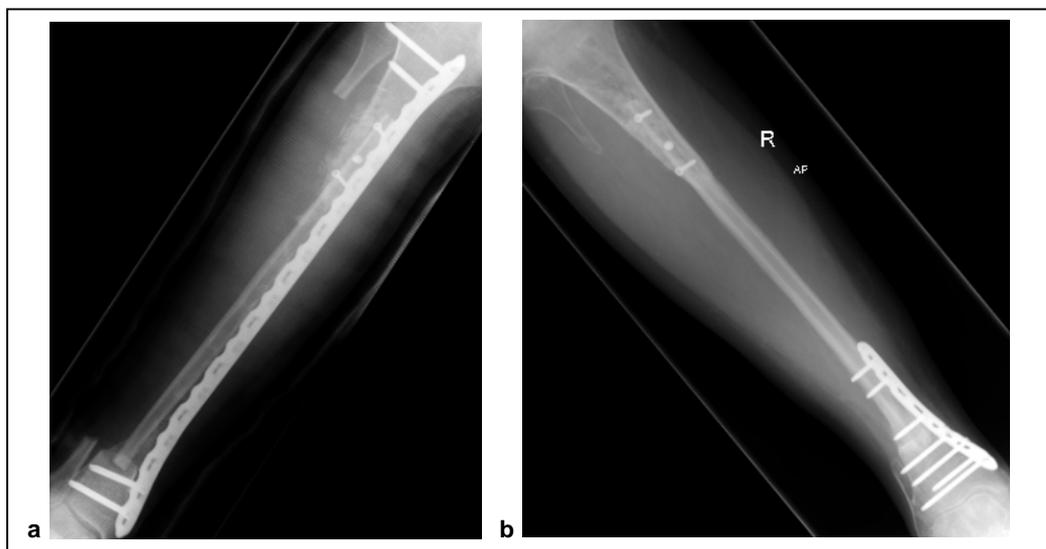
In Patientenfall 21 konnte die Hypertrophie, aufgrund einer intraossären Defektauffüllung mit autologem Fibulatransplantat, nicht berechnet werden.

### 3.5.1 nach de Boer und Wood



**Abbildung 27:** Hypertrophie der Fibula in Prozent nach de Boer und Wood nach 1, 3 und 5 Jahren postoperativ

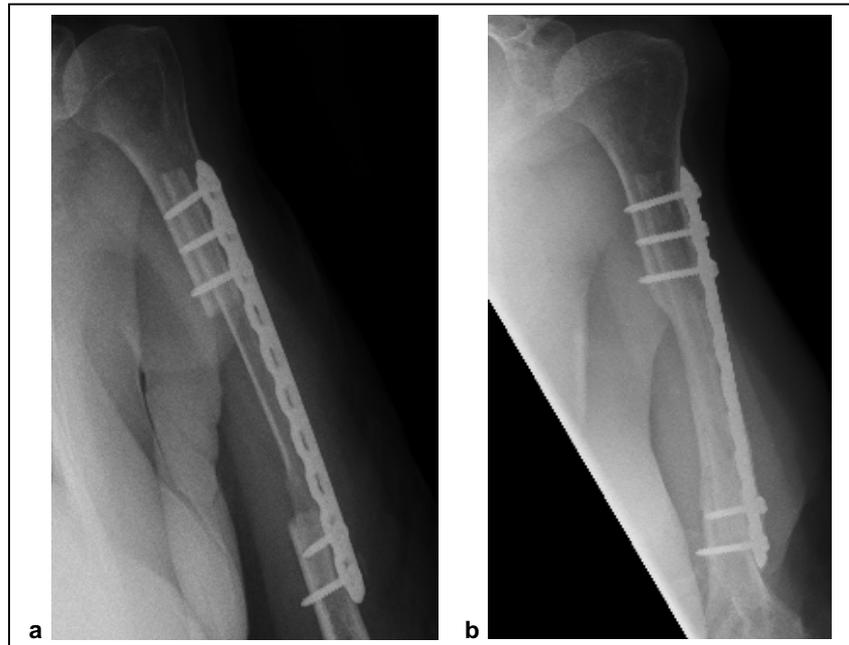
Nach einem Jahr postoperativ betrug die Hypertrophie  $21,21 \pm 18,78$  % - dabei lag das Minimum bei 0 % und das Maximum bei 68 %, welches in Patientenfallnummer 13 nach einem Jahr postoperativ erreicht werden konnte (vgl. Abb.27, S.58, Abb.28, S.58).



**Abbildung 28:** 17-jähriger Patient mit Resektion eines Adamantinoms der rechten Tibiadiaphyse und Rekonstruktion mit autologem, ipsilateralen Fibulatransplantat unmittelbar **a** postoperativ und **b** 1 Jahr postoperativ; Röntgenbilder a. p. (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)

Nach 3 Jahren postoperativ betrug die Hypertrophie  $34,12 \pm 27,65$  % - dabei lag das Minimum bei 0 % und das Maximum bei 90 %.

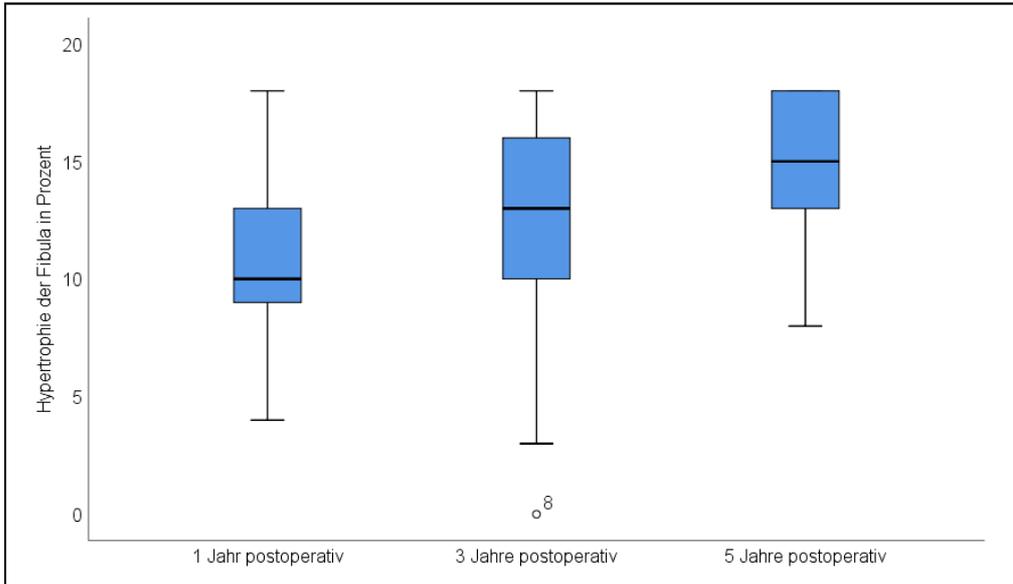
Nach 5 Jahren postoperativ betrug die Hypertrophie  $45,80 \pm 35,06$  % - dabei lagen das Minimum bei 4 % und das Maximum bei 100 % (vgl. Abb.29, S.59).



**Abbildung 29:** 76-jährige Patientin mit Resektion eines, den Knochen infiltrierenden Myxofibrosarkoms der linken Humerusdiaphyse und Rekonstruktion mit autologem Fibulatransplantat unmittelbar **a** postoperativ und **b** 5 Jahre postoperativ; Röntgenbilder a. p. (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)

Insgesamt zeigten 19 Fälle eine Hypertrophie von über bzw. gleich 20 % im Follow Up.

### 3.5.2 nach Weiland



**Abbildung 30:** Hypertrophie der Fibula in Punkten nach Weiland nach 1, 3 und 5 Jahren postoperativ

Nach einem Jahr postoperativ betrug die Hypertrophie  $11,2 \pm 3,7$  Punkte - dabei lagen das Minimum bei 4 und das Maximum bei 18 Punkten (vgl. Abb.30, S.60).

Nach 3 Jahren postoperativ betrug die Hypertrophie  $12,2 \pm 5,4$  Punkte - dabei lagen das Minimum bei 0 und das Maximum bei 18 Punkten. Dabei zeigte sich leider in Patientenfall 8, nach initial gutem Remodeling, nach 3 Jahren eine vollständige Resorption des Fibulatransplantats (vgl. Abb.31, S.60).



**Abbildung 31:** 10-jähriger Patient nach Resektion eines Ewing-Sarkoms des rechten Os ilium und Rekonstruktion mit autologem Fibulatransplantat unmittelbar **a** postoperativ und **b** 3 Jahre postoperativ; Röntgenbilder a. p. (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)

Nach 5 Jahren postoperativ betrug die Hypertrophie  $14,6 \pm 3,7$  Punkte - dabei lagen das Minimum bei 8 und das Maximum bei 18 Punkten.

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Hypertrophierate und dem Alter ( $p= 0,236$ ), einer Systemtherapie ( $p= 0,210$ ), der Defektgröße ( $p= 0,220$ ) und der anatomischen Lokalisation ( $p= 0,476$ ).

### 3.6 Postoperative Komplikationen

Die erste Komplikation trat nach  $10,3 \pm 6,1$  Monaten auf.

Das komplikationslose Überleben betrug 10,3 Monate nach der chirurgischen Tumorsektion.

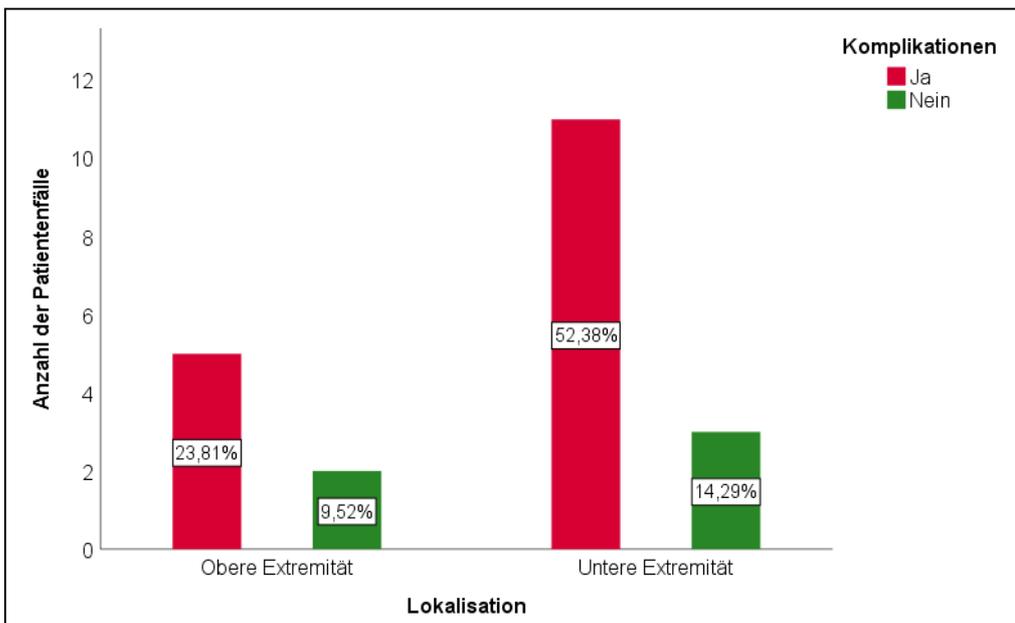
Das durchschnittliche Überleben ohne Komplikation in der Gesamtpopulation mit 95 %-iger Sicherheit lag zwischen 7,3 und 13,3 Monaten.

Schaut man sich nun dazu die unten stehende Kaplan - Meier Kurve an, kann man daraus interpretieren, dass die kumulierte Komplikationsfreiheit im Zeitverlauf besagt, dass nach 5 Monaten 80 % der Patienten ohne Komplikationen waren, nach 10 Monaten nur noch rund 30 %, nach 15 Monaten noch 20 % und nach 20 Monaten nur noch rund 10 % (vgl. Abb.32, S.62).



**Abbildung 32:** Zeit in Monaten bis zum Auftreten der 1. postoperativen Komplikation nach Tumorresektion

Dabei wies die untere Extremität die höchste allgemeine Komplikationsrate auf (vgl. Abb.33, S.62).



**Abbildung 33:** Komplikationsauftreten im Patientenkollektiv in Abhängigkeit der Lokalisation

### 3.6.1 Versagen des Osteosynthesematerials

In 9 der 18 Fälle (50 %), die mit einer Plattenosteosynthese versorgt wurden, zeigten sich in 5 Fällen (27,78 %) eine Lockerung nach  $20,1 \pm 13,8$  Monaten, in 3 Fällen (16,67 %) ein Bruch nach  $30,3 \pm 20,1$  Monaten und in 2 Fällen (11,11 %) eine Kombination aus beidem.

Sowohl die Plattenlockerung, als auch der Plattenbruch und die Kombination, waren mehrheitlich an der unteren Extremität lokalisiert.

Mit den Schraubenlockerungen bzw. Schraubenbrüchen verhielt es sich gleichermaßen. Von 14 Fällen zeigten sich in 6 Fällen (42,86 %) eine Schraubenlockerung nach  $14,4 \pm 8,6$  Monaten, in 3 Fällen (21,45 %) ein Schraubenbruch nach  $10,3 \pm 6,9$  Monaten und in 5 Fällen (35,71 %) eine Kombination aus beidem. Sowohl die Schraubenlockerung, als auch der Schraubenbruch und die Kombination, waren mehrheitlich an der unteren Extremität lokalisiert.

In 8 der 14 Fälle (57,14 %) war das Materialversagen an einer Prädilektionsstelle vergesellschaftet mit einem weiteren Ereignis. So kam es, z. B. in Patientenfall 2 und 14, zu einem Schraubenbruch in Verbindung mit einem Plattenbruch.

Zudem kam es in 4 Fällen (50 %) bei gleichzeitigem Versagen des Osteosynthesematerials zu einer Fraktur ohne Präferenz der oberen oder unteren Extremität. In 3 Fällen bestand einmal eine hypertrophe Pseudarthrose bei Versagen des Osteosynthesematerials und in 2 Fällen eine hypotrophe Pseudarthrose bei Fraktur. Das Verhältnis, obere zu unterer Extremität, betrug 2:1.

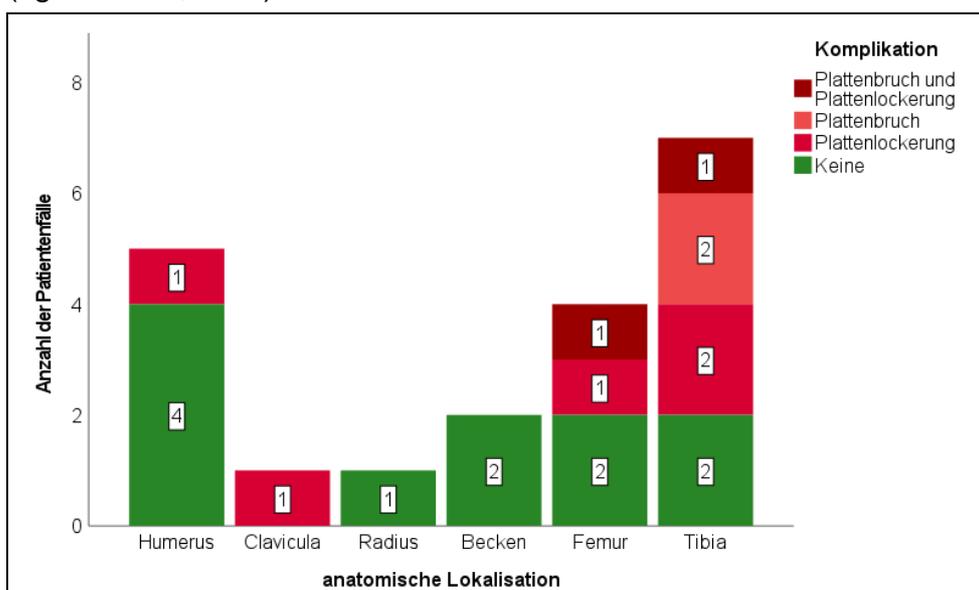
In Bezug auf das postoperative Versagen des Osteosynthesematerials wurden die konventionellen Röntgenbilder und Computertomographien auf einen möglichen Plattenbruch, eine Plattenlockerung, einen Schraubenbruch sowie eine Schraubenlockerung analysiert.

Das Alter ( $p= 0,110$ ), die Defektgröße ( $p= 0,443$ ) sowie die anatomische Lokalisation ( $p= 0,514$ ) hatten keinen signifikanten Einfluss auf mechanische Komplikationen. Bezüglich der Systemtherapie zeigte sich aber ein signifikanter Zusammenhang (exakter Test nach Fisher  $p= 0,017$ ), jedoch war der Zusammenhang nicht sehr stark (Phi  $p= 0,009$ ).

### 3.6.1.1 Plattenbruch und Plattenlockerung

Bezogen, auf die anatomische Lokalisation, traten die meisten Komplikationen, die Plattenversorgung betreffend, an der unteren Extremität, genauer gesagt an der Tibia, auf.

In 11 Fällen (55 %) zeigten sich erfreulicherweise weder ein Plattenbruch noch eine Plattenlockerung sowie kein Stabbruch an den Stabilisationssystemen der Wirbelsäule bzw. des Beckens. In den verbliebenen 9 Fällen (45 %) zeigten sich in 5 Fällen (55,56 %) eine Plattenlockerung, die sowohl den Humerus (1 Fall), die Clavicula (1 Fall), das Femur (1 Fall) und die Tibia (2 Fälle) betrafen. In 2 Fällen (22,22 %) zeigte sich ein Plattenbruch - jeweils tibial. Eine Kombination aus einer Plattenlockerung und einem Plattenbruch wiesen 2 Patienten (22,22 %) am Femur und der Tibia auf (vgl. Abb.34, S.64).



**Abbildung 34:** Anzahl und Art der Komplikationen der Plattenversorgung in Bezug auf die anatomische Lokalisation

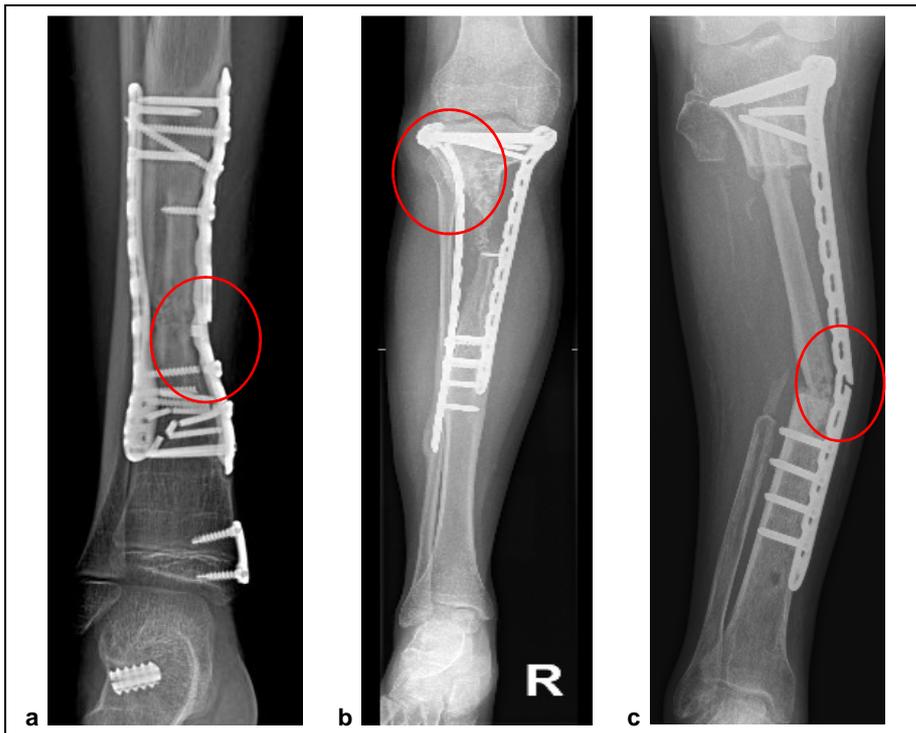
Der Plattenbruch zeigte sich durchschnittlich nach  $30,3 \pm 20,1$  Monaten postoperativ. Dabei zeigte sich das erste Auftreten 13 Monate und bis zu 59 Monate postoperativ.

Bei einem Patienten kam es nach durchgeführter Revisionsosteosynthese beim erstmaligen Plattenbruch am rechten Femur (vgl. Abb.35a, S.65) zu einem zweiten Plattenbruch 34 Monate nach der Revisionsoperation (vgl. Abb.35b, S.65).



**Abbildung 35:** 6-jähriger Patient nach Resektion eines chondroblastischen Osteosarkoms mit allogener Fibulatransplantation und Plattenbruch **a** nach 13 Monaten postoperativ und **b** 34 Monate nach der Revisionsoperation; Röntgenbilder a. p. (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)

Die tibialen Plattenbrüche waren zum einen an der distalen medialen Platte (vgl. Abb.36a, S.66), zum anderen an der proximalen lateralen Platte (vgl. Abb.36b, S.66) und zentral im Bereich der medialen Platte (vgl. Abb.36c, S.66) lokalisiert.



**Abbildung 36:** Lokalisation der Plattenbrüche an der Tibia

**a** 6-jähriger Patient nach Resektion eines Ewing-Sarkoms mit allogener Fibulatransplantation und Plattenbruch 28 Monate postoperativ

**b** 14-jähriger Patient nach Resektion eines chondroblastischen Osteosarkoms mit allogener Fibulatransplantation und Plattenbruch 59 Monate postoperativ

**c** 39-jähriger Patient nach Resektion eines Ewing-Sarkoms mit autologer Fibulatransplantation und Plattenbruch 21 Monate postoperativ; Röntgenbilder jeweils a. p. (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)

Die Plattenlockerung zeigte sich durchschnittlich nach  $20,1 \pm 13,8$  Monaten postoperativ. Dabei zeigte sich das erste Auftreten 9 Monate und bis zu 48 Monate postoperativ (vgl. Tab.6, S.66).

**Tabelle 6:** Lokalisation der Plattenlockerung an der betroffenen Extremität und Anzahl der Platten

Patientenfallnummer	Lokalisation	Anzahl der Platten	Ort der Plattenlockerung
2	Tibia	2	Proximal medial
3	Femur	1	Distal lateral
4	Tibia	1	Distal medial
5	Humerus	1	Distal lateral
7	Clavicula	1	Lateral
9	Tibia	2	Distal medial
18	Femur	1	Proximal medial

Betroffen waren jeweils zweimal der proximale und viermal der distale Teil der Platte – davon zweimal die laterale und viermal die mediale Platte.

Ein Patient am rechten Femur zeigte nach diagnostizierter Plattenlockerung einen Monat später auch einen Plattenbruch (vgl. Abb.37, S.67).



**Abbildung 37:** 6-jähriger Patient nach Resektion eines chondroblastischen Osteosarkoms und allogener Fibulatransplantation am rechten Femur mit mehrfragmentärer Transplantatfraktur und **a** Plattenlockerung und **b** anschließendem Plattenbruch; Röntgenbilder a. p. (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)

### Verhältnis von Defektlänge zur Plattenlänge

In folgender Tabelle wird nun die Länge der Platte mit der Länge des zu rekonstruierenden Defekts verglichen (vgl. Tab.7, S.67/68):

**Tabelle 7:** Verhältnis knöcherner Defektlänge und Plattenlänge in cm

Patientenfallnummer	Lokalisation	Länge des Knochendefekts in cm	Länge mediale Platte in cm	Länge laterale Platte in cm
1	Humerus	24,00	-	27,70
2	Tibia	7,00	10,20	13,20
3	Femur	16,40	-	24,30
4	Tibia	10,00	15,00	-
5	Humerus	10,40	-	21,80
6	Femur	17,50	-	21,50
7	Clavicula	12,00	-	21,00
9	Tibia	15,60	26,50	19,80
10	Tibia	17,00	34,70	27,00
11	Femur	18,10	32,00	28,20
12	Humerus	18,10	-	29,50
13	Tibia	28,00	39,30	-
14	Tibia	14,70	22,90	23,10
15	Humerus	10,90	-	19,60
16	Humerus	15,90	-	23,00
18	Femur	8,70	15,00	-

19	Tibia	14,70	31,00	-
20	Radius	8,50	6,80	6,00

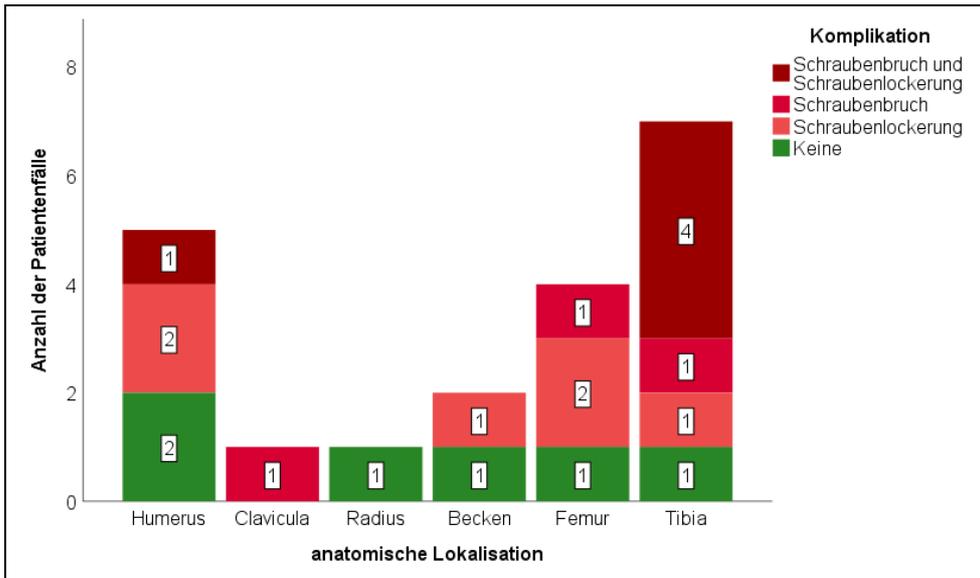
Dabei zeigte sich, bei den rot markierten Fällen, ein Versagen des Osteosynthesematerials. Dadurch ergab sich eine Differenz zwischen dem Knochendefekt und der Plattenlänge lateral von  $8,03 \pm 2,85$  cm und medial von  $9,39 \pm 4,51$  cm. Bei den weiß markierten Fällen zeigte sich kein Versagen des Osteosynthesematerials bei einer Differenz zwischen dem Knochendefekt und der Plattenlänge lateral von  $6,46 \pm 3,15$  cm und medial von  $9,7 \pm 11,31$  cm.

Demnach gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Länge des Knochendefekts und der Plattenlänge lateral ( $p= 0,242$ ) und medial ( $p= 0,283$ ).

### 3.6.1.2 Schraubenbruch und Schraubenlockerung

Von 14 Fällen zeigten 6 Fälle (42,86 %) eine Schraubenlockerung, die sowohl den Humerus (2 Fälle), das Becken (1 Fall), das Femur (2 Fälle) und die Tibia (1 Fall) betrafen. In 3 Fällen (21,43 %) zeigte sich ein Schraubenbruch - jeweils an der Clavicula, dem Femur und der Tibia.

Eine Kombination aus einem Schraubenbruch und einer Schraubenlockerung zeigten 5 Fälle (35,71 %) – 4 davon an der Tibia und einer am Humerus (vgl. Abb.38, S.69):

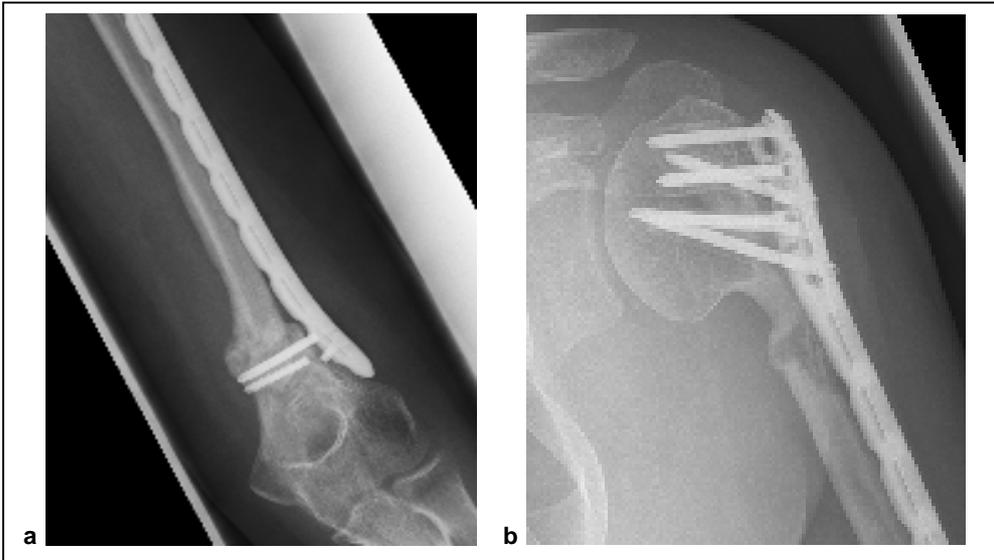


**Abbildung 38:** Anzahl und Art der Komplikationen der Schraubenversorgung in Bezug auf die anatomische Lokalisation

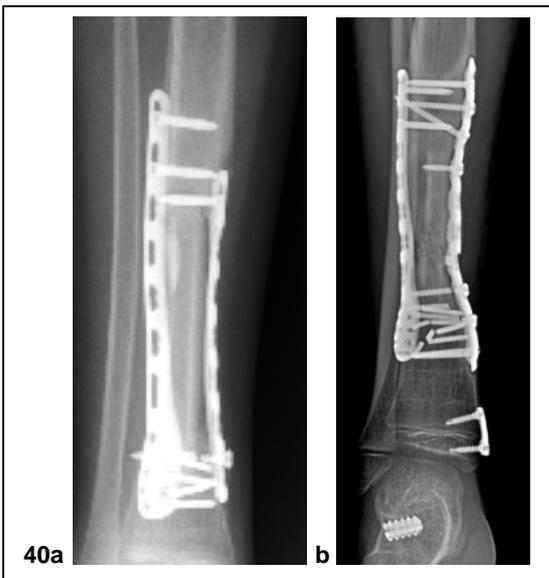
Ein Schraubenbruch zeigte sich durchschnittlich nach  $10,3 \pm 6,9$  Monaten postoperativ. Dabei zeigte sich das erste Auftreten 3 Monate und bis zu 26 Monate postoperativ. In 8 Fällen mit einem Schraubenbruch zeigten 4 Fälle (50 %) ein Zweitereignis. Das durchschnittliche Auftreten lag bei  $35,3 \pm 13,1$  Monaten nach dem Erstaufreten und  $42,8 \pm 13,6$  Monaten nach der initialen Tumorresektion (vgl. Tab.8, S.69, Abb.39, S.70, Abb.40-42, S.70/71).

**Tabelle 8:** Lokalisation der Schraubenbrüche und Anzahl der Platten

Patientenfallnummer	Lokalisation	Anzahl der Platten	Anzahl der Schrauben	Ort des Schraubenbruchs	
				1. Ereignis	2. Ereignis
1	Humerus	1	proximal: 6 distal: 2	distal	proximal
2	Tibia	2	proximal: 3 distal: 5	distal medial	distal medial und lateral
3	Femur	1	proximal: 3 distal: 3	distal	-
4	Tibia	1	proximal: 3 distal: 3	proximal medial	distal medial
7	Clavicula	1	medial: 2 lateral: 3	medial	-
13	Tibia	1	proximal: 5 distal: 2	distal medial	-
14	Tibia	2	proximal: 5 distal: 4	proximal lateral	distal lateral
19	Tibia	1	proximal: 4 distal: 4	proximal lateral	-



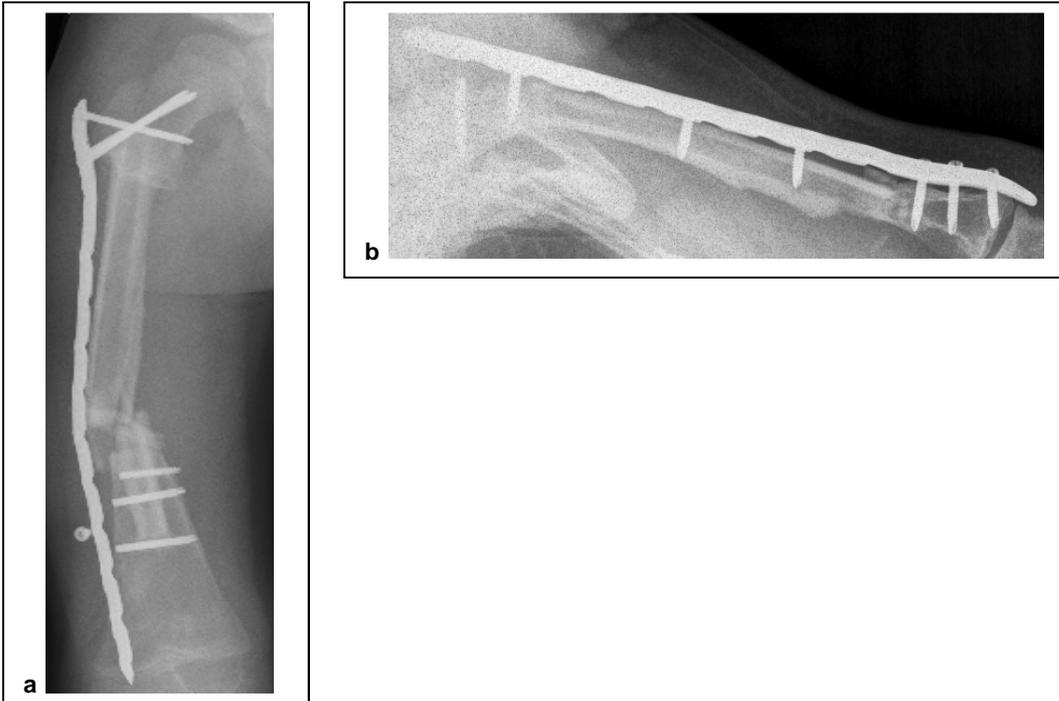
**Abbildung 39:** 17-jährige Patientin nach Resektion eines chondroblastischen Osteosarkoms und autologer Fibulatransplantation am linken Humerus und **a** distalem Schraubenbruch 10 Monate postoperativ und **b** proximalem Schraubenbruch 36 Monate postoperativ; Röntgenbilder a. p. (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)



**Abbildung 40:** 6-jähriger Patient nach Resektion eines Ewing-Sarkoms der rechten Tibia mit allogener Fibulatransplantation und **a** distalem Schraubenbruch mediale Platte 3 Monate postoperativ und **b** distalem Schraubenbruch mediale und laterale Platte 28 Monate postoperativ in Verbindung mit einem Plattenbruch; Röntgenbilder a. p. (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)



**Abbildung 41:** 11-jähriger Patient nach Resektion eines chondroblastischen Osteosarkoms der linken distalen Tibia mit autologer Fibulatransplantation und **a** proximalem Schraubenbruch 7 Monate postoperativ und **b** zusätzlich distalem Schraubenbruch 28 Monate postoperativ; Röntgenbilder a. p. (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)



**Abbildung 42:** **a** 6-jähriger Patient nach Resektion eines chondroblastischen Osteosarkoms am rechten Femur mit allogener Fibulatransplantation und distalem Schraubenbruch 3 Monate postoperativ, **b** 49-jähriger Patient nach Resektion einer Metastase eines klarzelliges Nierenzellkarzinoms der linken Clavicula mit autologer Fibulatransplantation und medialem Schraubenbruch 9 Monate postoperativ, Röntgenbilder a. p. (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)

Die Schraubenlockerung zeigte sich nach  $14,4 \pm 8,6$  Monaten postoperativ. Dabei zeigte sich das erste Auftreten 1 Monat und bis zu 27 Monate postoperativ.

In 4 der 11 Fälle gab es eine zweite Schraubenlockerung nach  $32,8 \pm 37,4$  Monaten nach der chirurgischen Tumorresektion, bei einem Patienten sogar eine dritte Schraubenlockerung 27 Monate nach der chirurgischen Tumorresektion (vgl. Tab.9, S.71/72).

**Tabelle 9:** Lokalisation der Schraubenlockerung und Anzahl der Platten

Patientenfallnummer	Lokalisation	Anzahl der Platten	Anzahl der Schrauben	Ort der Schraubenlockerung Anzahl der Ereignisse		
				1.	2.	3.
1	Humerus	1	proximal: 6 distal: 2	proximal	distal	-
2	Tibia	2	proximal: 3 distal: 5	proximal	-	-
4	Tibia	1	proximal: 3 distal: 3	proximal	-	-
5	Humerus	1	proximal: 5 distal: 3	distal	-	-
8	Becken	-	proximal: 2 distal: 2	Os ilium proximal	Os ilium distal	-
9	Tibia	2	proximal: 5	distal	-	-

			distal: 3			
11	Femur	2	proximal: 6 distal: 6	distal	distal	-
12	Humerus	1	proximal: 4 distal: 2	proximal	proximal	-
14	Tibia	2	proximal: 5 distal: 4 zentral: 1	distal	distal proximal	proximal
18	Femur	1	proximal: 2 distal: 4	distal	proximal	-
19	Tibia	1	proximal: 4 distal: 4	proximal	proximal	-

Insgesamt zeigten sich mehr Fälle von Schraubenlockerungen an der unteren Extremität (8 von 11 Fällen). Dabei wurden an der unteren Extremität in 3 Fällen 2 Platten verwendet, in 4 Fällen eine Platte, sodass es bezüglich der Anzahl der Platten und Anzahl der Schraubenlockerungen keinen signifikanten Unterschied gab ( $p= 0,426$ ).

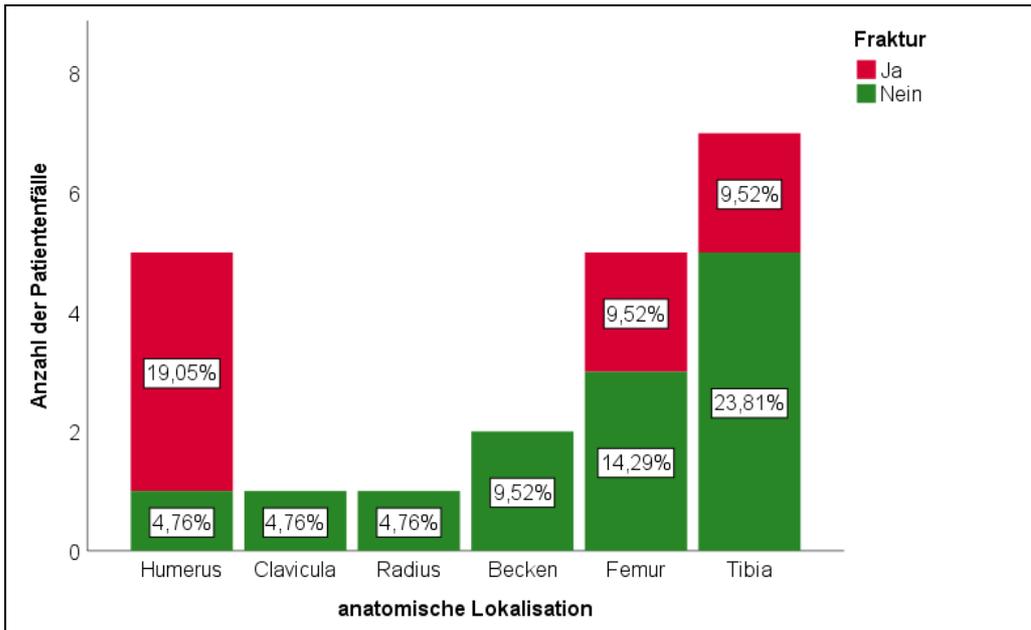
Bei einem Patienten handelte es sich um polyaxiale Schrauben bei Verwendung eines Wirbelsäulenstabilisationssystems – hier lockerten sich beide Os ilium Schrauben nacheinander.

In keinem der Fälle ist eine vorhergehende Schraubenlockerung Ursache für einen Schraubenbruch gewesen.

### 3.6.2 Fraktur des Fibulatransplantats

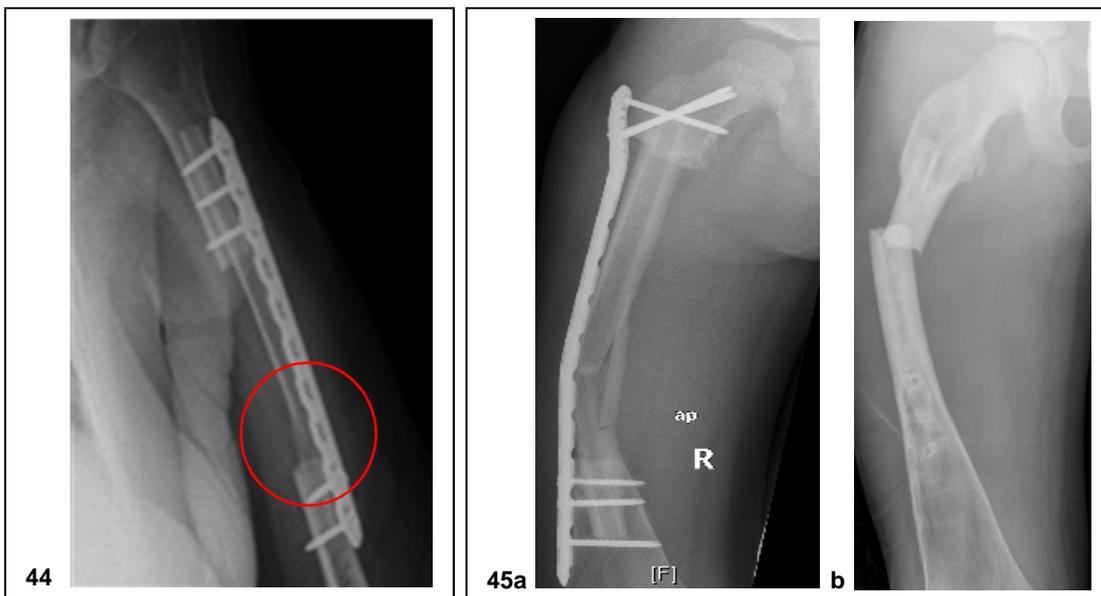
Als eine der postoperativen Komplikationen zeigte sich in 8 Fällen (38,10 %) eine Fraktur des Fibulatransplantats. Am häufigsten war der Humerus (19,05 %) betroffen, gefolgt von der Tibia (9,52 %) und dem Femur (9,52 %) (vgl. Abb.43, S.73).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der anatomischen Lokalisation und dem Frakturaufreten ergab sich nicht ( $p= 0,257$ ).



**Abbildung 43:** Anzahl der Frakturen des Fibulatransplantats in Bezug zur anatomischen Lokalisation

Nach durchschnittlich  $15,8 \pm 7,9$  Monaten trat eine Fraktur des Fibulatransplantats auf. Dabei zeigte sich das erste Auftreten 1 Monat und bis zu 26 Monate postoperativ (vgl. Abb.44, 45, S.73).



**Abbildung 44:** 76-jährige Patientin nach Resektion eines den Knochen infiltrierenden Myxofibrosarkoms und autologer Fibulatransplantation der linken Humerusdiaphyse und fissuraler distaler Fraktur; Röntgenbild a. p. (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)

**Abbildung 45:** 6-jähriger Patient nach Resektion eines chondroblastischen Osteosarkoms am rechten Femur und allogener Fibulatransplantation und **a** Schaffrauerfraktur 9 Monate postoperativ und **b** proximaler Transplantatfraktur nach Metallentfernung 45 Monate postoperativ; Röntgenbilder a. p. (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)

In Patientenfallnummer 15 trat das Ereignis einen Monat postoperativ auf. Hierbei handelte es sich um eine fissurale Fraktur im distalen Transplantatbereich (vgl. Abb.46, S.74).



**Abbildung 44:** 33-jährige Patientin nach Resektion eines Chondrosarkoms am linken Humerus und autologer Fibulatransplantation und **a** proximaler Transplantatfraktur 20 Monate und **b** distaler Transplantatfraktur 26 Monate postoperativ; Röntgenbilder a. p. (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)

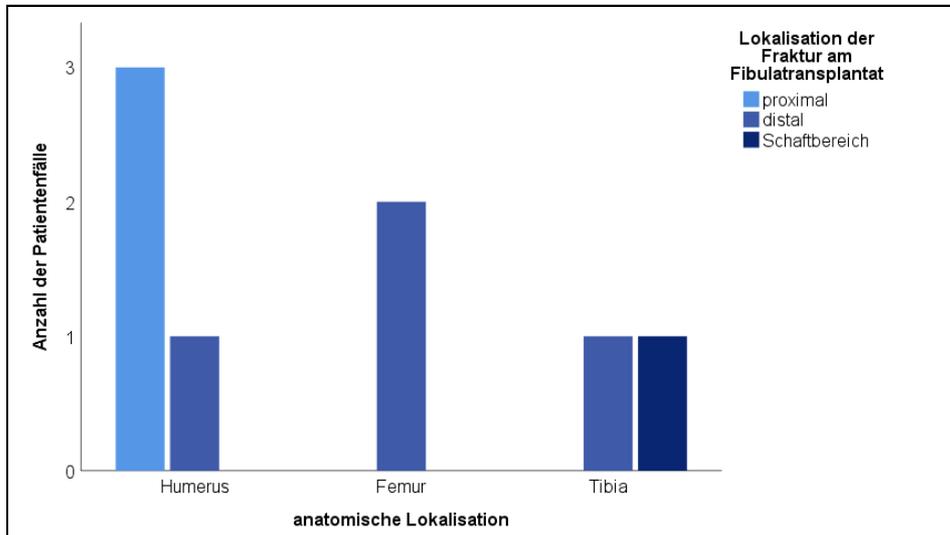
In 3 Fällen (37,5 %) traten durchschnittlich nach  $41,3 \pm 13,9$  Monaten nach der initialen Operation und  $27,0 \pm 18,3$  Monaten nach dem ersten Frakturereignis, erneut eine Fraktur am Fibulatransplantat auf. Das Frakturzweitereignis war an einer anderen Stelle lokalisiert wie die erste Fraktur.

Dabei zeigte sich in 5 Fällen (62,5 %) die Fibulatransplantatfraktur in Verbindung mit einem Versagen des Osteosynthesematerials (vgl. Tab.10, S.74).

**Tabelle 10:** Versagen des Osteosynthesematerials bei Fibulatransplantatfraktur

Patientenfallnummer	Lokalisation	Ort der Fibulatransplantatfraktur	Versagen des Osteosynthesematerials
1	Humerus	proximal	Schrauben- und Plattenlockerung proximal
3	Femur	distal	Plattenverbiegung
11	Femur	distal	Schraubenlockerung distal laterale Platte
12	Humerus	proximal	Schraubenlockerung proximal und distal
19	Tibia	distal	Plattenbruch

An der oberen Extremität trat die Fibulatransplantatfraktur in 3 Fällen proximal und in einem Fall distal auf, am Femur in 2 Fällen distal und an der Tibia, in je einem Fall, distal und im Schaftbereich (vgl. Abb.47, S.75).



**Abbildung 45:** Anatomische Lokalisation der Fibulatransplantatfraktur

Die Zweitfrakturen fanden sich am Humerus distal und an Femur und Tibia proximal.

Die Therapie erfolgte am Humerus in allen Fällen konservativ - in 2 Fällen erfolgte diese frei funktionell (Patientenfallnummer 1 und 5) und in 2 Fällen im Oberarmbrace für 6 Wochen (Patientenfallnummer 12 und 15).

Die zweite Fraktur in Patientenfallnummer 5 wurde ebenfalls konservativ, mit einer Ruhigstellung im Gilchristverband, durchgeführt.

Am Femur erfolgte die Therapie in beiden Fällen ebenso konservativ. In Patientenfallnummer 3 erfolgte eine Entlastung an Unterarmgehstöcken für 6 Wochen, die Zweitfraktur wurde operativ, mit einer offenen Reposition und Plattenosteosynthese, versorgt.

In Patientenfallnummer 11 erfolgte die Teilbelastung mit 10 Kilogramm (kg) für 3 Wochen.

An der Tibia erfolgte die Therapie in einem Fall konservativ, mit einer Entlastung an Unterarmgehstöcken für 6 Wochen in einem zirkulären Gips (Patientenfallnummer 13). Das zweite Frakturereignis wurde operativ mit einer offenen Reposition, autologer Knochenanlagerung und Plattenosteosynthese versorgt.

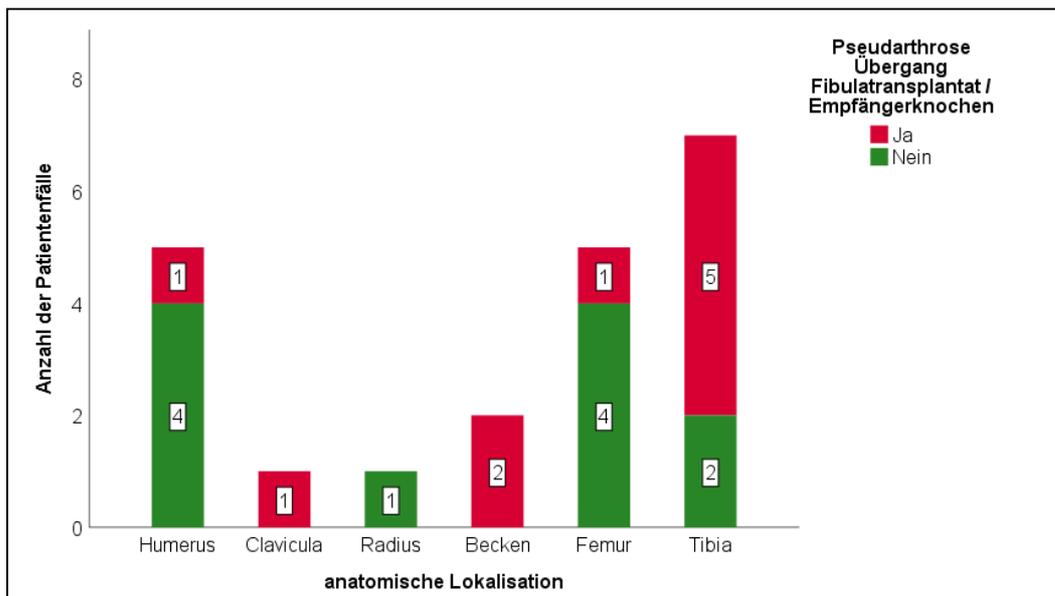
In Patientenfallnummer 19 erfolgte die Therapie operativ mit offener Reposition, autologer und allogener Knochenanlagerung und Doppelplattenosteosynthese. Hinsichtlich dem Alter ( $p= 0,500$ ) und einer Systemtherapie ( $p= 0,443$ ) ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge.

Bezüglich der Defektgröße und dem Auftreten von Frakturen ergab sich ein signifikanter Zusammenhang ( $p= 0,013$ , Median= 14,7 cm). Dies entsprach einer mittleren Effektstärke nach Cohen ( $d= 0,54$ ).

### 3.6.3 Pseudarthrose des Fibulatransplantats

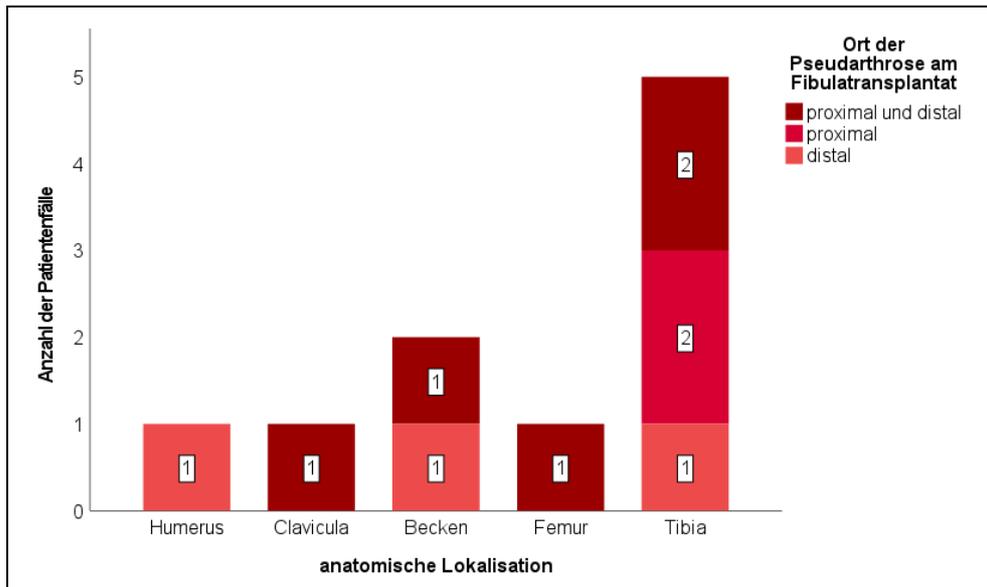
In 10 (47,62 %) von 21 Fällen zeigte sich eine Pseudarthrose des Fibulatransplantats am Übergang zum Empfängerknochen. Dabei fanden sich Pseudarthrosen an der Tibia in 5 Fällen am häufigsten, am zweithäufigsten am Becken und am dritthäufigsten am Humerus, der Clavicula und dem Femur (vgl. Abb.48, S.76).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der anatomischen Lokalisation und dem Pseudarthroseauftreten ergab sich nicht ( $p= 0,152$ ).



**Abbildung 46:** Anzahl der Pseudarthrose in Bezug auf die anatomische Lokalisation

Proximale Pseudarthrosen fanden sich in 2 Fällen an der Tibia, distale Pseudarthrosen in 3 Fällen am Humerus, Becken und der Tibia. Eine Kombination aus proximaler und distaler Pseudarthrose fand sich in 5 Fällen - je einmal an der Clavicula, dem Becken und Femur sowie zweimal an der Tibia (vgl. Abb.49, S.77).



**Abbildung 47:** Anatomische Lokalisation und Anzahl der Pseudarthrosen des Fibulatransplantats

In 9 Fällen (90 %) waren die Pseudarthrosen hypotroph, nur bei einer Patientin zeigte sich diese hypertroph.

Die Diagnose einer Pseudarthrose konnte  $7,6 \pm 1,6$  Monate nach der Fibulatransplantation gestellt werden.

Davon erfolgte in 7 Fällen (70 %) eine operative Therapie im Sinne einer Anfrischung der Pseudarthrose mit autologer Spongiosaanlagerung, in 3 Fällen zusätzlich mit allogener Spongiosaanlagerung.

Davon zeigten 3 Fälle (42,86 %) auch zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung keine Konsolidierung der Pseudarthrose.

In den 3 Fällen (30 %), die konservativ mit frei funktioneller Nachbehandlung behandelt wurden, zeigte sich keine knöchernerne Durchbauung der Pseudarthrose zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung, sodass ein geringer Vorteil zugunsten der operativen Therapie bestehen könnte, statistisch aber keine Signifikanz aufwies ( $p= 0,167$ ).

Ein Zusammenhang mit der postoperativen Mobilisation und dem Auftreten von Pseudarthrosen ist anzunehmen, da sich 80 % der Pseudarthrosen an der unteren Extremität befanden, die eine längere Entlastung einhalten mussten. Eine Korrelation zwischen dem Auftreten von Pseudarthrosen, in Verbindung mit einer länger andauernden Entlastung, konnte aber sowohl an der oberen Extremität ( $p=0,714$ ) als auch an der unteren Extremität ( $p=0,636$ ) nicht festgestellt werden.

Bei der Patientin mit der hypertrophen Pseudarthrose am distalen Humerus ergab sich ebenfalls eine hypotrophe, proximale Pseudarthrose nach Fraktur des Fibulatransplantats. In 3 weiteren Fällen am Humerus (2 Fälle) und Femur (1 Fall) zeigten sich ebenso hypotrophe Pseudarthrosen nach Frakturereignis. Auch hier zeigte sich in den 2 Fällen, die operativ behandelt wurden, eine Konsolidierung, bei den 2 Fällen, die konservativ behandelt wurde, keine Konsolidierung.

Hinsichtlich des Alters ( $p=0,217$ ), einer Systemtherapie ( $p=0,562$ ) und der Defektgröße ( $p=0,231$ ) ergab sich kein signifikanter Zusammenhang.

#### 3.6.4 Neurologische Komplikationen

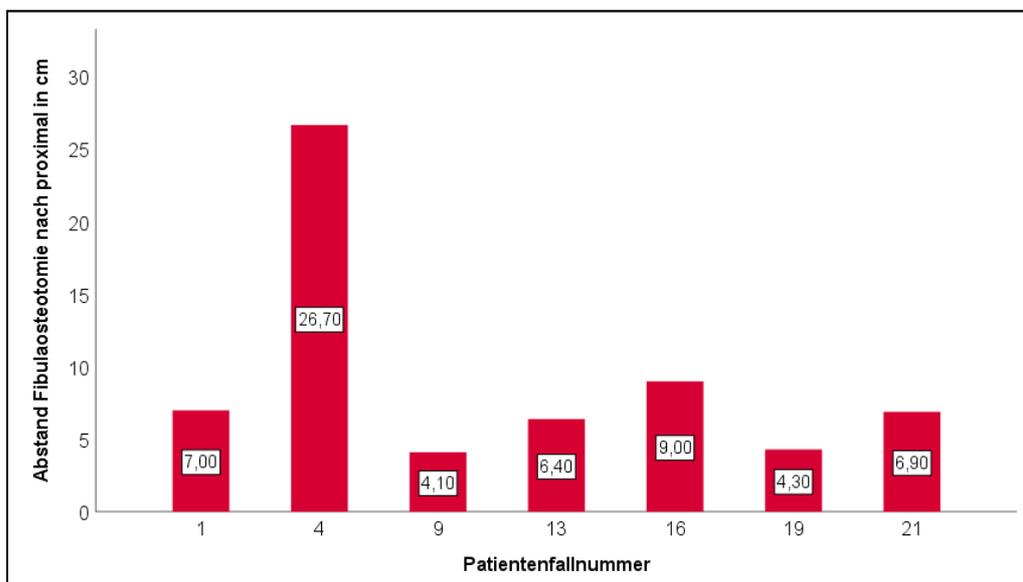
In 7 von 15 Fällen (46,67 %) hatten die Patienten, nach Entnahme des Fibulatransplantats, neurologische Komplikationen erlitten.

Es waren eine Hypästhesie im Narbenbereich sowie eine Kraftminderung, der vom N. fibularis innervierten Muskulatur, zu detektieren (vgl. Tab.11, S.79):

**Tabelle 11:** Grad der Kraftminderung der Großzehen- und Fußhebung der betroffenen Patienten nach Janda

Patientenfallnummer	Großzehenhebung Kraftgrad nach Janda	Fußhebung Kraftgrad nach Janda
1	1/5	3/5
4	3/5	-
9	1-2/5	1-2/5
13	2-3/5	-
16	3/5	-
19	1/5	1/5
21	4/5	-

Dabei betrug der Resektionsabstand, von der Osteotomie bis zum proximalen Ende der Fibula, in 5 Fällen weniger als 8 cm, die laut Literatur mindestens eingehalten werden müssten, um eine periphere Nervenläsion zu vermeiden (vgl. Abb.50, S.79).



**Abbildung 48:** Abstand der Fibulaosteotomie nach proximal in cm in Bezug auf die Patientenfallnummer

Bei einem Patienten betrug der Resektionsabstand 26,7 cm – hier lag die periphere Nervenläsion vermutlich distaler (Patientenfallnummer 4). Dennoch ergab sich daraus kein signifikanter Zusammenhang ( $p= 0,351$ ). Bei den weiteren Patienten waren ebenfalls die Großzehenhebung und/oder Fußhebung betroffen. Die Kraftgrade nach Janda lagen hier zwischen 1-4 / 5.

### 3.6.5 Sonstige Komplikationen

In 11 Fällen (52,38 %) traten sonstige Komplikationen auf. Nicht dazuzuzählen sind neurologische Komplikationen sowie Osteosynthesematerialversagen, Frakturen und Pseudarthrosen, die in anderen Kapiteln bereits abgehandelt wurden.

Was im unten abgebildeten Balkendiagramm ersichtlich wird, ist die Tatsache, dass auch hier ausschließlich die untere Extremität, inclusive das Becken, sonstige Komplikationen aufwies. Die Tibia war hierbei am häufigsten betroffen (vgl. Abb.51, S.80, Abb.52-53, S.81).

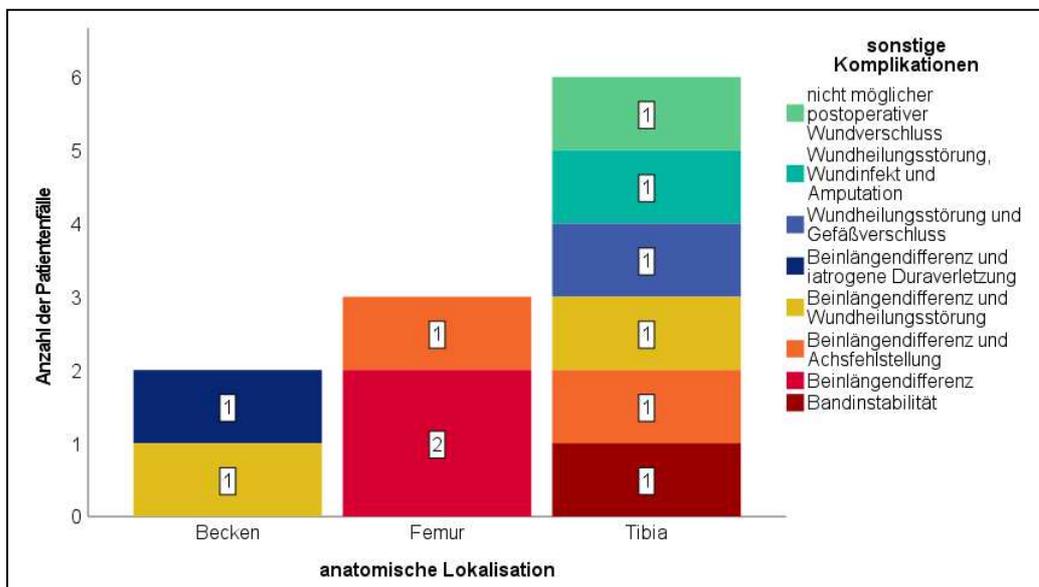
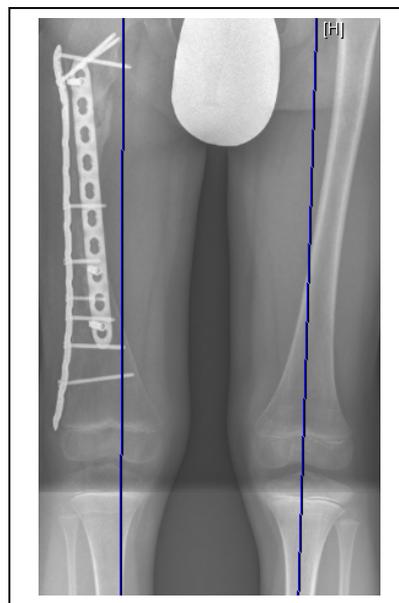


Abbildung 49: Sonstige Komplikationen nach Fibulatransplantation

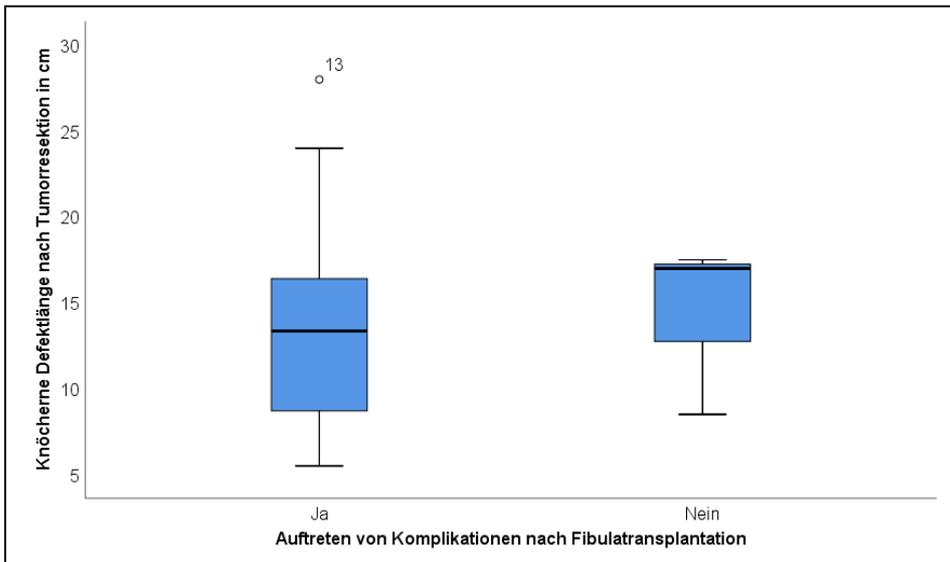


**Abbildung 50:** 39-jähriger Patient mit chronischer Osteomyelitis und **a** persistenter proximaler und distaler Pseudarthrose des Fibulatransplantats ohne Heilungstendenz nach Anlage Fixateur externe und **b** Unterschenkelamputation mit Exartikulation im Kniegelenk 31 Monate postoperativ nach der Resektion des Ewing-Sarkoms und autologer Fibulatransplantation; Röntgenbilder a. p. (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)



**Abbildung 51:** 6-jähriger Patient mit leichter Genu varum Fehlstellung rechts nach Tumorresektion eines chondroblastischen Osteosarkoms am rechten Femur und allogener Fibulatransplantation; Röntgenbild a. p. (aus dem klinischen Bildarchiv des Universitätsklinikums Tübingen)

Von den 19 Patientenfällen, bei denen Komplikationen auftraten, lag der durchschnittliche Knochendefekt nach Tumorresektion bei  $13,59 \pm 6,05$  cm, bei den Patienten ohne Komplikationen bei  $14,33 \pm 5,06$  cm (vgl. Abb.54, S.82).



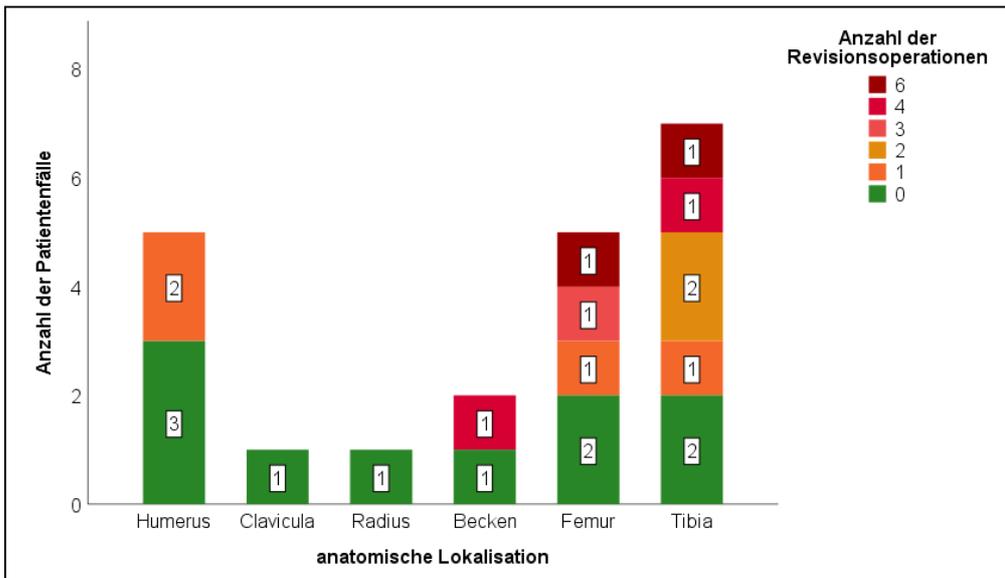
**Abbildung 52:** Auftreten von Komplikationen nach Fibulatransplantation in Bezug zur knöchernen Defektlänge in cm nach Tumorresektion

Aufgrund der geringen Fallzahl und des Ungleichgewichts der Patientenzahl mit und ohne Komplikationen, war keine Signifikanz zwischen Komplikationsauftreten und steigender knöcherner Defektlänge nach Tumorresektion ( $p= 0,968$ ) nachzuweisen.

### 3.6.6 Revisionsoperation

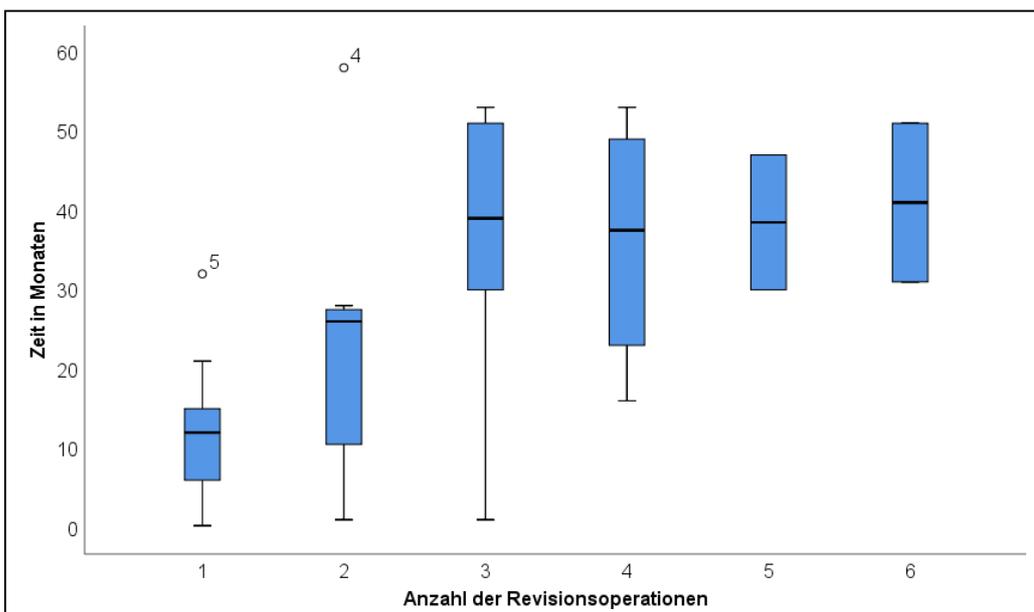
In 10 Fällen (47,62 %) wurde keine erneute Operation nach der initialen Operation, in dem der Tumor entfernt wurde und die Fibula transplantiert wurde, notwendig.

In 4 Fällen (19,05 %) erfolgte einmal eine erneute Operation, in 2 Fällen (9,52 %) je zweimal, viermal und sechsmal, in einem Fall (4,76 %) dreimal. Die häufigsten Revisionsoperationen waren demnach an der Tibia lokalisiert (vgl. Abb.55, S.83).



**Abbildung 53:** Anzahl der Revisionsoperationen in Bezug auf die anatomische Lokalisation

Die erste Revision erfolgte  $11,9 \pm 9,3$  Monate nach der initialen Tumoroperation. Die zweite Revision erfolgte nach  $23,0 \pm 18,7$  Monaten, die dritte Revision nach  $34,8 \pm 21,1$  Monaten, die vierte Revision nach  $36,0 \pm 16,4$  Monaten, die fünfte Revision nach  $39,0 \pm 12,0$  Monaten und die sechste Revision nach  $41,0 \pm 14,1$  Monaten nach der initialen Tumoroperation (vgl. Abb.56, S.83).



**Abbildung 54:** Anzahl der Revisionsoperationen nach Zeit in Monaten

Dabei fallen die kurzen Zeitintervalle der ersten drei Revisionsoperationen auf, die am häufigsten mit Operationen im Sinne einer Wundheilungsstörung oder einem Wundinfekt zusammenhängen.

### 3.7 Behandlungsergebnisse in Bezug auf die Funktionalität und Lebensqualität des Patientenkollektivs

#### 3.7.1 Postoperative Beschwerden

Von den 15 Patienten, bei denen eine Anamnese erhoben werden konnte, gaben 6 Patienten (40 %) dauerhafte Beschwerden an (vgl. Abb.57, S.84).

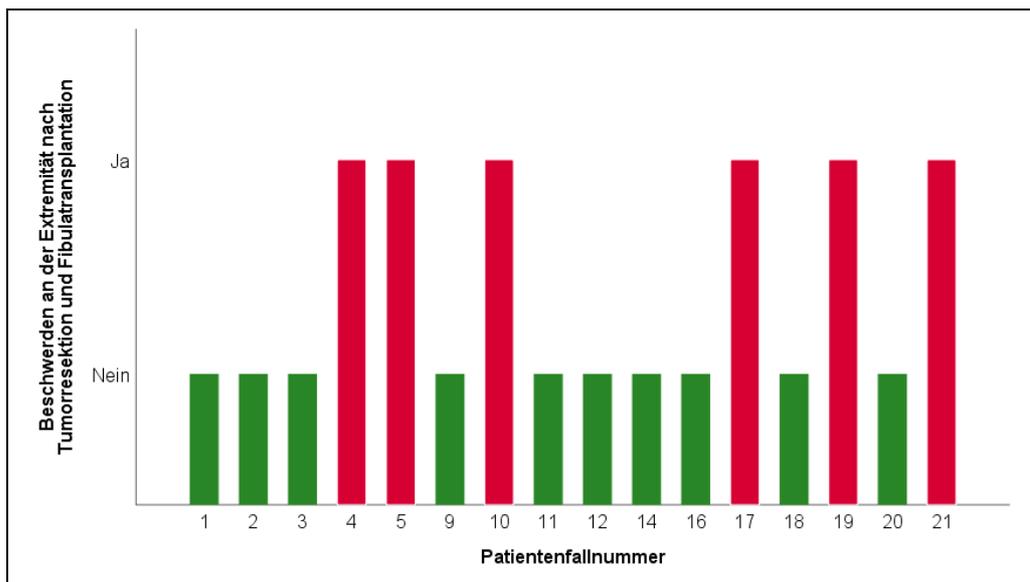


Abbildung 55: Beschwerden an der Extremität nach Tumorresektion und Fibulatransplantation

Bei 4 Patienten bestanden dauerhafte Schmerzen durch störendes Osteosynthesematerial - betroffen waren in 3 Fällen die Tibia (Patientenfallnummer 4, 10, 19) und in einem Fall das Becken (Patientenfallnummer 17). Eine Patientin (Patientenfallnummer 5) gab dauerhafte, belastungsabhängige Beschwerden am Humerus an. Eine weitere Patientin (Patientenfallnummer 21) entwickelte, durch die partielle Läsion von

N. saphenus und N. fibularis communis, ein neuropathisches Schmerzsyndrom sowie eine chronische Instabilität des medialen Kollateralbandes am Kniegelenk mit Schmerzen unter axialer Belastung.

Von den 16 Fällen, die eine autologe Fibulatransplantation erhalten hatten, konnten in 12 Fällen eine Anamnese erhoben werden.

Davon gab es in 5 Fällen keine Beschwerden. In 2 Fällen bestanden Schmerzen an der Operationsnarbe in Verbindung mit intermittierenden muskulären Krampfereignissen - in einem Fall bestanden ein intermittierendes Instabilitätsgefühl, v. a. nach längerer Belastung, sowie der Verzicht auf Ausdauersport. In einem Fall war das Knien und Hocken erschwert sowie das Laufen in unebenen Gelände mit Schmerzen nach längerer, körperlicher Belastung.

In 2 Fällen bestanden Schmerzen - jedoch erfolgten hier auch an der gleichen Extremität die Fibulaentnahme und die Fibulatransplantation (vgl. Abb.58, S.85).

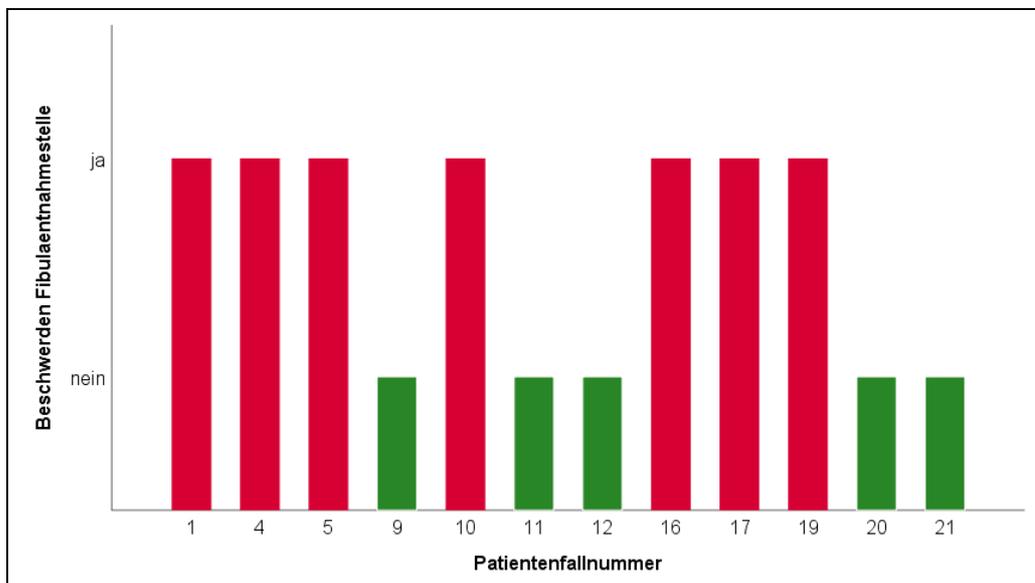


Abbildung 56: Beschwerden nach Fibulaentnahme

Subjektiv konnten die Patienten, die eine isolierte Fibulaentnahme bekommen hatten, die vorhandenen Beschwerden besser beschreiben als die Patienten, bei denen die Fibulatransplantation ipsilateral erfolgte.

Hier bestanden Schwierigkeiten, die Beschwerden entweder der Fibulaentnahme oder der Fibulatransplantation zuzuordnen.

Insgesamt gaben 10 Patienten (66,67 %) an, sich in Alltag und Beruf durch belastungsabhängige Beschwerden leicht eingeschränkt zu fühlen - betroffen waren sowohl die Fibulaentnahmestelle als auch die Extremität, an der die Tumorresektion und Fibulatransplantation erfolgte.

In allen Fällen gab es keine intakte Neurologie.

Die Einschränkungen sind in nachfolgender Tabelle aufgelistet (vgl. Tab.12, S.86).

**Tabelle 12:** Übersicht über die sensomotorischen Defizite nach Fibulaentnahme und -transplantation

Nummer	Lokalisation	Sensible Defizite		Motorische Defizite Kraftgrad nach Janda	
		E	FE	GZH	FH
1	Humerus	Ja	Ja	1/5	3/5
3	Femur	Ja	-	-	-
4	Tibia	Ja	Ja	3/5	-
5	Humerus	Ja	Ja	-	-
9	Tibia	Ja	Ja	1-2/5	1-2/5
10	Tibia	Ja	Ja	-	-
14	Tibia	-	-	2/5	2/5
16	Humerus	Ja	Ja	3/5	-
17	Becken	Ja	-	-	-
18	Femur	Ja	-	-	-
19	Tibia	Ja	Ja	1/5	1/5
20	Radius	-	Ja	-	-
21	Femur	-	Ja	4+/5	-

GZH = Großzehenhebung  
 FH = Fußhebung  
 FE = Fibulaentnahmestelle  
 E = Extremität, an der die Tumorresektion und Fibulatransplantation erfolgte

In 10 Fällen erfolgte eine autologe Fibulatransplantation (grün markiert) - hierbei zeigte sich in 9 Fällen eine Hypästhesie der Unterschenkelnarbe.

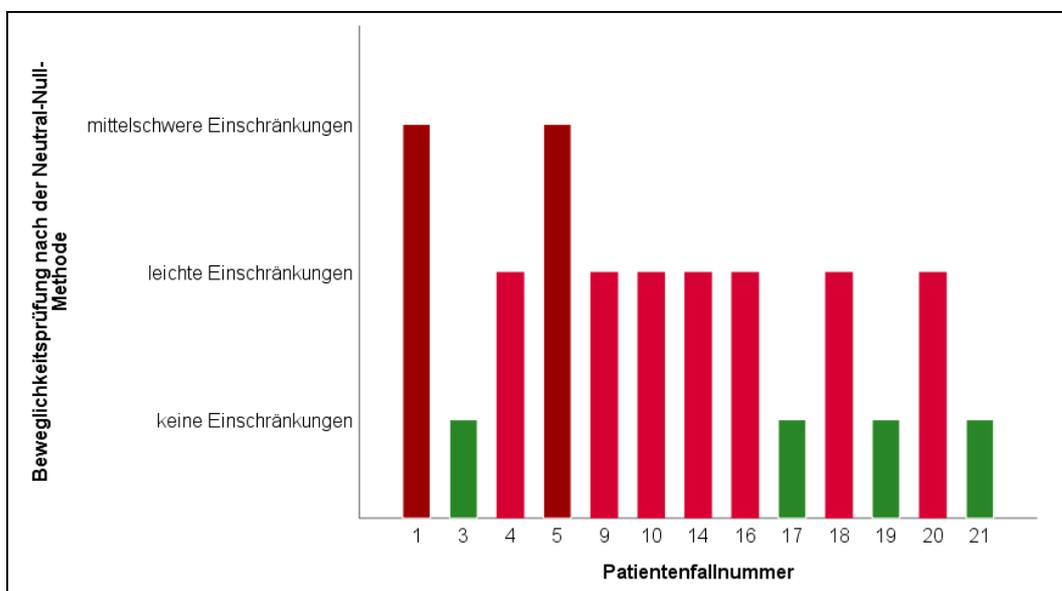
In 6 Fällen zeigte sich eine motorische Schwäche nach Fibulaentnahme, wobei in 3 Fällen nach tibialer Rekonstruktion nicht unterschieden werden konnte, ob die Läsion des N. fibularis wirklich durch die Fibulaentnahme oder die Tumorresektion mit anschließender Fibulatransplantation bedingt war.

Patientenfallnummer 14 erhielt eine allogene Fibulatransplantation und zeigte dennoch eine motorische Schwäche.

### 3.7.2 Funktionelle Ergebnisse nach der Neutral-Null-Methode

Von den 12 Patienten, bei denen eine klinische Untersuchung durchgeführt werden konnte, waren bei allen Patienten gewisse Einschränkungen feststellbar. In der Beweglichkeitsprüfung, nach der Neutral-Null-Methode, zeigten sich in 7 Fällen leichte Einschränkungen und in 2 Fällen mittelschwere Einschränkungen.

Die mittelschweren Einschränkungen betrafen in beiden Fällen den Humerus (vgl. Abb.59, S.87).

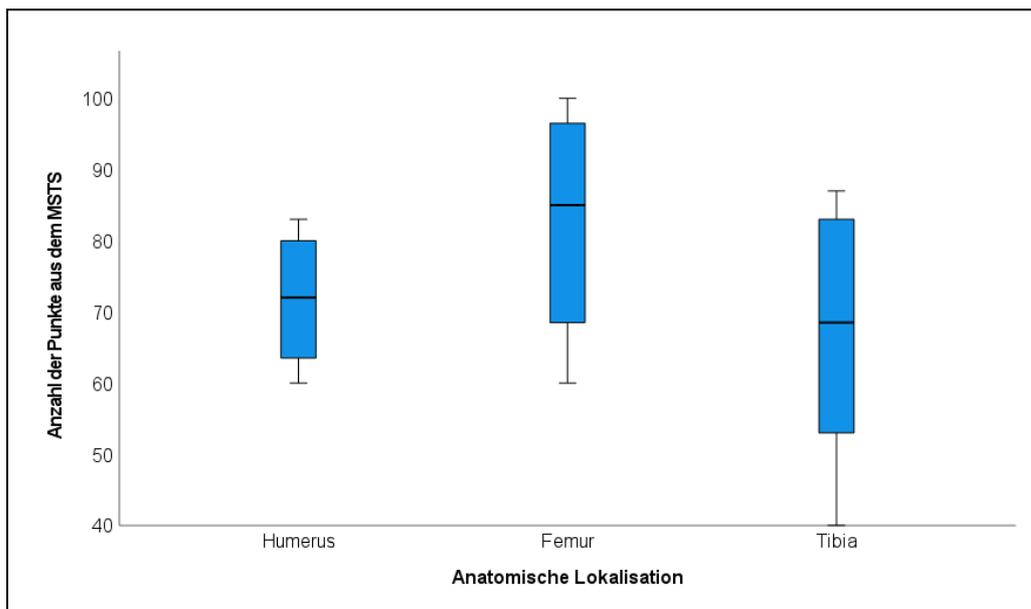


**Abbildung 57:** Beweglichkeitsprüfung nach der Neutral-Null-Methode und Einschränkungen nach Fibulatransplantation

### 3.7.3 Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS)

Bei 15 Patienten konnte der MSTS für 16 Fälle ausgefüllt werden. Es zeigte sich folgendes Ergebnis:

Die durchschnittliche Punktzahl lag bei  $74 \pm 17$  Punkten – dabei lag das Minimum bei 40 Punkten an der unteren Extremität (Tibia) und 100 Punkten ebenfalls an der unteren Extremität (Femur) (vgl. Abb.60, S.88). Diese Ergebnisse betrafen denselben Patienten, der zeitversetzt an einem Osteosarkom an beiden unteren Extremitäten erkrankte.

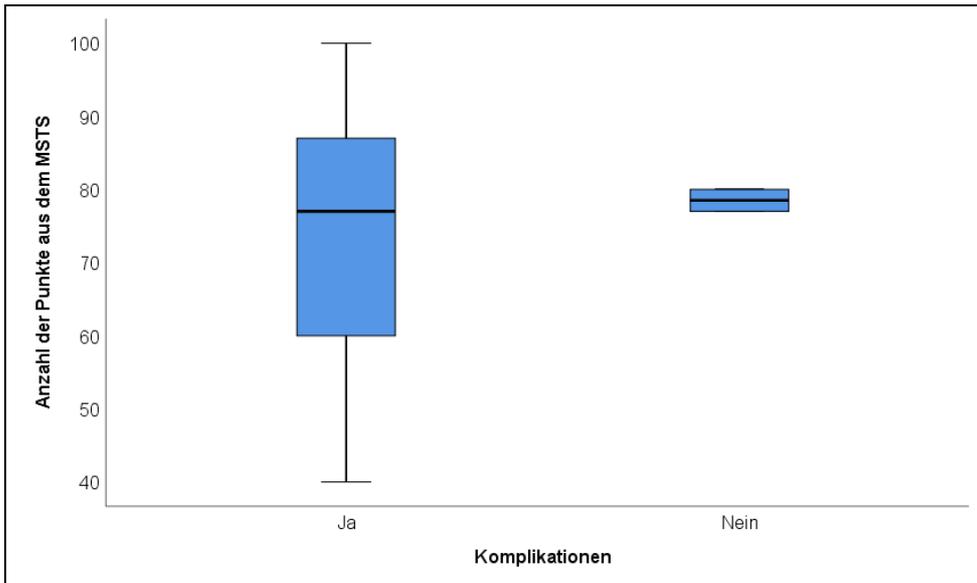


**Abbildung 58:** Anzahl der Punkte aus dem MSTS im Verhältnis zur anatomischen Lokalisation (\* Aufgrund der Patientenzahl von n=1 sind die Punktzahlen für Radius und Becken nicht mit abgebildet)

Die Punktzahlen von Radius und Becken beziehen sich jeweils auf eine Person, mit der der Fragebogen ausgefüllt werden konnte. Diese betragen jeweils 77 bzw. 97 Punkte.

Die höchste Punktzahl, mit einem Mittelwert von 83 Punkten, konnte am Femur erreicht werden, gefolgt vom Humerus mit 72 Punkten und der Tibia mit 67 Punkten. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Punktzahl und der anatomischen Lokalisation bestand nicht ( $p=0,128$ ).

Zudem zeigte sich der Mittelwert bei den Patienten, die Komplikationen aufwiesen, bei  $74 \pm 18$  Punkten, bei den Patienten ohne Komplikationen bei  $79 \pm 2$  Punkten (vgl. Abb.61, S.89). Der Interquartilsbereich war jedoch mit 40 bis 100 Punkten bei den Patienten mit Komplikationen deutlich ausgeprägter als bei den Patienten ohne Komplikationen zwischen 77 und 80 Punkten. Dieses Ergebnis ist aufgrund der geringen Fallzahl der Patienten ohne Komplikationen ( $n=2$ ) nicht signifikant ( $p=0,700$ ).

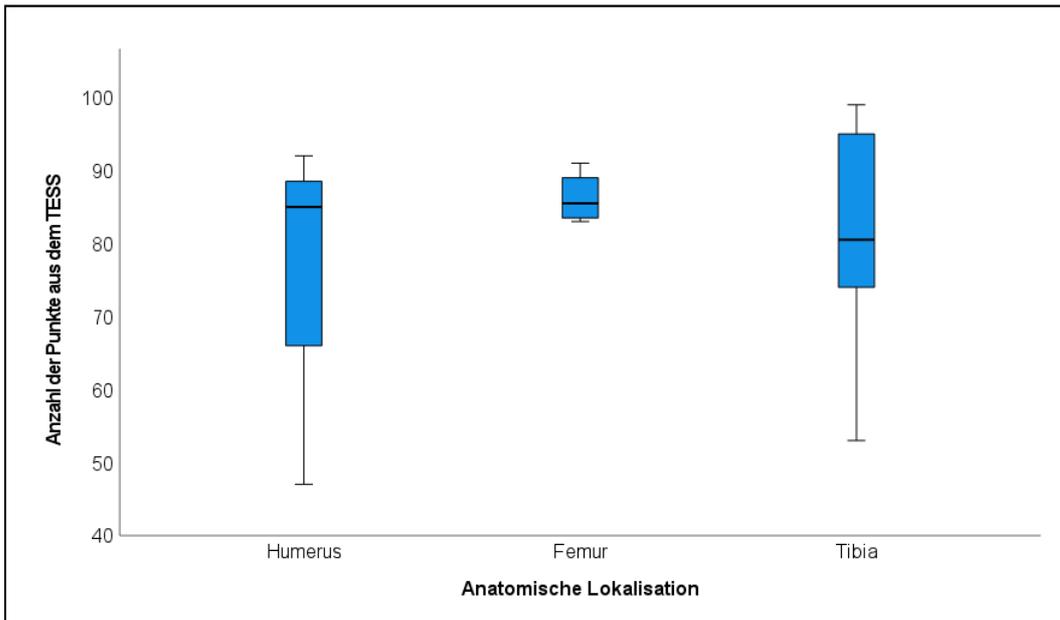


**Abbildung 59:** Anzahl der Punkte aus dem MSTS im Verhältnis zu den Komplikationen

### 3.7.4 Toronto Extremity Salvage Score (TESS)

Bei 15 Patienten konnte der TESS für 16 Fälle ausgefüllt werden. Es zeigte sich folgendes Ergebnis:

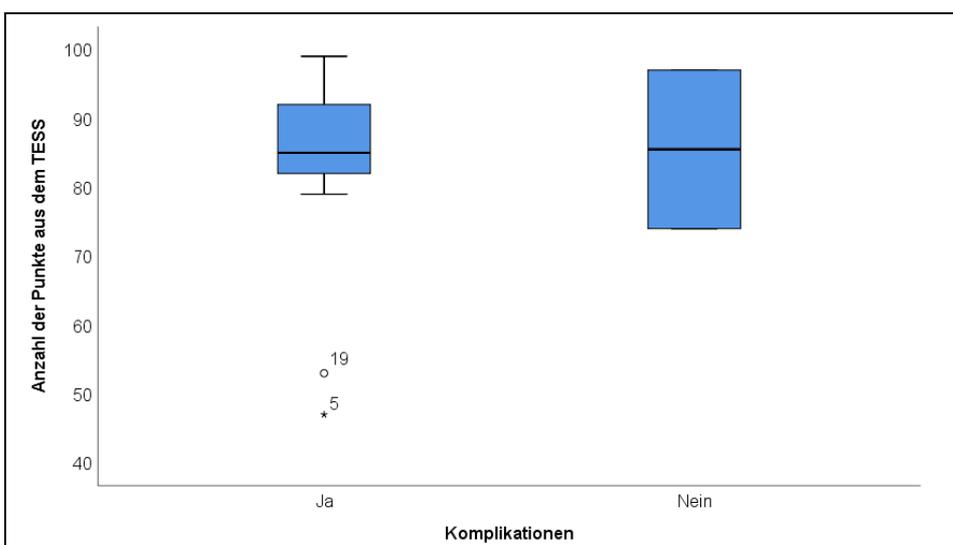
Die durchschnittliche Punktzahl lag bei  $83 \pm 15$  Punkten – dabei lag das Minimum bei 47 Punkten an der oberen Extremität (Humerus) und 99 Punkten an der unteren Extremität (Tibia) (vgl. Abb.62, S.90).



**Abbildung 60:** Anzahl der Punkte aus dem TESS im Verhältnis zur anatomischen Lokalisation (\* Aufgrund der Patientenanzahl von n=1 sind die Punktzahlen für Radius und Becken nicht mit abgebildet)

Die Punktzahlen von Radius und Becken beziehen sich jeweils auf eine Person, mit der der Fragebogen ausgefüllt werden konnte. Diese betragen jeweils 97 bzw. 95 Punkte.

Die höchste Punktzahl, mit einem Mittelwert von 86 Punkten, konnte am Femur erreicht werden, gefolgt von der Tibia mit 80 Punkten und dem Humerus mit 77 Punkten (vgl. Abb.63, S.90). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Punktzahl und der anatomischen Lokalisation bestand nicht ( $p= 0,330$ ).



**Abbildung 61:** Anzahl der Punkte aus dem TESS im Verhältnis zu den Komplikationen

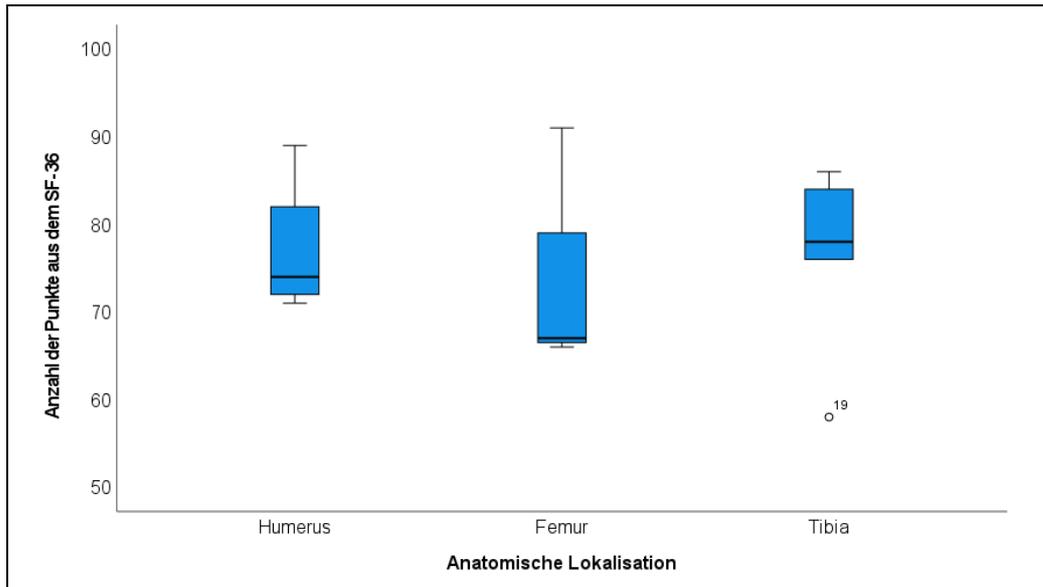
Zudem zeigte sich der Mittelwert bei den Patienten, die Komplikationen aufzuweisen hatten, bei  $83 \pm 15$  Punkten, bei den Patienten ohne Komplikationen bei  $86 \pm 16$  Punkten. Der Interquartilsabstand war jedoch bei den Patienten mit Komplikationen deutlich ausgeprägter (47 bis 99 Punkte) als bei den Patienten ohne Komplikationen (74 und 97 Punkte). Dieses Ergebnis ist aufgrund der geringen Fallzahl der Patienten ohne Komplikationen ( $n=2$ ) nicht signifikant ( $p= 0,417$ ).

### 3.7.5 Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

Von 14 Patienten konnte der SF-36 ausgefüllt werden. Der Fragebogen konnte von 2 Patienten nicht ausgefüllt werden, da diese unter 14 Jahre alt waren.

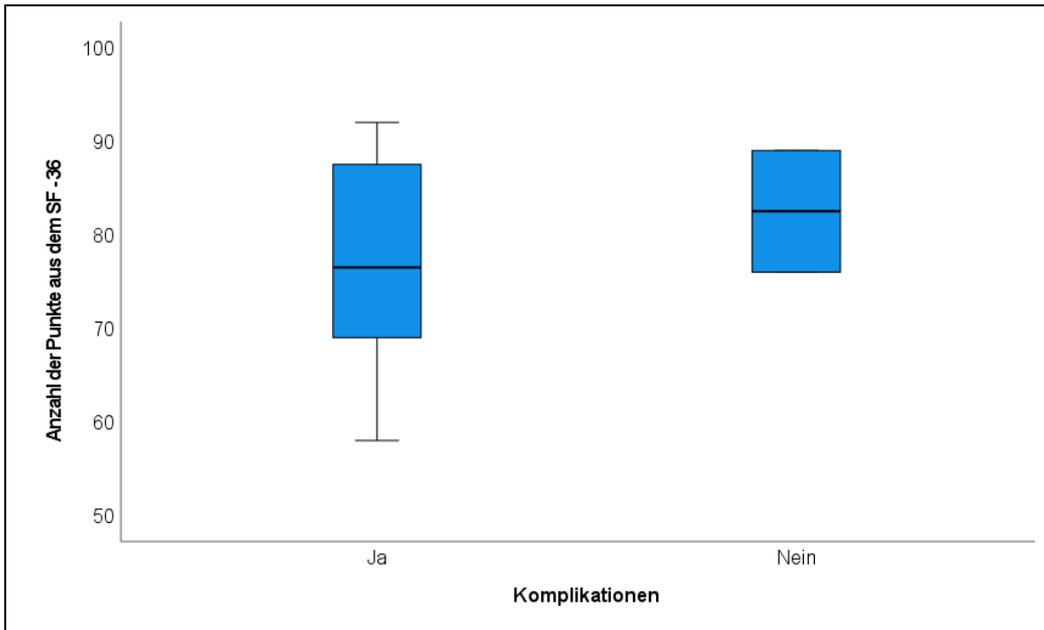
Es zeigte sich folgendes Ergebnis:

Die durchschnittliche Punktzahl lag bei  $78 \pm 11$  Punkten – dabei lag das Minimum bei 58 Punkten an der unteren Extremität (Tibia, Patientenfallnummer 19) und 92 Punkten am Becken. Die Punktzahlen von Radius und Becken beziehen sich jeweils auf eine Person, mit der der Fragebogen ausgefüllt werden konnte. Diese betragen jeweils 89 bzw. 92 Punkte (vgl. Abb.64, S.92). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Punktzahl und der anatomischen Lokalisation bestand nicht ( $p= 0,321$ ).



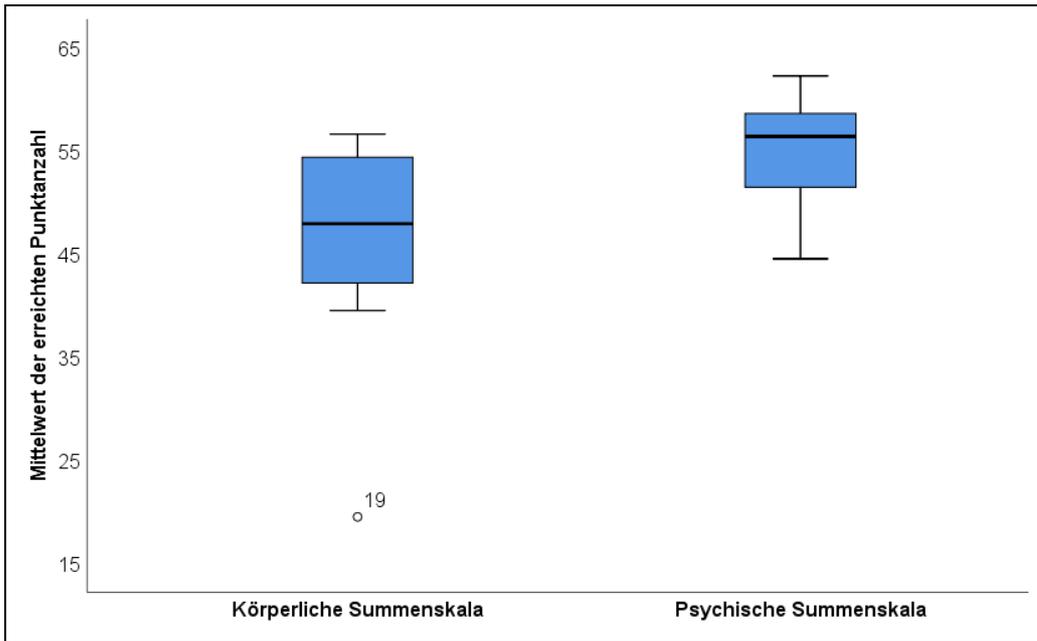
**Abbildung 62:** Anzahl der Punkte aus dem SF-36 im Verhältnis zur anatomischen Lokalisation (\* Aufgrund der Patientenanzahl von n=1 sind die Punktzahlen für Radius und Becken nicht mit abgebildet)

Zudem zeigte sich der Mittelwert bei den Patienten, die Komplikationen aufzuweisen hatten, bei  $78 \pm 11$  Punkten, bei den Patienten ohne Komplikationen bei  $83 \pm 9$  Punkten. Der Interquartilsbereich war jedoch bei den Patienten mit Komplikationen deutlich ausgeprägter (58 bis 92 Punkte) als bei den Patienten ohne Komplikationen (76 und 89 Punkte) (vgl. Abb.65, S.93). Dieses Ergebnis ist aufgrund der geringen Fallzahl der Patienten ohne Komplikationen (n=2) nicht signifikant (p= 0,549).



**Abbildung 63:** Anzahl der Punkte aus dem SF-36 im Verhältnis zu den Komplikationen

Im Vergleich zu der bundesweiten Normstichprobe des Bundesgesundheitssurvey von 1998 (Punkte der Körperlichen Summenskala:  $50,05 \pm 9,87$ ; Punkte der Psychischen Summenskala:  $50,11 \pm 10,37$ ) und unseren Patientendaten (Punkte der Körperlichen Summenskala:  $46,59 \pm 9,67$ ; Punkte der Psychischen Summenskala:  $54,84 \pm 5,77$ ) zeigte sich eine absolute Differenz der Körperlichen Summenskala von  $3,46 \pm 0,2$  Punkten und der Psychischen Summenskala von  $4,73 \pm 4,6$  Punkten. Somit zeigten sich in unserem Patientenkollektiv eine bessere psychische Gesundheit und eine leicht schlechtere körperliche Gesundheit im Vergleich zur Normstichprobe (vgl. Abb.66, S.94).



**Abbildung 64:** Mittelwert der erreichten Punktzahl aus dem SF-36 in Bezug auf die Körperliche und Psychische Summenskala

## 4 Diskussion

Maligne Knochensarkome sind mit ca. 0,16 % äußerst seltene Tumore. Standardtherapien sind meist festgelegte Algorithmen, die sowohl eine neoadjuvante als auch adjuvante Systemtherapie vorsehen. Die operative Tumorsektion folgt im Verlauf - hier muss festgelegt werden, ob z. B. eine biologische Rekonstruktion der Defektzone, z. B. mittels Fibulatransplantat, in Frage kommt.

Im Fokus dieser Arbeit stand die Beantwortung der Frage, welche Komplikationen nach autologer bzw. allogener, überwiegend avaskulärer, Fibulatransplantation auftreten können, welche Rolle das Hypertrophieverhalten in der Entstehung von Komplikationen hat und wie diese sich auf die Funktionalität und Lebensqualität der Patienten auswirken.

### 4.1 Diskussion der Methoden

#### Studiendesign

In unserer monozentrischen, retrospektiven Studie konnten wir die Häufigkeit und die Art der Komplikationen, die Funktionalität und die Lebensqualität von Patienten nach Resektion eines malignen Knochentumors und Rekonstruktion mit einem Fibulatransplantat untersuchen.

Der Vorteil des retrospektiven Designs lag darin, dass wir Patienten mit einer seltenen Tumorerkrankung unter minimalem finanziellen und organisatorischen Aufwand analysieren konnten. Jedoch können bei diesem gewählten Studiendesign Verzerrungsphänomene auftreten, da die Patienten zurückliegende Ereignisse anders in Erinnerung haben könnten (Recall-Bias). Daher käme hier der Dokumentation eine entscheidende Rolle zu.

Beispielsweise konnten die Konsumanamnese (z. B. Rauchen) und das Gewicht nicht zugeordnet werden, da dies in den Akten nicht dokumentiert war. Houdek et al. (Houdek et al., 2017) fanden in ihrer retrospektiven Studie mit 109 Patienten heraus, dass der Nikotinkonsum nach Transplantation eines vaskulären Fibulatransplantats zu einer erhöhten Rate an Pseudarthrosen führte. Auch ein Alter über 40 Jahre und ein vorliegender Diabetes mellitus zeigten sich relevant. In unserem Patientenkollektiv zeigte niemand eine Stoffwechselerkrankung, das Durchschnittsalter lag bei  $24,2 \pm 18,4$  Jahren. Lediglich zwei Patienten waren älter als 40 Jahre.

Iamaguchi et al. (Iamaguchi et al., 2019) untersuchten den Einfluss von Übergewicht (Body Mass Index  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) auf das Outcome nach Transplantation von freien, vaskularisierten Fibulatransplantaten der oberen und unteren Extremität. Auch wenn die Fallzahl ( $n=23$ ) nur eine unzureichende Beurteilung des Einflusses erlaubte, zeigte sich eine erhöhte postoperative Komplikationsrate (Clavien Dindo Grad III) bei übergewichtigen Patienten.

Durch die Seltenheit der Erkrankung in Verbindung damit, dass nicht jeder entstandene Defekt biologisch mit einem Fibulatransplantat rekonstruiert werden konnte, war die Fallzahl ( $n=20$ ) nicht aussagekräftig genug, um signifikante Ergebnisse zu erzielen. Daraus ergab sich auch der lange Erhebungszeitraum von elf Jahren (2007 - 2018). Um eine statistisch signifikante Aussage zu treffen und die Testpower zu verstärken, um einen tatsächlich vorhandenen Unterschied nachweisen zu können, wäre eine größere Stichprobengröße notwendig gewesen. Zudem hätten auch eine prä- oder unmittelbare postoperative Evaluation des Gesundheitszustandes, im Vergleich mit dem aktuellen Gesundheitszustand zum Nachbeobachtungszeitpunkt, weitere Rückschlüsse auf das Rekonstruktionsverfahren geliefert.

Zudem war der Kontakt, zu den im Ausland lebenden Patienten, aufgrund älterer, vorliegender Kontaktdaten, schwierig.

Eine Randomisierung der Studie, in Verbindung mit einer Kontroll- oder Vergleichsgruppe hinsichtlich der Aussagefähigkeit der Studienergebnisse, wäre anzustreben gewesen.

Aufgrund der geringen Fallzahl konnte durch die fehlende Aussagefähigkeit auch keine Vergleichsgruppe erstellt werden, wie z. B. der Vergleich zwischen Patienten mit Tumoren der oberen und unteren Extremität. Auch eine Vergleichsgruppe mit Patienten, die Tumorendoprothesen erhalten haben, sahen wir nicht als gleichwertig an, da es sich hier um gelenksübergreifende Eingriffe handelt, von denen, aufgrund der Rekonstruktionsmethode, eine schlechtere Funktionalität und Lebensqualität zu erwarten gewesen wäre. Da diaphysäre Prothesen in unserem Haus nicht verwendet wurden, ergab sich auch hierfür keine Vergleichsgruppe.

Zudem konnten die Patienten, aufgrund der seltenen Erkrankung, nicht zu einem einheitlichen Zeitpunkt nachuntersucht werden, litten an verschiedenen Tumoren unterschiedlicher Lokalisationen und haben unterschiedliche Formen der biologischen Rekonstruktion (vaskulär versus (vs.) avaskulär, autolog vs. allogene, unilateral vs. bilateral) erhalten, die eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwerte.

### Klinische Untersuchung

In der klinischen Untersuchung wurden die Beweglichkeit nach der Neutral-Null-Methode mit einem Goniometer sowie die Neurologie, mit Angabe der Kraftgrade nach Janda, beurteilt.

Die Bestimmung des Bewegungsausmaßes wurde objektiv mit dem Goniometer erhoben und, mit denen in der Literatur angegebenen Normwerten, verglichen. Die Neurologie wurde subjektiv eingeschätzt. Vor allem die subjektive Einschätzung, als auch die objektive Erhebung des Bewegungsausmaßes, sind stark untersucherabhängig und somit nicht homogen. Um eine gute Vergleichbarkeit zu schaffen, wurde dabei die klinische Untersuchung ausschließlich von einer Person durchgeführt.

### Erhobene Scores (MSTS, TESS, SF-36)

Zur Beurteilung der, vom Patienten subjektiv empfundenen, postoperativen Funktionalität und Lebensqualität, wurden standardisierte Fragebögen verwendet.

Da der MSTS, im Vergleich zum TESS und SF-36, vom Untersucher und nicht vom Patienten ausgefüllt wird, ist auch hier, wie in der klinischen Untersuchung, das Ergebnis stark untersucherabhängig und wurde zur guten Vergleichbarkeit auch ausschließlich von einer Person durchgeführt. Allerdings wurde die Extremitätenfunktion nur unzureichend im Fragebogen dargestellt.

Die Beantwortung der Fragen aus dem TESS und SF-36 erfolgten subjektiv vom Patienten selbst.

Zudem ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse unserer Studienpopulation durch den SF-36 mit den Ergebnissen aus dem Bundesgesundheitsurvey von 1998 sinnvoll (v. a. auch die krankheitsübergreifende Analyse), aber als Vergleichsstichprobe sind die 24 Jahre alten Umfrageergebnisse, in Hinblick auf den Wandel der Gesellschaft, veraltet. Hier wäre der Vergleich mit neueren Ergebnissen deutlich aussagekräftiger gewesen. Auch die Nichtanwendbarkeit auf Jugendliche unter 14 Jahren ist sicherlich ein Nachteil, obwohl in unserer Studienpopulation nur zwei Patienten ausgeschlossen werden mussten.

Sicherlich kann hier diskutiert werden, ob nicht auch für Jugendliche unter 14 Jahren, die Fragen als beantwortbar gewertet werden könnten. Positiv zeigte sich beim TESS die Möglichkeit, einzelne Fragen, die nicht auf einen zutrafen, herauszufiltern und aus der Berechnung zu nehmen, da diese sonst durch eine willkürliche Beantwortung das Punktergebnis verfälschen könnten.

Allerdings gestaltete sich der Literaturvergleich mit SF-36 und TESS schwierig, da der MSTS Score bevorzugt bei Tumorerkrankungen verwendet wurde.

### Radiologische Beurteilung des Fibulatransplantats nach de Boer und Wood sowie Weiland

Die radiologische Beurteilung des Fibulatransplantats ist insgesamt sehr fehleranfällig, da die Röntgenbilder zu unterschiedlichen Zeitpunkten

durchgeführt wurden und nie deckungsgleich reproduziert werden konnten, sodass projektionsbedingt falsche Messwerte festgestellt werden konnten. Zudem ist die Hypertrophieberechnung nach de Boer und Wood fehleranfälliger als die Berechnung nach Weiland, da nur der zentrale Transplantatbereich vermessen wird, der in unserer Studie als letzter Bereich im Transplantat Hypertrophiezeichen zeigte. Die proximale und distale Einheilung in den Empfängerknochen, die oftmals sehr gut stattfand, wurde nicht mit abgebildet. Bei Weiland wurde, neben dem zentralen Bereich, auch die proximale und distale Verankerung mit eingeschlossen und somit die Ausprägung der Hypertrophie an allen Stellen des Transplantats beurteilt. Nachteilig ist hier die subjektive Beurteilung der Hypertrophiezeichen durch den Untersucher - bei de Boer und Wood erfolgte die genaue Bestimmung des Durchmessers, die allerdings, aufgrund der unterschiedlichen Projektion im Röntgen, auch sehr fehleranfällig war. Um eine gute Vergleichbarkeit zu schaffen, wurde dabei die Hypertrophieberechnung ausschließlich von einer Person durchgeführt.

## 4.2 Diskussion wichtiger Ergebnisse im Literaturvergleich sowie Zukunftsperspektiven

### 4.2.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Aufgrund der Seltenheit von malignen Knochentumoren lag unser Nachbeobachtungszeitraum bei  $71,4 \pm 43,7$  Monaten postoperativ und es wurden insgesamt zwanzig Patienten rekrutiert, die die Einschlusskriterien erfüllten.

Im Literaturvergleich ergab sich ein ähnliches Follow Up von 52 – 111 Monaten (Bernd et al., 2003; Frisoni et al., 2012; Hilven et al., 2015; Lenze et al., 2017a; Ogura et al., 2015; Schuh et al., 2014). In den Studien, in denen ausschließlich Patienten mit malignen Knochentumoren rekrutiert wurden, lag die Fallzahl

zwischen 9 und 53 Patienten (Ogura et al., 2015; Repo et al., 2016; Schuh et al., 2014), in einer Studie mit 101 Patienten (Frisoni et al., 2012) wurden ausschließlich Fibulatransplantationen am Femur untersucht. Zusammenfassend wäre unsere Studie aussagekräftiger gewesen, wenn alle Patienten im gleichen zeitlichen Abstand zu ihrer Operation nachkontrolliert hätten werden können – so wären die Ergebnisse noch homogener gewesen. So sind ungleiche Zeitintervalle entstanden, die die Vergleichbarkeit und Aussagekraft der einzelnen Ergebnisse erschwerten. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sowie der Operation war diese bessere Vergleichbarkeit nicht herzustellen.

Das Durchschnittsalter unseres Patientenkollektivs mit  $24,2 \pm 18,4$  Jahren, die Tumorentität (Osteosarkom und Ewing Sarkom führend mit je 30 %), die Geschlechtsverteilung (60 % männlich), die anatomische Lokalisation (57,14 % der Tumore an der unteren Extremität) und das Tumorstadium nach Enneking (Stadium 2B führend mit 83,33 %) sind weitestgehend mit der Literatur vergleichbar (Albergo et al., 2017; Benevenia et al., 2016; Bernd et al., 2003; Dieckmann et al., 2011; Frisoni et al., 2012; Gharehdaghi et al., 2019; Hilven et al., 2015; Lenze et al., 2017a; Liu et al., 2014; Repo et al., 2016; Schuh et al., 2014; Thompson et al., 2000). Repo et al. (Repo et al., 2016) und Ogura et al. (Ogura et al., 2015) zeigten ein höheres Durchschnittsalter von 31 Jahren, da auch Patienten nach Trauma und Infektionen mit eingeschlossen wurden und zudem in den Studien mehrheitlich Chondrosarkome vorlagen, die mit einem Erstauftreten der Erkrankung im Erwachsenenalter vergesellschaftet sind.

#### 4.2.2 Art der postoperativen Komplikationen und wichtige Einflussgrößen

Die erste Komplikation nach der chirurgischen Tumorresektion und der biologischen Rekonstruktion, mittels autologem oder allogem Fibulatransplantat, trat nach  $10,3 \pm 6,1$  Monaten auf. Dabei waren zehn Monate postoperativ nur noch 30 % der Patienten ohne Komplikationen.

Führend waren Pseudarthrosen, Osteosynthesematerialversagen und Frakturen des Fibulatransplantats (vgl. Tab.13, S.101).

Die untere Extremität war mit 52,38 % deutlich häufiger von Komplikationen betroffen als die obere Extremität (23,81 %), wobei die Tumore mit 57,14 % auch mehrheitlich an der unteren Extremität lokalisiert waren.

**Tabelle 13:** Übersicht über die postoperativen Komplikationen und Auftreten nach Monaten nach der Tumorrresektion (\* Neurologische Komplikationen, Wundheilungsstörungen, Beinlängenverkürzung, ligamentäre Instabilität direkt postoperativ diagnostiziert)

Postoperative Komplikation	Anzahl der Fälle	Auftreten nach Monaten
Pseudarthrose	10	$7,6 \pm 1,6$
Versagen des Osteosynthesematerials	14	$14,8 \pm 11,3$
Fraktur des Fibulatransplantats	8	$15,8 \pm 7,9$
Neurologisch: Störung der Sensibilität/Motorik	14	*
Wundheilungsstörung	4	*
Arterieller Verschluss	1	7
Beinlängenverkürzung	7	*
ligamentäre Instabilität	1	*
Amputation	1	31

Vergleichend mit der Literatur waren dies auch die führenden Komplikationen in ähnlichen Studien (Bernd et al., 2003; Frisoni et al., 2012; Gharehdaghi et al., 2019; Hilven et al., 2015; Lenze et al., 2017a; Ogura et al., 2015; Panagopoulos et al., 2017; Repo et al., 2016; Schuh et al., 2014; Thompson et al., 2000). Dabei war mit der Art der Komplikationen zu rechnen. Die Interposition mit einem Fibulatransplantat, egal ob autolog oder allogem, benötigt ein Höchstmaß an mechanischer Stabilität für die Knochenintegration und das Remodeling. Daher ist die korrekte Verankerung der Transplantatenden im Knochendefekt, die Wahl des Osteosyntheseverfahrens, inklusive Plattenlänge und Schraubenbesetzung, und die Verwendung zusätzlicher autologer Knochengrafts, wie Spongiosa, maßgeblich am Remodeling beteiligt.

Bezogen auf die postoperativen Komplikationen trat in unserer Studienpopulation am häufigsten Osteosynthesematerialversagen (66,7 %) auf – gefolgt von Pseudarthrosen (47,6 %) und Frakturen des Fibulatransplantats (38,1 %).

Zusammenfassend sind alle Ergebnisse unserer Studie mit der Literatur vergleichbar, aber aufgrund unseres gewählten Studiendesigns sind die Interpretation und die daraus gezogenen Schlussfolgerungen erschwert.

Im Literaturvergleich lag das Versagen des Osteosynthesematerials mit 22 % (Frisoni et al., 2012) und 7,6 % (Schuh et al., 2014) deutlich niedriger als in unserer Studie. Dies kann mit der größeren Fallzahl und der teilweisen Verwendung von vaskulären Transplantaten zusammenhängen. Zudem haben wir in unserer Studie, im Gegensatz zu den Vergleichsstudien, Osteosynthesematerialversagen anders definiert, in dem z. B. auch eine alleinige Schraubenlockerung mit eingeschlossen wurde.

Ebenso lag die Frakturrate mit 7,6 % (Schuh et al., 2014), 9 % (Lenze et al., 2017a), 15 % (Hilven et al., 2015; Repo et al., 2016), 22,6 % (Bernd et al., 2003) und 27 % (Frisoni et al., 2012) um einiges niedriger als in unserer Studie. In den ausgewählten Studien, mit vergleichbaren Fallzahlen, lag der Prozentsatz bei 9 und 15 % - hier wurden ausschließlich vaskuläre Transplantate verwendet.

Einzig bei Thompson et al. (Thompson et al., 2000) lag die Frakturrate bei 45,7 %. Hier handelte es sich um Fibulaallografts – zudem waren die Studiendaten aus den 1970er Jahren und durch den medizinischen Fortschritt kaum mit unseren Daten zu vergleichen. In 50 % unserer Fälle kam es beim Auftreten einer Fraktur zum gleichzeitigen Versagen des Osteosynthesematerials, ohne Präferenz für die obere bzw. untere Extremität. Mechanisch ist dies a. e. durch die verzögerte Transplantateinheilung und der dadurch entstandenen Stresseinwirkung auf das Osteosynthesematerial, infolge einer inadäquaten Lastübertragung und permanenten Biegebungsbeanspruchung des Materials, zu erklären.

Pseudarthrosen traten mit 6 % (Lenze et al., 2017a), 11,1 % (Ogura et al., 2015), 19 % (Hilven et al., 2015), 19,4 % (Bernd et al., 2003) und 24,5 % (Schuh et al., 2014) tendenziell weniger auf wie in unserer Studie. Vergleichbare Ergebnisse lieferten Frisoni et al. (Frisoni et al., 2012) mit 46,5 % und Repo et al. (Repo et al., 2016) mit 40 %. In den ausgewählten Studien, mit vergleichbaren Fallzahlen, lagen die Prozentzahlen bei 6 %, 11,1 % und 40 % - generell wird in der Literatur von einer Wahrscheinlichkeit von 17 – 50 % gesprochen (Panagopoulos et al., 2017).

Zusammenfassend ist es schwierig, den Einfluss der Tumorerkrankung selbst bzw. auch etwaige Folgen der Systemtherapie genau auseinander zu differenzieren und somit zu schlussfolgern, welche Komplikationen letztendlich durch die chirurgische Therapie und/oder die Systemtherapie entstanden sind.

Bezüglich ursächlicher Faktoren von Osteosynthesematerialversagen, Pseudarthrosen und Frakturen haben wir mögliche Einflussfaktoren untersucht.

Das Patientenalter zeigte in unsere Studie keinen Einfluss.

Hilven et al. (Hilven et al., 2015) fanden in einer multizentrischen Studie mit 74 Patienten über Versagen und Komplikationen nach Tumorresektion ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen einer Pseudarthrose bzw. einer Transplantatfraktur und dem Patientenalter.

Frisoni et al. (Frisoni et al., 2012) zeigten mit ihrer retrospektiven Studie an 101 Patienten mit Allografts am Femur, dass ein Patientenalter über 18 Jahre zum Operationszeitpunkt gehäuft zu Pseudarthrosen, Frakturen und Osteosynthesematerialversagen (in absteigender Reihenfolge) führte.

Da primär maligne Knochentumore mitunter gehäuft in der zweiten Lebensdekade auftreten, war zu erwarten, dass das Patientenalter keinen Einfluss auf die Art der Komplikationen hat – möglicherweise spielt das steigende Gewicht im Wachstumsalter in diesem Bezug eine entscheidende

Rolle, was sowohl in unserer Studie als auch den Vergleichsstudien nicht untersucht wurde.

Auffällig war zudem, dass die häufigsten Komplikationen in unserer Studie an der Tibia auftraten – ein signifikanter Zusammenhang konnte aber nicht nachgewiesen werden. Die Tibia war allerdings auch die am häufigsten betroffene Lokalisation in unserer Studie, daher könnte hier auch eine Verzerrung vorliegen.

In unserer Studie zeigten sich in 50 % der Patientenfälle, die mit einer Plattenosteosynthese versorgt wurden, bei 55,6 % eine Plattenlockerung, bei 33,3 % ein Plattenbruch und bei 22,2 % ein Kombinationsgeschehen.

Im Rahmen dieser Versorgung zeigten sich in 66,67 % der Patientenfälle bei 42,9 % eine Schraubenlockerung, bei 21,4 % ein Schraubenbruch und bei 35,7 % eine Kombination aus beidem.

Die Prädilektionsstellen der Platten- und Schraubenlockerungen sowie der Platten- und Schraubenbrüche wurden zwar analysiert - hier zeigte sich jedoch ein Gleichgewicht bezüglich des distalen und proximalen Plattenlagers. Zudem muss das Auftreten in Zusammenhang mit der betroffenen Extremität, der Länge des Knochendefekts, des verwendeten Osteosynthesematerials und der Anzahl der Schrauben sowie Plattenlänge betrachtet werden. Dies lässt sich nur für den einzelnen Fall analysieren und sich nicht auf eine Gruppe übertragen. Die Anzahl der Platten hatte keinen Einfluss auf eine Schraubenlockerung.

Grundsätzlich ist, gemäß der gängigen, traumatologischen Kriterien, zu beachten, dass mindestens je zwei Schrauben proximal und distal der Fraktur/Osteotomie verwendet werden sollten, um eine ausreichende Stabilität zu gewährleisten. Dies wurde in unserer Studie eingehalten.

In 57,1 % war das Materialversagen an einer Prädilektionsstelle mit einem weiteren Ereignis vergesellschaftet. So kam es, z. B. in Patientenfall 2 und 14, zu einem Schraubenbruch in Verbindung mit einem Plattenbruch. Diese detaillierte Auflistung des Materialversagens erfolgte in unsere Studie – vergleichbare Studien, die ähnlich detailliert untersucht haben, existierten nicht.

Hilven et al. (Hilven et al., 2015) stellten ebenfalls vermehrt mechanische Komplikationen zu 52 % an der unteren Extremität, im Gegensatz zur oberen Extremität mit 18 %, fest, was aber auch an der Diskrepanz der Fallzahl in den Gruppen liegen könnte.

Thompson et al. (Thompson et al., 2000) untersuchten Allograftfrakturen bei 35 Patienten und stellten fest, dass sich die Frakturen nicht im Bereich des Transplantat- bzw. Plattenendes befanden, sondern von einem oder mehreren Schraubenlöchern im Transplantat selbst ausgingen. Zudem war im Frakturbereich keine Vaskularisation mehr nachweisbar.

Miller und Virkus (Miller and Virkus, 2010) fanden heraus, dass es generell schwieriger ist, eine Platte zu platzieren und das Schraubenlöcher im Allograft Prädilektionsstellen für Frakturen sind, aber eine gute Kompression erlauben.

Wagner (Wagner, 2003) untersuchte die Vor- und Nachteile von Locking Compression Plates (LCP). Dabei konnte festgestellt werden, dass diese Plattenart für die Kompression und interne Fixation gut geeignet ist. Insgesamt erlaubt es eine verbesserte biologische Heilung, da die periostale Blutversorgung durch die ausbleibende Kompression nicht beeinträchtigt wird.

Zusammenfassend kann für das gehäufte Komplikationsauftreten an der unteren Extremität die Diskrepanz der Fallzahlen an den Extremitäten verantwortlich gemacht werden – gemäß der Literatur kommen maligne, primäre Knochentumore am häufigsten an der unteren Extremität vor – was sich auch in den Studien abbildete.

Die Länge des Defekts, der sich nach der Tumorresektion zeigte, wies zwar keinen Zusammenhang mit einem Osteosynthesematerialversagen oder einer

Pseudarthrose auf – dafür traten aber mit zunehmender Defektlänge signifikant mehr Frakturen auf (Median 14,7 cm). Dies lässt sich möglicherweise durch den unilateralen Einsatz des Fibulatransplantats und der damit verbundenen geringeren mechanischen Stabilität erklären.

Bilaterale Transplantate wurden nur bei 9,52 % der Fälle am Femur verwendet - hier lag eine Defektlänge von 8,70 cm bzw. 8,16 cm vor. Von den restlichen 90,48 % der Fälle, die unilateral versorgt wurden, wiesen 57,89 % eine Defektlänge über 12 cm auf.

Gerade bei zunehmender Defektlänge ergab sich keine Möglichkeit, das Fibulatransplantat bilateral zu verwenden. Zudem erfolgte auch nicht bei allen Patienten mit Tumoren an der unteren Extremität eine Doppelplattenosteosynthese, die ggf. mehr Stabilität vermittelt hätte. Dies erfolgte in unserer Studie nur in 6 Fällen (28,57 %) – davon viermal an der Tibia und je einmal an Radius und Femur mit einer durchschnittlichen Defektlänge von  $13,48 \pm 4,62$  cm. Eine einfache Plattenosteosynthese wurde bei  $13,78 \pm 6,37$  cm angewendet.

Frisoni et al. (Frisoni et al., 2012) stellten in ihrer Studie fest, dass eine Defektlänge über 17 cm einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von mechanischen Komplikationen, insbesondere von Frakturen, hatte.

Lenze et al. (Lenze et al., 2017b) stellten ebenso fest, dass ab einer Defektlänge von 12 cm das Risiko für eine Spontanfraktur deutlich ansteigt.

Enneking et al., Fuchs et al. und Hennen et al. (Enneking et al., 1980; Fuchs et al., 2008; Hennen et al., 2002) schlussfolgerten, dass eine unilaterale Verwendung von Fibulatransplantaten eher an mechanisch wenig beanspruchten Stellen, wie der oberen Extremität und demzufolge bei Röhrenkochen geringen Durchmessers und unter einer Defektlänge von 12 cm, verwendet werden sollten – bilaterale demzufolge eher am Becken und der unteren Extremität bei Röhrenkochen mit einem großen Durchmesser. Zudem sollte die ipsilaterale Fibula bei tibialen Tumorbefall vorhanden sein, um die ansonsten geringe Stabilität und das erhöhte Risiko von Spontanfrakturen und Pseudarthrosen zu reduzieren. Dies wurde in unserer Studie nur bedingt

eingehalten. Bei Defektrekonstruktion an der Tibia wurde meist die ipsilaterale Fibula verwendet, um die Entnahmemorbidität zu reduzieren.

Möglicherweise sollte man bei Defekten über 12 cm nicht nur eine bilaterale Versorgung wählen, sondern auch zur Verbesserung der mechanischen Stabilität eine Doppelplattenosteosynthese - v. a. an den langen Röhrenknochen.

Ein Zusammenhang, in Hinblick auf eine neoadjuvante und adjuvante Systemtherapie und/oder Radiatio bei Frakturen und Pseudarthrosen, konnte nicht nachgewiesen werden, dafür aber ein signifikanter Zusammenhang, auch wenn nicht sehr stark, bezüglich neoadjuvanter/adjuvanter Chemotherapie und Osteosynthesematerialversagen.

Hazan et al. (Hazan et al., 2001) untersuchten in ihrer Studie bei 200 Patienten Knochenallografts an der unteren Extremität und fanden heraus, dass die Rate der Pseudarthrose signifikant bei den Patienten anstieg, die eine Chemotherapie erhalten hatten (32 % mit vs. 12 % ohne Chemotherapie).

Frisoni et al. (Frisoni et al., 2012) zeigten, dass Pseudarthrosen in Verbindung mit einer adjuvanten Chemotherapie gehäuft vorkamen – was sich bei Frakturen oder Osteosynthesematerialversagen nicht zeigte.

Gerade die adjuvante Chemotherapie war in der Studie von Frisoni et al. (Frisoni et al., 2012) der wichtigste Faktor für ein verzögertes bzw. ausbleibendes Remodeling.

Die simultane Verwendung von einem vaskularisierten Fibulatransplantat, zum Schutz des Allografts, zeigte ein verbessertes Ergebnis hinsichtlich einer Pseudarthrose, aber nicht hinsichtlich von Frakturen.

Gerade bei Erwachsenen stellte sich ein vaskularisiertes Fibulatransplantat als komplikationsmindernd heraus.

Da es in unserer Studie lediglich einen Patienten (4,76 %) mit einem vaskularisierten Fibulatransplantat gab, kann bezüglich des Vorteils von vaskulären gegenüber avaskulären Fibulatransplantaten in unserer Studie keine Aussage gemacht werden.

Schuh et al. (Schuh et al., 2014) zeigten in ihrer retrospektiven Studie mit 53 Patienten nach Rekonstruktion eines diaphysären Defekts nach Sarkomresektion, dass von 76 % erfolgreichem Remodeling, 42 % vaskularisierte und 34 % avaskuläre Fibulatransplantate beteiligt waren. Eine Signifikanz wies dies nicht auf.

Lenze et al. (Lenze et al., 2017a) untersuchten 36 Patienten nach biologischer Rekonstruktion mit einem avaskulären Fibulatransplantat. Bezüglich Pseudarthrosen und Frakturen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Pseudarthrose in Verbindung mit einer adjuvanten Therapie. Lenze et al. (Lenze et al., 2017a; Lenze et al., 2017b) beschrieben ebenso, dass der Vorteil in der Verwendung von vaskulären Transplantaten darin besteht, dass diese bei einem knöchernen Defekt über 12 cm an der unteren bzw. 4 cm an der oberen Extremität, aufgrund fehlender mechanischer Reize, eingesetzt werden können.

Möglicherweise wäre ein Mantelzelltransplantat, das heißt (d. h.) eine Kombination aus einem autologen Fibulatransplantat und einem Allotransplantat, eine mögliche Alternative gewesen. Hier wurde bereits von Capanna et al. (Capanna et al., 1993) beschrieben, dass das allogene Transplantat Stabilitätskriterien erfüllt, bis das autologe Transplantat hypertrophieren kann.

Auch wenn ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Systemtherapie und einer Pseudarthrose bzw. Transplantatfraktur in unserer Studie nicht nachgewiesen werden konnte, konnte dies in anderen Studien belegt werden. Einzig ein Zusammenhang, betreffend Osteosynthesematerialversagen nach einer Systemtherapie, konnten unsere Ergebnisse liefern.

Erklärbar ist dies einerseits über die gestörte Mikrozirkulation des Periosts durch das intern fixierte Osteosynthesematerial, welches lokal zu Durchblutungsstörungen führen kann, infolge dessen eine Insuffizienzfraktur, eine hypotrophe Pseudarthrose sowie auch, aufgrund von mangelnder mechanischer Stabilität, Osteosynthesematerialversagen vorliegen kann.

Andererseits wirken Chemotherapeutika gefäßtoxisch sowie myelosuppressiv, sodass dadurch ebenfalls der Knochenstoffwechsel betroffen sein kann (Bar-Joseph et al., 2015). Daher scheinen vaskuläre Fibulatransplantate, in Hinblick auf die Hypertrophie und Komplikationsreduzierung, einen entscheidenden Vorteil gegenüber avaskulären Fibulatransplantaten aufzuweisen.

Zudem gibt es in der Literatur einzelne Tiermodellstudien, die den Einfluss zwischen hyperbarer Sauerstofftherapie, in Hinblick auf die Knochenheilung, untersuchten. Zusammenfassend konnten durch diese Therapieform eine Stimulation der Angiogenese sowie eine verbesserte Knochenregeneration erreicht werden (Grassmann et al., 2015; Schnependahl et al., 2016), sodass diese Therapieform bei Transplantatfrakturen bzw. Pseudarthrosen eine Zukunftsperspektive darstellen könnte.

Bezogen auf die Hypertrophierate zeigten in unserer Studie das Alter, eine Systemtherapie, die Defektlänge und die anatomische Lokalisation keinen Einfluss.

Nach einem Jahr lag die Hypertrophierate nach de Boer und Wood bei  $21,21 \pm 18,78 \%$  (Min./Max.: 0 – 68 %) - dabei lagen 57,89 % unter 20 %. Die Hypertrophierate nach Weiland lag bei  $11,2 \pm 3,7$  Punkten (Min./Max.: 4 - 18 Punkte).

Auffällig in unserer Studie war jedoch, dass die Durchbauung am proximalen und distalen Transplantatübergang zum Empfängerknochen in 9 Fällen (45 %) ein gutes Remodeling aufwies - jedoch nie den Durchmesser des Empfängerknochens ganz erreichte. Ein vollständiges Remodeling im Bereich des Transplantatschaftes zeigte sich bei keinem Patienten - hier war allenfalls eine Kortikalisverdickung zu beobachten.

Das Alter, eine Systemtherapie, die Art des Osteosynthesematerials sowie die anatomische Lokalisation, zeigten auch in der Literatur keinen Einfluss auf die Hypertrophierate (Hilven et al., 2015; Lenze et al., 2017a).

Bei Hilven et al. (Hilven et al., 2015) zeigten sich in 94 % der Fälle eine Hypertrophie. Je kleiner die Defektgröße aber war, desto eher zeigte sich eine Hypertrophie.

Lenze et al. (Lenze et al., 2017a) verzeichneten eine Hypertrophierate nach de Boer und Wood nach 12 Monaten von mehr als 20 % in 52 % der Fälle und gleich/weniger 20 % bei 33 % der Fälle. In 15 % der Fälle zeigte sich keine Hypertrophie.

Eckstein et al. (Eckstein et al., 2021) untersuchten die Hypertrophierate von 13 Patienten ein Jahr postoperativ nach freier, vaskulärer Fibulatransplantation am Unterarm. Nach de Boer und Wood zeigten lediglich 3 Patienten (23,1 %) eine Hypertrophierate über 20 %, was auf die fehlende Vaskularisation und die Periostschädigung während der Osteotomie zurückgeführt wurde. Der Weiland Score lag bei durchschnittlich 13,7 Punkten.

Zusammenfassend lässt sich herausfiltern, dass die Studienpopulation mit vaskularisierten Fibulatransplantaten eine höhere Hypertrophierate aufwies, als die Patienten in unserer Studie – mit Ausnahme der Ergebnisse von Eckstein et al. (Eckstein et al., 2021), wobei hier die Fallzahl geringer war und somit die Signifikanz der Ergebnisse eingeschränkt beurteilbar war.

Unter biologischen Gesichtspunkten ist bei einem vaskulären Fibulatransplantat eine bessere Hypertrophie zu erwarten, da durch die Durchblutungssituation eine bessere Integrität in die Osteotomieenden des Empfängerknochens zu erwarten wäre.

Insgesamt zeigte sich in unserer Studie eine Revisionsoperationsrate von 19,05 % - davon zeigten sich 80 % der Pseudarthrosen an der unteren Extremität. In unserer Studie erhielten 70 % der Fälle mit einer Pseudarthrose eine Revisionsoperation mit autologer Spongiosa, 30 % zusätzlich noch mit allogener Spongiosa - am häufigsten an der Tibia. Bei 42,86 % zeigte sich daraufhin auch keine Konsolidierung, bei den 30 % konservativ therapierten Pseudarthrosen ebenso nicht. Die operative Therapie stellte sich aber nicht als richtungsweisend heraus.

In der Literatur lag die Revisionsrate eher höher:

Hilven et al. (Hilven et al., 2015) hatten eine Revisionsrate von 35 % mit gehäuftem Komplikationsauftreten an der unteren Extremität.

Bei Schuh et al. (Schuh et al., 2014) erhielten 60 % der Patienten eine Revisionsoperation bei Pseudarthrosen, Transplantatfrakturen, mechanischen Komplikationen oder Wundheilungsstörungen. Einen Unterschied zwischen vaskulärem und avaskulärem Fibulatransplantat, hinsichtlich der Komplikationsrate und der damit verbundenen Revisionsoperation, konnte nicht festgestellt werden.

Bei Lenze et al. (Lenze et al., 2017a) erhielten 77 % der Patienten eine Revisionsoperation.

Aponte-Tinao et al. (Aponte-Tinao et al., 2015) untersuchten 135 Patienten mit einer Fraktur des Knochentransplantats zur Defektrekonstruktion nach Tumorresektion der Tibia und Fibula um zu analysieren, ob die Behandlung mit einer Osteosynthese oder einem neuen Knochentransplantat erfolgen sollte.

Hier zeigte sich tibial eine Erfolgsrate von 100 % durch eine interne Osteosynthese in Verbindung mit autologem Beckenkamminterponat – femoral zeigte dies keine gute Erfolgsrate. Hier wurden die Patienten mit einer Resektion des Transplantats und Neutransplantation therapiert.

Bernd et al. (Bernd et al., 2003) rekrutierten 31 Patienten mit biologischer Rekonstruktion mittels vaskulärem Fibulatransplantat, von denen sechs Patienten eine Pseudarthrose entwickelten. In vier der sechs Revisionsoperationen bei Pseudarthrose, mit zusätzlicher autologer Spongiosa, wurde eine Non-Union bei einem Patienten beobachtet.

Fibulatransplantatfrakturen wurden alle einer Operation zugeführt, bei den anderen zwei Patienten nur mit einer Revisionsosteosynthese.

Sollte eine Transplantatfraktur, infolge einer Pseudarthrose vorliegen, ist hier der Gold Standard die operative Revision. In den diskutierten Studien konnte hiermit die Ausgangssituation verbessert und der Heilungsverlauf positiv beeinflusst werden. In unserer Studie fand kein Wechsel des Osteosyntheseverfahrens statt, möglicherweise wurde zu wenig autologe

Spongiosa verwendet und keine Dekortikation der avaskulären, knöchernen Areale durchgeführt, sodass die Heilung auch weiterhin ausblieb.

Ebenfalls zu diskutieren ist der Einfluss der Belastung hinsichtlich Pseudarthroseauftreten. In unserer Studie zeigte die längere Entlastung bei den Patienten mit Tumoren an der unteren Extremität keinen Einfluss auf das Auftreten von Pseudarthrosen. Prinzipiell entspricht das Nachbehandlungsschema dem der gängigen Literatur. Bei Hilven et al. (Hilven et al., 2015) musste durchschnittlich 12 Wochen (6 - 20 Wochen) eine Entlastung bzw. Teilbelastung eingehalten werden, die Vollbelastung war nach ca. 27 Wochen (12 - 52 Wochen) möglich. Bei Albergo et al. (Albergo et al., 2017) waren es durchschnittlich 23 Wochen bis zur Vollbelastung.

Prinzipiell kann eine adäquate Entlastung eine Pseudarthrose induzieren, jedoch spielen auch Faktoren, wie die Durchblutung des Periosts oder auch bestehende endokrinologische Erkrankungen, eine Rolle. Die muskuläre Kontraktion sowie die mechanische Stimulation durch Belastung ist ein wichtigstes Element hinsichtlich der Osteogenese (Childs, 2003). Daher sollte die Vollbelastung der operierten Extremität sobald als möglich nach der Operation wieder begonnen werden, wenn es die mechanische Stabilität zulässt, um das Risiko für eine verzögerte Knochenheilung zu minimieren.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass durch die begrenzte Verfügbarkeit von Fibulatransplantaten, v. a. an der unteren Extremität, eine bilaterale Verwendung bei größeren, segmentalen Defekten nicht möglich wäre. Da das Angebot an biologischen Rekonstruktionsmethoden begrenzt ist, sollte die Verwendung unter optimalen Voraussetzungen erfolgen. Daher sollten mehrheitlich vaskuläre Transplantate, ggf. als Mantelzelltransplantat oder mit autologer Spongiosa, verwendet werden. Zudem sollte das richtige Osteosynthesematerialverfahren verwendet werden - an der unteren Extremität eignet sich eine Doppelplattenosteosynthese zur Verbesserung der

mechanischen Stabilität - wobei auf eine ausreichende periostale Durchblutung zu achten wäre. Zudem sollte keine Schraube im Transplantat zur Frakturdehuzierung verwendet werden. Sollte frühzeitig eine hypotrophe Pseudarthrose oder Fraktur detektiert werden, ist neben einer etwaigen Revisionsoperation oder konservativen Therapie mittels Ruhigstellung, über additive Verfahren, wie eine extrakorporale Stoßwellentherapie bzw. Ultraschalltherapie, zu diskutieren. Ggf. wäre auch die hyperbare Sauerstofftherapie eine Alternative.

Eine nicht zu vernachlässigende Komplikation sind persistierende sensomotorische Defizite aufgrund einer Verletzung des N. fibularis communis bei Entnahme der Fibula.

In unserer Studie zeigte eine proximale Nervenläsion keinen Zusammenhang in Hinblick auf den proximalen Resektionsabstand ( $p= 0,578$ ). 33,33 % der Patienten erlitten dauerhaft einen motorischen Nervenschaden des N. fibularis communis mit eingeschränkter Großzehen- und/oder Fußhebung.

Dabei betrug der Resektionsabstand von der Osteotomie bis zum proximalen Ende der Fibula in fünf Fällen weniger als 8 cm, die laut Literatur (Deck and Hakim, 2017; Donski et al., 1982) mindestens eingehalten werden müssten, um periphere Nervenläsionen zu vermeiden.

Bei einem Patienten betrug der Resektionsabstand 26,7 cm – hier lag die periphere Nervenläsion vermutlich distaler (Patientenfallnummer 4).

In manchen Studien wurde sogar von Einhalten eines Resektionsabstandes von 4 – 5 cm bzw. 5 cm gesprochen (Lenze et al., 2017a; Schuh et al., 2014).

Insgesamt sind in 20 – 57 % der Fälle nach proximaler Fibulaosteotomie mit neurologischen Problemen zu rechnen (Abdel et al., 2010).

Somit scheint die Einhaltung des proximalen Resektionsabstandes nicht zwingend Einfluss auf die Entstehung einer Nervenläsion zu haben, was u. a. auch an den zahlreichen Normvarianten des Verlaufes des N. fibularis communis liegen könnte.

#### 4.2.3 Postoperative Funktionalität

Insgesamt sind unterschiedliche Ergebnisse zu erwarten gewesen. Einerseits wird die klinische Untersuchung objektiv von einem Untersucher erhoben, andererseits erfolgt die subjektive Einschätzung der Patienten selbst durch das Ausfüllen der Fragebögen.

##### Postoperative Beschwerden

Von 15 Patienten, bei denen eine Anamnese erhoben werden konnte, gaben sechs Patienten (40 %) dauerhafte Beschwerden an - davon fühlten sich vier Patienten durch das Osteosynthesematerial gestört. Aufgrund der geringen Weichteildeckung an der Tibia, sowie u. a. auch am Becken, konnten hier auf Druck Schmerzen ausgelöst werden.

Nach autologer Fibulatransplantation gaben sieben von zwölf Patienten Beschwerden an - betont auf unebenem Gelände und nach längerer Belastung. Insgesamt gaben zehn Patienten (66,67 %) an, sich in Alltag und Beruf durch belastungsabhängige Beschwerden leicht eingeschränkt zu fühlen.

Bernd et al. (Bernd et al., 2003) wiesen ähnliche Ergebnisse auf: hier gaben fünf von 16 Patienten mäßige Schmerzen, ohne Einschränkungen bei körperlicher Anstrengung, an.

Durch die Transplantation einer Fibula sind, unter mechanischen Gesichtspunkten, funktionelle und strukturelle Veränderungen in der Biomechanik gegeben – daher sind postoperative Beschwerden zu erwarten. Am häufigsten störte das Osteosynthesematerial, was zu einem Fremdkörpergefühl führte – aufgrund der geringen biologischen Stabilität mit ungenügender zentralen Durchbauung, musste das Osteosynthesematerial belassen werden. Hätte es explantiert werden können, wäre bezüglich der postoperativen Beschwerden sicher mit einer geringeren Prozentzahl zu rechnen gewesen.

### Funktionelle Ergebnisse nach der Neutral-Null-Methode

In der Beweglichkeitsprüfung nach der Neutral-Null-Methode zeigten sich in sieben Fällen leichte Einschränkungen und in zwei Fällen mittelschwere Einschränkungen. Die mittelschweren Einschränkungen betrafen den Humerus. Grundsätzlich zeigten Patienten mit einem Allograft, vergleichend zu einer Prothesenversorgung, einen verbesserten Range of Motion (Albergo et al., 2017).

Je nach intrakompartimenteller muskulärer und/oder knöcherner Tumorresektion sind Bewegungseinschränkungen in gewissen Fällen zu erwarten. Die mittelschweren Einschränkungen in der Beweglichkeit konnten wir durch die reduzierte Muskulatur und Atrophie der verbleibenden Muskulatur erklären - auch funktionelle Beschwerden durch störendes Osteosynthesematerial lagen vor.

#### 4.2.4 Postoperative Lebensqualität

##### MSTS Score

Die durchschnittliche Punktzahl lag bei  $74 \pm 17$  % (Min./Max. 40 – 100 %) – ohne Signifikanz für die anatomische Lokalisation oder dem Komplikationsauftreten. Allerdings lag der Interquartilsbereich bei den Patienten mit Komplikationen zwischen 40 und 100 %, wobei die derer, ohne Komplikationen, zwischen 77 und 80 % lagen - allerdings waren davon nur zwei Patienten betroffen, sodass der Wert nicht als signifikant zu betrachten war.

Um die eigenen Ergebnisse mit der Literatur zu vergleichen, wurden mehrere Studien ausgewählt (vgl. Tab.14, S.116).

**Tabelle 14:** Ausgewählte Studien mit MSTS Score

Studie	Lenze et al. 2017 n = 34	Schuh et al. 2014 n = 53	Hilven et al. 2015 n = 74	Bernd et al. 2003 n = 31	Eckstein et al. 2021 n = 13
MSTS Score	86%	75,8%	86,6%	81,5%	76,7%
Minimum	37%	40%	50%	43%	15%
Maximum	100%	100%	100%	100%	100%

Lenze et al. (Lenze et al., 2017a) zeigten in ihrer Studie mit avaskulären Fibulatransplantaten einen MSTS Score von 86 % - ohne Signifikanz betreffend dem Alter, der anatomischen Lokalisation oder der Art der Osteosynthese.

Bei Schuh et al. (Schuh et al., 2014) lag der MSTS Score in der avaskulären Gruppe mit 75,8 % ähnlich zu unseren Ergebnissen. In der vaskulären Vergleichsgruppe konnten analoge Ergebnisse erzielt werden (77,9 %, Interquartilsbereich: 60 – 93 %).

Bei den vaskulären Fibulatransplantaten lag der Score etwas höher als in unserer Studie, was mit weniger Komplikationsauftreten zusammenhängen könnte.

Hilven et al. (Hilven et al., 2015) verzeichneten bei untersuchten, vaskulären Fibulatransplantaten einen MSTS Score von 86,6 % bei einer Komplikationsrate von 7 %. Bernd et al. (Bernd et al., 2003) zeigten mit ihren vaskulären Fibulatransplantaten einen MSTS Score von 81,5 % bei einer Komplikationsrate von 58 %. Eckstein et al. (Eckstein et al., 2021) zeigten bei ihrer Studie mit 13 Patienten mit vaskulären Fibulatransplantaten am Unterarm einen MSTS Score von 76,7 %.

Im Vergleich zu den Studien, in denen Patienten statt einer biologischen Rekonstruktion eine Tumorprothese erhielten, zeigte sich der MSTS Score bei 77 %, wobei zementierte Prothesen gegenüber unzementierten Prothesen einen Vorteil aufwiesen (Benevenia et al., 2016). Bei Zhang et al. (Zhang et al.,

2018) und Goryń et al. (Goryń et al., 2019) zeigten sich mit 76,3 % (Interquartilsbereich 30 – 100 %) bzw. 79,2 % ein ähnliches Ergebnis. Albergo et al. (Albergo et al., 2017) untersuchten Patientengruppen, die einerseits eine Tumorprothese und andererseits eine Allografttransplantation bekommen haben. Hier unterschied sich der Score nicht relevant (Tumorprothese: 88,6 %, Allograft: 91,7 %). Gharehdaghi et al. (Gharehdaghi et al., 2019) beschrieben einen MSTS Score bei Tumorprothesen bei 63,7 %, bei Allografts bei 73,7 %, obwohl in dieser Studie die Komplikationsrate mit 62 % bei den Allografts deutlich höher lag als bei den Prothesen (29,4 %). Bei Liu et al. (Liu et al., 2014) lag der MSTS Score bei Prothesen bei 63,6 % und in Kombination mit einem pasteurisierten Autograft/avaskulären Fibulatransplantat bei 63 %. Bei diaphysären Prothesen lag der MSTS Score bei 68,7 % (Zheng et al., 2019). Insgesamt zeigte sich, sowohl bei den vaskulären als auch avaskulären Fibulatransplantaten und Tumorprothesen, ein recht homogenes Gleichgewicht, sodass die Funktionalität und Gesamtzufriedenheit der Patienten in jeder Gruppe ähnlich waren. Dies kann einmal an der Untersucherabhängigkeit des Scores liegen, als auch an der subjektiven Empfindung des Patienten.

### TESS Score

Die durchschnittliche Punktzahl lag bei  $83 \pm 15$  Punkten (Min./Max. 47 - 99 Punkte) – ohne Signifikanz für die anatomische Lokalisation oder dem Komplikationsauftreten. Allerdings lag der Interquartilsbereich bei den Patienten mit Komplikationen zwischen 47 und 99 Punkten, wobei die derer, ohne Komplikationen, zwischen 74 und 97 Punkten lag - allerdings waren davon nur zwei Patienten betroffen, sodass der Wert nicht als signifikant zu betrachten war.

Xu et al. (Xu et al., 2016) untersuchten 64 Patienten mit Extremitätensarkomen ein Jahr nach chirurgischer Resektion, wo sich ein Ergebnis von

83,4 ± 19,5 Punkten für die untere Extremität und 92,3 ± 22,7 Punkten für die obere Extremität zeigte.

Kim et al. (Kim et al., 2015) untersuchten 126 Patienten mit Extremitätensarkomen, ebenfalls ein Jahr nach chirurgischer Resektion - hier lag der TESS Score bei 82,4 ± 20,8 Punkten.

Insgesamt konnten auch in unserer Studie ähnliche Werte erzielt werden, jedoch bezogen sich diese grundsätzlich auf Extremitätensarkome - unabhängig von der Rekonstruktionsmethode.

### SF-36

Die durchschnittliche Punktzahl lag bei 78 ± 11 Punkten (Min./Max. 58 - 92 Punkte) – ohne Signifikanz für die anatomische Lokalisation oder dem Komplikationsauftreten. Allerdings lag der Interquartilsbereich bei den Patienten mit Komplikationen zwischen 58 und 92 Punkten, wobei die derer, ohne Komplikationen, zwischen 76 und 89 Punkten lag - allerdings waren davon nur zwei Patienten betroffen, sodass der Wert nicht als signifikant zu betrachten war.

Bei Eckstein et al. (Eckstein et al., 2021) lag die psychische Summenskala mit 50,96 Punkten leicht unter den Ergebnissen unserer Studie (54,84 Punkte) und leicht über den Ergebnissen der bundesweiten Normstichprobe (50,11 Punkte) und mit 41,87 Punkten in der körperlichen Summenskala unterhalb den Ergebnissen unserer Studie (46,59 Punkte) und der bundesweiten Normstichprobe (50,05 Punkte).

Im Vergleich zu der bundesweiten Normstichprobe des Bundesgesundheitsurvey von 1998 und unseren Patientendaten zeigt sich eine absolute Differenz der Körperlichen Summenskala von 3,46 ± 0,2 Punkten und der Psychischen Summenskala von 4,73 ± 4,6 Punkten. Somit zeigten sich

in unserem Patientenkollektiv eine bessere psychische Gesundheit und eine leicht schlechtere körperliche Gesundheit im Vergleich zur Normstichprobe. Dies könnte einerseits an der psychoonkologischen Betreuung der Patienten liegen, die die Krankheitsverarbeitung unterstützte, ggf. auch an der Realisierung, dass ein maligner Knochentumor kurativ behandelt werden kann.

#### 4.2.5 Ausblick

Zusammenfassend konnte in unserer Studie gut dargestellt werden, welche Komplikationen nach einem biologischen Rekonstruktionsverfahren zur Defektüberbrückung nach Resektion von malignen Knochen- und Weichteiltumoren aufgetreten sind. Um tatsächlich signifikante Ergebnisse zu bekommen, wären eine größere Fallzahl und eine Randomisierung der Studie, in Verbindung mit einer Kontroll- oder Vergleichsgruppe, anzustreben.

Die Darstellung der funktionellen Ergebnisse und der Lebensqualität im Literaturvergleich zeigten ein recht homogenes Gleichgewicht bezüglich der biologischen Rekonstruktion mit einem Fibulatransplantat und Tumorendoprothesen. Hier wäre es interessant, den tatsächlichen Unterschied in Hinblick auf die Komplikationsrate, Funktionalität und Lebensqualität in weiteren Studien zu untersuchen, um die bestmögliche Rekonstruktionsmethode für den Patienten auszuwählen. Zudem sollten auch biologische und endokrinologische Faktoren mit einbezogen werden, da diese ebenfalls einen Einfluss auf das Knochenremodeling bzw. auch auf das Entstehen von Pseudarthrosen und auf die Frakturheilung haben könnten und somit auch das Risiko von Revisionsoperationen minimiert werden könnte. Da die Systemtherapien bei malignen Erkrankungen notwendig sind und hier wenig Veränderungspotential besteht, wäre es umso wichtiger, die optimalen Voraussetzungen vor und während der Durchführung der operativen Therapie zu schaffen.

## 5 Zusammenfassung

Maligne Knochensarkome sind mit ca. 0,16 % äußerst seltene Tumore. Das Osteosarkom zeigt sich führend - betroffen sind häufig Kinder und junge Erwachsene. Die typische Tumorlokalisation betrifft die langen Röhrenknochen, bevorzugt der unteren Extremität, seltener plane Knochen, wie das Becken oder die Wirbelsäule.

Standardtherapien sind meist festgelegte Algorithmen, die sowohl eine neoadjuvante, als auch meistens eine adjuvante Systemtherapie vorsehen. Die operative Tumorresektion erfolgt im Verlauf - hier muss festgelegt werden, ob z. B. eine biologische Rekonstruktion der Defektzone, z. B. mittels Fibulatransplantat, in Frage kommt.

Dieses kann uni- oder bilateral, vaskulär oder avaskulär, als Autograft, Allograft oder Mantelzelltransplantat erfolgen.

Im Fokus dieser Arbeit stand die Beantwortung der Frage, welche Komplikationen nach autologer bzw. allogener, überwiegend avaskulärer, Fibulatransplantation auftreten können, welcher Rolle das Hypertrophieverhalten in der Entstehung von Komplikationen hat und wie diese sich auf die Funktionalität und Lebensqualität der Patienten auswirken.

Hierzu wurden retrospektiv die Daten von 20 Patienten erfasst, die im Zeitraum von 2007 - 2018 am Universitätsklinikum Tübingen, aufgrund eines malignen Knochentumors, behandelt worden waren. Insgesamt entwickelten 9 Patienten (66,7 %) ein Osteosynthesematerialversagen, 10 Patienten (47,6 %) eine Pseudarthrose und 8 Patienten (38,1 %) eine Fraktur des Fibulatransplantats. Statistisch zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Osteosynthesematerialversagen und einer Systemtherapie ( $p=0,017$ ), wobei der Zusammenhang nicht sehr stark war ( $\Phi p=0,009$ ).

Bezüglich der Defektgröße und dem Auftreten von Frakturen ergab sich ein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,013$ , Median 14,7 cm), wobei der Effekt nach Cohen sich im mittleren Bereich befand ( $p=0,54$ ).

Zusammenfassend scheint es sinnvoll, bei knöchernen Defekten über 12 cm an der unteren Extremität und über 4 cm an der oberen Extremität eine bilaterale, vaskuläre Fibulatransplantation mit einer Doppelplattenosteosynthese durchzuführen. Sollten dennoch Komplikationen in Form einer Pseudarthrose oder Transplantatfraktur auftreten, scheint eine operative Revisionsoperation mit zusätzlicher Anlagerung von autologer Spongiosa sinnvoll.

Natürlich wurden in unserer Studie auch biologische und endokrinologische Faktoren, die ebenfalls Einfluss auf das Knochenremodeling bzw. auch auf das Entstehen von Pseudarthrosen und auf die Frakturheilung haben könnten, nicht analysiert und berücksichtigt.

Dabei könnten Gewicht, Nikotinkonsum, metabolische Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Adipositas), Malnutrition, Alkoholkonsum und Einnahme von Medikamenten (z. B. Steroide, antiinflammatorische Medikamente, Bisphosphonate) durchaus auch eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Komplikationen spielen (Childs, 2003).

Zudem könnten zur Förderung der Frakturheilung und sekundären Knochenheilung bei hypotrophen Pseudarthrose über Maßnahmen wie extrakorporale Stoßwellentherapie oder Ultraschalltherapie diskutiert werden (Childs, 2003 ; Grechenig et al., 2015). Hier konnte, bei regelmäßiger Anwendung, die biologische Aktivität des Knochens verbessert werden (Grechenig et al., 2015).

Die funktionellen Ergebnisse sowie die Lebensqualität wurden mittels MSTS- und TESS Score sowie dem SF-36 beurteilt. In Zusammenschau mit ähnlichen Studien aus der Literatur, egal ob ein vaskuläres oder avaskuläres Fibulatransplantat bzw. eine Tumorendoprothese verwendet wurde, ergab sich ein recht homogenes Gleichgewicht, sodass die Funktionalität und die

Gesamtzufriedenheit der Patienten mit unterschiedlichen Rekonstruktionsverfahren ähnlich waren.

Bezüglich dem allgemeinen Überleben und Überleben nach Tumorresektion mit bzw. ohne Systemtherapie wollten wir darstellen, dass insgesamt rund 80 % der Patienten nach sieben Jahren noch lebten und rund 80 % vier Jahre nach Therapieende keine Metastasen aufwiesen.

In der Literatur ist ebenso eine 10 - Jahres Überlebensrate von 75 – 89 % bei malignen Knochentumoren beschrieben (Fuchs et al., 2008).

Da es sich meistens um sehr junge Patienten handelt, ist es wichtig, eine langfristige Methode zum Extremitätenerhalt zu wählen, die bestenfalls mit so wenig wie möglichen Komplikationen im weiteren Verlauf einhergeht. Daher ist, wenn realisierbar, ein biologisches Rekonstruktionsverfahren anzustreben.

Ebenso sollte der bestmögliche funktionelle Anspruch erfüllt werden.

Dabei ist die Endoprothetik immer noch als die Methode der Wahl für die Rekonstruktion von knöchernen Tumordefekten beschrieben (Bus et al., 2017).

Da es sich häufig um junge Patienten handelt, ist bei einer Vielzahl der geheilten Patienten im Verlauf mit einer Revisionsoperation, aufgrund von einer aseptischen Lockerung, Polyethylenverschleiß oder einer Protheseninfektion (Holm et al., 2018), zu rechnen. Laut Literatur liegt die implantat-assoziierte Komplikationsrate zwischen 19,4 % und 41,7 % (Benevenia et al., 2016; Gharehdaghi et al., 2019; Liu et al., 2014; Panagopoulos et al., 2017; Zhang et al., 2018).

Das revisionsfreie Überleben des Implantats beträgt nach 15 Jahren nur 16 % (Holm et al., 2018), in manchen Studien auch 54,5 % nach 10 Jahren (Zhang et al., 2018). Vergleichend hierzu liegt die 10 - Jahres Überlebensrate von Fibulatransplantaten bei 68 % - 80 % (Albergo et al., 2017; Panagopoulos et al., 2017). Zudem sollte aufgrund der hohen funktionellen Ansprüche der jungen Patienten auf biologische Rekonstruktionsmethoden zurückgegriffen werden, um eine dauerhafte Integration des Transplantats und das Remodeling im Transplantatbereich unter Einhaltung einer geringen Entnahmemorbidität der Spenderstelle zu ermöglichen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Abdel, M.P., Papagelopoulos, P.J., Morrey, M.E., Wenger, D.E., Rose, P.S. & Sim, F.H. 2010. Surgical management of 121 benign proximal fibula tumors. *Clin Orthop Relat Res*, 468: 3056-3062.
2. Albergo, J.I., Gaston, C.L., Aponte-Tinao, L.A., Ayerza, M.A., Muscolo, D.L., Farfalli, G.L., Jeys, L.M., Carter, S.R., Tillman, R.M., Abudu, A.T. & Grimer, R.J. 2017. Proximal Tibia Reconstruction After Bone Tumor Resection: Are Survivorship and Outcomes of Endoprosthetic Replacement and Osteoarticular Allograft Similar? *Clin Orthop Relat Res*, 475: 676-682.
3. Aponte-Tinao, L.A., Ayerza, M.A., Muscolo, D.L. & Farfalli, G.L. 2015. Should fractures in massive intercalary bone allografts of the lower limb be treated with ORIF or with a new allograft? *Clin Orthop Relat Res*, 473: 805-811.
4. Asmus, A., Kim, S., Höpfner, J.-I., Vogel, A., Vogel, K., Eichenauer, F. & Eisenschenk, A. 2018. Freie Fibulatransplantation zur knöchernen Rekonstruktion an der oberen Extremität. *Handchirurgie Scan*, 07: 215-229, 231-242.
5. Aumüller, G., Aust, G., Doll, A. & Al, E. 2006. *Duale Reihe Anatomie*, Stuttgart. Georg Thieme Verlag. 1. Auflage: 383.
6. Bar-Joseph, H., Stemmer, S.M., Tsarfaty, I., Shalgi, R., Ben-Aharon, I. 2015. Chemotherapy-induced Vascular Toxicity - Real-time In vivo Imaging of Vessel Impairment. *J. Vis. Exp*, 95: 1-6.
7. Baumann, B.C., Lustig, R.A., Mazzone, S., Grady, S.M., O'Malley, B.W., Lee, J.Y.K., Newman, J.G., Schuster, J.M., Both, S., Lin, A., Dorsey, J.F. & Alonso-Basanta, M. 2019. A prospective clinical trial of proton therapy for chordoma and chondrosarcoma: Feasibility assessment. *J Surg Oncol*, 120: 200-205.
8. Becker, H.M. & Hartel, W. 2013. Langenbeck's Archiv für Chirurgie - Wandel der Chirurgie in unserer Zeit. 110. Kongreß der deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 13.-17. April 1993, München. Berlin. Heidelberg. New York. London. Paris. Tokyo. Hong Kong. Barcelona. Budapest. Springer Verlag. 894-895.
9. Bellach, B.M., Ellert, U. & Radoschewski, M. 2000. Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey - Erste Ergebnisse und neue Fragen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 43: 210-216.
10. Benevenia, J., Kirchner, R., Patterson, F., Beebe, K., Wirtz, D.C., Rivero, S., Palma, M. & Friedrich, M.J. 2016. Outcomes of a Modular Intercalary Endoprosthesis as Treatment for Segmental Defects of the Femur, Tibia, and Humerus. *Clin Orthop Relat Res*, 474: 539-548.

11. Bernd, L., Sabo, D., Zahlten-Hinguranage, A., Niemeyer, P., Daecke, W. & Simank, H.G. 2003. Erfahrungen mit der gefäßgestielten Fibula in der Rekonstruktion von ossären Defekten bei primär malignen Knochentumoren. *Der Orthopäde*, 32: 983-993.
12. Brandes, M. 1920. Zur Heilung größter Tibiadefekte. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, 155: 312-337.
13. Bullinger, M., Kirchberger, I. 1998. SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung. Hogrefe Verlag. 1. Auflage.
14. Bullinger, M. 2000. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 43: 190-197.
15. Bus, M.P., Van de Sande, M.A., Fiocco, M., Schaap, G.R., Bramer, J.A. & Dijkstra, P.D. 2017. What Are the Long-term Results of MUTARS® Modular Endoprotheses for Reconstruction of Tumor Resection of the Distal Femur and Proximal Tibia? *Clin Orthop Relat Res*, 475: 708-718.
16. Capanna, R., Bufalini, C. & Campanacci, M. 1993. A new technique for reconstructions of large metadiaphyseal bone defects. *Orthopedics and Traumatology*, 2: 159-177.
17. Childs, S.G. 2003. Stimulators of bone healing. Biologic and biomechanical. *Orthop Nurs*, 22: 421-428.
18. Chow, W.A. 2018. Chondrosarcoma: biology, genetics, and epigenetics. *F1000Res*, 7: 1826 (1-9).
19. Coindre, J.M. 2006. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med*, 130: 1448-1453.
20. Davis, A.M., Punniyamoorthy, S., Griffin, A.M., Wunder, J.S. & Bell, R.S. 1999. Symptoms and their Relationship to Disability Following Treatment for Lower Extremity Tumours. *Sarcoma*, 3: 73-77.
21. De Boer, H.H. & Wood, M.B. 1989. Bone changes in the vascularised fibular graft. *J Bone Joint Surg Br*, 71: 374-378.
22. Deck, J. & Hakim, S. 2017. Expertise Plastische Chirurgie-Funktionelle Wiederherstellung der oberen Luft- und Speisewege. In: REMMERT, S. (ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 1. Auflage, 122-124.
23. Dieckmann, R., Gebert, C., Streitbürger, A., Henrichs, M.P., Dirksen, U., Rödl, R., Gosheger, G. & Harges, J. 2011. Proximal fibula resection in the treatment of bone tumours. *Int Orthop*, 35: 1689-1694.
24. Dindo, D., Demartines, N. & Clavien, P.A. 2004. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 240: 205-213.
25. Dirksen, U. et al. Stand Februar 2020. *Onkopedia Leitlinien-Ewing Sarkom*, URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/ewing-sarkom/@@guideline/html/index.html> [18.06.2020].
26. Dominkus, M., Kainberger, F., Lang, S. & Kotz, R. 1998. Primär maligne Knochentumoren Klinik und Therapie. *Der Radiologe*, 38: 472-482.
27. Donski, P.K., Buechler, U. & Tschopp, H.M. 1982. Surgical dissection of the fibula for free microvascular transfer. *Chirurgia plastica*, 6: 153-164.
28. Dudek, A.Z., Murthaiah, P.K., Franklin, M. & Truskinovsky, A.M. 2010. Metastatic adamantinoma responds to treatment with receptor tyrosine kinase inhibitor. *Acta Oncol*, 49: 101-104.

29. Dürr, H.R., Tunn, P.U. & Bakhshai, Y. 2014. Nachsorge von Patienten mit Knochensarkomen. *Der Unfallchirurg*, 117: 523-527.
30. Dürr, H.R., Tunn, P.U., Schütte, J., Hartmann, J.T., Budach, V. & Werner, M. 2009. Seltene Knochentumoren der Extremitäten. *Der Onkologe*, 15: 277-291.
31. Eckstein, L., Asmus, A., Mutze, S., Bakir, S., Haralambiev, L., Eisenschenk, A., Kim, S. 2021. Clinical and radiological follow-up after free vascularised fibula transplantation for bone defects of the upper extremity with MRI and MR-angiography. *Research Square*. 1-18.
32. Eisenschenk, A., Lehnert, M. & Weber, U. 1994. Die freie, gefäßgestielte Fibulatransplantation zur Überbrückung von Knochendefekten. *Operative Orthopädie und Traumatologie*, 6: 107-118.
33. Eisenschenk, A., Witzel, C., Lautenbach, M., Ekkernkamp, A., Weber, U. & Küntscher, M.V. 2006. Impact of radiation therapy on healing and stability of vascularized bone grafts in a dog model. *Microsurgery*, 26: 412-416.
34. Eisenschenk, A., Witzel, C., Lautenbach, M., Ekkernkamp, A., Weber, U. & Küntscher, M.V. 2007. Does chemotherapy impair the bone healing and biomechanical stability of vascularized rib and fibula grafts? *J Reconstr Microsurg*, 23: 35-40.
35. Enneking, W.F., Dunham, W., Gebhardt, M.C., Malawar, M. & Pritchard, D.J. 1993. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res*, 286: 241-246.
36. Enneking, W.F., Eady, J.L. & Burchardt, H. 1980. Autogenous cortical bone grafts in the reconstruction of segmental skeletal defects. *J Bone Joint Surg Am*, 62: 1039-1058.
37. Ferguson, J.L. & Turner, S.P. 2018. Bone Cancer: Diagnosis and Treatment Principles. *Am Fam Physician*, 98: 205-213.
38. Fletcher, C.D. 2014. The evolving classification of soft tissue tumours - an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology*, 64: 2-11.
39. Frisoni, T., Cevolani, L., Giorgini, A., Dozza, B. & Donati, D.M. 2012. Factors affecting outcome of massive intercalary bone allografts in the treatment of tumours of the femur. *J Bone Joint Surg Br*, 94: 836-841.
40. Fuchs, B., Ossendorf, C., Leerapun, T. & Sim, F.H. 2008. Intercalary segmental reconstruction after bone tumor resection. *Eur J Surg Oncol*, 34: 1271-1276.
41. Geirnaerdt, M.J.A., Hogendoorn, P.C.W., Taminiau, A.H.M. & Bloem, J.L. 1998. Maligne Knorpeltumoren. *Der Radiologe*, 38: 502-508.
42. Gharehdaghi, M., Hassani, M., Parsa, A., Omidkashani, F., Jarrahi, L. & Hosseini, R. 2019. Short Term Complications and Functional Results of Sarcoma Limb Salvage Surgeries. *Arch Bone Jt Surg*, 7: 161-167.
43. Goryń, T., Pieńkowski, A., Szostakowski, B., Zdzienicki, M., Ługowska, I. & Rutkowski, P. 2019. Functional outcome of surgical treatment of adults with extremity osteosarcoma after megaprosthesis reconstruction-single-center experience. *J Orthop Surg Res*, 14(1): 346.

44. Gösling, T., Brunnemer, U., Länger, F., Rosenthal, H. & Krettek, C. 2010. Primäre Knochentumoren – allgemeine Grundlagen. *Op-Journal*, 26: 162-170.
45. Grassmann, J.P., Schneppendahl, J., Sager, M., Hakimi, A.R., Hertel, M., Loegters, T.T., Wild, M., Hakimi, M., Windolf, J. & Jungbluth, P. 2015. The effect of bone marrow concentrate and hyperbaric oxygen therapy on bone repair. *J Mater Sci Mater Med*, 26(1): 5331.
46. Grechenig, S., Pfeifer, C., Krutsch, W., Hilber, F., Nerlich, M. & Berner, A. 2015. Komplikationsmanagement bei fehlender Knochenbruchheilung: Pseudarthrosen. *Der Chirurg*, 86: 919-924.
47. Guillou, L. & Aurias, A. 2010. Soft tissue sarcomas with complex genomic profiles. *Virchows Arch*, 456: 201-217.
48. Harges, J., Gosheger, G. & Budny, T. 2018. Knochensarkome. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*, 156: 105-124.
49. Hatcher, H., Benson, C. & Ajithkumar, T. 2017. Systemic Treatments in Soft Tissue Sarcomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 29: 507-515.
50. Hazan, E.J., Hornicek, F.J., Tomford, W., Gebhardt, M.C. & Mankin, H.J. 2001. The effect of adjuvant chemotherapy on osteoarticular allografts. *Clin Orthop Relat Res*, 385: 176-181.
51. Hennen, J., Sabo, D., Martini, A.K. & Bernd, L. 2002. Mantel transplant for defect reconstruction after resection of malignant bone tumors of the lower extremity. *Unfallchirurg*, 105: 120-127.
52. Hermanek, P. & Wittekind, C. 1994. The pathologist and the residual tumor (R) classification. *Pathol Res Pract*, 190: 115-123.
53. Hilven, P.H., Bayliss, L., Cosker, T., Dijkstra, P.D., Jutte, P.C., Lahoda, L.U., Schaap, G.R., Bramer, J.A., Van Drunen, G.K., Strackee, S.D., Van Vooren, J., Gibbons, M., Giele, H. & Van de Sande, M.A. 2015. The vascularised fibular graft for limb salvage after bone tumour surgery: a multicentre study. *Bone Joint J*, 97-b: 853-861.
54. Holm, C.E., Bardram, C., Riecke, A.F., Horstmann, P. & Petersen, M.M. 2018. Implant and limb survival after resection of primary bone tumors of the lower extremities and reconstruction with mega-prostheses fifty patients followed for a mean of fourteen years. *Int Orthop*, 42: 1175-1181.
55. Holzapfel, B.M., Lüdemann, M., Holzapfel, D.E., Rechl, H. & Rudert, M. 2012. Open biopsy of bone and soft tissue tumors : guidelines for precise surgical procedures. *Oper Orthop Traumatol*, 24: 403-15; quiz 416-7.
56. Houdek, M.T., Bayne, C.O., Bishop, A.T. & Shin, A.Y. 2017. The outcome and complications of vascularised fibular grafts. *Bone Joint J*, 99-b: 134-138.
57. Houdek, M.T., Sherman, C.E., Inwards, C.Y., Wenger, D.E., Rose, P.S. & Sim, F.H. 2018. Adamantinoma of bone: Long-term follow-up of 46 consecutive patients. *J Surg Oncol*, 118: 1150-1154.
58. Huntington, T.W. 1905. VI. Case of Bone Transference: Use of a Segment of Fibula to Supply a Defect in the Tibia. *Ann Surg*, 41: 249-251.

59. Iamaguchi, R.B., De Moraes, M.A., Silva, G.B., Cho, A.B., Iwase, F.D. C., Wei, T.H., De Rezende, M.R. & Mattar, R., JR. 2019. Is Obesity a Risk Factor for free vascularized fibular flap complications? *Acta Ortop Bras*, 27: 192-196.
60. Indelicato, D.J., Rotondo, R.L., Begosh-Mayne, D., Scarborough, M.T., Gibbs, C.P., Morris, C.G. & Mendenhall, W.M. 2016. A Prospective Outcomes Study of Proton Therapy for Chordomas and Chondrosarcomas of the Spine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 95: 297-303.
61. Issels, R.D., Lindner, L.H., Verweij, J., Wessalowski, R., Reichardt, P., Wust, P., Ghadjar, P., Hohenberger, P., Angele, M., Salat, C., Vujaskovic, Z., Daugaard, S., Mella, O., Mansmann, U., Dürr, H.R., Knösel, T., Abdel-Rahman, S., Schmidt, M., Hiddemann, W., Jauch, K.W., Belka, C. & Gronchi, A. 2018. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma: The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 4: 483-492.
62. Jakubietz, M. et al. 2005. Orthopädie und Orthopädische Chirurgie: Tumoren, tumorähnliche Erkrankungen. *In: Wirth, C.J., Zichner, L. & Winkelmann, W. (eds.)*. Stuttgart. New York. Delhi. Rio. Georg Thieme Verlag. 179-183.
63. Jobke, B. & Bohndorf, K. 2017. Adamantinom der langen Röhrenknochen. *In: Bohndorf, K., Imhof, H. & Wörtler, K. (eds.)* Radiologische Diagnostik der Knochen und Gelenke. 4., unveränderte Neuauflage. Georg Thieme Verlag. DOI: 10.1055/b-004-140284.
64. Kansara, M., Teng, M.W., Smyth, M.J. & Thomas, D.M. 2014. Translational biology of osteosarcoma. *Nat Rev Cancer*, 14: 722-735.
65. Khan, S.N., Cammisa, F.P., JR., Sandhu, H.S., Diwan, A.D., Girardi, F.P. & Lane, J.M. 2005. The biology of bone grafting. *J Am Acad Orthop Surg*, 13: 77-86.
66. Kim, H.S., Yun, J., Kang, S. & Han, I. 2015. Cross-cultural adaptation and validation of the Korean Toronto Extremity Salvage Score for extremity sarcoma. *J Surg Oncol*, 112: 93-97.
67. Krieg, A.H. & Hefti, F. 2007. Reconstruction with non-vascularised fibular grafts after resection of bone tumours. *J Bone Joint Surg Br*, 89: 215-221.
68. Krieg, A.H., Lenze, U., Gaston, M.S. & Hefti, F. 2010. The outcome of pelvic reconstruction with non-vascularised fibular grafts after resection of bone tumours. *J Bone Joint Surg Br*, 92: 1568-1573.
69. Kühner, C., Simon, R. & Bernd, L. 2001. Vascularized fibula transplantation in orthopedic oncology. Personal experience and review of the literature. *Orthopäde*, 30: 658-665.
70. Lam, S.W., Van Langevelde, K., Suurmeijer, A.J.H., Cleven, A.H.G. & Bovée, J. 2019. Conventional chondrosarcoma with focal clear cell change: a clinicopathological and molecular analysis. *Histopathology*, 75: 843-852.

71. Lehner, B., Bauer, J., Rödel, F., Grabenbauer, G., Neukam, F.W. & Schultze-Mosgau, S. 2004. Radiation-induced impairment of osseous healing with vascularized bone transfer: experimental model using a pedicled tibia flap in rat. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 33: 486-492.
72. Lenze, U., Kasal, S., Hefti, F. & Krieg, A.H. 2017a. Non-vascularised fibula grafts for reconstruction of segmental and hemicortical bone defects following meta- /diaphyseal tumour resection at the extremities. *BMC Musculoskelet Disord*, 18: 289.
73. Lenze, U., Pohlig, F., Knebel, C., Lenze, F., Harrasser, N., Mühlhofer, H., Toepfer, A., Rechl, H. & Von Eisenhart-Rothe, R. 2017b. Autologous fibula transplantation for reconstruction of bone defects. *Orthopäde*, 46: 648-655.
74. Limaiem, F. & Malik, A. 2019. Adamantinoma. *In: Stat Pearls, Treasure Island(FL)*. 1-18.
75. Liman, A.D., Liman, A.K., Shields, J., Englert, B. & Shah, R. 2016. A Case of Metastatic Adamantinoma That Responded Well to Sunitinib. *Case Rep Oncol Med*, Article ID: 5982313, 5 pages, DOI: 10.1155/2016/5982313.
76. Lindner, L. 2017a. Manual- Empfehlung zur Diagnose, Therapie und Nachsorge. Knochentumoren und Weichteilsarkome. Epidemiologische Kenngrößen und Prognose. *In: Lindner, L. (ed.)*. München: Tumorzentrum München. W. Zuckschwerdt Verlag. 6. Auflage: 1-10.
77. Lindner, L. 2017b. Manual- Empfehlung zur Diagnose, Therapie und Nachsorge. Knochentumoren und Weichteilsarkome. Pathogenese von Knochentumoren und Weichteilsarkomen. *In: Lindner, L. (ed.)*. München: Tumorzentrum München. W. Zuckschwerdt Verlag. 6. Auflage: 18-21.
78. Liu, T., Zhang, Q., Guo, X., Zhang, X., Li, Z. & Li, X. 2014. Treatment and outcome of malignant bone tumors of the proximal humerus: biological versus endoprosthesis reconstruction. *BMC Musculoskelet Disord*, 15: 69.
79. Look Hong, N.J., Hornicek, F.J., Raskin, K.A., Yoon, S.S., Szymonifka, J., Yeap, B., Chen, Y.L., Delaney, T.F., Nielsen, G.P. & Mullen, J.T. 2013. Prognostic factors and outcomes of patients with myxofibrosarcoma. *Ann Surg Oncol*, 20: 80-86.
80. Lu, C., Ward, P.S., Kapoor, G.S., Rohle, D., Turcan, S., Abdel-Wahab, O., Edwards, C.R., Khanin, R., Figueroa, M.E., Melnick, A., Wellen, K.E., O'Rourke, D.M., Berger, S.L., Chan, T.A., Levine, R.L., Mellinghoff, I.K. & Thompson, C.B. 2012. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature*, 483: 474-478.
81. Lüthi, H. 2007. Lebensqualität transparent machen. *physiopraxis*, 5: 34-35.
82. Maheshwari, A.V. & Cheng, E.Y. 2010. Ewing sarcoma family of tumors. *J Am Acad Orthop Surg*, 18: 94-107.
83. Manktelow, R. 1988. Mikrovaskuläre Wiederherstellungschirurgie - Anatomie, Anwendung und chirurgische Technik, Berlin. Heidelberg. New York. Tokyo. Springer Verlag. 1. Auflage: 66; 68-71.

84. McKee, N.H., Haw, P. & Vettese, T. 1984. Anatomic study of the nutrient foramen in the shaft of the fibula. *Clin Orthop Relat Res*, 184: 141-144.
85. Merck, C., Angervall, L., Kindblom, L.G. & Odén, A. 1983. Myxofibrosarcoma. A malignant soft tissue tumor of fibroblastic-histiocytic origin. A clinicopathologic and prognostic study of 110 cases using multivariate analysis. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Suppl*, 282: 1-40.
86. Meyer, C., Harland, U., Kantelberg, C., Fischer, S. & Szalay, G. 2014. The non-vascularised fibular transfer - indications and limits in infancy and adulthood. *Z Orthop Unfall*, 152: 565-571.
87. Miller, B.J. & Virkus, W.W. 2010. Intercalary allograft reconstructions using a compressible intramedullary nail: a preliminary report. *Clin Orthop Relat Res*, 468: 2507-2513.
88. Miwa, S. & Otsuka, T. 2017. Practical use of imaging technique for management of bone and soft tissue tumors. *J Orthop Sci*, 22: 391-400.
89. Morsi, E. 2002. Tibial reconstruction using a non-vascularised fibular transfer. *Int Orthop*, 26: 377-380.
90. Ogura, K., Sakuraba, M., Miyamoto, S., Fujiwara, T., Chuman, H. & Kawai, A. 2015. Pelvic ring reconstruction with a double-barreled free vascularized fibula graft after resection of malignant pelvic bone tumor. *Arch Orthop Trauma Surg*, 135(5): 619-625.
91. Ogura, K., Hosoda, F., Arai, Y., Nakamura, H., Hama, N., Totoki, Y., Yoshida, A., Nagai, M., Kato, M., Arakawa, E., Mukai, W., Rokutan, H., Kawai, A., Tanaka, S. & Shibata, T. 2018. Integrated genetic and epigenetic analysis of myxofibrosarcoma. *Nat Commun*, 9(1): 2765.
92. Orthopädie, Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie + BV der Ärzte für Orthopädie (Hrsg.). 2002. Leitlinien der Orthopädie. Chondrosarkom. Köln. Deutsche Ärzte Verlag. 2. Auflage.
93. Panagopoulos, G.N., Mavrogenis, A.F., Mauffrey, C., Lesenský, J., Angelini, A., Megaloikonomos, P.D., Igoumenou, V.G., Papanastassiou, J., Savvidou, O., Ruggieri, P. & Papagelopoulos, P.J. 2017. Intercalary reconstructions after bone tumor resections: a review of treatments. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 27: 737-746.
94. Picci, P. 2007. Osteosarcoma (osteogenic sarcoma). *Orphanet J Rare Dis*, 2: 6.
95. Ploetze, K.L., Dalton, J.F., Calfee, R.P., McDonald, D.J., O'Keefe, R.J. & Cipriano, C.A. 2019. Patient-Reported Outcomes Measurement Information System physical function correlates with Toronto Extremity Salvage Score in an orthopaedic oncology population. *J Orthop Translat*, 19: 143-150.
96. Qureshi, A.A., Shott, S., Mallin, B.A. & Gitelis, S. 2000. Current trends in the management of adamantinoma of long bones. An international study. *J Bone Joint Surg Am*, 82: 1122-1131.
97. Rajani, R. & Gibbs, C.P. 2012. Treatment of Bone Tumors. *Surg Pathol Clin*, 5: 301-318.

98. Repo, J.P., Sommarhem, A., Roine, R.P., Sintonen, H., Halonen, T. & Tukiainen, E. 2016. Free Vascularized Fibular Graft is Reliable in Upper Extremity Long-Bone Reconstruction with Good Long-Term Outcomes. *J Reconstr Microsurg*, 32: 513-519.
99. Ritter, J. & Bielack, S.S. 2010. Osteosarcoma. *Ann Oncol*, 7: 320-325.
100. RTOG Study 0630, URL: [http://optimal-study.nl/wordpress/wp-content/uploads/2015/12/TESS\\_upper-lower.pdf](http://optimal-study.nl/wordpress/wp-content/uploads/2015/12/TESS_upper-lower.pdf) [18.06.2020].
101. Sambri, A., Tuzzato, G., Spinnato, P., De Paolis, M., Donati, D.M. & Bianchi, G. 2020. Grading in Myxofibrosarcoma of the Extremities Can Predict Survival and Local Control. *Oncol Res Treat*, 43: 189-195.
102. Schneider, W. & Frerichs, O. 2009. Plastische Chirurgie Extremitäten. *In: Berger, A. & Hierner, R. (eds.) Weichteil- und Weichteil- Knochen Defekte im Ober- und Unterschenkelbereich.* Berlin. Heidelberg. Springer Verlag, 1. Auflage, 15: 574.
103. Schnependahl, J., Jungbluth, P., Sager, M., Benga, L., Hertel, M., Scholz, A., Wild, M., Hakimi, M., Windolf, J. & Grassmann, J.P. 2016. Synergistic effects of HBO and PRP improve bone regeneration with autologous bone grafting. *Injury*, 47: 2718-2725.
104. Schuh, R., Panotopoulos, J., Puchner, S.E., Willegger, M., Hobusch, G.M., Windhager, R. & Funovics, P.T. 2014. Vascularised or non-vascularised autologous fibular grafting for the reconstruction of a diaphyseal bone defect after resection of a musculoskeletal tumour. *Bone Joint J*, 96-b: 1258-1263.
105. Schütte, J. et al. Stand April 2019. Onkopedia Leitlinien-Weichgewebssarkome (maligne Weichgewebstumoren) des Erwachsenen, URL: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichgewebssarkome-maligne-weichgewebstumoren-des-erwachsenen/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichgewebssarkome-maligne-weichgewebstumoren-des-erwachsenen/@_@guideline/html/index.html) [18.06.2020].
106. Schütte, J., Hartmann, J.T., Issels, R.D. & Reichardt, P. Stand Mai 2011. Onkopedia Leitlinien-Maligne Knochentumore des Erwachsenen, URL: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-knochentumore-des-erwachsenen/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-knochentumore-des-erwachsenen/@_@guideline/html/index.html) [18.06.2020].
107. Steffner, R.J. & Jang, E.S. 2018. Staging of Bone and Soft-tissue Sarcomas. *J Am Acad Orthop Surg*, 26(13): e269-e278.
108. Stevenson, J.D., Laitinen, M.K., Parry, M.C., Sumathi, V., Grimer, R.J. & Jeys, L.M. 2018. The role of surgical margins in chondrosarcoma. *Eur J Surg Oncol*, 44: 1412-1418.
109. Sweetnam, R. 1976. Primary malignant tumours of bone. *Br Med J*, 2: 1367-1369.
110. Tanaka, K., Mizusawa, J., Fukuda, H., Araki, N., Chuman, H., Takahashi, M., Ozaki, T., Hiruma, T., Tsuchiya, H., Morioka, H., Hatano, H. & Iwamoto, Y. 2015. Perioperative chemotherapy with ifosfamide and doxorubicin for high-grade soft tissue sarcomas in the extremities (JCOG0304). *Jpn J Clin Oncol*, 45: 555-561.
111. Taylor, G.I., Miller, G.D. & Ham, F.J. 1975. The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques. *Plast Reconstr Surg*, 55: 533-544.

112. Thompson, R.C., JR., Garg, A., Clohisy, D.R. & Cheng, E.Y. 2000. Fractures in large-segment allografts. *Clin Orthop Relat Res*, 370: 227-235.
113. Traub, F., Andreou, D., Niethard, M., Tiedke, C., Werner, M. & Tunn, P.U. 2013. Biological reconstruction following the resection of malignant bone tumors of the pelvis. *Sarcoma*, 2013: 1-7.
114. Tübingen, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Tübingen 2021. URL: <https://www.medizin.uni-tuebingen.de/de/medizinische-fakultaet/ethikkommission> [19.03.2020].
115. Ueba, Y. & Fujikawa, S. 1983. Nine years follow up of a free vascularized fibular graft in neurofibromatosis- a case report and literature review. *Japanese Journal of Orthopaedic and Traumatology Surgery*, 26: 595-600.
116. Uehara, K., Ogura, K., Akiyama, T., Shinoda, Y., Iwata, S., Kobayashi, E., Tanzawa, Y., Yonemoto, T., Kawano, H. & Kawai, A. 2017. Reliability and Validity of the Musculoskeletal Tumor Society Scoring System for the Upper Extremity in Japanese Patients. *Clin Orthop Relat Res*, 475: 2253-2259.
117. Vogl, T.J. 2006. Radiologische Diagnostik in der Onkologie: Band 1: Hals, Thorax, Mamma, Bewegungsapparat, Lymphatisches System. In: Layer, G., Van Kaick, G. & Delorme, S. (eds.) Kapitel 2- Tumoren der Kopf-Hals Region. Band 1 ed. Berlin. Heidelberg. Springer Verlag. 11-16.
118. Wafa, H. & Grimer, R.J. 2006. Surgical options and outcomes in bone sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther*, 6: 239-248.
119. Wagner, M. 2003. General principles for the clinical use of the LCP. *Injury*, 34 Suppl 2: B31-42.
120. Weiland, A.J., Phillips, T.W. & Randolph, M.A. 1984. Bone grafts: a radiologic, histologic, and biomechanical model comparing autografts, allografts, and free vascularized bone grafts. *Plast Reconstr Surg*, 74: 368-379.
121. Wuisman, P., Gohlke, F. & Witlox, A. 2003. Allografts in reconstruction of osseous defects in primary malignant bone tumors. *Orthopäde*, 32: 994-1002.
122. Xu, L., Sun, M., Sun, W., Qin, X., Zhu, Z. & Wang, S. 2016. Cross-cultural adaptation and validation of the Chinese version of Toronto Extremity Salvage Score for patients with extremity sarcoma. *Springerplus*, 5(1): 1118.
123. Zhang, C., Hu, J., Zhu, K., Cai, T. & Ma, X. 2018. Survival, complications and functional outcomes of cemented megaprotheses for high-grade osteosarcoma around the knee. *Int Orthop*, 42: 927-938.
124. Zheng, K., Yu, X.C., Hu, Y.C., Shao, Z.W., Xu, M., Wang, B.C. & Wang, F. 2019. Outcome of segmental prosthesis reconstruction for diaphyseal bone tumors: a multi-center retrospective study. *BMC Cancer*, 19(1): 638.

## 7 Erklärungen zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Orthopädischen Universitätsklinik in Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Nikolaus Wülker, Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Frank Traub und Frau Dr. med. Saskia Sachsenmaier durchgeführt. Ebenfalls erfolgte die Konzeption der Studie durch Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Frank Traub und durch mich, Frau Isabel Sperrhake.

Die retrospektive interne und externe Datenerhebung im Sinne von Anamnese, klinischer Untersuchung sowie die Erfassung der Fragebögen und radiologische Auswertung der Röntgenbilder wurde von mir, Frau Isabel Sperrhake, durchgeführt.

Die methodische Planung des Vorhabens, die Festlegung der statistischen Auswertungsstrategie und die Anwendungsberatung im Umgang mit SPSS® erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Anne-Kristin Münch vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Ich versichere, dass alle von mir gemachten Angaben wahrheitsgemäß und vollständig sind.

Nehren, 04.04.2022

---

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

## 8 Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Nikolaus Wülker, Direktor der Universitätsklinik für Orthopädie in Tübingen, für die Möglichkeit der Durchführung und Betreuung dieser Arbeit in seiner Abteilung.

Zudem danke ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Frank Traub, Leiter der Tumororthopädie der Universitätsmedizin Mainz, sowie Frau Dr. med. Saskia Sachsenmaier, Oberärztin der Universitätsklinik für Orthopädie in Tübingen, für die Zweitbetreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe und stetigen Unterstützung. Die zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene werden mir immer als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben.

Die methodische Planung des Vorhabens, die Festlegung der statistischen Auswertungsstrategie und die Anwendungsberatung beim Umgang mit SPSS® wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen erarbeitet. Für die Unterstützung möchte ich mich bei Frau Anne-Kristin Münch herzlich bedanken.

Zudem danke ich meinen Patienten, die mir mit ihrer Teilnahme an dieser Studie großes Vertrauen entgegenbrachten und dadurch erst die Arbeit ermöglicht haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen lieben Eltern, Maritta und Wieland Sperrhake, sowie meinem lieben Bruder, Christian Sperrhake, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme.

## 9 Anhang

### 9.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Patientenfallnummer	Geschlecht m = männlich w = weiblich	Alter	Diagnose	Lokalisation	Tumor-Stadium	Defektlänge in cm	Chemotherapie	Radiotherapie
1	w	17	Osteosarkom	Humerus	III	24	neoadjuvant/ adjuvant	-
2	m	6	Ewing Sarkom	Tibia	IIB	7	neoadjuvant/ adjuvant	-
3	m	6	Osteosarkom	Femur	IIB	16	neoadjuvant/ adjuvant	-
4	m	11	Osteosarkom	Tibia	IIB	10	neoadjuvant/ adjuvant	-
5	w	33	Chondrosarkom	Humerus	IIB	10	adjuvant	adjuvant
6	m	2	Ewing Sarkom	Femur	IIB	17,5	neoadjuvant/ adjuvant	-
7	m	49	Nierenzellkarzinom	Clavicula	III	12	-	-
8	m	9	Ewing Sarkom	Becken	IIB	6,5	neoadjuvant/ adjuvant	-
9	w	22	Osteosarkom	Tibia	IIB	16	neoadjuvant/ adjuvant	-
10	m	24	Osteosarkom	Tibia	IIB	17	Neoadjuvant/ adjuvant	-
11	m	17	Osteosarkom	Femur	IIB	18	neoadjuvant/ adjuvant	-
12	m	22	Ewing Sarkom	Humerus	IIB	18	neoadjuvant/ adjuvant	-
13	m	17	Adamantinom	Tibia	IB	28	-	-
14	m	14	Ewing Sarkom	Tibia	IIB	15	neoadjuvant/ adjuvant	-
15	w	76	Myxofibrosarkom	Humerus	-	11	-	-
16	w	53	Sinus sphenoidalis Karzinom	Humerus	III	16	-	-
17	w	23	Chondrosarkom	Becken	IIB	5,5	-	-
18	w	5	Ewing Sarkom	Femur	IIB	9	neoadjuvant/ adjuvant	-
19	m	39	Ewing Sarkom	Tibia	IIB	15	neoadjuvant/ adjuvant	adjuvant
20	m	19	Chondrosarkom	Radius	IIB	8,5	-	-
21	w	37	Chondrosarkom	Femur	IA	8	-	-

## 9.2 MSTS: Musculoskeletal Tumor Society Score (Enneking et al., 1993)

<b>Schmerz</b> (Schmerzstärke und dadurch bedingte Einschränkung, Schmerzmittelbedarf)			<b>Aktuell</b>
5	Kein Schmerz	Keine Medikamente	
4	Dazwischen liegend		
3	Mäßig / Nicht behindernd	Nichtopioide <sup>1</sup>	
2	Dazwischen liegend		
1	Mäßig / Zeitweise behindernd	Intermittierend Opioide <sup>2</sup>	
0	Stark / Ständig behindernd	Kontinuierlich Opioide	

<sup>1</sup> Dem Betäubungsmittelgesetze nicht unterliegende Schmerzmedikamente (z. B. Ibuprofen, Diclofenac, Novalgin, Paracetamol, Tilidin, Tramadol)

<sup>2</sup> Dem Betäubungsmittelgesetze unterliegende Schmerzmedikamente (z. B. Targin, Fentanyl, Morphin)

<b>Funktion</b> (Einschränkung in den täglichen Aktivitäten)			<b>Aktuell</b>
5	Keine Einschränkung	Keine Behinderung	
4	Dazwischen liegend		
3	Einschränkung bei Freizeitaktivitäten	Geringe Behinderung	
2	Dazwischen liegend		
1	Teilweise berufliche Einschränkung	Deutliche Behinderung	
0	Vollständige berufliche Einschränkung	Komplette Behinderung	

<b>Emotionale Akzeptanz</b> (Emotionale Reaktion hinsichtlich des funktionellen Ergebnisses)			<b>Aktuell</b>
5	Begeistert	Würde es weiter empfehlen	
4	Dazwischen liegend		
3	Zufrieden	Würde es wieder tun	
2	Dazwischen liegend		
1	Akzeptiert	Würde es ungern wiederholen	
0	Ablehnend	Würde es nicht wiederholen	

### Kriterien speziell für die untere Extremität

<b>Hilfsmittel</b> (Art und Häufigkeit der Hilfsmittelnutzung um Schwäche oder Instabilität zu kompensieren)			<b>Aktuell</b>
5	Keine	Keine Hilfsmittel	
4	Dazwischen liegend	Gelegentliche Nutzung von Bandagen	
3	Bandagen	Meistens Nutzung von Bandagen	
2	Dazwischen liegend	Gelegentlich Stock / Unterarmgehstützen	
1	Ein Stock oder Unterarmgehstütze	Meistens Stock oder Unterarmgehstütze	
0	Zwei Stöcke oder Unterarmgehstützen	Immer Stöcke oder Unterarmgehstützen	

<b>Gehfähigkeit</b> (Limitierung durch erfolgte Operation ohne Einfluss kardialer, respiratorischer oder neurologischer Faktoren)			<b>Aktuell</b>
5	Keine Limitierung	Wie vor OP	
4	Dazwischen liegend		
3	Limitiert	Signifikant weniger als vor OP	
2	Dazwischen liegend	Gelegentlich Stock / Unterarmgehstützen	
1	Nur im Haus / Wohnung	Keine Fortbewegung außerhalb Haus / Wohnung	
0	Nicht unabhängig	Fortbewegung nur mit Unterstützung oder Rollstuhl	

<b>Gang</b> ( Vorhandene oder nicht vorhandene Gangveränderungen sowie deren Auswirkungen auf die Funktion)			<b>Aktuell</b>
5	Normal	Keine Veränderung	
4	Dazwischen liegend		
3	Geringfügig verändert	Lediglich kosmetische Veränderung	
2	Dazwischen liegend		
1	Stark verändert	Geringfügiges funktionelles Defizit	
0	Starke Beeinträchtigung	Starkes funktionelles Defizit	

#### Kriterien speziell für die obere Extremität

<b>Hand-/Arm Positionierung</b> (Fähigkeit zur aktiven eigenständigen Positionierung der Extremität ohne fremde Hilfe)			<b>Aktuell</b>
5	Keine Limitierung	180° Elevation <sup>1</sup>	
4	Dazwischen liegend		
3	Kein Heben über das Schulterniveau oder keine Drehbewegungen	90° Elevation	
2	Dazwischen liegend		
1	Kein Heben der Hand über das Handgelenk	30° Elevation	
0	Kein mögliches Anheben	0° Elevation	

<sup>1</sup> Elevation = Anheben das Armes

<b>Manuelle Geschicklichkeit</b> (Fähigkeit zur Durchführung komplexer Funktionen und Feinbeweglichkeit)			<b>Aktuell</b>
5	Keine Limitierung	Normale Geschicklichkeit und Sensibilität	
4	Dazwischen liegend		
3	Verlust der Feinmotorik	Fehlende Fähigkeit zum Zuknöpfen, Schreiben, etc.	
2	Dazwischen liegend		
1	Fehlende Kraft	Deutlicher Verlust der Sensorik	
0	Fehlendes Gefühl	Empfindungslose Hand	

Fähigkeit des Anhebens ( Aktives Anheben der Hand/ des Armes)			Aktuell
5	Normale Kraft		
4	Dazwischen liegend	Weniger als Gegenseite	
3	Limitiert	Geringere Kraft	
2	Dazwischen liegend	Anheben gegen Schwerkraft	
1	Unter Hilfe der Gegenseite	Kein Anheben gegen Schwerkraft	
0	Kein Anheben		

### 9.3 TESS: Toronto Extremity Salvage Score – untere Extremität

(RTOG Study 0630, 2015)

**Die folgenden Fragen beziehen sich auf Aktivitäten, welche im alltäglichen Leben üblich sind. Denken Sie an die Schwierigkeiten, die Sie auf Grund des derzeitigen Problems mit Ihrem Arm bei jeder dieser Aktivitäten haben. Wählen Sie die Antwort, welche die Schwierigkeit mit der Aktivität während der letzten Woche am besten beschreibt. Falls Sie eine der aufgeführten Aktivitäten nicht ausüben, markieren Sie „nicht zutreffend“.**

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

#### 1. Hosen anziehen:

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

#### 2. Schuhe anziehen:

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

#### 3. Socken oder Strumpfhose anziehen:

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

#### 4. Duschen:

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

#### 5. Meine Arme und meinen Oberkörper anziehen:

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**6. Ein Hemd/Bluse zuknöpfen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**7. Das Binden einer Krawatte oder eines Bogens am Hals einer Bluse:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**8. Schminken oder Rasieren:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**9. Zähneputzen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**10. Haare kämmen/bürsten:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**11. Leichte Hausarbeiten:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**12. Arbeiten im Garten oder Hof:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**13. Mahlzeiten zubereiten und servieren:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**14. Schneiden von Lebensmitteln beim Essen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**15. Aus einem Glas trinken:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**16. Schwere Haushaltstätigkeiten:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**17. Einkaufen gehen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**18. Wechselgeld geben oder empfangen (Münzen oder Scheine):**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**19. Tragen einer Einkaufstasche/Aktentasche/Schultasche:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**20. Heben einer Kiste zu einem Deckenregal:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**21. Drehen eines Schlüssels in ein Schloss:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**22. Aufschieben oder Aufziehen einer Tür:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**23. Schreiben:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**24. Kleinteile aufsammeln:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**25. Meine üblichen Arbeitspflichten/Schulpflichten erfüllen** (Arbeit beinhaltet einen Job außerhalb des Hauses oder als Hausfrau/Hausmann):

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**26. Meine übliche Arbeitszeit / Schulzeit (in Stunden) erfüllen** (Arbeit beinhaltet einen Job außerhalb des Hauses oder als Hausfrau/Hausmann):

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**27. An meinen üblichen Freizeitaktivitäten teilnehmen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**28. Kontakte mit Familie und Freunden pflegen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**29. An meinen üblichen Sportaktivitäten teilnehmen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**a) In Anbetracht all der Aktivitäten, an denen ich im alltäglichen Leben teilnehme, würde ich meine Fähigkeit im Ausführen dieser Tätigkeiten bewerten als:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich
5	4	3	2	1

**b) Ich würde mich selbst bewerten als:**

Überhaupt nicht behindert	Leicht behindert	Mäßig behindert	Schwer behindert	Vollständig deaktiviert
5	4	3	2	1

## 9.4 TESS: Toronto Extremity Salvage Score – obere Extremität

(RTOG Study 0630, 2015)

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Aktivitäten, welche im alltäglichen Leben üblich sind. Denken Sie an die Schwierigkeiten, die Sie auf Grund des derzeitigen Problems mit Ihrem Bein bei jeder dieser Aktivitäten haben. Wählen Sie die Antwort, welche die Schwierigkeit mit der Aktivität während der letzten Woche am besten beschreibt. Falls Sie eine der aufgeführten Aktivitäten nicht ausüben, markieren Sie „nicht zutreffend“.

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

### 1. Hosen anziehen:

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

### 2. Schuhe anziehen:

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

### 3. Socken oder Strumpfhose anziehen:

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

### 4. Duschen:

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

### 5. Leichte Tätigkeiten wie Aufräumen oder Abstauben:

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

### 6. Arbeiten im Garten oder Hof:

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

### 7. Mahlzeiten zubereiten und servieren:

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**8. Einkaufen gehen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**9. Schwere Haushaltstätigkeiten wie Staubsaugen oder Möbelstücke verrücken:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**10. In eine oder aus einer Badewanne steigen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**11. Aus dem Bett aufstehen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**12. Von einem Stuhl aufstehen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**13. Knien:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**14. Sich bücken, um etwas vom Boden aufzuheben:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**15. Treppen hinauf gehen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**16. Treppen hinunter gehen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**17. Autofahren:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**18. Im Haus oder in der Wohnung gehen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**19. Draußen gehen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**20. Sitzen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**21. Einen Hügel oder eine Rampe hinauf oder hinunter gehen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**22. Gerade stehen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**23. Aus dem Knien aufstehen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**24. In ein und aus einem Auto aussteigen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**25. Sexuelle Aktivitäten:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**26. Meine üblichen Arbeitspflichten/Schulpflichten erfüllen** (Arbeit beinhaltet einen Job außerhalb des Hauses oder als Hausfrau/Hausmann):

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**27. Meine übliche Arbeitszeit / Schulzeit (in Stunden) erfüllen** (Arbeit beinhaltet einen Job außerhalb des Hauses oder als Hausfrau/Hausmann):

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**28. An meinen üblichen Freizeitaktivitäten teilnehmen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**29. Kontakte mit Familie und Freunden pflegen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**30. An meinen üblichen Sportaktivitäten teilnehmen:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich	Nicht zutreffend
5	4	3	2	1	X

**a) In Anbetracht all der Aktivitäten, an denen ich im alltäglichen Leben teilnehme, würde ich meine Fähigkeit im Ausführen dieser Tätigkeiten bewerten als:**

Keinerlei Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Extreme Schwierigkeiten	Unmöglich
5	4	3	2	1

**b) Ich würde mich selbst bewerten als:**

Überhaupt nicht behindert	Leicht behindert	Mäßig behindert	Schwer behindert	Vollständig deaktiviert
5	4	3	2	1

## 9.5 SF-36: Short Form 36 Health Survey (Bullinger und Kirchberger, 1998)

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede Frage, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

### 1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1	2	3	4	5

### 2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr - wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Derzeit viel besser	Derzeit etwas besser	Etwa so wie vor einem Jahr	Derzeit etwas schlechter	Derzeit viel schlechter
1	2	3	4	5

### 3. Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.

Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt?  
Wenn ja, wie stark?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Tätigkeiten	JA, stark eingeschränkt	JA, etwas eingeschränkt	NEIN, überhaupt nicht eingeschränkt
a) anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b) mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c) Einkaufstasche heben oder tragen	1	2	3
d) mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e) einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f) sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g) mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h) mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i) eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j) sich baden oder anziehen	1	2	3

**4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen Tätigkeiten im Beruf/Schule bzw. zu Hause )?**

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Schwierigkeiten	Ja	Nein
a) Ich konnte nicht <b>so lange</b> wie üblich tätig sein	1	2
b) Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte	1	2
c) Ich konnte <b>nur bestimmte</b> Dinge tun	1	2
d) Ich hatte <b>Schwierigkeiten</b> bei der Ausführung (z.B. ich musste mich besonders anstrengen)	1	2

**5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf/Schule bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen fühlten)?**

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Schwierigkeiten	Ja	Nein
a) Ich konnte nicht <b>so lange</b> wie üblich tätig sein	1	2
b) Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte	1	2
c) Ich konnte nicht so <b>sorgfältig</b> wie üblich arbeiten	1	2

**6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?**

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Überhaupt nicht	Etwas	Massig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5

**7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?**

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Keine Schmerzen	Sehr leicht	Leicht	Massig	Stark	Sehr stark
1	2	3	4	5	6

**8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf/Schule behindert?**

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Überhaupt nicht	Ein bisschen	Massig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5

**9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es mit Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist.**

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht.)

Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Befinden	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
a) ...voller Schwung	1	2	3	4	5	6
b) ...sehr nervös	1	2	3	4	5	6

c) ...so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte	1	2	3	4	5	6
d) ...ruhig und gelassen	1	2	3	4	5	6
e) ...voller Energie	1	2	3	4	5	6
f) ...entmutigt und traurig	1	2	3	4	5	6
g) ...erschöpft	1	2	3	4	5	6
h) ...glücklich	1	2	3	4	5	6
i) ...müde	1	2	3	4	5	6

**10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten, usw.) beeinträchtigt?**

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
1	2	3	4	5

**11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?**

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Aussagen	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a) Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b) Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c) Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5
d) Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede Frage, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.