Aus der Orthopädischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Allgemeine Orthopädie mit Poliklinik

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. N. Wülker

Osteosarkom und Ewing-Tumore – Epidemiologie, funktionelle Ergebnisse und Lebensqualität im Langzeit-Verlauf

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Stephan Ulrich Lindner

aus

Esslingen am Neckar

2008

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. N. Wülker
2. Berichterstatter:	Professor Dr. S. Kessler

„Man sieht nur mit dem Herzen gut. Das Wesentliche ist für die Augen unsichtbar.“

aus "Der kleine Prinz"
von Antoine de Saint-Exupéry

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis 1

2. Einleitung 5

2.1 Osteosarkom 6

2.2 Ewing-Tumore 7

2.3 Patienten-Fragebogen EORTC QLQ-C30 9

2.4 Fragestellung und Ziele der Studie 10

3. Patienten, Material und Methoden 12

3.1 Patienten 12

3.1.1 Ein- / Ausschlusskriterien, Beobachtungszeitraum 12

3.2 Material und Datenquellen 12

3.2.1 OP-Buch 12

3.2.2 Krankenakten 13

3.2.3 Fragebogen an die niedergelassenen Ärzte 14

3.2.4 Patienten-Fragebogen EORTC QLQ-C30 14

3.3 Methoden der Datenerhebung 15

3.3.1 Diagnosedatum, Erkrankungsalter, Rezidiv-Auftreten 15

3.3.2 Therapieansätze 15

3.3.3 Lokalisation 15

3.3.4 Staging 16

3.3.5 Grading 16

3.3.6 Stadien nach UICC 17

3.3.7 Metastasen 17

3.3.8 Operation 17

3.3.9 Regressions-Stadien 18

3.3.10 Funktions-Score 18

3.3.11 Rezidiv / Metastasen 22

3.3.12 Überlebenskurven 23

3.4 Datenbank 23

3.4.1 Grundlagen, EDV-Voraussetzungen 23
3.4.2 Prinzip der hinterlegten Datenbank 23
3.4.3 Strukturierung der graphischen Oberfläche 24
3.4.4 Eingabe-Möglichkeiten / Felder 25
3.4.5 Automatismen 26
3.5 Statistische Auswertung 26
4. Ergebnisse 27
4.1 Patientenkollektiv 27
4.1.1 Fragebogen an die niedergelassenen Ärzte 28
4.2 Osteosarkom 28
4.2.1 Epidemiologie 28
4.2.1.1 Häufigkeit, Geschlechterverteilung 28
4.2.1.2 Altersverteilung 29
4.2.1.3 Lokalisation 30
4.2.2 Klinik und Klassifikation 30
4.2.2.1 Symptome bei Krankheitsbeginn 30
4.2.2.2 Staging, Grading 31
4.2.2.3 Tumor-Stadien nach UICC 32
4.2.3 Therapie 33
4.2.3.1 Operationsergebnisse 33
4.2.4 Rezidive 35
4.2.5 Zweittumore 36
4.2.6 Überlebenskurven 36
4.2.6.1 Todesursache 37
4.2.7 Funktions-Score 38
4.2.7.1 Beobachtungs-Zeitraum 38
4.2.7.2 Verlauf des Funktionsscore bei allen Patienten 38
4.2.7.3 Verlauf des Funktionsscore bei überlebenden Patienten 39
4.2.7.4 Verlauf des Funktionsscore bei rezidivfreien Patienten 40
4.3 Ewing-Tumore 40
4.3.1 Epidemiologie 40

4.3.1.1 Häufigkeit, Geschlechterverteilung 40
4.3.1.2 Altersverteilung 41
4.3.1.3 Primäre Lokalisation 42
4.3.2 Klinik und Klassifikation 42
4.3.2.1 Symptome 42
4.3.2.2 Staging, Grading 43
4.3.2.3 Stadium nach UICC 44
4.3.3 Therapie 44
4.3.3.1 Operationsergebnisse 45
4.3.4 Rezidive 46
4.3.5 Zweittumore 46
4.3.6 Überlebenskurven 47
4.3.6.1 Todesursache 48
4.3.7 Funktions-Score 48
4.3.7.1 Beobachtungs-Zeitraum 48
4.3.7.2 Verlauf des Funktionsscore bei allen Patienten 48
4.3.7.3 Verlauf des Funktionsscore bei überlebenden Patienten 49
4.3.7.4 Verlauf des Funktionsscore bei rezidivfreien Patienten 50
4.4 Auswertung des Patienten-Fragebogens 50
4.4.1 Zeitpunkt der Datenerhebung 50
4.4.2 Globale Lebensqualität / Quality of Life 51
4.4.3 Funktionsskalen 51
4.4.4 Symptomskalen 53
5. Diskussion 56
5.1 Osteosarkom 56
5.1.1 Epidemiologie 56
5.1.2 Klinik 56
5.1.3 Metastasen 56
5.1.4 Therapie 56
5.1.5 Rezidive 57
5.1.6 Überlebenskurven 57

5.2 Ewing-Tumore 58
5.2.1 Epidemiologie 58
5.2.2 Klinik 58
5.2.3 Metastasen 59
5.2.4 Therapie 59
5.2.5 Rezidive 59
5.2.6 Überlebenskurven 60
5.3 Funktionsscore 61
5.4 Patienten-Fragebogen zur Lebensqualität 63
6. Zusammenfassung 65
7. Abbildungen und Tabellen 68
8. Abkürzungsverzeichnis 70
9. Anhang A: Lebensqualität - Fragebogen 71
10. Anhang C: Auswertung des Lebensqualität - Fragebogen 73
11. Anhang D: Screenshot Datenbank 74
12. Literaturverzeichnis 75
13. Danksagung 85
14. Lebenslauf 86

2. Einleitung

Die Knochentumore **Osteosarkom** und **Ewing-Tumor** sind in ihrer Pathologie, Symptomatik und Behandlung bereits gut erforscht. Die Häufigkeit ihre Auftretens ist zwar gering, da sie jedoch vor allem bei heranwachsenden Jugendlichen auftreten. ist es ethisch von Wichtigkeit, eine möglichst optimale Therapie zu Verfügung zu haben. Die Überlebenschancen wurden in den letzten Jahrzehnten durch Anwendung von Chemotherapie gesteigert. Heute steht deshalb die **Lebensqualität** im zentralen Blickfeld. Mittlerweile existieren viele gut funktionierende Prothesen, die speziell für Tumorpatienten entwickelt wurden. Eine objektive Beurteilung der Lebensqualität durch validierte Fragebögen wurde bei diesen Patienten jedoch selten durchgeführt. Diese Lücke soll durch diese Studie geschlossen werden.

Im Speziellen wurde die Situation der Tumorpatienten der Orthopädischen Klink Tübingen bisher nicht ausreichend ausgewertet. So bestand die Aufgabe zunächst darin eine **Datenbank** zur Erfassung aller relevanten Daten zu erstellen. In diese Datenbank werden alle Patienten der letzten 10 Jahre eingetragen. Zusätzlich wurden Behandlungs-Merkmale aus bereits publizierten Studien erfasst, um die Daten der Orthopädischen Klinik Tübingen mit bereits publizierten Daten zu vergleichen.

Im Kapitel „Einleitung“ werden die zwei Tumorentitäten sowie ein im weiteren auszuwertender Fragebogen zur Lebensqualität vorgestellt. Das Kapitel „Patienten, Material und Methoden“ beschreibt den Aufbau der Datenbank und die Details der Daten-Erfassung. Die „Ergebnisse“ werden, mit Ausnahme der die Lebensqualität betreffende, nach Tumorentitäten getrennt dargestellt. Zu jedem Tumor werden relevante Diagnose- und Behandlungseigenschaften aufgelistet. Ebenso wird die Überlebensrate ausgewertet. Die Lebensqualität wird für beide Tumore zusammen erfasst, da die Behandlung ähnlich verläuft. Durch diese gemeinsame Auswertung wird eine größere Menge für Vergleiche zu gewonnen. Die Auswertungen werden im Kapitel „Diskussion“ in Bezug zur Literatur-

lage betrachtet und beurteilt. Das Kapitel „Zusammenfassung“ zeigt die ten Daten der Arbeit nochmals auf.

2.1 Osteosarkom

Das Osteosarkom ist ein **hochmaligner** Tumor, bei dem die Tumorzellen direkt Knochen oder Osteoid bilden. Dieser histologische Nachweis direkt aus den Tumorzellen ist Voraussetzung für die Diagnose eines Osteosarkom. Meist bleibt die Genese der Erkrankung unklar [12].

Die Klassifikation erfolgt nach der Lokalisation des tumortragenden Gewebes in den medullären, den juxtakortikalen und den intrakortikalen Typ [2, 32, 71, 73]. Zusätzlich treten vereinzelt extraossäre Osteosarkome oder sekundäre Formen auf dem Boden einer Ostitis deformans Paget auf [2, 32, 71]. Extrem selten wird eine strahleninduzierte Form beschrieben [2, 71].

Makroskopisch und radiologisch haben bereits 90% der Tumore die Kortikalis durchbrochen. Wie bei allen schnell wachsenden Tumore ist die Histologie durch ausgedehnte Tumornekrosen gekennzeichnet [32]. Das Osteosarkom metastasiert frühzeitig hämatogen in die Lunge, Lymphknotenbefall ist dagegen selten [12, 32].

Nur 0,1 % aller Tumore sind Osteosarkome. Unter allen Knochentumoren jedoch ist das medulläre Osteosarkom mit 20% der auftretenden Fälle die häufigste Tumorart [2, 31, 32, 71, 73]. Je nach Quelle liegt die Inzidenz in Europa liegt je bei 20-200 pro 100.000 Einwohner und Jahr [2, 12, 32, 66]. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr, weshalb das Osteosarkom auch als ein **Tumor des Wachstumsalter** bezeichnet wird [2, 11, 12, 21, 32, 71, 73].

Typischerweise liegen die Tumore kniegelenksnah in den langen Röhrenknochen [2, 11, 12, 32, 66, 71, 73]. Die Symptomatik ist unspezifisch. Häufig werden lokale Schmerzen als Erstsymptom beschrieben. Es können jedoch auch eine lokale Schwellung oder lokale Hyperthermie auftreten [12, 66]. Die Diagnose erfolgt anhand der Symptomatik und weiterführender apparativen Untersuchungen.

Eine Therapie der Osteosarkome erfolgt nach einem multimodalen Schema im Rahmen des COSS-Protokolls, welches aus prä- und postoperativen Chemotherapie und einer operativen Resektion besteht. Durch die Einführung der Kombinations-Chemotherapie gelang eine Anhebung der **Fünf-Jahres-Überlebensrate** von 20% auf 50-80% [4, 11, 12, 32, 66, 69, 75]. Prognostisch bedeutsam sind besonders die therapieabhängigen Faktoren wie Resektionsgrenzen und das Ansprechen auf Chemotherapie [11-14, 22, 53, 69, 73, 74].
Die Nachsorge erfolgt über zehn Jahre – anfangs sehr engmaschig – durch radiologische Bildgebung. Osteosarkomrezidive treten in 30% der Fälle und meist innerhalb von zwei Jahren nach Diagnosestellung auf [12, 43, 59, 66]. Diese sind mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert. Weniger als 20% der Betroffenen überleben länger als fünf Jahre. Sie sollten primär operiert werden, zeigen aber eine geringgradig erhöhte Überlebensrate mit erneuter Chemotherapie [12].

2.2 Ewing-Tumore

Zu den **hochmalignen** Ewing-Tumore werden das Ewing-Sarkom und der maligne periphere neuroektodermale Tumor (MPNET) gezählt [52, 73]. Beide sitzen typischerweise im Knochenmark. Sie zählen klinisch-radiologisch und auch histologisch zu den Rundzelltumoren und verhalten sich biologisch extrem aggressiv. Makroskopisch ist dies erkennbar durch eine ausgedehnte Destruktion des Knochens und starkes infiltratives Wachstum. Daher ist zum Zeitpunkt der Diagnose die Kortikalis meist zerstört [2, 32, 52, 71].
Ebenso wie das Osteosarkom metastasiert die Ewing-Tumore in erster Linie hämatogen in die Lunge, aber auch Lymphknotenmetastasen und Skelettabsiedelungen kommen vor. Metastasen sind in 25% der Fälle zum Zeitpunkt der Diagnose nachweisbar [32, 52, 66].
Der Anteil der Ewing-Sarkome an allen malignen Knochentumoren beträgt bis zu 10 %. Damit rangiert das Ewing-Sarkom auf dem 3. Platz aller malignen Knochentumoren nach dem Osteosarkom und dem Chondrosarkom. Die Inzidenz des Ewing-Sarkoms liegt bei 0,3 - 0,6 Neuerkrankungen pro 100.000 Ein-

wohner und Jahr. Die meisten Ewing-Sarkome werden zwischen dem 9. und 18. Lebensjahr beobachtet. Das Ewing-Sarkom wird daher ebenso wie das Osteosarkom als ein Tumor des **Wachstumsalter** bezeichnet [2, 21, 32, 37, 51, 52, 54, 63, 66, 71, 73].

Ewing-Sarkome liegen zu 60% im Markraum der langen Röhrenknochen, besonders im Femur. Die proximalen Dia-/Metaphysenabschnitte und der mittlere Schaft sind gehäuft betroffen [2, 32, 52, 71, 73]. Sehr unspezifisch ist auch hier die Symptomatik mit Schmerzen und Schwellung. Weitere Begleitsymptome können jedoch hinzutreten. Die Anamnesedauer beträgt meist etwa 7-9 Wochen [2, 32, 52, 71]. Ewing-Tumore werden anhand ihrer klinischen Symptomatik und mit weiterführender radiologischer Diagnostik erkannt [32, 52, 66].

Die Behandlung der Ewing-Sarkome erfolgt nach dem Protokoll Euro-EWING-99. Wegen der häufigen okkulten Metastasierung wird hierbei eine kombinierte Behandlung mittels Chemotherapie, Radiotherapie und Operation angestrebt. Eine Kombinations-Chemotherapie erfolgt grundsätzlich, sowohl prä- als auch postoperativ. Nach einer bis zu dreimonatigen Chemotherapie erfolgt die Operation. Im Allgemeinen ergibt sich ein Gesamt-Therapiezeitraum von elf Monaten [52, 66]. Rezidive und gegebenenfalls Metastasen sollten lokal und systemisch behandelt werden [52]. Die **Fünf-Jahres-Überlebensrate** konnte durch Einführung der Kombinations-Chemotherapie von 10% auf 50-70% gesteigert werden [8, 25, 42, 44, 47, 51, 60]. Prognostisch bedeutsam ist zum einen die Tumorlokalisation und zum anderen das histologische Ansprechen auf die Chemotherapie [3, 20].

Auch beim Ewing-Tumor wird initial eine engmaschige Kontrolle mittels Bildgebung (Thorax-CT) empfohlen. Metastasen oder Rezidive treten in 80% der Fälle innerhalb der ersten drei posttherapeutischen Jahre auf. Generell treten Rezidive in bis zu 60% der Fälle auf und haben eine deutlich schlechtere Prognose als der Primärtumor [8, 9, 20, 52, 58, 65].

2.3 Patienten-Fragebogen EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen (siehe Anhang A) wird seit 1993 nach einer Entwicklungsphase von circa zehn Jahren hauptsächlich in klinischen Studien eingesetzt. Das Konzept des Fragebogens entspricht einem “integrated modular approach”; das heißt, dass das Basis- oder Core-Modul (QLQ-C30) durch weitere tumorspezifische Module ergänzt werden kann (z.B. Kopf- und Halstumore, Lungentumore und weitere). Diese sind in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt, da bisher keine für Knochentumore spezifischen Module vorhanden sind.

Die Vorgänger- Version QLQ-C36 bestand aus 36 Fragen und wurde 1987 publiziert. Im Jahre 1993 überprüfte Aaronson et al. [1] die neuere Version 1.0 des QLQ-C30 mit nunmehr 30 Fragen auf Reliabilität und Validität. Mittlerweile ist die Version 3.0 von der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) getestet [15] und erhältlich. Sie soll in allen Studien – und damit auch in dieser – Verwendung finden.

Für die Beantwortung der ersten 28 Fragen stehen 4 Kategorien (*überhaupt nicht- wenig – mäßig – sehr*) zur Auswahl (Ordinalskala). Die beiden letzten Fragen lassen zur Beantwortung eine lineare Analogskala (*sehr schlecht* bis *ausgezeichnet*) zu (Nominalskala). Die Antworten zu den einzelnen Items fließen in eine Formel ein, mit deren Hilfe sich der Score einer Subskala des Instrumentes berechnen lässt.

Das Ergebnis stellt sich als eine Anordnung von **neun Multi-Item-Scores** (siehe Anhang C) und **sechs Single-Item-Scores** dar:

- Globale Gesundheit/Lebensqualität Score (Multi-Item)
- Fünf Funktionsscores (Multi-Item): 1. Rollenfunktion, 2. Emotionale Funktion, 3. Gedächtnisfunktion, 4. Soziale Funktion, 5. Körperliche Funktion
- Drei Symptom-Scores (Multi-Item): 1. Müdigkeit, 2. Schmerz, 3. Übelkeit und Erbrechen
- Sechs Symptom-Scores (Single-Item): 1. Dyspnoe, 2. Schlaflosigkeit, 3. Appetitverlust, 4. Obstipation, 5. Diarrhoe, 6. Finanzielle Probleme

Weitere sechs, die in einer Skala von 0 bis 100 abgebildet werden, geben über einzelne Symptome Übersicht. Ein hoher Wert im Funktionsscore und im Globalen Gesundheit/Lebensqualitäts-Score stellt einen hohen oder „gesünderen“ Wert dar, wohingegen ein hoher Wert in den Symptom-Scores eine schlechte Symptomatik oder mehr Probleme anzeigt [28].
Der EORTC QLQ-C30 wurde sowohl im Hinblick auf die Validität und die Reliabilität in Bezug auf gesunde Personen als auch auf Tumorpatienten in mehreren Studien untersucht [15, 38, 67]. Zum Vergleich der eigenen Werte wurden die Referenzwerte der EORTC verwendet.

2.4 Fragestellung und Ziele der Studie

In einer retrospektiven Untersuchung wurden alle Patienten der Orthopädischen Klinik Tübingen mit Osteosarkom und Ewing-Tumore der Jahre 1995 bis 2004 gesammelt. Zur Erfassung dieser Datenmenge und für weitere zukünftige Auswertungen wurde eine Datenbank erstellt. Die Untersuchung hatte die exakte **Erfassung** aller Patienten, die genaue Beschreibung des Tumorbefalls, die Therapie und das Rezidiv-Auftreten zum Ziel. Als weiterer Punkt sollte die langfristige funktionelle Entwicklung der betroffenen Extremität nach Therapie-Ende und das Auftreten von Spätkomplikationen festgestellt werden. Zusätzlich wurde die **Lebensqualität** der Patienten mittels validierten Fragebögen bewertet. Die subjektive Lebensqualität lässt sich nur durch die direkte Befragung der Patienten ermitteln, woraus aber direkt Rückschlüsse auf die Therapieerfolge gezogen werden können.
Anhand der gewonnenen Daten im Bezug auf die Lebensqualität wurde die operative und funktionelle Versorgung der Tumorpatienten überprüft. Oft treten funktionelle Einschränkungen erst nach einer gewissen Latenz auf und es soll Ziel der Studie sein, diese zu entdecken und so eine Möglichkeit zu bieten, die operative Versorgung noch mehr auf den Patienten und seine komplette Rehabilitation auszurichten.
Ein grundlegendes Ziel dieser Arbeit war die Erstellung der **Datenbank** und das Erfassen der Daten. Bei der Auswertung dieser Daten wurde besonders auf die

Überlebensraten und die Lebensqualität der Patienten geachtet. Die Überlebensraten sollten genutzt werden den aktuellen Stand der Behandlung in Tübingen vergleichen zu können. Und gerade zum wichtigen Thema der Lebensqualität bei orthopädischen Tumorpatienten sind wenige Studien veröffentlicht, so dass hier wichtige Daten zur Tumorbehandlung gefunden werden sollten.

3. Patienten, Material und Methoden

3.1 Patienten

3.1.1 Ein- / Ausschlusskriterien, Beobachtungszeitraum

In diese Studie wurden sämtliche Patienten aufgenommen, die vom 1. Januar 1995 bis zum 31. Dezember 2004 in der Orthopädischen Klinik Tübingen aufgrund eines Osteosarkoms oder eines Ewing-Tumors – Ewing-Sarkom und peripher neuroektodermaler Tumor (PNET) – operativ behandelt wurden. Es wurden die Patienten erfasst, die sich entweder einer operativen Biopsie zur Diagnose, einer primären Tumoroperation oder auch einer Operation eines Rezidives beziehungsweise einer operativen Behandlung zur Verbesserung der Prothesen-Funktion unterzogen haben.
Patienten mit anderen Tumoren außer den beiden genannten Entitäten wurden ausgeschlossen.

3.2 Material und Datenquellen

3.2.1 OP-Buch

Aus den OP-Büchern der Orthopädischen Klinik Tübingen wurden zunächst die Patienten herausgesucht, die für eine Aufnahme in die Studie in Betracht kamen. Dazu wurden alle OP-Bücher der Jahre 1995 bis 2004 durchgesehen. Von jedem Patienten wurde das OP-Datum, der komplette Name, das Geburtsdatum und soweit vorhanden die Identifikations-Nummer im EDV-System der Universitäts-Klinik erfasst, sowie zusätzlich die OP-Indikation und die Art der durchgeführten Operationen. Es wurden primär auch alle Patienten ohne genaue Diagnose notiert. Bei diesen Patienten wurde dann Einsicht in die Krankenakten im Zentralarchiv und im Archiv der Orthopädischen Ambulanz genommen. Daraufhin wurden aus den Pathologischen Berichten oder den Arztbriefen in den Krankenakten die Diagnose herausgesucht, um so die Patienten zu kategorisieren.

3.2.2 Krankenakten

Aus dem Zentralarchiv des Universitätsklinikum Tübingen und dem Handarchiv der Orthopädischen Ambulanz wurden die Krankenakten der 45 gesuchten Patienten mit Osteosarkom oder Ewing-Tumor entliehen. Dabei wurden sowohl die **stationären** als auch die **ambulanten Akten** der Orthopädischen Klinik eingesehen, sowie bei fehlenden Informationen ergänzend die stationären und ambulanten Akten der Medizinischen Klinik beziehungsweise der Kinderklinik des Universitätsklinikums Tübingen.

Informationen wurden aus verschiedenen Dokumenten entnommen, insbesondere aus den Berichten der Pathologie:

- zur Tumorspezifität
- zum Grading
- zum histologischen Response auf Chemotherapie
- zu den Resektionsgrenzen
- zum Staging

Des weiteren wurden alle Berichte der Radiologie zum Staging, zur genauen Lokalisation und zur Metastasen-Eingrenzung genutzt. Die Daten zu den Operationen und zu den funktionellen Rekonstruktionen wurden aus den OP-Berichten und den OP-Nachsorge-Berichten herausgesucht.

Die erfassten Informationen wurden anhand der Arztbriefe während der stationären Aufenthalte sowie der ambulanten Untersuchungen erneut überprüft und gegebenenfalls ergänzt. Aus den Arztbriefen der stationären Aufenthalte wurden zusätzlich die Stammdaten der Patienten, der prätherapeutische Status und der initiale Krankheitsverlauf erfasst. Die Briefe der ambulanten Nachsorgeuntersuchungen dienten zur Erfassung der Überlebensrate, des Rezidiv-Auftretens und des Funktions-Scores nach Enneking [26].

Der Funktions-Score wurde nicht generell bei der Nachsorgeuntersuchung erhoben. Daher wurde aus den Befunden der Nachsorgetermine der Funktions-Score generiert. Dabei wurde die Schmerzsituation und die Motorik dokumentiert, so dass eine deutliche Score-Zuordnung möglich war.

Generell wurden jedoch mehr Informationen aus allen Krankenakten in die Datenbank eingegeben, als in der Studie und dieser Arbeit ausgewertet wurden, um diese erweiterbar zu gestalten.

3.2.3 Fragebogen an die niedergelassenen Ärzte

Nach der Datenerhebung aus den Krankenakten der Kliniken wurde an 13 niedergelassene Ärzte ein Fragebogen verschickt, um von diesen noch fehlende Informationen zu erhalten. Manche Patienten kamen entweder nicht mehr in die Orthopädische Klinik zur Nachsorge oder bei ihrer letzten Nachsorge-Untersuchung wurden Metastasen festgestellt. Von Patienten mit metastasiertem Sarkom wurden **Informationen über ein Versterben** an ihrer Erkrankung eingeholt. Bei einem Versterben wurde zusätzlich nach dem Todesdatum und dem Todesgrund gefragt. Zur Auswahl standen dabei:

- Grunderkrankung (ohne Rezidiv / Metastasen)
- Rezidiv / Metastasen
- Komplikationen der Therapie
- nicht im Zusammenhang mit der onkologischen Erkrankung
- unbekannte Ursache

Falls der Patient noch lebte, wurde zusätzlich nach dem Remissions-Stand und nach bisherigen Rezidiven beziehungsweise eventuell vorhandenen Metastasen gefragt. Ferner wurde die Lokalisation, der Zeitpunktes des Auftretens und die Behandlung dieser Rezidive (Operation, Chemotherapie, Radiotherapie) erfasst.

3.2.4 Patienten-Fragebogen EORTC QLQ-C30

Zur Evaluierung der subjektiven Lebensqualität wurde der standardisierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 an alle Patienten verschickt.

3.3 Methoden der Datenerhebung

3.3.1 Diagnosedatum, Erkrankungsalter, Rezidiv-Auftreten

Als Diagnose-Datum wurde das Datum der operativen Biopsie festgelegt. Im Falle von Patienten, bei denen primär eine andere Erkrankung diagnostiziert wurde, die sich nachträglich als maligner Tumor herausstellte, wurde trotzdem der Zeitpunkt der ersten Biopsie genommen, da die Erkrankung bereits aufgetreten war. Aus dem Geburtsdatum und dem Diagnosedatum wurde dann das Erkrankungsalter errechnet. Weiter wurde erfasst, ob ein Patient eine diagnostische Biopsie erhalten hatte, sowie die daraus resultierende histopathologische Diagnose.

Das zeitliche Auftreten eines Rezidives wurde anhand der radiologischen Diagnostik festgelegt. Anhand dieses Datums und des Diagnosedatums wurde ebenfalls der zeitliche Abstand seit Erkrankungsbeginn errechnet.

3.3.2 Therapieansätze

Zunächst wurde unterschieden, welcher der folgenden Studien ein Patient zugeordnet war: **COSS, CESS/EICESS, EURO-EWING**. Zusätzlich wurde dokumentiert, ob und wann eine Chemotherapie erfolgte (neoadjuvant, adjuvant oder beides), sowie operative Maßnahmen und radiologische Therapien (adjuvant, neoadjuvant und extrakorporal während der Operation).

3.3.3 Lokalisation

Die Lokalisation des Primärtumors wurde sowohl in der Seite (links vs. rechts) als auch in der Körperregion – Becken, Femur, Tibia, Humerus, Rippe, Weichteile Bein – erfasst. Zusätzlich wurde die genaue Lokalisation am Knochen näher beschrieben; zum einen durch die anatomischen Grundrichtungen – proximal,

zentral, distal, multifokal und extraossär – und zum anderen durch die Knochenabschnitte – Epiphyse, Epiphysenfuge, Metaphyse und Diaphyse.

3.3.4 Staging

Das Staging der Patienten erfolgte nach den Richtlinien der International Union Against Cancer (UICC) in der neuesten Fassung von 2002 [76]. Dabei wurden die Knochentumore anhand der radiologischen und klinischen Diagnostik in das allgemein gültige **TNM-Schema** eingeteilt [77]. Folgende Einteilung wurde angewandt (Tabelle 1)

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 8 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 8 cm in größter Ausdehnung
T3	Diskontinuierliche Ausbreitung im primär befallenen Knochen

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden	
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen vorhanden	
	M1a	Lunge
	M2a	Andere Fernmetastasen

Tabelle 1: Staging

3.3.5 Grading

Das Grading erfolgte anhand der vierstufigen UICC-Klassifikation [76]. Anderstufige Einteilungen wurden anhand Tabelle 2 umgewandelt.

Zweistufig	Dreistufig	Vierstufig
Niedriggradig	Grad 1	Grad 1
		Grad 2
Hochgradig	Grad 2	Grad 3
	Grad 3	Grad 4

Tabelle 2: Grading

Beide Unterentitäten der Ewing-Tumore – das Ewing-Sarkom und das MPNET – wurden stets als G4 (hochgradig) eingestuft [76].

3.3.6 Stadien nach UICC

Alle Tumore wurden anhand des ermittelten Staging und Grading in folgende Stadien (Tabelle 3) nach UICC [76] eingeteilt.

Stadium Ia	T1	N0, Nx	M0	Niedriggradig
Stadium Ib	T2	N0, Nx	M0	Niedriggradig
Stadium IIa	T1	N0, Nx	M0	Hochgradig
Stadium IIb	T2	N0, Nx	M0	Hochgradig
Stadium III	T3	N0, Nx	M0	Jeder Grad
Stadium IVa	Jedes T	N0, Nx	M1a	Jeder Grad
Stadium IVb	Jedes T	N1	Jedes M	Jeder Grad
	Jedes T	Jedes N	M1b	Jeder Grad

Tabelle 3: Tumor-Stadien nach UICC

3.3.7 Metastasen

Das Vorhandensein von Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose und deren Lokalisation wurden zusätzlich zum Staging dokumentiert. die Lokalisation wurde generell unterschieden in Lunge, Knochenmark, Knochen, Lymphknoten und ZNS.

3.3.8 Operation

Die primäre Tumor-Operation wurde unter der Fragestellung betrachtet, welches Verfahren angewandt wurde. Zu Auswahl standen Amputation, Resektion, Resektion mit Reimplantation des bestrahlten Knochens oder Resektion mit Einbau einer künstlichen oder autologen Prothese. Des weiteren wurden die Prothesen beziehungsweise die Ersatzplastiken genauer klassifiziert in MUTARS, KMFTR, Clavicula-pro-humero, HMRS, Fibula-Interplantat und Wagnerschaft. Die operative Resektionsgrenzen wurden in radikal, weit, marginal und intraläsional nach Enneking [27] eingeteilt.

Aus dem Operations-Datum und dem Diagnosedatum wurde das zeitliche Intervall zwischen Diagnose und primärer Tumor-Operation errechnet.

3.3.9 Regressions-Stadien

Das histologische Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie wurde nach **Salzer-Kuntschik** [61, 62] gegliedert. Dabei wird in 6 Stadien unterschieden:

- I = keine vitalen Tumorzellen
- II = einzelne vitale Zellen / Tumorinsel < 0,5 cm
- III = <10% vitale Tumorzellen
- IV = 10-50% vitale Tumorzellen
- V = > 50% vitale Tumorzellen
- VI = komplett vitaler Tumor / Progression

In den Stadien I – III spricht man von einem guten Ansprechen (Responder), in den Stadien IV – VI von einem ungenügenden Ansprechen (Non-Responder) der Therapie.

3.3.10 Funktions-Score

Aus den Arztbriefen der Nachsorge-Untersuchungen ergab sich die Möglichkeit, den funktionellen Status der Patienten im Laufe der Zeit zu beurteilen. Dabei kam als Evaluationsmethode der standardisierte **Musculoskeletal Tumor Society – Score (MSTS-Score) von Enneking** zum Einsatz. [26]. Bei diesem Verfahren werden verschiedene Unterkategorien mit 0 bis 5 Punkten bewertet. Jeweils drei Unterkategorien werden zu einer Kategorie zusammengefasst. Insgesamt gibt es vier Kategorien, wovon jedoch generell nur zwei bewertet werden. Stets zur Auswertung kommt die Kategorie „Allgemeiner Status“ und zusätzlich die Kategorie der jeweils betroffenen Körperregion. So ergibt sich immer eine Maximalsumme von 30 Punkten, anhand derer man den prozentualen Score zum jeweiligen Nachsorge-Termin errechnen kann. Dieser Score wurde dann für jeden Patienten am jeweiligen Nachsorgetermin ausgerechnet.

Um einen Verlauf darzustellen, wurden von jedem Patienten, wenn möglich, die Scores zu Anfang, nach ein, zwei, fünf, zehn Jahren und zum letzten Nachsorgetermin gesondert erfasst. Dabei wurden die Termine so ausgewählt, dass der Abstand zur primären Tumorresektion mindestens den angegeben Zeitraum oder einen größeren betrug. Es wurden jedoch auch Daten akzeptiert, die maximal 30 Tage vor dem angestrebten Zeitraum lagen.

In der Kategorie **„Allgemeiner Status“** (Tabelle 4) wird ermittelt, wie stark die Schmerzen des Patienten sind, beziehungsweise welche Schmerzmittel er bekommt. Zusätzlich wird noch die subjektive Gesamtzufriedenheit mit der Situation und die Beschäftigungsfähigkeit im erlernten Beruf erhoben.

Die Kategorie **„Motorik obere Extremität“** (Tabelle 5) erfasst folgende Punkte:

- die aktive Hand- und Armpositionierung
- Handfunktion (Feinmotorik, Spitzgriff) / Sensibilität der Finger
- Hebemöglichkeit von Lasten mit der erkrankten Körperseite.

Die Kategorie **„Untere Extremität“** ermittelt die Unterstützung beim Gehen (Tabelle 6). Desweiteren wird die Gehstrecke im Vergleich zur Situation vor der Operation und das Gangbild analysiert.

Die Kategorie **„Rumpf“** (Tabelle 7) erfasst bei den betroffenen Patienten folgende Punkte:

- Querschnitts-Symptomatik
- Belastbarkeit in Bezug auf die Geh-/Sitzfähigkeit
- Unterstützung der Rumpfstabilität mittels Korsett, Mieder oder anderen Hilfsmittel und deren Häufigkeit der Anwendung

Schmerzen / Schmerzmittel		
keine Schmerzen	Keine Schmerzmittel	5
dazwischenliegend		4
Leichte Schmerzen	NSAID-Schmerzmittel	3
dazwischenliegend		2
Mittelstarke Schmerzen	Zeitweise BTM	1
Starke Schmerzen	Immer BTM	0

subjektive Zufriedenheit:		
Sehr gut	Würde anderen empfehlen	5
Gut		4
Befriedigend	Würde es wiederholen	3
Ausreichend		2
Mangelhaft	Würde es notfalls wiederholen	1
Sehr schlecht	Würde es nicht wiederholen	0

Beschäftigungsfähigkeit / Behinderung		
Vollbeschäftigung	Keine Einschränkung	5
dazwischenliegend		4
Voll nach Umschulung	Einschränkung nach Operation	3
dazwischenliegend		2
Teilzeit wegen Erkrankung	Starke Einschränkung	1
Erwerbsunfähigkeit	Totale Einschränkung	0

Tabelle 4: Funktionsscore - Allgemeiner Status

Hand- und Armpositionierung		
Voll 180°	Elevation	5
dazwischenliegend	Über 90° Elevation	4
Schulterniveau / kein Pro./Sup.	90° Elevation	3
dazwischenliegend	Über 30° Elevation	2
nicht über die Hüfte	30° Elevation	1
keine	0° Elevation	0

Handfunktion / Sensibilität		
Voll	Normales Gefühl	5
dazwischenliegend		4
Keine Feinmotorik	Kein Knüpfen	3
dazwischenliegend		2
kein Spitzgriff	kein Stifthalten	1
keine Greiffunktion	Gefühllosigkeit	0

Hebemöglichkeiten		
Normale Lasten	Normal	5
dazwischenliegend		4
Limitiert	Kleine Gewichte	3
dazwischenliegend	Gegen Schwerkraft	2
Nur als Hilfe	Ohne Schwerkraft	1
Nicht einsetzbar	Keine Bewegung möglich	0

Tabelle 5: Funktionsscore - Obere Extremität

Unterstützung		
Keine		5
dazwischenliegend	Manchmal Orthese	4
Gips / Brace / Orthese	Immer Orthese	3
dazwischenliegend	Manchmal Gehstütze / Stock	2
Ein Stock / Gehstütze	Meist Gehstütze / Stock	1
Zwei Stöcke / Gehstützen	Immer zwei Geh-Hilfen	0

Gehstrecke		
Unbegrenzt	Wie präoperativ	5
dazwischenliegend		4
Begrenzt	Erheblich kürzer als prä-operativ	3
dazwischenliegend		2
Nur im Haus	Nicht außer Haus	1
Nicht unabhängig	Rollstuhl / Hilfe	0

Gangbild / Hinken		
Normal	Keine Veränderung	5
dazwischenliegend		4
Leicht kosmetisch auffällig	Nur kosmetisch	3
dazwischenliegend	Schwache Funktionseinschränkung	2
Stark kosmetisch auffällig	Funktionsverlust / Tätigkeit möglich	1
Starkes Handicap	Normale Tätigkeit nicht möglich	0

Tabelle 6: Funktionsscore - Untere Extremität

Querschnitts-Symptomatik	
Keine neurologischen Symptome, Sphinkter / Miktion intakt	5
Keine motorischen / sensiblen Ausfälle; Sphinkter- und/oder Miktionsstörung	4
Motorische Ausfälle bei nutzbarer Restfunktion	3
Motorische Restfunktion nicht nutzbar	2
Nur Sensibilität vorhanden - kompletter motorischer Ausfall	1
Kompletter Querschnitt	0

Belastbarkeit	
Keine Einschränkung, Gewichtheben möglich	5
Sitzen, Stehen, Gehen unbegrenzt - nur leichte Gewichte	4
dazwischenliegend	3
Wechsel zwischen Sitzen, Stehen, Gehen, Liegen erforderlich	2
Kann außer Liegen keine Stellung länger als 10 min einnehmen	1
Kann nur liegen	0

Korsett/Unterstützung	
Kein Korsett / kein Mieder	5
Manchmal Mieder / Bandage	4
Regelmäßiges Tragen von Mieder / Bandage	3
Korsett bei stärkerer Belastung	2
Korsett tagsüber	1
Immer Korsett	0

Tabelle 7: Funktionsscore - Rumpf

3.3.11 Rezidiv / Metastasen

Das Auftreten eines ersten Rezidives oder von Metastasen wurde mit dem Datum der radiologischen Diagnose erfasst. Zusätzlich wurde unterschieden, ob es sich um ein reines Lokalrezidiv, eine Fernmetastase oder eine Kombination aus beidem handelte. Die Lokalisation des erneuten Tumors wurde unterteilt in lokal, Lunge, Skelett oder sonstige Organe. Bei Rezidiven im Skelett wurde unterschieden zwischen Thorax, Schädel und Skelett im Allgemeinen.

3.3.12 Überlebenskurven

Mittels der **Kaplan-Meier-Methode** wurden die Überlebenszeiten berechnet und graphisch dargestellt. Als primärer Endpunkt wurde dabei das Todesdatum gewertet. Sekundäre Endpunkte waren entweder das Datum der Beantwortung des Patienten-Fragebogens oder das letztmalige Erscheinen zur Nachsorge-Untersuchung falls der Fragebogen nicht beantwortet wurde.

3.4 Datenbank

3.4.1 Grundlagen, EDV-Voraussetzungen

Die Datenbank wurde mit den Programmen **Microsoft Access** 2000 und Microsoft Visual Basic 6.0 aufgebaut. Betriebssystem des PC war Microsoft Windows XP Professional SP2. Die Datenbank wurde so konfiguriert, dass durch Benutzer zwar Formularfelder ausgefüllt werden können, jedoch keine Änderungen am Design oder der hinterlegten Programmierung möglich sind. Dies wurde durch die Abspeicherung der Datenbank nach Fertigstellung als MDE-Datei erreicht. Sie kann somit nur noch in der Master-Version verändert werden.

3.4.2 Prinzip der hinterlegten Datenbank

Der Benutzeroberfläche wurden vier Tabellen hinterlegt, um dadurch eine Sortierung der Daten und einen schnelleren Zugriff zu ermöglichen. Es wurden alle Tabellen Access-spezifisch aufgebaut, so dass in den Spalten die einzelnen Merkmale stehen und die Zeilen die verschiedenen Datensätze des jeweiligen Patienten enthalten.

Die **Haupt-Tabelle** enthält alle einmaligen Werte zu den Patienten selbst sowie die **Stammdaten**, die Tumordaten, die durchgeführten Untersuchungen, die allgemeine und chemotherapeutische Behandlung. Aus der Haupt-Tabelle werden dann die patientenbezogenen Stammdaten in die anderen drei Tabellen übernommen, um eine Zuordnung der Datensätze zu ermöglichen, wobei alle weiteren Tabellen, im Gegensatz zur Haupt-Tabelle, die Möglichkeit beinhalten, mehrere Zeilen pro Patient anzulegen. Pro Operation beziehungsweise pro Nachsorgetermin wird für jeden Patienten eine weitere Zeile angelegt, in wel-

cher alle Merkmale neu und für dieses Ereignis spezifisch erfasst werden. Beim Anlegen eines neuen Datensatzes oder einer neuen Zeile werden automatisch die Stammdaten – vollständiger Name und das Geburtsdatum – des vorherigen Datensatzes übernommen.

Die **zweite Tabelle** enthält alle Daten zu den **durchgeführten Operationen**. Alle präoperativen Daten (Labordaten, Voroperationen, Gewicht, Tumorlokalisation, etc.) ebenso wie postoperative Daten (Labordaten, postoperative Komplikationen, Infektionen mit Erreger, detaillierte antibiotische Behandlung, etc.) können erfasst werden. Die Daten zur jeweiligen Operation umfassen Angaben zur Anästhesie, zur Dauer, zur Operations- und Rekonstruktionstechnik, zu den Resektionsgrenzen und zum histologischen Response auf die präoperative Chemotherapie.

Eine **dritte Tabelle** enthält die Daten der **Nachsorgeuntersuchungen**. Pro Nachsorgetermin werden neue Datensätze angelegt, in welchen der jeweilige Funktions-Score (siehe 3.3.10) dokumentiert wird. Des weiteren werden Daten zum allgemeinen Befinden, zur beruflichen oder schulischen Entwicklung, zum Remissions-Zustand und zum Auftreten etwaiger Rezidive erhoben. Die Rezidive können noch durch das Auftritts-Datum, die Lokalisation und die genauere Behandlung spezifiziert werden. Zusätzlich kann noch das Todesdatum und die Todesursache berücksichtigt werden.

Die **vierte Tabelle** enthält die Ergebnisse der 2 **Patientenfragebögen**. Jeder Frage wird eine Spalte zugeordnet, in der die Antwortmöglichkeiten in ein Zahlensystem umkodiert werden. Weiter gibt es Spalten, in denen automatisch die Summen-Scores der Fragebögen errechnet werden, um sofort einen Überblick zu erhalten. Im Falle dass ein Patient zu verschiedenen Zeitpunkten und daher mehrmals den Fragebögen ausfüllt, wird erneut ein Datensatz angelegt.

3.4.3 Strukturierung der graphischen Oberfläche

Die Eingabe in die Datenbank erfolgt über graphische Oberflächen. Das Haupt-Auswahlmenü ist gruppiert in fünf Kategorien mit jeweiligen Unterformularen:

1. Angaben zum Patienten: Stammdatenerhebungsbogen, prätherapeutischer Status
2. Angaben zum Primärtumor: Onkologische Daten, Lokalisation und Metastasen
3. Angaben zur Therapie: präoperative Therapie, Operation(en), OP - Follow-Up, postoperative Therapie
4. Angaben zum Verlauf: Enneking-Score, Onkologisches Follow-Up, Wachstums-, Entwicklungs- und beruflicher Status, Quality-of-Life – Fragebögen
5. Statistische Auswertung: komplette Patientenliste mit Diagnose, Abfragen mit Filter

Die Navigation zwischen den verschiedenen Formularen funktioniert mittels Schaltflächen. In den einzelnen Unterformularen sind Eingabefelder zu den jeweiligen Merkmalen. Zusätzlich ist eine Schaltfläche zum Suchen in den Datensätzen vorhanden, mit der Möglichkeit auszuwählen, wo und wie genau gesucht werden soll. Die Bearbeitung kann vereinfacht werden indem man zwischen allen Eingabefeldern und auch den Schaltflächen in chronologischer Reihenfolge mittels Tab-Stop springen kann.

3.4.4 Eingabe-Möglichkeiten / Felder

Zur Erfassung der Merkmale stehen insgesamt circa 400 verschiedene feste Eingabefelder und zusätzlich Extra-Felder zur freien Eingabe zur Verfügung. Die einfachsten Felder sind solche, in die man einen freien Text einfügen kann wie zum Beispiel den Namen. Diese Textfelder können auch in der Tabelle schon so konzipiert sein, dass nur bestimmte Formate wie das 8-stellige Datum oder nur Zahlen (z.B. Identifikationscode) angenommen werden. Dichotome Merkmale werden anhand einer Optionsgruppe erfasst. Dabei kann man entweder „Ja“ oder „Nein“ auswählen, wobei immer nur eines der Merkmale markiert werden kann. Des weiteren gibt es Drop-down-Felder für den Fall, dass mehrere Merkmale zur Auswahl stehen. Zusätzlich gibt es noch Kontrollkäst-

chen und größere Optionsgruppen, um die durchgeführte Diagnostik oder vorhandene Symptome zu markieren.

3.4.5 Automatismen

Die Automatismen in der Datenbank wurden mittels Microsoft Visual Basic 6.0 programmiert. Im Formular des Onkologischen Follow-Up's wird aus dem Datum der Erstdiagnose und dem Nachsorgetermin der verstrichene Zeitraum errechnet, welcher in Monaten angezeigt wird. Zusätzlich wird auch das Überleben in Monaten angezeigt, falls der Patient zum Zeitpunkt der Erfassung noch lebt. Falls der Patient verstorben ist, wird aus dem Todesdatum und dem Erstdiagnose-Datum das Überleben in Monaten errechnet.
Der Lebensqualitäts-Fragebogen QLQ-C30 wird von selbst ausgewertet. Extra Felder am Rand des Formulars beinhalten die 15 Scores des Fragebogens, die sich automatisch aktualisieren. Die Summen werden mittels Visual Basic errechnet, so dass eine Übersicht über die Lebensqualität des Patienten angezeigt wird.

3.5 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden die Daten der Access-Tabellen verwendet. Die gesuchten Merkmale wurden aus den Tabellen exportiert und in Excel nachbearbeitet. Die gesuchten Werte der deskriptiven Statistik wurden dann anhand den integrierten Statistik-Funktionen berechnet und mit den Excel-eigenen Schaubild-Funktionen dargestellt.
Die Überlebenskurven wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode im Statistik-Programm JMP, SAS Institute Inc. Cary, USA, erstellt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 588 Patienten in den OP-Büchern erfasst. Eine Akte wurde nicht gefunden und 115 Patienten wurden fälschlicherweise erfasst, da diese keinen Tumor, sondern eine entzündliche Erkrankung oder eine Skelett-Metastase eines anderen primären Tumors hatten. 258 Patienten hatten einen benignen Tumor. Es ergaben sich **214 Patienten mit malignen Tumore** (Abbildung 1). Insgesamt hatten 33 Patienten ein Osteosarkom und 12 Patienten einen Ewing-Tumor.

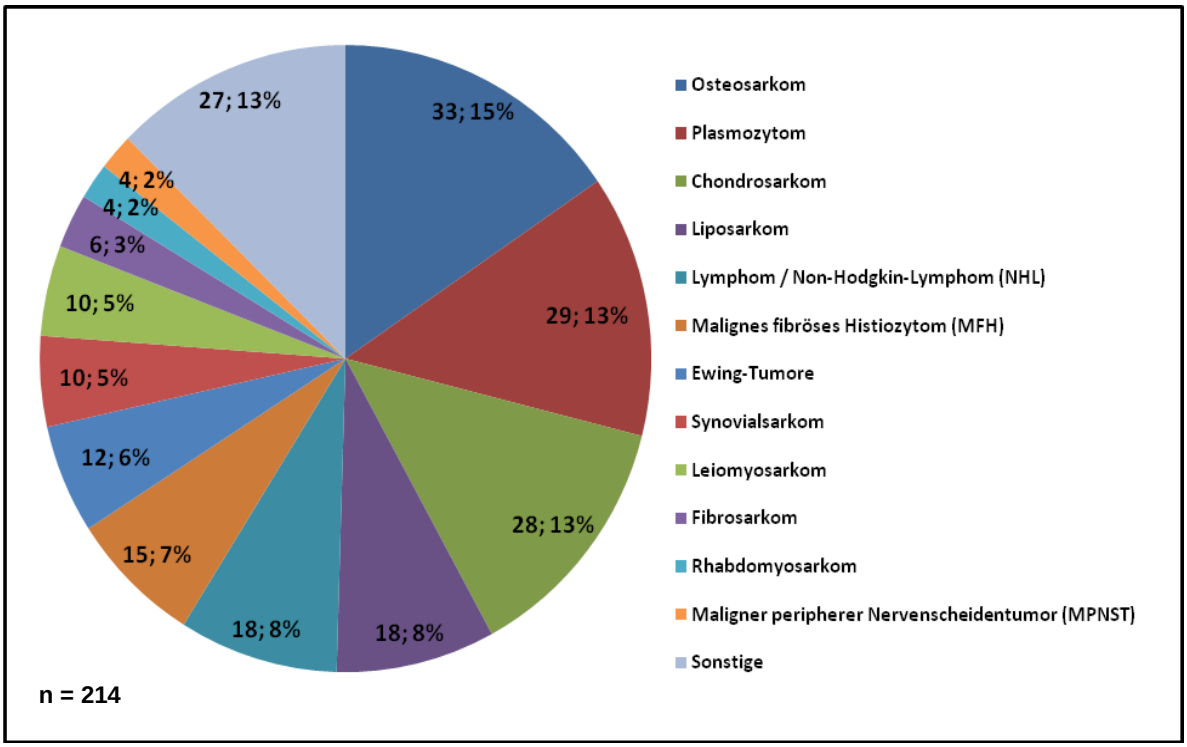


Abbildung 1: graphische Verteilung maligne Tumore

An diesen 45 Patienten wurden 110 Operationen in der Orthopädischen Klinik Tübingen und weitere 18 in anderen Kliniken der Universität Tübingen oder anderen externen Kliniken durchgeführt.

Die an der Orthopädischen Klink Tübingen durchgeführten Operationen sind in Abbildung 2 dargestellt. Die Anzahl der pro Patient erfolgten Operationen erstreckte sich von einer bis zu neun.

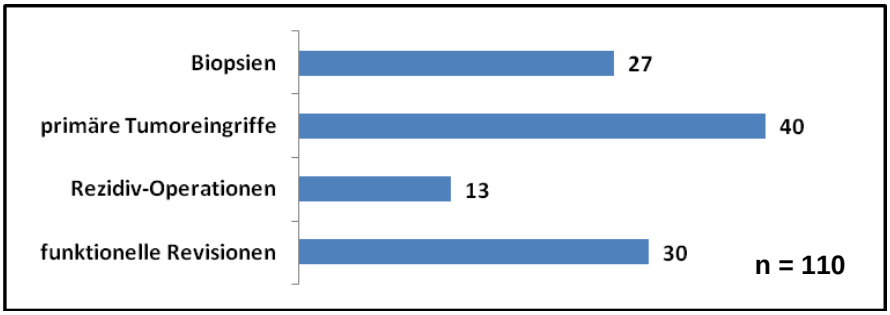


Abbildung 2: durchgeführte Operationen

4.1.1 Fragebogen an die niedergelassenen Ärzte

Der an 13 Kollegen verschickte Fragebogen wurde von zehn beantwortet und von drei nicht. Aus den Antworten konnte von sechs Patienten ein Todesdatum und die Todesursache erfasst werden. Aus weiteren zwei wurde in Erfahrung gebracht, dass der gemeinsame Patient gesund ist. Die restlichen zwei beantworteten Fragebögen ergaben, dass der Patient aufgrund eines Umzuges den niedergelassenen Arzt wechselte und somit konnten keine weitere Informationen gewonnen werden.

4.2 Osteosarkom

4.2.1 Epidemiologie

4.2.1.1 Häufigkeit, Geschlechterverteilung

Im beobachteten Zeitraum von Januar 1995 bis Dezember 2004 wurden insgesamt **33 Patienten mit Osteosarkom** behandelt. Darunter waren 19 männliche (58 %) und 14 weibliche Patienten (42 %).

Über den Beobachtungszeitraum hinweg ergibt sich folgende Verteilung (Abbildung 3) der Diagnoseanzahl.

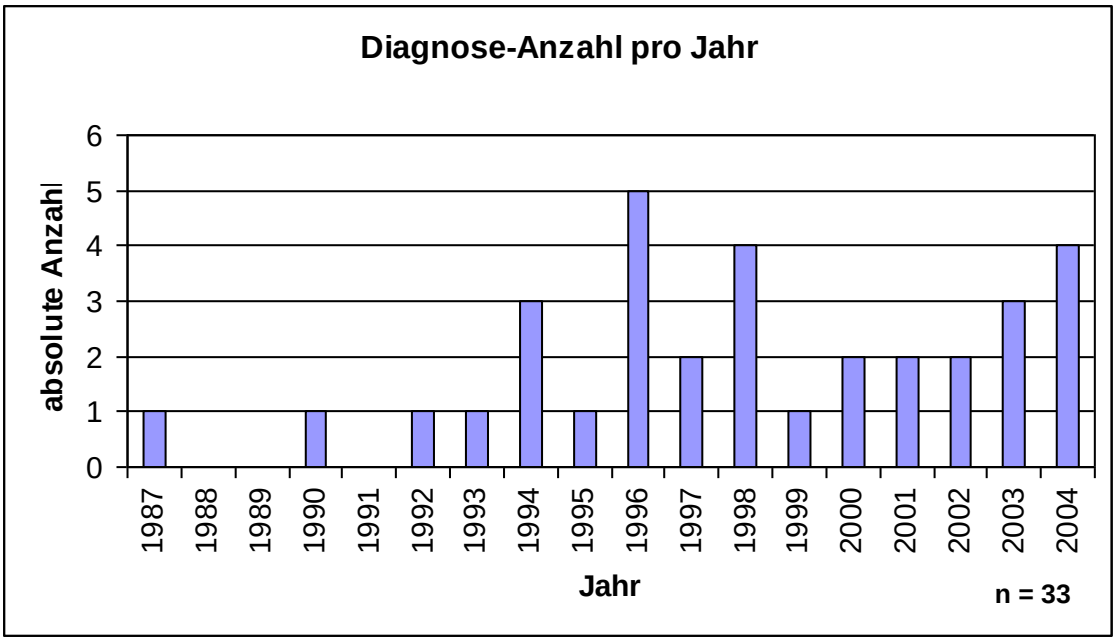


Abbildung 3: Diagnose-Anzahl (Osteosarkom)

4.2.1.2 Altersverteilung

Zum Zeitpunkt der Diagnose lag das **mediane Alter** der Patienten bei **17,0 Jahren**. Das 25%-Quartil beträgt 14,5 Jahre und das 75%-Quartil 31,1 Jahre. Der jüngste Patient des Kollektives war 11 Jahre und 4 Monate alt und der älteste Patient war 62 Jahre alt (Abbildung 4).

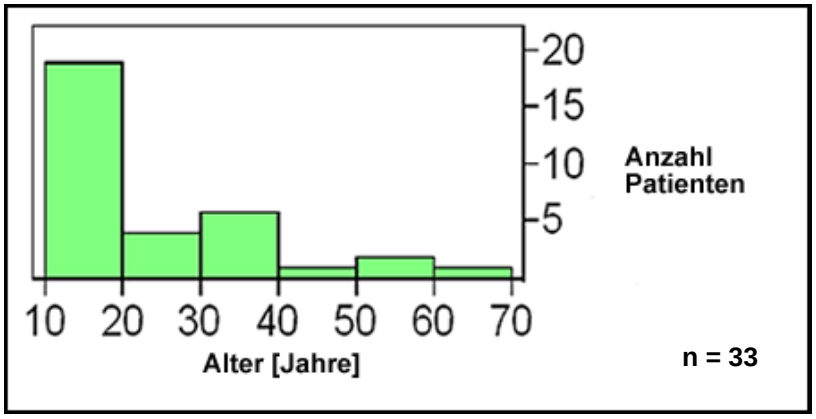


Abbildung 4: Erkrankungsalter bei Osteosarkom - Patienten in Jahren

4.2.1.3 Lokalisation

Von den 33 Osteosarkome war bei 17 Patienten (52 %) der Primärherd am Femur lokalisiert. Von diesen 17 Tumore waren drei proximal (18 %) und zehn distal (59 %) gelegen. Vier (24 %) konnten nicht genau eingeteilt werden. Bei weiteren zehn Patienten war die Tibia (30 %) befallen. Von allen tibialen Tumore lagen acht proximal (80 %) und zwei distal (20 %). Damit waren **18 Patienten (55 %) kniegelenksnah knöchern** – distaler Femur und proximale Tibia – betroffen. In den restlichen sechs Patienten waren vier am Humerus betroffen und bei zwei Patienten die Weichteile am Bein (Abbildung 5).

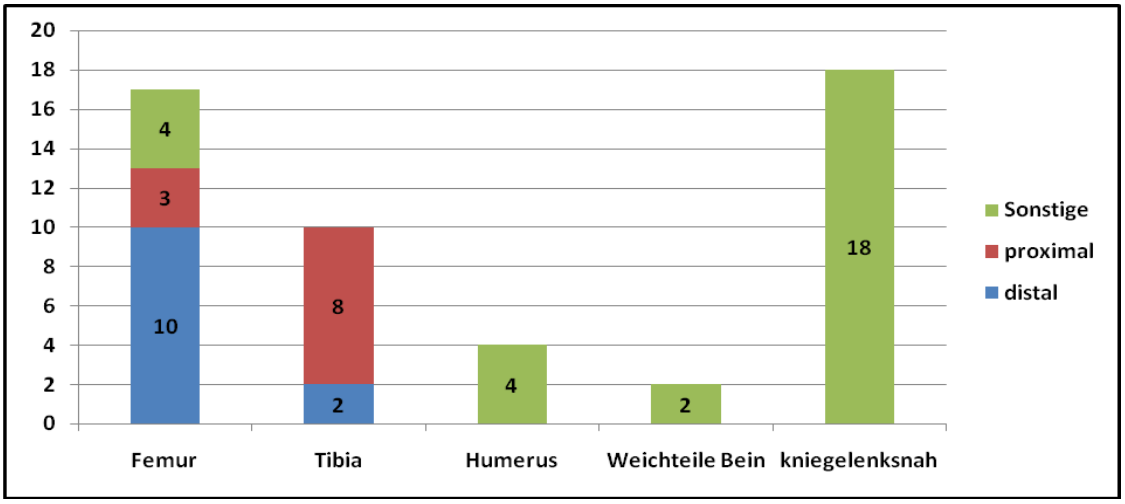


Abbildung 5: Lokalisation des Primärtumors bei Osteosarkom

Bei 16 Patienten trat der Tumor auf der linken Körperhälfte (48 %) und bei 17 Patienten auf der rechten Körperhälfte (52 %) auf.

Abgesehen von den zwei Patienten, die einen Weichteil-Befall hatten, war in 21 Fällen (68 %) die Metaphyse betroffen. In weiteren acht Fällen (26 %) die Diaphyse und in zwei Fällen (6 %) die Epiphyse.

4.2.2 Klinik und Klassifikation

4.2.2.1 Symptome bei Krankheitsbeginn

Als Symptomatik standen bei Patienten mit Osteosarkom die **Schmerzen** (30 Patienten, 91 %) und die **lokale Schwellung** (20 Patienten, 61 %) im Vordergrund. Bewegungseinschränkungen wie auch weitere Symptome einer lokalen

Entzündungsreaktion traten auf, ebenso wie die klassischen Neoplasie-Symptome Gewichtsabnahme und Nachtschweiß (Tabelle 8).

	Anzahl	Prozent
Schmerzen	30	90,9%
lokale Schwellung	20	60,6%
lokale Überwärmung	7	21,2%
lokale Rötung	1	3,0%
Bewegungseinschränkung	4	12,1%
Müdigkeit	0	0,0%
Gewichtsabnahme	5	15,2%
Fieber	0	0,0%
Nachtschweiß	2	6,1%
Hämatom	2	6,1%
Übelkeit	1	3,0%

Tabelle 8: Symptome bei Krankheitsbeginn (Osteosarkom)

4.2.2.2 Staging, Grading

Das Staging orientiert sich an der größten Länge des Tumors. Dabei überschritten 22 Patienten (67 %) die relevante Länge von 8 cm und wurden als T2 eingestuft.

Nur ein Patient wies Lymphknoten-Metastasen auf und zwei konnten nicht beurteilt werden, wovon bei einem Patient auch keine Fernmetastasen nachgewiesen werden konnten. Insgesamt waren 29 Patienten sowohl frei von Lymphknoten-Metastasen, als auch von sonstigen Metastasen. Ein Patient hatte solitäre Lungenmetastasen (M1a), während zwei weitere Patienten bei Diagnosestellung zusätzlich zu den Lungenmetastasen noch andere Fernmetastasen aufwiesen. Beide Patienten im Stadium M1b hatten Knochenmetastasen und einer dazu noch Tumorherde im zentralen Nervensystem (Tabelle 9).

	Anzahl	Prozent
T1	10	30,3%
T2	22	66,7%
Tx	1	3,0%
N0	30	90,9%
N1	1	3,0%
Nx	2	6,1%
M0	30	90,9%
M1a	1	3,0%
M1b	2	6,1%

Tabelle 9: Staging Osteosarkome

Nahezu die Hälfte (49 %) der Osteosarkome wurden in G3 eingestuft. Vier wurden als nicht klassifizierbar gewertet (Abbildung 6).

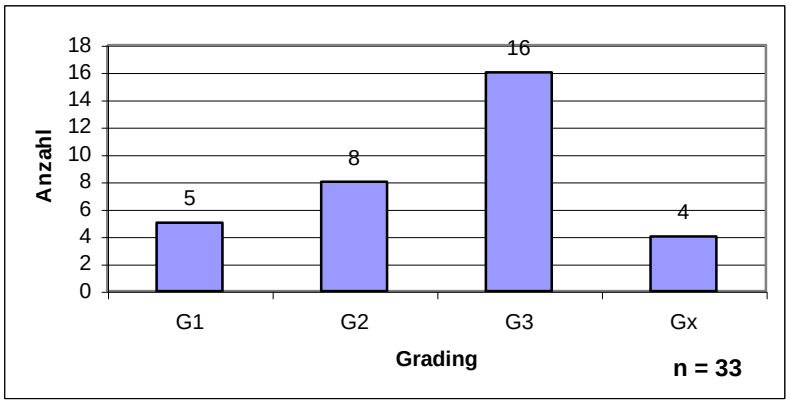


Abbildung 6: Grading der Osteosarkome

4.2.2.3 Tumor-Stadien nach UICC

Die häufigsten Fälle, 13 Patienten (39 %), wurden in das Stadium IIb nach UICC eingeordnet. Das Stadium I ist zusammen mit beiden Unterformen in elf Fällen (33 %) aufgetreten, wobei das Stadium IV insgesamt nur in drei Fällen (9 %) diagnostiziert wurde. Bei drei Patienten konnte keine genaue Stadieneinteilung erfolgen, da von der Pathologie kein Grading vorlag (Tabelle 10).

	Anzahl	Prozent
Stadium Ia	6	18,2%
Stadium Ib	5	15,2%
Stadium IIa	3	9,1%
Stadium IIb	13	39,4%
Stadium IVa	1	3,0%
Stadium IVb	2	6,1%
keine Angabe	3	9,1%

Tabelle 10: Klassifikation der Osteosarkome in Stadien

4.2.3 Therapie

Bei 29 Patienten (88 %) wurde aus diagnostischen Gründen eine Biopsie durchgeführt. Das Osteosarkom der restlichen vier Patienten wurde erst durch die histologische Aufarbeitung nach der primären Tumor-Operation diagnostiziert, da zuvor der Verdacht auf andere Tumore bestand.

Von den 33 Patienten mit Osteosarkom wurden 27 im Rahmen der **COSS-Studie** operiert und behandelt. Bei den restlichen sechs Patienten wurden fünf (15 %) nur operativ versorgt. Ein Patient erhielt sowohl eine neoadjuvante als auch eine adjuvante Chemotherapie, die nicht nach einer der bekannten Studien durchgeführt wurde.

Insgesamt wurden 28 Patienten (85 %) mit **Chemotherapie** behandelt. Darunter waren zwei rein neoadjuvante sowie vier rein adjuvante Zyklen. Die restlichen 22 Therapien (66 %) wurden sowohl neoadjuvant wie auch adjuvant durchgeführt.

Eine extrakorporale Radiatio im Rahmen der primären Tumoroperation erhielten sechs Patienten (18 %). Dabei wurden folgende Knochen bestrahlt: drei Femur, zwei Tibia und ein Humerus. In einem Fall wurde eine adjuvante Bestrahlung der Femur durchgeführt. Dieser Patient erhielt neo- und adjuvante Chemotherapie-Zyklen und wurde operativ mittels MUTARS-Prothese versorgt.

4.2.3.1 Operationsergebnisse

Ein Patient verstarb während der neoadjuvanten Chemotherapie, so dass in 32 Fällen eine operative Therapie des Tumors ausgeführt werden konnte. Am häufigsten wurde nach der kompletten Resektion des Tumors eine **Prothese** – in

16 von 32 Operationen (50 %) – eingebaut (Abbildung 7). Hierbei kam bei der Hälfte der Patienten die MUTARS-Prothese zum Einsatz. Weitere Prothesen beziehungsweise Ersatzverfahren sind aus Abbildung 8 ersichtlich.

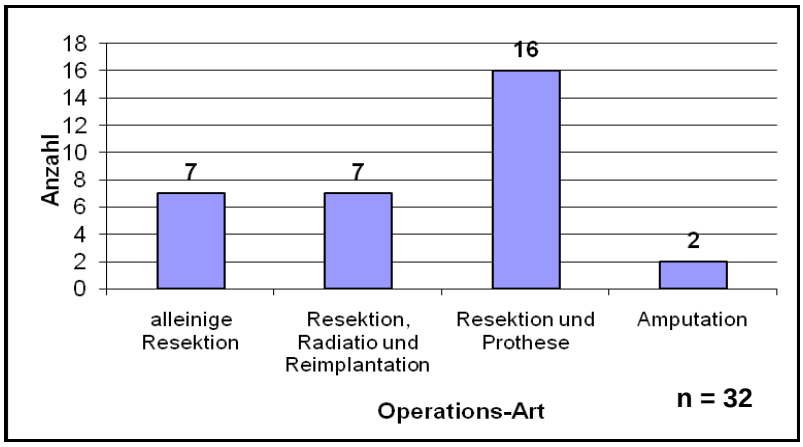


Abbildung 7: Operations-Arten (Osteosarkom)

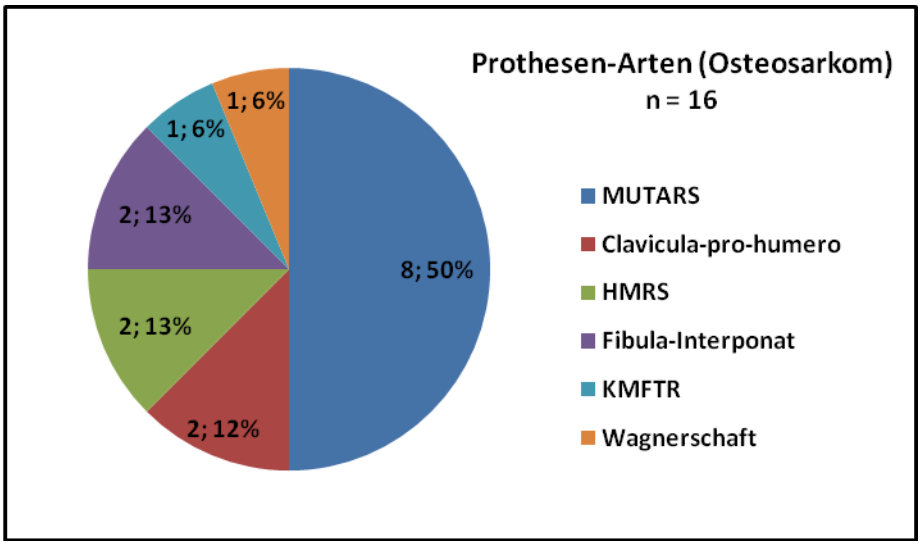


Abbildung 8: Prothesen-Arten (Osteosarkom)

In 28 Fällen (88 %) wurde mit weiten Resektionsrändern operiert. In weiteren vier Operationen konnte radikal operiert werden.

Beim **histologischen Response** nach Salzer-Kuntschik (Tabelle 11) konnten aufgrund fehlender Pathologie-Ergebnisse nur 17 von 24 Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie ausgewertet werden. Ein gutes Ansprechen (Responder) konnte bei acht Patienten (47 %) und bei neun Patienten (53 %) ein

schlechtes Ansprechen (Non-Responder) auf die Chemotherapie festgestellt werden.

Typ	Anzahl	Prozent
I	1	5,9%
II	3	17,6%
III	4	23,5%
IV	3	17,6%
V	6	35,3%
VI	0	0,0%

Tabelle 11: Histologischer Response nach Salzer-Kuntschik (Osteosarkom)

4.2.4 Rezidive

Bei elf der 33 Osteosarkom - Patienten (33 %) traten **Rezidive** auf. Die Diagnose wurde im Zeitraum zwischen 10 und 71 Monaten nach der primären Tumor-Resektion gestellt. Der Median des Auftretens lag bei 15,7 Monaten – das 25%-Quartil war 11,7 Monate und das 75%-Quartil 30,4 Monate.

Nach ihrer Lokalisation wurden fünf Rezidive (46 %) in den fernen Typ, zwei (18 %) in rein lokale Rezidive und die restlichen vier (36 %) in einen kombinierten Typ eingeteilt. Somit betrug die Summe eines Lokalrezidivs sechs und das Gesamtrisiko 18 %. Fernmetastasen traten in neun Fällen auf, was einem Gesamtrisiko von 27 % entspricht.

In Abbildung 9 sind zu den drei solitären Lungenrezidive und den fünf knöchernen Herden weitere Lokalisationen aufgeführt.

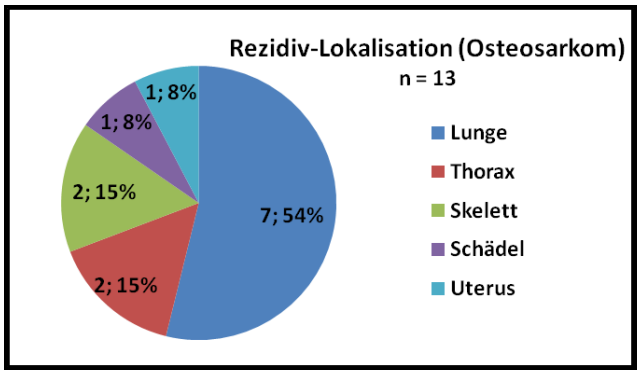


Abbildung 9: Rezidiv-Lokalisation (Osteosarkom)

Bei jeweils drei Patienten mit poor und good Response auf die Chemotherapie trat ein Rezidiv auf. Bei fünf Patienten mit Rezidiven wurde das histologische Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie nach der Klassifikation von Salzer-Kuntschik nicht erhoben.

4.2.5 Zweittumore

Bei einem männlichen Patienten, welcher im Rahmen der COSS-Studie sowohl mit neo- als auch adjuvanter Chemotherapie behandelt wurde, trat 18 Monate nach der Erstdiagnose des Osteosarkoms eine sekundäre akute myeloische Leukämie auf.

4.2.6 Überlebenskurven

Ein Viertel der Patienten (acht Patienten, 24 %) sind am Primärtumor verstorben. Die Quote für ein **Fünf-Jahres-Überleben** (Abbildung 10) liegt bei 76 % (Ein-Jahres-Überleben 94 %, Zwei-Jahres-Überleben 91 %, Zehn-Jahres-Überleben 67 %).

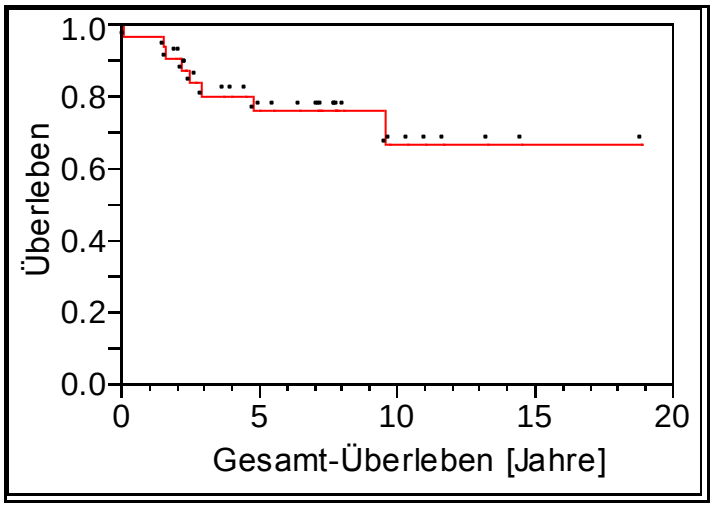


Abbildung 10: Gesamt-Überleben (Osteosarkom)

Über die Hälfte der Patienten (56 %) erreichen ein rezidivfreies Zehn-Jahres-Überleben. Das rezidivfreie Ein-Jahres-, Zwei-Jahres-, Fünf-Jahres-Überleben liegt bei 85 %, 70 % und 66 % (Abbildung 11).

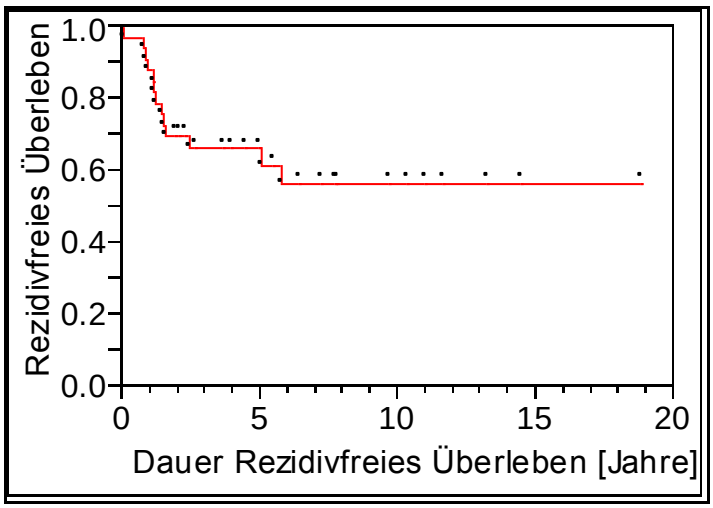


Abbildung 11: Rezidivfreies Überleben (Osteosarkom)

4.2.6.1 Todesursache

Sechs Patienten sind nach dem Auftreten eines Rezidives an der Tumorerkrankung verstorben. Dies entspricht 55 % der Patienten mit Rezidiv. Ein Patient litt zum Zeitpunkt der Diagnose an einem fortgeschrittenen Tumor mit Lungen-, Knochen- und cerebralen Metastasen, der zum Tode führte. Ein Patient erlag

den Komplikationen einer sekundären akuten myeolischen Leukämie, ohne je ein Rezidiv aufzuzeigen.

4.2.7 Funktions-Score

4.2.7.1 Beobachtungs-Zeitraum

Es wurden 29 Patienten im Rahmen der üblichen Nachsorge weiter versorgt. Der Zeitraum erstreckte sich dabei von 41 Tagen bis 18,3 Jahren. Der mediane **Nachsorgezeitraum** lag bei 5,9 Jahren, das 25%-Quartil bei 2,1 Jahren und das 75%-Quartil bei 8,4 Jahren.

Betrachtet man nur die Überlebenden so verlagern sich der Median und die Quartile zu längeren Zeiträumen hin. Hier beträgt der Median 7,2 Jahre und die Quartile 4,1 Jahre und 8,5 Jahre. Bei den rezidivfreien Patienten befindet sich der Median bei 7,3 Jahren (Quartile 3,1 Jahre und 9,4 Jahre).

4.2.7.2 Verlauf des Funktionsscore bei allen Patienten

Der durchschnittliche Funktionsscore aller 29 ausgewerteten Patienten bei der ersten Nachsorge war 62 % (19 Punkte von 30). Er erstreckte sich von 23 % (7 Punkte) bis zu 97 % (29 Punkte). Bei der jeweils letzten Nachsorge lag der Schnitt bei 77 % (23 Punkte) und hatte eine Spannweite von 0 % bis 100 % (0 bis 30 Punkte). Dies machte eine durchschnittliche Differenz von 15 % (4 Punkten) aus. In Abbildung 12 sind alle weiteren Durchschnittswerte im Verlauf und die jeweiligen Spannweiten aufgetragen.

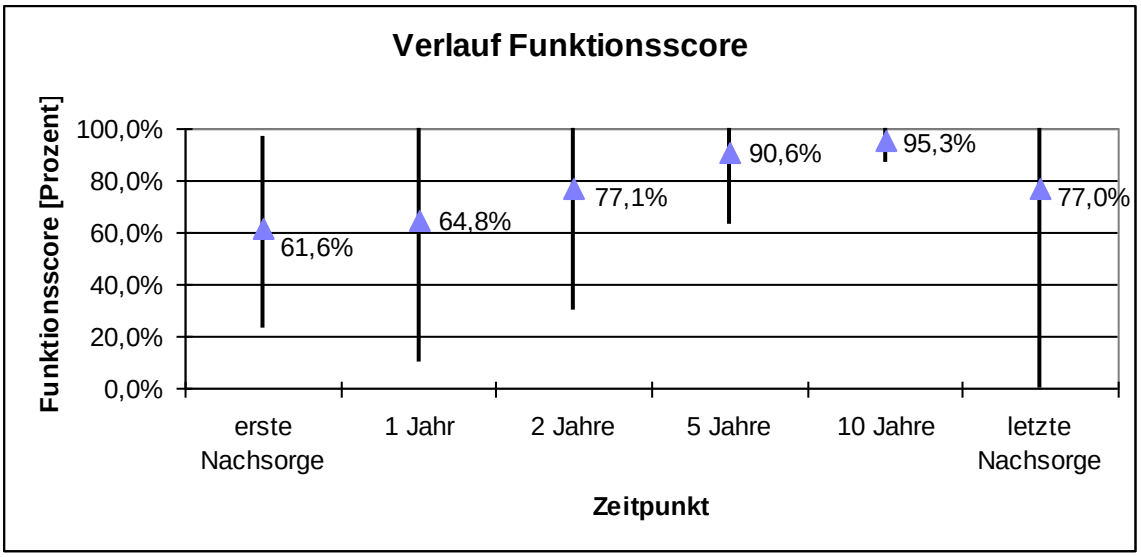


Abbildung 12: Funktionsscore von allen Patienten mit Osteosarkom

4.2.7.3 Verlauf des Funktionsscore bei überlebenden Patienten

Betrachtet man nur die überlebenden Patienten liegt der Wert der ersten Nachsorge bei 65 % (19 Punkte) und die Extreme bei 40 % beziehungsweise 97 % (12 und 29 Punkte). Die Werte der letzten Nachsorge liegen im Schnitt bei 89 % (27 Punkte) und reichen von 33 % bis 100% (10 bis 30 Punkte). Die Differenz zwischen erster und letzter Nachsorge fällt hier mit 24 % (7 Punkten) besser aus (Abbildung 13).

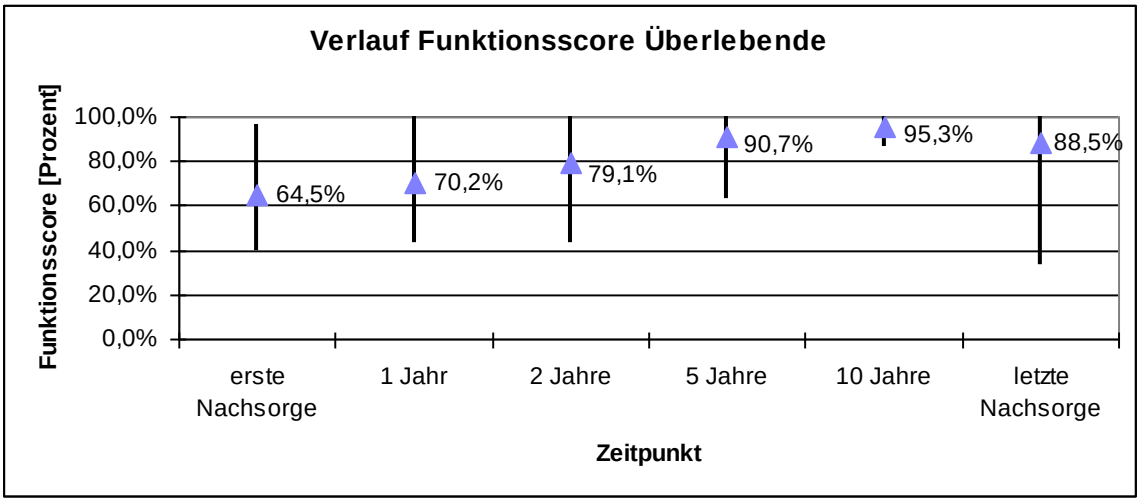


Abbildung 13: Funktionsscore von überlebenden Patienten mit Osteosarkom

4.2.7.4 Verlauf des Funktionsscore bei rezidivfreien Patienten

Bei der ersten Nachsorge der rezidivfreien Patienten ergibt sich ein Durchschnitt von 62 % (19 Punkte) und eine Spannweite von 23 % bis 97 % (7 bis 29 Punkte). Die letzte Nachsorge reicht von 0 % bis 100 % mit einem Durchschnitt von 87 % (26 Punkte). Im Schnitt beträgt die Differenz zur ersten Nachsorge 24 % (7 Punkte). Jedoch lagen hier nach fünf Jahren nur Daten von zwölf Patienten und nach zehn Jahren von fünf Patienten vor (Abbildung 14).

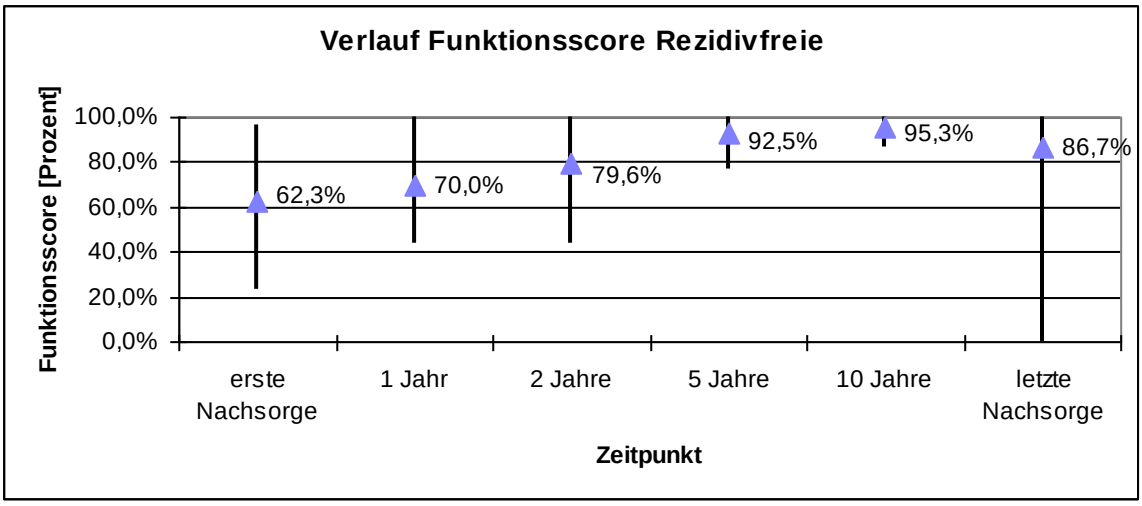


Abbildung 14: Funktionsscore von Patienten mit rezidivfreiem Osteosarkom

4.3 Ewing-Tumore

4.3.1 Epidemiologie

4.3.1.1 Häufigkeit, Geschlechterverteilung

In den zehn Beobachtungsjahren wurden zwölf Patienten mit einem Ewing-Tumor in der Orthopädischen Klinik Tübingen behandelt. Von diesen zwölf Fällen erwiesen sich nach genauer histologischen Diagnostik acht als **Ewing-Sarkom** (67 %) und vier als **PNET** (33 %). Sieben Patienten (58 %) waren männlich und fünf Patienten (42 %) weiblich.

In folgenden Jahren wurden die Ewing-Tumore diagnostiziert (Abbildung 15).

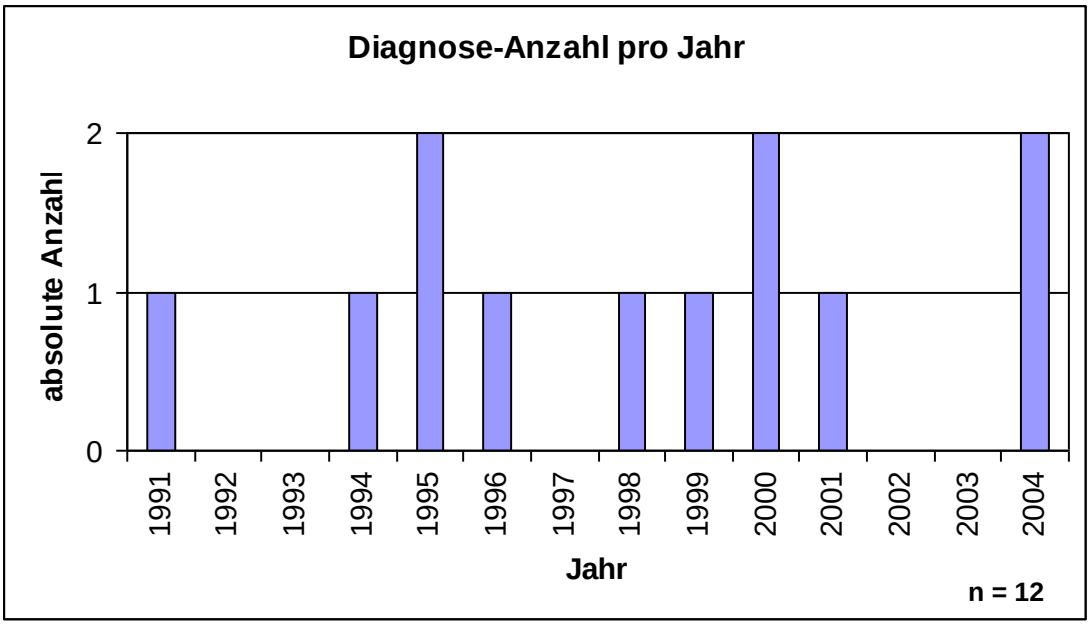


Abbildung 15: Diagnose-Anzahl (Ewing-Tumore)

4.3.1.2 Altersverteilung

Das mediane Erkrankungsalter lag bei 23,0 Jahren, das **Durchschnittsalter** bei 26,3 Jahren. Das 25%-Quartil war bei 12,5 Jahren und das 75%-Quartil bei 36,4 Jahren. Der jüngste Patient erkrankte mit vier Jahren und sechs Monaten, der älteste im Alter von 60 Jahren und einem Monat (Abbildung 16).

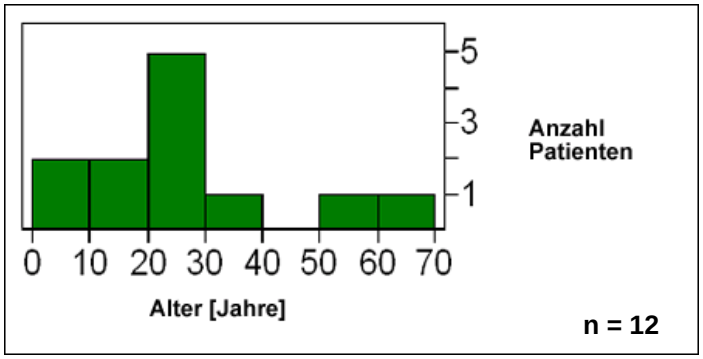


Abbildung 16: Erkrankungsalter bei Ewing-Tumor - Patienten in Jahren

4.3.1.3 Primäre Lokalisation

Die Lokalisation der zwölf aufgetretenen Ewing-Tumore ist aus Abbildung 14 ersichtlich. Insgesamt traten sieben Tumore (58 %) knöchern auf.

Acht Tumore (67 %) traten auf der linken und vier (33 %) auf der rechten Körperseite auf. Ein Zusammenhang zwischen Seitenlokalisation und Körperregion war nicht erkennbar.

Von den fünf Tumore im Femur lag einer in der Metaphyse, drei in der Diaphyse und einer konnte nicht auf eine bestimmte Knochenlokalisation eingegrenzt werden (Abbildung 17).

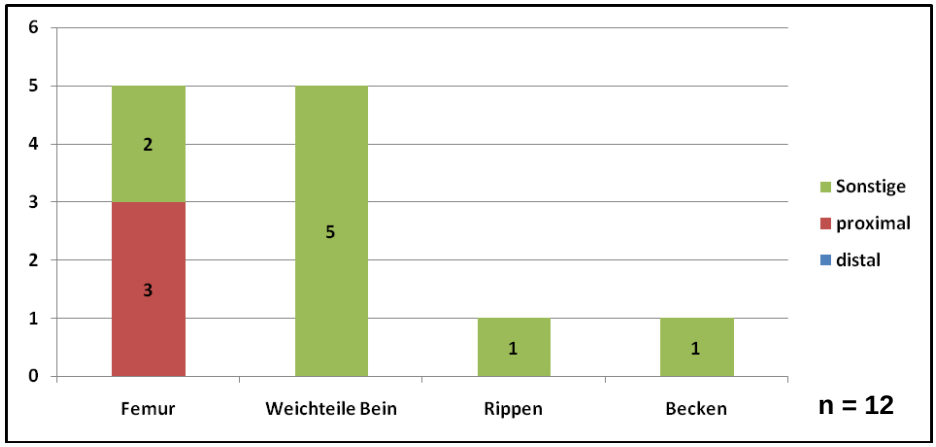


Abbildung 17: Lokalisation des Primärtumors bei Ewing-Tumore

4.3.2 Klinik und Klassifikation

4.3.2.1 Symptome

Der Ewing-Tumor äußerte sich am häufigsten durch **Schmerzen** (acht Patienten, 67 %) und eine **lokale Schwellung** (neun Patienten, 75 %). Weitere Symptome wie lokale Überwärmung (dreimal), Gewichtsabnahme (zweimal) und Bewegungseinschränkung (zweimal) traten ebenfalls auf. Ein Tumor konnte erst durch das Auftreten einer pathologische Humerusschaft-Fraktur diagnostiziert werden (Tabelle 12).

	Anzahl	Prozent
Schmerzen	8	66,7%
lokale Schwellung	9	75,0%
lokale Überwärmung	3	25,0%
lokale Rötung	1	8,3%
Bewegungseinschränkung	2	16,7%
Müdigkeit	0	0,0%
Gewichtsabnahme	2	16,7%
Fieber	0	0,0%
Nachtschweiß	0	0,0%
Spannungsgefühl	1	8,3%
pathol. Fraktur	1	8,3%

Tabelle 12: Symptome bei Krankheitsbeginn (Ewing-Tumore)

4.3.2.2 Staging, Grading

Die für eine Einstufung relevante Tumorlänge von 8 cm überschritten sieben Patienten, so dass bei ihnen ein Stadium T2 festgelegt wurde. Zum Zeitpunkt der Diagnose konnte bei vier Patienten eine solitäre **Lungenmetastasierung** und bei drei weiteren multiple Fernmetastasen nachgewiesen werden. Sieben Patienten (58 %) hatten somit bereits vor Therapiebeginn eine weit fortgeschrittene Erkrankung (Tabelle 13).

	Anzahl	Prozent
T1	2	16,7%
T2	7	58,3%
Tx	3	25,0%
N0	9	75,0%
N1	2	16,7%
Nx	1	8,3%
M0	4	33,3%
M1a	4	33,3%
M1b	3	25,0%
Mx	1	8,3%

Tabelle 13: Staging Ewing-Tumore

Bei sechs Patienten konnten bereits Lungenmetastasen (86 % aller aufgetretenen Fernmetastasen) nachgewiesen werden. Metastasen im Knochen sowie im Knochenmark traten jeweils zweimal auf, wobei eine Kombination von Kno-

chen-, Knochenmark- und Lungenmetastasen einmal vorkam. Ein Patient hatte solitäre Knochenmarks-Metastasen.
Alle 12 Patienten mit einem Ewing-Tumor wurden nach der Richtlinie der UICC in G4 eingeteilt.

4.3.2.3 Stadium nach UICC

Bei Diagnosestellung war die Erkrankung von sieben Patienten (58 %) schon so weit fortgeschritten, dass diese in das Stadium IV eingeteilt werden mussten. Ein Patient konnte aufgrund eines Beckentumors nicht klassifiziert werden (Tabelle 14).

	Anzahl	Prozent
Stadium IIa	1	8,3%
Stadium IIb	3	25,0%
Stadium IVa	3	25,0%
Stadium IVb	4	33,3%
keine Angabe	1	8,3%

Tabelle 14: Klassifikation der Ewing-Tumore in Stadien

4.3.3 Therapie

Bei zehn (83 %) der zwölf Patienten wurde die Erkrankung durch eine Biopsie diagnostiziert. Alle zwölf Patienten wurden im Rahmen einer Studie behandelt. Sieben (58 %) im Rahmen der **CESS/EICESS-Studie** und fünf (42 %) mit dem Euro-Ewing-Protokoll.
Die Hälfte der Patienten erhielt sowohl eine neo- als auch eine adjuvante **Chemotherapie**. Jeweils ein Viertel erhielt entweder eine neoadjuvante oder eine adjuvante Chemotherapie.
Eine **Bestrahlung** wurde in sieben Fällen (58 %) durchgeführt. Bei zwei Patienten (17 %) erfolgte die Bestrahlung schon vor der Operation adjuvant und bei drei Patienten wurden war eine Bestrahlung nicht nötig. Es wurden viermal die Weichteile am Bein, dreimal der Femur und jeweils einmal die Rippen und das Becken bestrahlt.

4.3.3.1 Operationsergebnisse

Es wurden neun Patienten (75 %) aufgrund ihres Tumores operiert. Zwei Patienten konnten wegen einer fortgeschrittenen Metastasierung und ein Patient wegen eines Beckentumors nicht operiert werden. Diese Patienten erhielten zusätzlich zu einer Radiatio eine Chemotherapie. Bei einem Patienten war die Chemotherapie nach einem neoadjuvanten Regime ausgerichtet, da versucht werden sollte, den Primärtumor zu resezieren.

Bei den neun operierten Tumore wurde in 67 % eine **Resektion des Tumors** durchgeführt. In einem Fall wurde eine MUTARS-Prothese nach der Tumorresektion eingebaut (Abbildung 18).

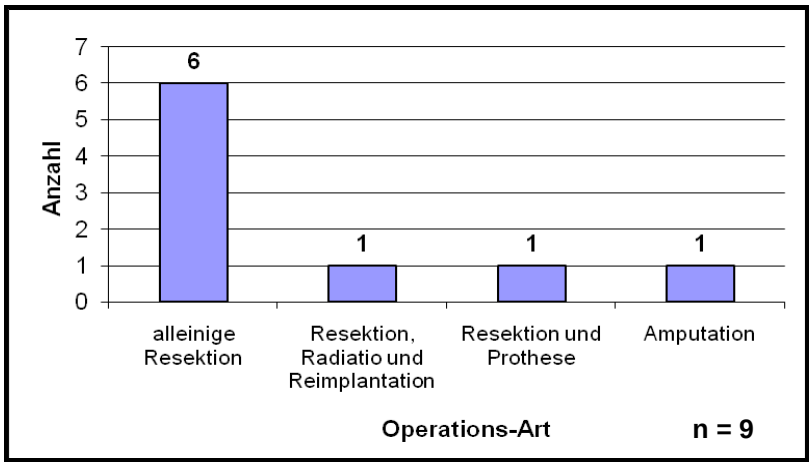


Abbildung 18: Operationen (Ewing-Tumore)

Der Tumor konnte in sieben Fällen (78 %) weit reseziert werden. Jeweils in einem Fall wurde er radikal beziehungsweise intraläsional entfernt. Der Patient mit dem intraläsionalen OP-Ergebnis hatte zum Diagnose-Zeitpunkt multiple Lungenmetastasen und verstarb vier Monate nach der Operation.

Der **histologische Response** nach Salzer-Kuntschik wurde nur in fünf von neun Fällen mit neoadjuvanter Chemotherapie von der Pathologie angegeben. Dabei traten alle Stadien je einmal auf, außer Stadium IV. Somit wurden drei Tumore (60 % der ausgewerteten) als Responder und die anderen zwei als Non-Responder eingestuft.

4.3.4 Rezidive

Bei neun der zwölf Patienten mit Ewing-Tumor traten **Rezidive** auf. Dies entspricht 75 % aller Patienten. Die Rezidive wurden im Zeitraum von 4,8 Monate bis 30,9 Monate nach der primären Tumor-Resektion festgestellt. Der Median lag dabei bei 13,3 Monaten, das 25%-Quartil bei elf Monaten und das 75%-Quartil bei 20 Monaten.

Als reines Fernrezidiv traten fünf Fälle auf und jeweils zwei Fälle als lokales beziehungsweise kombiniertes Rezidiv. Das Gesamtrisiko ein Lokalrezidiv zu erleiden liegt bei 33 % und das Risiko für ein Fernrezidiv bei 58 %.

Rein solitäre Lungenrezidive wurden in zwei Fällen (17 %) beobachtet und knöcherne Rezidiv-Herde in fünf Fällen (42 %) (Abbildung 19).

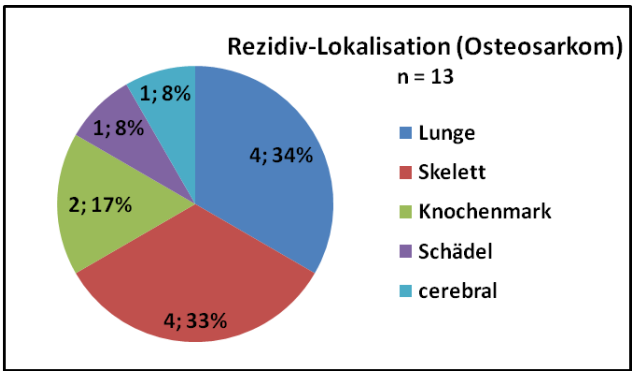


Abbildung 19: Rezidiv-Lokalisation (Ewing-Tumore)

Bei beiden Patienten (100 %), welche beim histologischen Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie als Non- Responder eingestuft wurden, traten Rezidive auf. Von den drei als Responder gewertete Patienten entwickelte einer (33 %) Rezidive. Die restlichen sechs Fälle, bei denen ein Rezidiv festgestellt wurde, wurden nicht nach dem Ansprechen klassifiziert.

4.3.5 Zweittumore

Zweittumore wurden bei keinem der Patienten mit Ewing-Tumor festgestellt.

4.3.6 Überlebenskurven

An dem Ewing-Tumor verstarben fünf Patienten (42 %). Das **Fünf-Jahres-Überleben** liegt bei 25 %. Das Ein-Jahres-Überleben beträgt 83 % und das Zwei-Jahres-Überleben 50 % (Abbildung 20).

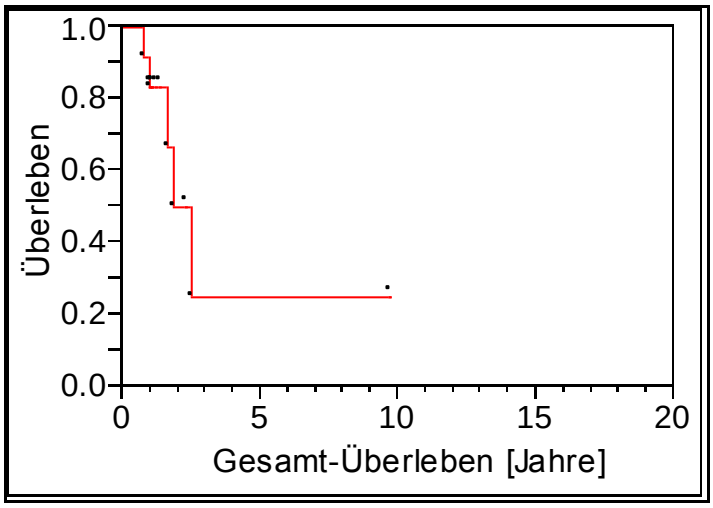


Abbildung 20: Gesamtüberleben (Ewing-Tumore)

Das rezidivfreie Ein-Jahres-Überleben beträgt 67 %, das rezidivfreie Zweijahres-Überleben 23 % (Abbildung 21).

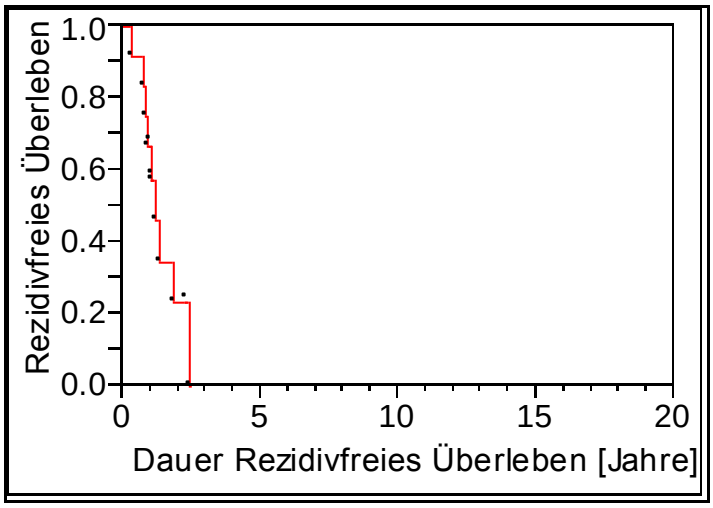


Abbildung 21: Rezidivfreies Überleben (Ewing-Tumore)

4.3.6.1 Todesursache

Alle fünf Patienten sind an den Folgen eines Rezidives verstorben. Damit sind 56 % der Rezidiv-Patienten daran verstorben.

4.3.7 Funktions-Score

4.3.7.1 Beobachtungs-Zeitraum

Sieben Patienten mit Ewing-Tumore wurden im Rahmen einer Nachsorge weiterbehandelt. Der Zeitraum war im **Median** 1,7 Jahre lang. Er erstreckte sich von 381 Tagen bis zu 9,7 Jahren bei einem 25%-Quartil von 1,2 Jahren und einem 75%-Quartil von 1,9 Jahren.
Betrachtet man nur die fünf überlebenden Patienten, so verkürzt sich der Nachsorge-Zeitraum auf 1,2 Jahre im Median. Die beiden verstorbenen Patienten, die eine Nachversorgung erhalten hatten, wurden 1,7 und 1,9 Jahre betreut. Beide rezidivfreien Patienten wurden 1,2 Jahre beziehungsweise 2,0 Jahre nachversorgt.

4.3.7.2 Verlauf des Funktionsscore bei allen Patienten

Bei der ersten Nachsorge lag der durchschnittliche Funktionsscore bei 72 % (22 Punkte) und die Endpunkte bei 37 % beziehungsweise 90 % (11 und 27 Punkte). Bei der letzten Nachsorge reichten die Werte von 3 % bis zu 100 % (1 bis 30 Punkte). Der Durchschnitt lag bei 66 %. Dies ergibt im Schnitt eine Differenz von -6 % (-2 Punkte). Der Schnitt ein Jahr nach Tumorresektion ist mit 59 % schlechter als der Wert bei der ersten Nachsorge. Nach zwei Jahren wurden noch zwei Patienten mit 90 % beziehungsweise 100 % betreut und nach fünf beziehungsweise zehn Jahren ein Patient, der einen Funktionsscore von 100 % erreichte (Abbildung 22).

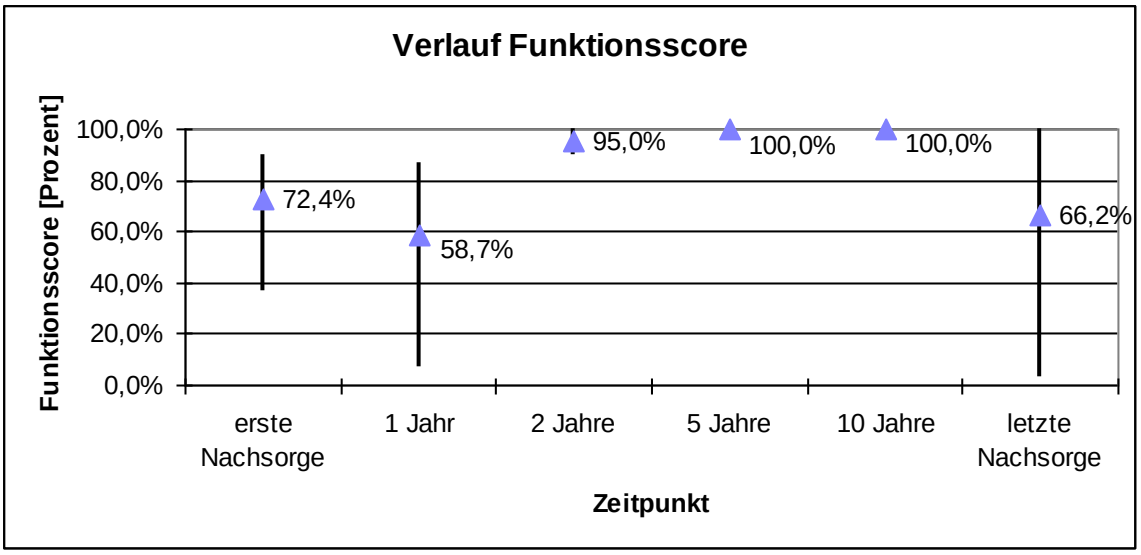


Abbildung 22: Funktionsscore von allen Patienten mit Ewing-Tumor

4.3.7.3 Verlauf des Funktionsscore bei überlebenden Patienten

Bei den fünf überlebenden Patienten beträgt der Durchschnitt zu Anfang 66 % (20 Punkte) und die Grenzen 37 % beziehungsweise 90 %. Bei der letzten Nachsorge nimmt der Schnitt 63 % (19 Punkte) als Wert an (Abbildung 23).

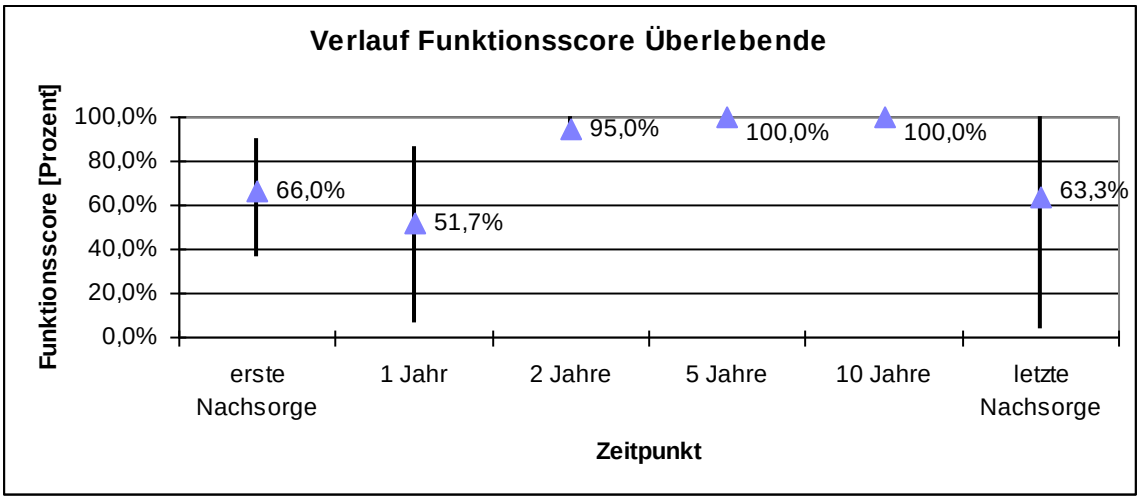


Abbildung 23: Funktionsscore von überlebenden Patienten mit Ewing-Tumor

4.3.7.4 Verlauf des Funktionsscore bei rezidivfreien Patienten

Die zwei rezidivfreien Patienten in der Nachsorgegruppe hatten bei der ersten Nachsorge einen Score von 77 % beziehungsweise 87 % (23 und 26 Punkte) und bei der letzten Nachsorge 77 % beziehungsweise 100 % (23 und 30 Punkte). Bei einem Patienten wurde nur eine Nachsorge durchgeführt. Somit war die erste gleichzeitig auch die letzte Nachsorge. Der andere Patient konnte sich dagegen innerhalb zweier Jahre um 13 % (4 Punkte) verbessern (Abbildung 24).

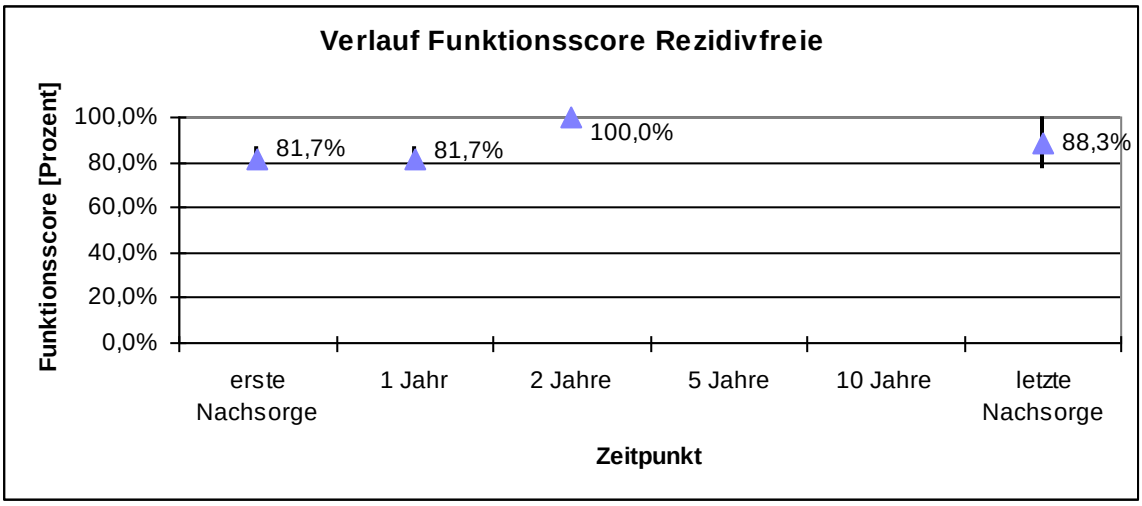


Abbildung 24: Funktionsscore von Patienten mit rezidivfreiem Ewing-Tumor

4.4 Auswertung des Patienten-Fragebogens

Der Fragebogen wurde zur Beantwortung an 33 Patienten verschickt und von elf Patienten beantwortet. Ein weiterer Bogen, der zurückgeschickt wurde, ergab, dass der betreffende Patient inzwischen verstorben ist. Vier Briefe kamen mit einem Hinweis der Post zurück, dass der Empfänger unbekannt sei. Über den Verbleib der restlichen 17 Fragebögen ist nichts bekannt.

4.4.1 Zeitpunkt der Datenerhebung

Die Beantwortung der elf Fragebögen erfolgte im Median 6,7 Jahre nach der Diagnose mit einem 25%-Quartil beziehungsweise 75%-Quartil von 2,6 und

10,7 Jahren. Der kürzeste Zeitraum zwischen Diagnose und Beantwortung lag bei 2,0 Jahren und der größte bei 18,9 Jahren.

4.4.2 Globale Lebensqualität / Quality of Life

Die durchschnittliche Lebensqualität der ausgewerteten Patienten nach dem QLC-C30 – Fragebogen betrug 65,2 %. Drei Patienten gaben eine Lebensqualität von 50 % an, jeweils zwei von 33 % beziehungsweise 92 % (Abbildung 25).

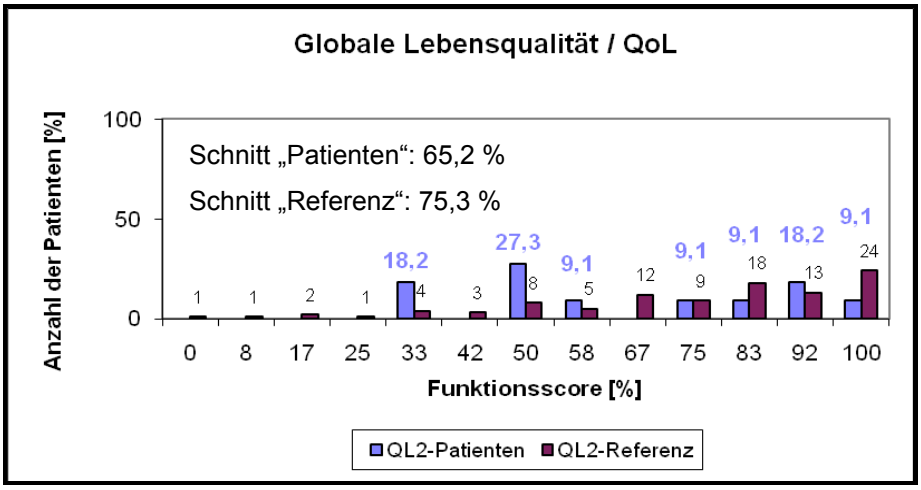


Abbildung 25: Globale Lebensqualität

4.4.3 Funktionsskalen

Bei den fünf Funktionsskalen ergaben sich folgende Ergebnisse:

- Die **„körperliche Funktion“** war im Schnitt 77,6 % bei Referenz-Werten von 89,9 %.
- Die Fragen zur **„Rollenfunktion“** ergaben einen Durchschnitt von 56,1 %, bei einer deutlichen Häufung der Ergebnisse zwischen 33 % und 67 % (Abbildung 26).
- Die **„emotionale Funktion“** der Patienten lag im Schnitt bei 83,3 % und gleicht in der Verteilung den Referenz-Werten (Abbildung 27).
- Dies ist auch bei der **„Gedächtnisfunktion“** der Fall, wobei hier der Durchschnitt bei 95,5 % liegt (Abbildung 28).

- Bei den Fragen zur **„sozialen Funktion“** gaben die Patienten schlechtere Ergebnisse an. Ein Maximum liegt mit 36,4 % bei dem 83 % - Score und ein weiteres kleineres Maximum bei 50 % - Score. Der Schnitt lag hier bei 63,6 % (Abbildung 29).

Der Schnitt aller fünf Funktionsskalen beträgt 75,2 % bei gleicher Gewichtung. Die Referenzwerte ergeben hierfür einen Schnitt von 85,7 %.

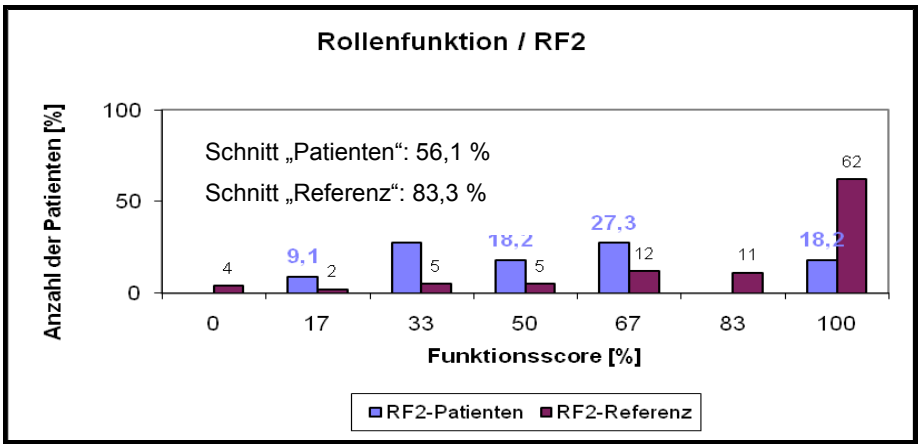


Abbildung 26: Rollenfunktion

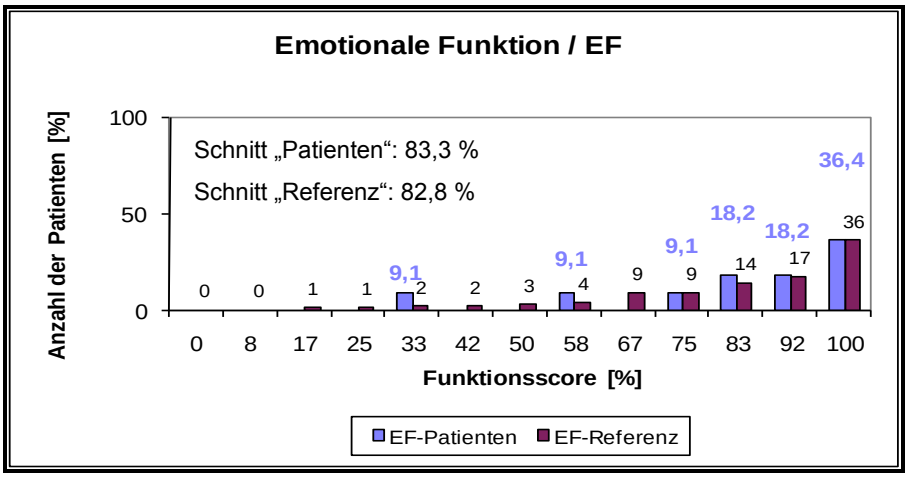


Abbildung 27: Emotionale Funktion

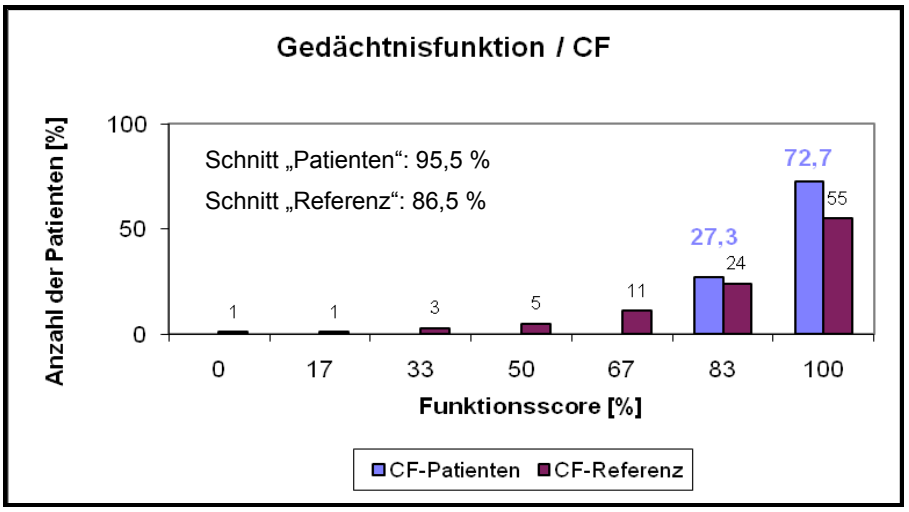


Abbildung 28: Gedächtnisfunktion

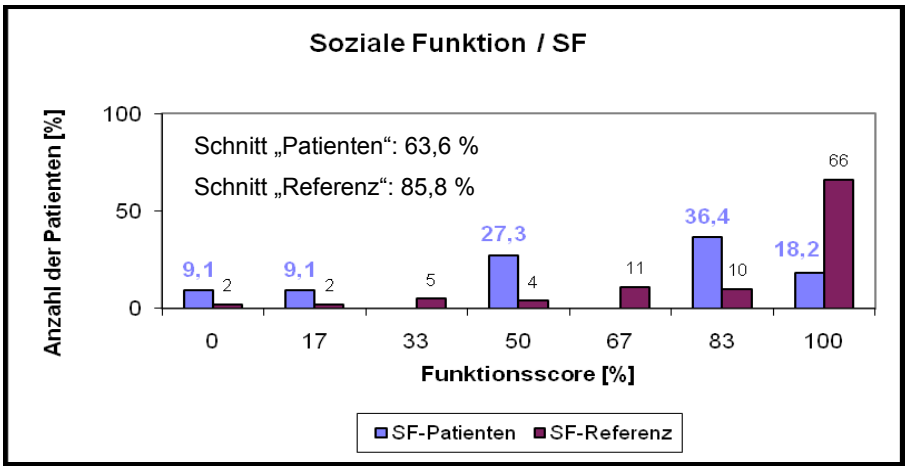


Abbildung 29: Soziale Funktion

4.4.4 Symptomskalen

Bei den neun Symptomskalen ergeben sich folgende Schnitte:

- Müdigkeit (Abbildung 30) 29,3 %
- Übelkeit und Erbrechen (Abbildung 31) 6,1 %

  Acht Patienten (72,7 %) geben keinerlei Übelkeit oder Erbrechen an.
- Schmerz (Abbildung 32) 36,4 %
- Dyspnoe (Abbildung 33) 21,2 %
- Schlaflosigkeit (Abbildung 34) 24,2 %
- Appetitverlust (Abbildung 35) 3,0 %

- Obstipation (Abbildung 36) 3,0 %
- Diarrhoe (Abbildung 37) 6,1 %
- Finanzielle Probleme (Abbildung 38) 33,3 %

Die Verteilung bei den ersten acht Symptomskalen entspricht den Referenzwerten. Nur im Bereich „Finanzielle Probleme“ gaben die Patienten vermehrte Belastungen an. Jeweils zehn Patienten gaben bei Appetitverlust und Obstipation keinerlei Probleme an. Betrachtet man alle neun Symptomskalen ergab sich im Schnitt ein Wert von 18,1 %. Bei den Referenzwerten lag der Schnitt bei 13,8 %.

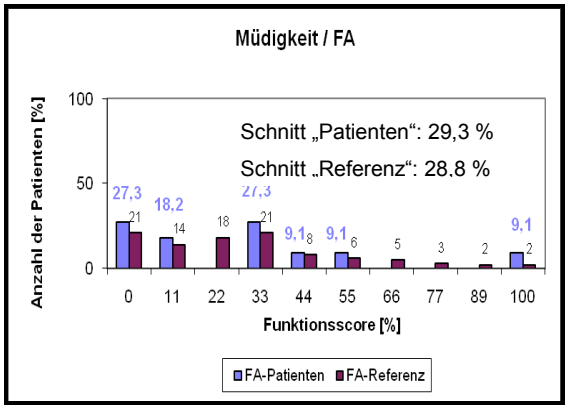


Abbildung 30: Müdigkeit

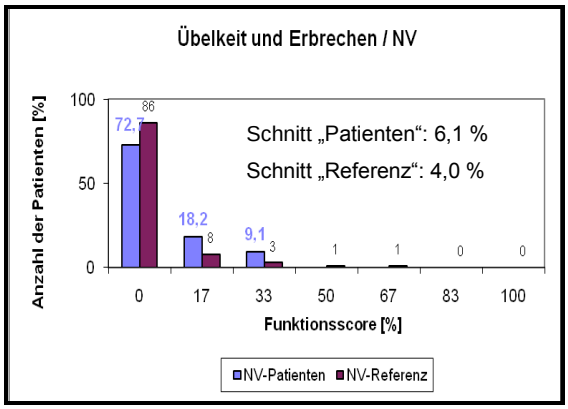


Abbildung 31: Übelkeit und Erbrechen

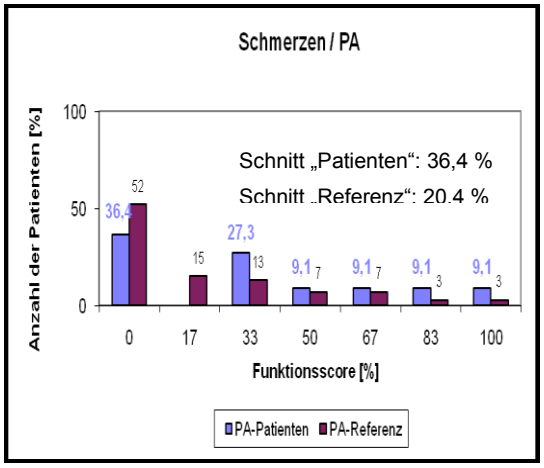


Abbildung 32: Schmerzen

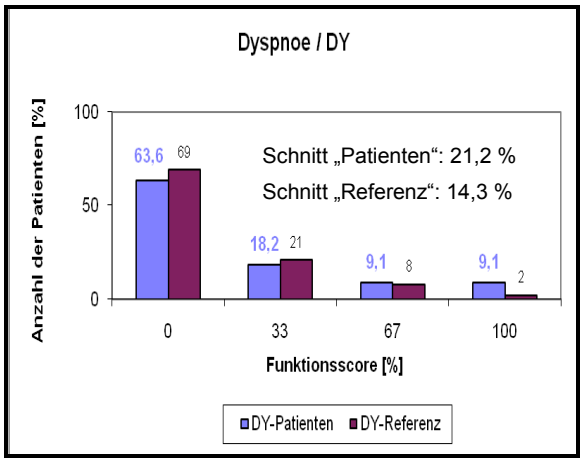


Abbildung 33: Dyspnoe

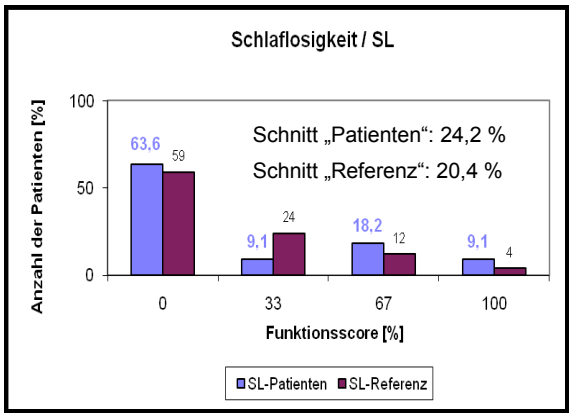


Abbildung 34: Schlaflosigkeit

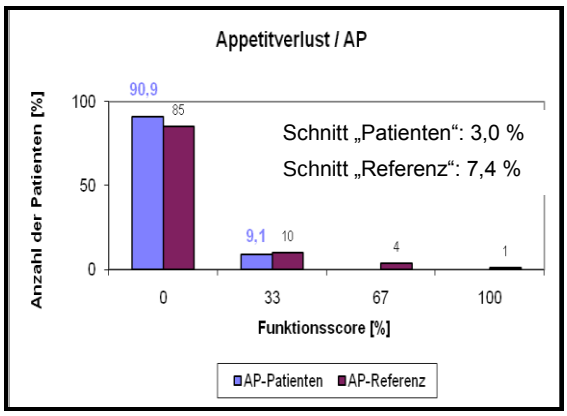


Abbildung 35: Appetitverlust

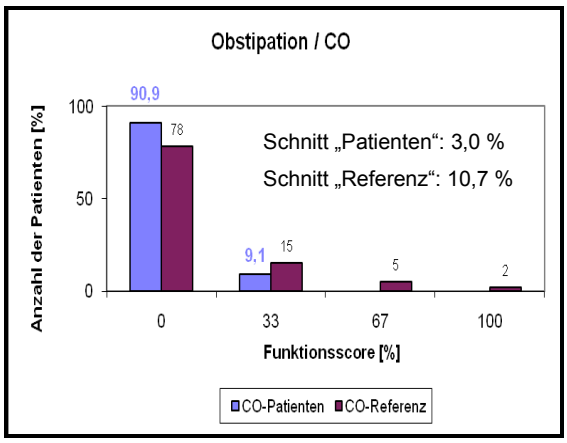


Abbildung 36: Obstipation

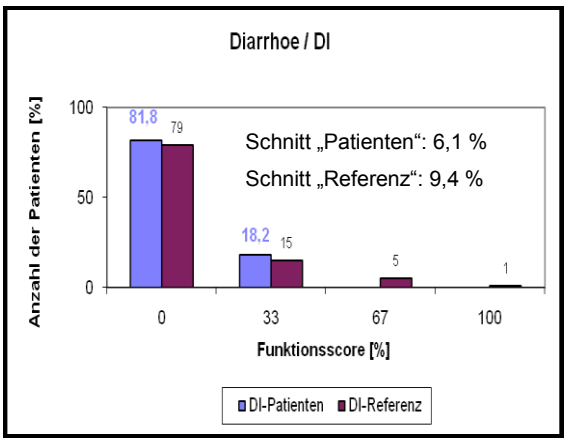


Abbildung 37: Diarrhoe

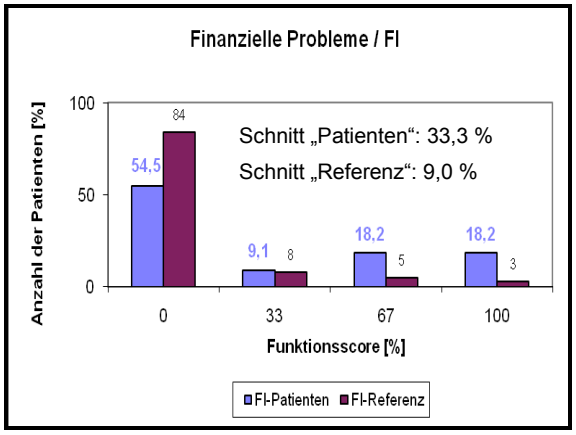


Abbildung 38: Finanzielle Probleme

5. Diskussion

5.1 Osteosarkom

5.1.1 Epidemiologie

Das mediane **Erkrankungsalter** liegt in der vorliegenden Studie mit 17 Jahren zwei Jahre höher als in der Literatur, wo es mit 15 Jahren angegeben wird [11]. Auch das geringe Überwiegen des männlichen Geschlechts konnte am eigenen Patientengut gezeigt werden. Bei mehr als der Hälfte der Patienten trat der Tumor am Femur und bei über einem Viertel an der Tibia auf. Diese Verteilung deckt sich mit Werten der COSS [11]. Zwischen der befallenen Körperseite wurde kein Unterschied festgestellt.

5.1.2 Klinik

Bei 91 % der Patienten standen Schmerzen im Vordergrund, die schließlich zur Diagnose führten. Insgesamt 61 % bemerkten eine Schwellung. Dies deckt sich mit der Literatur, wo meist nur unspezifische Symptome angegeben werden [12, 66].

5.1.3 Metastasen

29 Patienten wiesen keinerlei Metastasen auf. Damit war die untersuchte Patientengruppe nur gering durch Metastasen betroffen. Bei allen drei Patienten mit Fernmetastasen traten Lungenfliliae auf, bei zwei Patienten zusätzlich auch ein anderweitiger Knochenbefall. Im Vergleich dazu werden in der Literatur der Lungenbefall mit 68 % - 94 % und der Knochenbefall mit 18 % - 29 % angegeben [34, 41].

5.1.4 Therapie

Alle Patienten, bis auf den vorzeitig Verstorbenen, wurden operativ behandelt. Bei 85 % der Patienten wurde eine Chemotherapie durchgeführt, wobei 66 % sowohl neoadjuvante als auch adjuvante Zyklen erhielten. Das Ansprechen auf die Chemotherapie lag mit 47 % Good Respondern etwas unter den in der Lite-

ratur angegeben 58 % [11, 62]. Dies kann man jedoch auf die relativ kleine Anzahl an Patienten zurückführen. Die Kombination aus Operation und rapie entspricht der allgemeinen Vorgehensweise [5, 11]. Bei den operativen Methoden lag in ihrer Häufigkeit die funktionserhaltende Operation mit Einbau einer **Prothese** deutlich vor der radikalen Amputation. Diese Tendenz ist in der aktuellen Literatur ebenfalls festzustellen [11, 16, 29].

5.1.5 Rezidive

Die in anderen Studien ermittelten **Rezidivraten** zwischen 3 % und 10 %, teils jedoch auch bis zu 30 % [5, 7, 35, 53, 59], wurden in dieser Studie mit 33 % übertroffen. Der **Zeitpunkt des Auftretens** eines Rezidives lag im Median bei 1,3 Jahren und das 75%-Quartil bei 2,5 Jahren. Die medianen Zeitpunkte werden in anderen Publikationen durchschnittlich mit einem Jahr angegeben, wobei diese davon ausgehen, dass die meisten Rezidive innerhalb dreier Jahre auftreten [7, 11, 41, 43, 59]. Zur Art des Rezidives finden sich sehr weit gestreute Angaben. Teilweise wird ein Auftreten von reinen Fernmetastasen bis 87 % angeführt. Und auch die Zahlen für lokale oder kombinierte Rezidive schwanken zwischen dem einstelligen Bereich und etwas mehr als der Hälfte [5, 35, 41, 59]. Somit liegen die eigenen Daten mit 46 % Fernmetastasen, 18 % rein lokalen und 36 % kombinierten Metastasen im Mittel der Fachliteratur.

5.1.6 Überlebenskurven

Das **Fünf-Jahres-Überleben** der eigenen Patientengruppe liegt mit 76 % im Rahmen anderer Veröffentlichungen mit Angaben zwischen 53 % und 81 %. Die Zehn-Jahres-Überlebenskurven liegen bei 60 % bis 73 %, jedoch verkleinert sich die Spannweite der Angaben schon deutlich [11, 33, 35, 69]. Der selbst ermittelte Wert für das Zehn-Jahres-Überleben beträgt 67 %.

Beim **rezidivfreien Überleben** konnte ein Fünf-Jahres-Überleben von 66 % und ein Zehn-Jahres-Überleben von 56 % errechnet werden. Diese Daten werden in ähnlicher Größenordnung auch von anderen Autoren angegeben und schwanken je nach Quelle zwischen 46 % und 73 % für das Fünf-Jahres-

Überleben und zwischen 59 % und 66 % für das Zehn-Jahres-Überleben [11, 33, 35].

Von den elf Patienten mit Rezidiven sind sechs während der Beobachtung verstorben. Dies entspricht einer Rate von 55 %. In anderen Publikationen wird von einem Fünf-Jahres-Überleben bei Auftreten von Metastasen oder Rezidiven zwischen 14 % und 25 % ausgegangen, beziehungsweise beim Zwei-Jahres-Überleben von teilweise bis zu 58 % [4, 34].

Insgesamt sind acht von 33 Patienten mit Osteosarkom (24 %) verstorben. Die Zahl der Todesfälle hat Huang et. al. [39] in seiner Studie mit 21 % beziffert. Die erfassten Daten decken sich somit mit der Datenlage der anderen Behandlungszentren.

5.2 Ewing-Tumore

5.2.1 Epidemiologie

Mit 58 % an Ewing-Tumore erkrankten Männern entspricht die eigene Datenlage den Angaben anderer Autoren. Diese sprechen von 60 % bis 66 % männlichen Erkrankten und einem medianen **Erkrankungsalter** von 15 bis 20 Jahren. Das mediane Alter der eigenen Patientengruppe liegt mit 23 Jahren etwas höher. Bei der **Tumorlokalisation** fällt auf, dass 83 % aller Patienten einen Tumorbefall am Bein hatten. Davon jeweils die Hälfte (42 %) am Femur und an den Weichteilen. In der Literatur werden für das Femur Werte zwischen 16 % und 19 % und für alle Extremitäten bis zu 45 % angegeben. Die meisten Autoren gehen von einem deutlich häufigeren Befall des Beckens und des zentralen Skelettes aus und geben dafür Werte zwischen 35 % und 55 % an [25, 37, 51]. In der eigenen Gruppe trat dagegen nur bei 17 % der Fälle ein zentraler Tumorbefall auf. Diese Abweichung der Werte ist auf die relativ kleine Patientengruppe, die zur Auswertung stand, zurückzuführen.

5.2.2 Klinik

Ebenso wie beim Osteosarkom traten im untersuchten Kollektiv auch bei den Ewing-Tumore nur sehr unspezifische Symptome auf. Am häufigsten waren

dabei Schmerzen und eine lokale Schwellung. Meist war das Stadium jedoch bei der Diagnose weit fortgeschritten.

5.2.3 Metastasen

So hatten 58 % der Patienten bereits Metastasen und nur 33 % waren sicher frei davon. Diese Zahlen decken sich nicht mit anderen Studien. Die Autoren sprechen von 58 % bis 75 % metastasenfreien Patienten und von 25 % bis 42 % Patienten mit Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose [42, 44]. Die große Abweichung erklärt sich durch die geringe Anzahl der Patienten.

5.2.4 Therapie

Alle Patienten erhielten eine Chemotherapie zur Reduzierung des Tumorvolumens. Zusätzlich wurde die Hälfte der Patienten noch **operativ** behandelt. In anderen Studien war die operative Tumorentfernung ebenfalls die prognostisch günstigste Therapiemaßnahme. Die Angaben zur operativen Versorgung liegen zwischen 12 % und 68 % aller Patienten. Die andere Hälfte der Patienten konnten aufgrund der Tumorlokalisation nicht operiert werden beziehungsweise es wurde auf eine Operation aufgrund der infausten Prognose verzichtet. Eine Kombination aus Operation und Radiatio erhielten dagegen zwischen 19 % und 62 % aller Patienten. In der eigenen Fallgruppe wurden 25 % der Patienten kombiniert mit Operation und Radiatio und 25 % der Patienten mit alleiniger Radiatio therapiert. Letzteres meist aufgrund von Kontraindikationen für eine Operation. Die alleinige Radiatio wird von anderen Autoren am seltensten angegeben, jedoch immerhin noch mit 22 % bis 31 % [6, 24, 25, 51, 65]. Man kann somit feststellen, dass die eigene Patientengruppe ähnliche Therapieoptionen erhielt wie Patienten in anderen Kliniken.

5.2.5 Rezidive

Die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu bekommen, beträgt laut vieler Literaturstellen zwischen 19 % und 54 % [6, 8, 44, 47, 58, 60]. Die Quote der eigenen Studie liegt mit 75 % darüber. Dies ist jedoch auf die ebenfalls deutlich erhöhte Anzahl an bereits metastasierten Patienten zurückzuführen und das damit ver-

bundene erhöhte Risiko ein Rezidiv zu bekommen. Bei Patienten mit Metastasen zum Diagnosezeitpunkt kann davon ausgegangen werden, dass noch tere Mikrometastasen vorhanden sind. Aufgrund dieser Tatsache ist die Gefahr eines Rezidives extrem erhöht.

Ein rein lokales Rezidiv trat bei 17 % der Patienten auf, ein reines Fernrezidiv bei 42 %. Andere Autoren [25, 35, 40, 44, 47, 58, 65] geben für lokale Rezidive Beträge zwischen 9 % und 35 % an und für Fernrezidive 19 % bis 33 %. Diese Angaben decken sich somit weitgehend mit den eigenen. Auch die Werte für ein erneutes Auftreten des Tumors sowohl an lokaler als an ferner Stelle decken sich mit 17 % mit den Angaben in anderen Fachbeiträgen [58, 65], welche zwischen 3 % und 17 % schwanken. Als Zeitpunkt des Auftretens der Rezidive gibt Rodriguez-Galindo et. al. [58] einen Median von 18 Monaten und Barker et. al. [9] einen Median von 17 Monaten an. Mit einem Median von 13 Monaten liegt der eigene Wert etwas darunter. Jedoch liegt das 75%-Quartil bei 20 Monaten und man kann anhand der allgemeinen Datenlage ableiten, dass die meisten Rezidive innerhalb zweier Jahre auftreten.

5.2.6 Überlebenskurven

In der Literatur schwankt das **Fünf-Jahres-Überleben** bei Ewing-Tumoren zwischen einerseits 28 % [25] und anderseits 87 % [25, 30] deutlich. Die meisten Autoren [6, 8, 18, 24, 25, 30, 35, 42, 48, 56, 65, 68, 69] geben jedoch Werte zwischen 40 % und 60 % an. In der eigenen Studie haben nur 25 % der Patienten ein Fünf-Jahres-Überleben erreicht, was auf die hohe Anzahl (75 %) an Rezidiven zurückzuführen ist. Laut Barker et. al. [9] liegt das Fünf-Jahres-Überleben bei Patienten mit Rezidiven nur bei 23 % und somit auf einem ähnlichen Niveau. Auch beim Zwei-Jahres-Überleben liegen die Aussichten der eigenen Patientengruppe mit 50 % unter den Angaben in der Literatur. Rosito et. al. [60] und Miser et. al. [44] geben Werte bis zu 78 % und 83,6 % an.

Die Werte für das rezidivfreie Überleben werden natürlich auch aufgrund der großen Anzahl an Rezidiven verschlechtert. Ein Fünf-Jahres-Überleben konnte aufgrund der geringen Anzahl an rezidivfreien Patienten (3 Patienten) nicht er-

mittelt werden. Das rezidivfreie Zwei-Jahres-Überleben liegt mit 22,9 % unter den Daten anderer Autoren [3, 6, 18, 20, 42, 44, 47-49, 60, 65, 68] , welche Werte zwischen 52 % und 78 % veröffentlicht haben.

Von den insgesamt neun verstorbenen Patienten sind fünf an dem Rezidiv verstorben, was einer Quote von 56 % der Rezidiv-Patienten entspricht. Barker et. al. [9] gibt für das Fünf-Jahres-Überleben, nach Auftreten eines Rezidives, 23 % an. Aufgrund dieses Wertes und den eigenen Daten kann man behaupten, dass sich durch das Auftreten eines Rezidives die Prognose drastisch verschlechtert. Generell ist jedoch die Prognose eines Ewing-Tumors als schlecht einzuschätzen. Bei den eigenen Patienten waren zum Studienzeitpunkt bereits 42 % verstorben, jedoch gibt Kinsella et. al. [42] eine Todeswahrscheinlichkeit aufgrund des Tumors von 73 % an. Auch andere Literaturquellen sprechen hier in etwa von 50 % [8, 50].

5.3 Funktionsscore

Den Funktionsscore kann man für beide Tumore zusammen betrachten, da die Behandlung im Allgemeinen ähnlich erfolgt ist. Daher zeigen sowohl Osteosarkom-Patienten (OS) als auch Patienten mit Ewing-Tumore beim Funktionsscore sehr ähnliche Werte. Die Werte der Ewing-Tumore sind jedoch nicht ganz so aussagekräftig, da hier die Fallzahl und der Beobachtungszeitraum deutlich kleiner waren. Durch diesen Umstand sind die längerfristigen Werte über mehr als zwei Jahre bei den Patienten mit Ewing-Tumore (ET) nicht mehr direkt auswertbar. Hier befanden sich nur zwei Patienten und nach fünf Jahren nur einer in der Nachsorge.

Betrachtet man die ermittelten **Funktionsscores** im Lauf der Jahre, so erkennt man bei allen drei Gruppen – alle, überlebende und rezidivfreie Patienten – den Trend zu besseren Werten. Auch die Spannweite nimmt weiter ab, so dass man davon ausgehen kann, dass sich die Funktion der operierten Tumorregion bei allen Patienten verbessert hat. Dies liegt mit daran, dass anfängliche Probleme mit der veränderten Situation beseitigt wurden und die Patienten sich besser damit zurechtgefunden haben. Prüft man den Verlauf des Enneking-Score bei

allen Patienten, so ergibt sich eine Verbesserung von 12 % (OS) beziehungsweise 36 % (ET) innerhalb eines Jahres (von 65 % auf 77 % beziehungsweise von 59 % auf 95 %). Die deutliche Verbesserung, besonders bei den Ewing-Tumore ist darauf zurückzuführen, dass nach einem Jahr die schwerkranken Patienten mit den schlechten Werten gestorben waren und somit nicht mehr in den Score einflossen. Im Laufe der folgenden Jahre verbessert sich der Wert nochmals deutlich auf bis zu 95 % (OS) und 100 % (ET). Nimmt man die jeweils letzte Nachsorge aller Patienten, so errechnet sich ein medianer Score von 77 % (OS) und 66 % (ET) mit einer Spannweite von 0% - 100 %. Dieser Wert ist deshalb kleiner als die maximalen Mediane, weil auch solche Patienten erfasst wurden, die bei ihrer letzten Nachsorge aufgrund multipler Metastasen eine infauste Prognose aufwiesen. In der Literatur werden mediane Funktionsscores um 59 % für reine Ewing-Tumore und generell für Knochentumore zwischen 65 % und 88 % angegeben. Diese Werte wurden, je nach Studie, nach einem medianem Beobachtungszeitraum zwischen einem und fünf Jahre ermittelt [19, 23, 36, 45, 56, 70, 79]. Die Daten der letzten Nachsorge der eigenen Patienten wurden etwas später, im Median nach 5,9 Jahren (OS) oder 1,7 Jahren (ET), ermittelt.

Im Gegensatz dazu sind die Werte der überlebenden Patienten mit Osteosarkom besser. Ein Jahr nach Diagnose liegt der mediane Funktionsscore mit 70 % schon um 5 % höher. Bei der letzten Nachsorge dieser Patientengruppe liegt der Score bei 89 %, was einer Verbesserung um 12 % entspricht. Auch in dieser Gruppe verkleinert sich die Spannweite der individuellen Scores im Laufe der Jahre, wobei die Spannweiten generell kleiner sind als in der Gruppe aller Patienten.

Vergleicht man den Funktionsscore der überlebenden Patienten mit den Ergebnissen aller Ewing-Tumor-Patienten ergibt sich eine Verschlechterung um 7 %. Dies lässt sich auf das häufige Leiden und frühe Sterben der Erkrankten innerhalb der ersten Jahre zurückführen. Betrachtet man die zwei rezidivfreien Patienten, so ergeben sich ähnlich wie bei den Osteosarkom-Patienten im gesamten Verlauf sehr gute Funktions-Werte mit Ergebnissen über 81 %.

Man kann also feststellen, dass überlebende und rezidivfreie Patienten trotz ihrer meist operativen Versorgung mit Prothesen später einen recht guten Funktionserhalt haben. Das Zurechtkommen im Alltag sollte für die Patienten ohne Probleme möglich sein. Andere Autoren kommen zu einem ähnlichen Ergebnis, wobei manche noch zum Ausdruck bringen, dass sich durch eine Versorgung mit Prothesen eine bessere Funktion ergibt als die Amputation der betroffenen Extremität, da eine Prothese mehr und bessere Bewegungsabläufe ermöglicht. Die medianen Werte der Scores, betrachtet bei den überlebenden Patienten, lagen hier zwischen 65 % und 83 % bei einem Beobachtungszeitraum zwischen 5 und 14,5 Jahren [10, 16, 35, 39, 55, 64]. Die Nachuntersuchungen der überlebenden Osteosarkom-Patienten dieser Studie erstreckte sich im Durchschnitt auf 7,2 Jahre, so dass hier auch eine gute Aussage getroffen werden kann.

5.4 Patienten-Fragebogen zur Lebensqualität

Die elf beantworteten Fragebögen zur Lebensqualität wurden zu einem sehr späten Zeitpunkt nach der Diagnose beantwortet. Zwei Jahre betrug das kürzeste Intervall bei einem medianen Intervall von 6,7 Jahren. Die meisten Studien zur Lebensqualität erfassen diese in einem Zeitraum zwischen vier und zehn Jahren nach Diagnose [46, 55, 57], nur Zahlten-Hinguranage et. al. [79] verwendet Werte nach einem Jahr. Somit kann man davon ausgehen, dass die befragten Patienten in aller Regel rezidivfrei sind und sich ihrer veränderten Lebenssituation anpassen konnten.

Vergleicht man die erfassten Werte zur **globalen Lebensqualität** mit Daten der norwegischen Bevölkerung von Hjermstad et. al. [38], welche laut Schwarz et. Hinz [67] mit der deutschen Bevölkerung vergleichbar sind, so kann man im Median eine etwas schlechtere Lebensqualität (65,2 % vs. 75,3 %) ermitteln. Ähnliche Werte von 60 % bis 75 % werden in anderen Studien über Knochentumore [17, 56, 72, 79] angegeben. Laut Buchner et. al. [17] sind die Werte zur globalen Lebensqualität älterer Tumorpatienten über 70 Jahren nur geringfügig schlechter als die der jugendlichen Patienten. Aus all diesen Ergebnissen kann man rückschließen, dass sich die Patienten nach einer gewissen Zeit an ihre

veränderte Lebenssituation gut angepasst haben, wobei es im Allgemeinen noch kleine Defizite in der Lebensqualität gibt.

Auch bei den **Funktionsskalen** ist ein geringe Verschlechterung zu bemerken. Hier ist bei allen Skalen ebenfalls ein geringer Abfall der Werte (11 %) festzustellen. Einen stärkeren Abfall weisen die Rollenfunktion und die soziale Funktion. Die Patienten sind in der meist ein Jahr dauernden Behandlung sozial und in ihrer Rolle eingeschränkt gewesen. Diese Einschränkung zieht sich in den darauf folgenden Jahren weiter fort, wenn sie sich auch verbessert. Dagegen ist die kognitive Funktion bei den Patienten geringfügig erhöht. Bei den Symptomen ist ein noch geringerer Unterschied zur gesunden Bevölkerung festzustellen. Im Schnitt aller neun Skalen haben die Patienten nur um 4 % schlechtere Werte. Dies ist sicher nicht sehr aussagekräftig, da bei Betrachtung der einzelnen Skalen eine deutlichere Abweichung nur bei den Schmerzen, der Atemnot und den finanziellen Schwierigkeiten aufgetreten ist. Zahlten-Hinguranage et. al. [79] kommt bei der Auswertung der Funktion zu einem deutlich stärkeren Unterschied (25 %), jedoch bei den Symptomen zu einem geringeren (0,5 %). Bei den Funktionswerten kommt Van der Geest et. al. [72] zu einem um 9 % schlechteren Ergebnis der Patienten, womit die eigenen Daten eher korrelieren. Die schlechtere Funktion der behandelnden Extremität lässt sich aus den beschränkten technischen Möglichkeiten erklären, die Komplexität des menschlichen Körpers nachzustellen. Das gute Ergebnis der eigenen Patienten ist aufgrund der geringen Anzahl an ausgewerteten Fragebögen nicht genug repräsentativ.

Zusammenfassend können alle Werte der Patienten die publizierten Ergebnisse von Nagarajan et. al. [46], Rodl et. al. [55, 57] und Zahlten-Hinguranage et. al. [78] nur weiter stützen. Diese Autoren sprechen von guter bis teilweise sogar exzellenter Lebensqualität der betroffenen Patienten. Es gibt zwar geringe Abweichungen gegenüber der gesunden Bevölkerung, jedoch sind diese, auch aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Studie, nicht signifikant.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es eine Datenbank über Tumorpatienten der Orthopädischen Klinik Tübingen zu erstellen. Aus diesen Daten wurde eine statistische Übersicht über die behandelten Patienten erstellt, insbesondere wurde großen Wert auf den Verlauf der Nachsorge gelegt. Um eine subjektive Einschätzung über die Lebensqualität zu erhalten, wurden die Patienten gebeten, den standardisierten Fragebogen QLC-C30 der EORTC zu beantworten.

Insgesamt 33 Patienten mit Osteosarkom und 12 Patienten mit Ewing-Tumor mit einem medianen Erkrankungsalter von 17,0 Jahren beziehungsweise 36,4 Jahren wurden erfasst, im Laufe der **Nachsorge** auf die Funktionalität ihrer betroffenen Körperregion (n=36) untersucht und zur **Lebensqualität** anhand des EORTC QLC-C30 Fragebogens (n=11) befragt.

Als Hauptlokalisation der Patienten mit **Osteosarkom** stellte sich mit 55 % die Knieregion heraus, wobei die Patienten zumeist über Schmerzen und über eine lokale Schwellung klagten. Osteosarkom-Patienten wurden zu 39 % in das UICC-Stadium IIb und nur 9 % aufgrund ihrer Metastasen in das Stadium IV eingestuft, wobei ein Patient solitäre Lungenmetastasen und zwei weitere zusätzlich Knochen- oder ZNS-Metastasen aufwiesen.

Operativ wurden 97 % (n=32) versorgt, wovon die Hälfte Prothesen erhielt; 85 % (n=28) wurden mit Chemotherapie behandelt. Eine Radiatio erfolgte bei 18 % (n=6) im Rahmen der Operation. Rezidive wurden in 33 % nach einem medianen Zeitraum von 15,7 Monaten diagnostiziert, wobei Lungenrezidive mit 64 % am häufigsten vorkamen.

Das Ein-, Zwei-, **Fünf- und Zehn-Jahres-Überleben** bei Osteosarkom betrug 94 %, 91 %, 76 % und 67 %. Ferner sind an dem Tumor 24 % (n=8) verstorben.

Über einen medianen Zeitraum von 5,9 Jahren wurden 29 Patienten im Rahmen einer Nachsorge weiterversorgt und beobachtet. Erhebt man den MSTS-Funktionsscore ein und zwei Jahre nach Diagnose, so ergeben sich Werte von 65 % und 77 % bei deutlich geringeren Spannweiten der einzelnen Scores. Die

Werte der rezidivfreien Patienten ergeben ein etwas besseres Ergebnis. Die Scores betragen nach einem Jahr 70 %.

Ewing-Tumore wurden mit 42 % am häufigsten am Femur gefunden. Auch diese Patienten klagten über Schmerzen und bemerkten eine lokale Schwellung. Patienten mit Ewing-Tumor mussten schon zum Diagnosezeitpunkt zu 58 % (n=7) in das Stadium IV eingeteilt werden. Häufigster Metastasierungsort waren hier ebenfalls die Lungen (n=6), zusätzlich waren noch Knochen (n=2) und Knochenmark (n=2) betroffen.
Drei Viertel der Patienten wurden operiert, wobei die Hälfte aller Patienten (n=6) eine Resektion des Tumors erfuhren. Mit Chemotherapie wurden alle 12 Patienten und 58 % (n=7) mit einer Radiatio, entweder adjuvant oder auch im Rahmen der Operation, behandelt. Nach einem medianen Zeitraum von 20,1 Monaten wurden bei 75 % der Patienten Rezidive gefunden. Mit 44 % waren die Lungenfiliae ebenfalls am häufigsten vertreten.
Das Ein-, Zwei- und **Fünf-Jahres-Überleben** bei Patienten mit Ewing-Tumor betrug 83 %, 50 % und 25 %, wobei 42 % (n=5) zum Zeitpunkt der Studie verstorben waren.
Es wurden 7 Patienten im Rahmen einer Nachsorge weiterversorgt und über einen medianen Zeitraum von 1,7 Jahren beobachtet. Der MSTS-Score beträgt nach einem Jahr 59 % und nach zwei Jahren 95 %. Bei alleiniger Betrachtung der rezidivfreien Patienten mit Ewing-Tumor beträgt der Score nach einem Jahr 81,7 %.

Die **subjektive Lebensqualität** von elf Patienten konnte nach einem medianen Zeitraum von 6,7 Jahren anhand des EORTC QLC-C30 Fragebogens erhoben werden. Dabei betrug die globale Lebensqualität im Durchschnitt 65 %.
Bei den Funktionsskalen wurden für die körperliche Funktion, die Rollenfunktion, die emotionale, die kognitive und die soziale Funktion folgende Werte ermittelt: 78 %, 56 %, 83 %, 96 % und 64 %. Die One-Item-Symptomskalen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle

Probleme) ergaben 21 %, 24 %, 3 %, 3 %, 6 % und 33 %. In den Symptomskalen mit mehreren Items wurden für die Müdigkeit 29 %, für die Übelkeit 6 % und für den Schmerz 36 % errechnet.

Eine weitere Erfassung aller Tumor-Patienten der Orthopädischen Klinik Tübingen und Einarbeitung in die Datenbank ermöglicht es, ausführliche und aktuelle Statistiken zu den Tumoren zu erstellen: zur Epidemiologie, Klinik, Pathologie, Therapie, Prognose und insbesondere auch zur Lebensqualität. Gerade die Optimierung der körperlichen Funktionen und das Anstreben einer hohen Lebensqualität sollten in Zukunft als Aspekte in die Therapie einfließen. Eine erste objektive Einschätzung über die Lebensqualität der erfassten Patienten liefert diese Studie, wenn sie auch durch den retrospektiven Studienaufbau und die geringe Fallzahl nur eingeschränkt zu werten ist. Daher sollten weitere Studien zu den anderen Tumorentitäten folgen, und insbesondere zur Lebensqualität folgen.

7. Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1: graphische Verteilung maligne Tumore 27
Abbildung 2: durchgeführte Operationen 28
Abbildung 3: Diagnose-Anzahl (Osteosarkom) 29
Abbildung 4: Erkrankungsalter bei Osteosarkom - Patienten in Jahren 29
Abbildung 5: Lokalisation des Primärtumors bei Osteosarkom 30
Abbildung 6: Grading der Osteosarkome 32
Abbildung 7: Operations-Arten (Osteosarkom) 34
Abbildung 8: Prothesen-Arten (Osteosarkom) 34
Abbildung 9: Rezidiv-Lokalisation (Osteosarkom) 36
Abbildung 10: Gesamt-Überleben (Osteosarkom) 37
Abbildung 11: Rezidivfreies Überleben (Osteosarkom) 37
Abbildung 12: Funktionsscore von allen Patienten mit Osteosarkom 39
Abbildung 13: Funktionsscore von überlebenden Patienten mit Osteosarkom 39
Abbildung 14: Funktionsscore von Patienten mit rezidivfreiem Osteosarkom 40
Abbildung 15: Diagnose-Anzahl (Ewing-Tumore) 41
Abbildung 16: Erkrankungsalter bei Ewing-Tumor - Patienten in Jahren 41
Abbildung 17: Lokalisation des Primärtumors bei Ewing-Tumore 42
Abbildung 18: Operationen (Ewing-Tumore) 45
Abbildung 19: Rezidiv-Lokalisation (Ewing-Tumore) 46
Abbildung 20: Gesamtüberleben (Ewing-Tumore) 47
Abbildung 21: Rezidivfreies Überleben (Ewing-Tumore) 47
Abbildung 22: Funktionsscore von allen Patienten mit Ewing-Tumor 49
Abbildung 23: Funktionsscore von überlebenden Patienten mit Ewing-Tumor 49
Abbildung 24: Funktionsscore von Patienten mit rezidivfreiem Ewing-Tumor 50
Abbildung 25: Globale Lebensqualität 51
Abbildung 26: Rollenfunktion 52
Abbildung 27: Emotionale Funktion 52
Abbildung 28: Gedächtnisfunktion 53
Abbildung 29: Soziale Funktion 53

Abbildung 30: Müdigkeit 57
Abbildung 31: Übelkeit und Erbrechen 54
Abbildung 32: Schmerzen 57
Abbildung 33: Dyspnoe 54
Abbildung 34: Schlaflosigkeit 55
Abbildung 35: Appetitverlust 57
Abbildung 36: Obstipation 58
Abbildung 37: Diarrhoe 55
Abbildung 38: Finanzielle Probleme 55

Tabelle 1: Staging 16
Tabelle 2: Grading 16
Tabelle 3: Tumor-Stadien nach UICC 17
Tabelle 4: Funktionsscore - Allgemeiner Status 20
Tabelle 5: Funktionsscore - Obere Extremität 21
Tabelle 6: Funktionsscore - Untere Extremität 21
Tabelle 7: Funktionsscore - Rumpf 22
Tabelle 8: Symptome bei Krankheitsbeginn (Osteosarkom) 31
Tabelle 9: Staging Osteosarkome 32
Tabelle 10: Klassifikation der Osteosarkome in Stadien 33
Tabelle 11: Histologischer Response nach Salzer-Kuntschik (Osteosarkom) 35
Tabelle 12: Symptome bei Krankheitsbeginn (Ewing-Tumore) 43
Tabelle 13: Staging Ewing-Tumore 43
Tabelle 14: Klassifikation der Ewing-Tumore in Stadien 44

8. Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent (von Hundert)
CESS / EICESS	(European Intergroup) Cooperative Ewing Sarcoma Study
COSS	Cooperative Osteosarcoma Study
EORTC	Europ. Organization for Research and Treatment of Cancer
ET	Ewing-Tumore
EURO-E.W.I.N.G. Groups	European Ewing Tumor Working Initiative of National
Gy	Gray (Strahlendosis)
HMRS	Howmedica Modulares Resektionssystem
KMFTR	Kotz modular femur and tibia reconstruction system
MFH	Malignes fibröses Histiozytom
MPNET	Maligner peripherer neuroektodermaler Tumor
MPNST	Maligner peripherer Nervenscheidentumor
MSTS	Musculoskeletal Tumor Society
MUTARS	modulares universelles Tumor- und Revisionssystem
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OP	Operation
OS	Osteosarkom
PC	Professional Computer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire
QoL	Quality of Life
Spiral-CT	Spiral - Computertomographie
UICC	International Union Against Cancer
ZNS	Zentrales Nervensystem
vs.	versus

9. Anhang A: Lebensqualität - Fragebogen

GERMAN

EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein: ____

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr): __ __ __ __ __ __

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr): 31 __ __ __ __ __

		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4.	Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5.	Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6.	Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7.	Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8.	Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9.	Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10.	Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11.	Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12.	Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13.	Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14.	War Ihnen übel?	1	2	3	4
15.	Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden

Während der letzten Woche:	**Überhaupt nicht**	**Wenig**	**Mäßig**	**Sehr**
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht						ausgezeichnet

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

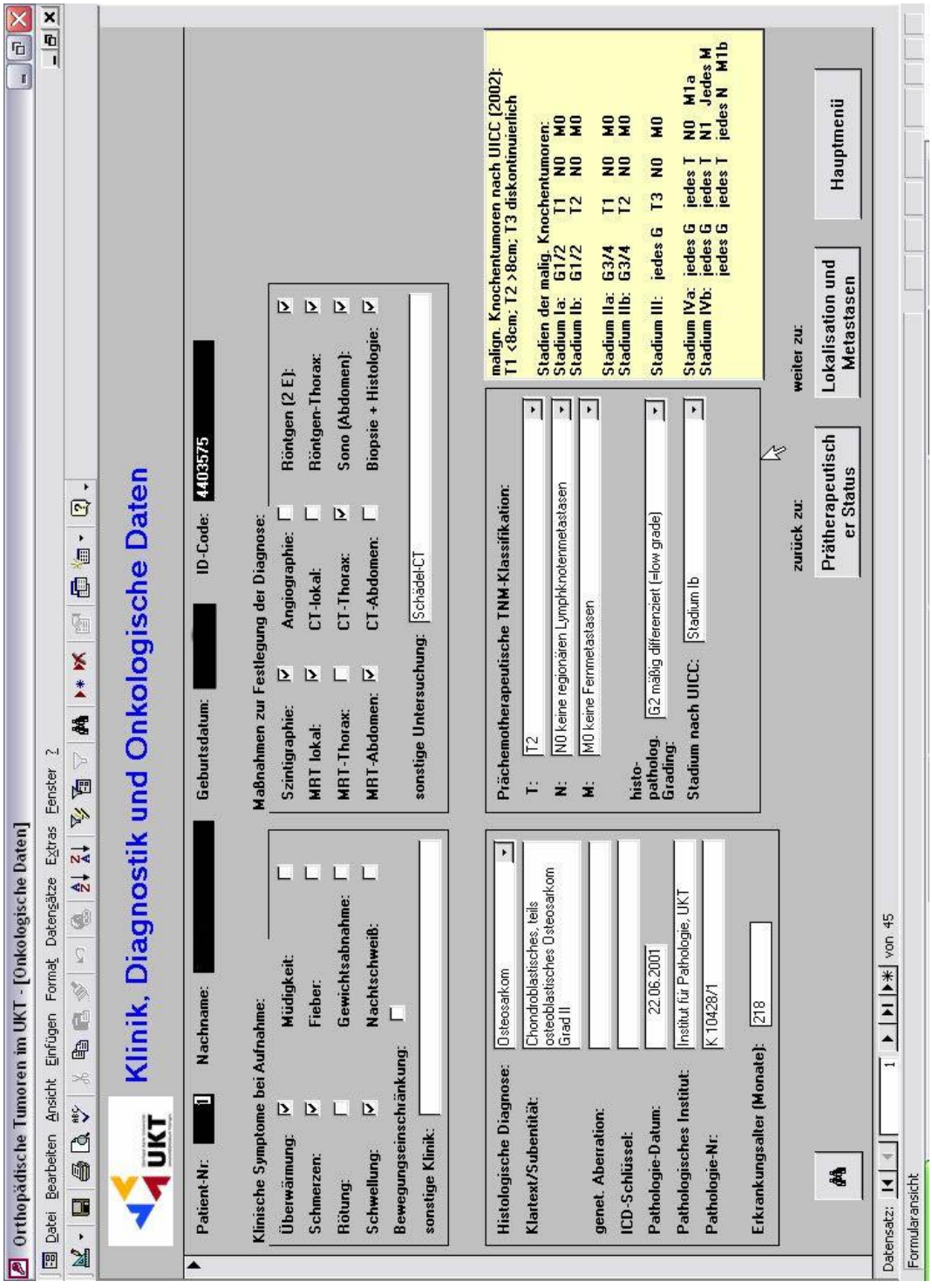
1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht						ausgezeichnet

© Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Alle Rechte vorbehalten. Version 3.0

10. Anhang C: Auswertung des Lebensqualität - Fragebogen

	Scale	Number of items	Item range*	**Version 3.0** Item numbers	Function scales
Global health status / QoL					
Global health status/QoL (revised)†	QL2	2	6	29, 30	
Functional scales					
Physical functioning (revised)†	PF2	5	3	1 to 5	F
Role functioning (revised)†	RF2	2	3	6, 7	F
Emotional functioning	EF	4	3	21 to 24	F
Cognitive functioning	CF	2	3	20, 25	F
Social functioning	SF	2	3	26, 27	F
Symptom scales / items					
Fatigue	FA	3	3	10, 12, 18	
Nausea and vomiting	NV	2	3	14, 15	
Pain	PA	2	3	9, 19	
Dyspnoea	DY	1	3	8	
Insomnia	SL	1	3	11	
Appetite loss	AP	1	3	13	
Constipation	CO	1	3	16	
Diarrhoea	DI	1	3	17	
Financial difficulties	FI	1	3	28	

11. Anhang D: Screenshot Datenbank



12. Literaturverzeichnis

1. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B., Bullinger M., Cull A., Duez N. J., Filiberti A., Flechtner H., Fleishman S. B., de Haes J. C., et al. (1993)
The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology
J Natl Cancer Inst, 85, 365-76

2. Adler C. P. (1998)
Knochenkrankheiten: Diagnostik makroskopischer, histologischer und radiologischer Strukturveränderungen des Skeletts
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio (Adler C. P.)

3. Ahrens S., Hoffmann C., Jabar S., Braun-Munzinger G., Paulussen M., Dunst J., Rube C., Winkelmann W., Heinecke A., Gobel U., Winkler K., Harms D., Treuner J., Jurgens H. (1999)
Evaluation of prognostic factors in a tumor volume-adapted treatment strategy for localized Ewing sarcoma of bone: the CESS 86 experience. Cooperative Ewing Sarcoma Study
Med Pediatr Oncol, 32, 186-95

4. Bacci G., Briccoli A., Mercuri M., Ferrari S., Bertoni F., Gasbarrini A., Fabbri N., Cesari M., Forni C., Campanacci M. (1998)
Osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: long-term results in 44 patients treated with neoadjuvant chemotherapy
J Chemother, 10, 69-76

5. Bacci G., Donati D., Manfrini M., Forni C., Bertoni F., Gherlinzoni F., Biagini R., Campanacci M. (1998)
[Local recurrence after surgical or surgical-chemotherapeutic treatment of osteosarcoma of the limbs. Incidence, risk factors and prognosis]
Minerva Chir, 53, 619-29

6. Bacci G., Ferrari S., Longhi A., Donati D., Barbieri E., Forni C., Bertoni F., Manfrini M., Giacomini S., Bacchini P. (2004)
Role of surgery in local treatment of Ewing's sarcoma of the extremities in patients undergoing adjuvant and neoadjuvant chemotherapy
Oncol Rep, 11, 111-20

7. Bacci G., Ferrari S., Mercuri M., Bertoni F., Picci P., Manfrini M., Gasbarrini A., Forni C., Cesari M., Campanacci M. (1998)
Predictive factors for local recurrence in osteosarcoma: 540 patients with extremity tumors followed for minimum 2.5 years after neoadjuvant chemotherapy

Acta Orthop Scand, 69, 230-6

8. Bacci G., Forni C., Longhi A., Ferrari S., Donati D., De Paolis M., Barbieri E., Pignotti E., Rosito P., Versari M. (2004)
Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992
Eur J Cancer, 40, 73-83

9. Barker L. M., Pendergrass T. W., Sanders J. E., Hawkins D. S. (2005)
Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors
J Clin Oncol, 23, 4354-62

10. Belthur M. V., Grimer R. J., Suneja R., Carter S. R., Tillman R. M. (2003)
Extensible endoprostheses for bone tumors of the proximal femur in children
J Pediatr Orthop, 23, 230-5

11. Bielack S., Kempf-Bielack B., Schwenzer D., Birkfellner T., Delling G., Ewerbeck V., Exner G. U., Fuchs N., Gobel U., Graf N., Heise U., Helmke K., von Hochstetter A. R., Jurgens H., Maas R., Munchow N., Salzer-Kuntschik M., Treuner J., Veltmann U., Werner M., Winkelmann W., Zoubek A., Kotz R. (1999)
[Neoadjuvant therapy for localized osteosarcoma of extremities. Results from the Cooperative osteosarcoma study group COSS of 925 patients]
Klin Padiatr, 211, 260-70

12. Bielack S., Zoubek A., Kotz R. (2006)
Osteosarkom in "Kompendium internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie, Teil 2: Therapiekonzepte maligner Tumoren"
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio (Schmoll H.-J., Höffken K., Possinger K.)

13. Bielack S. S., Kempf-Bielack B., Delling G., Exner G. U., Flege S., Helmke K., Kotz R., Salzer-Kuntschik M., Werner M., Winkelmann W., Zoubek A., Jurgens H., Winkler K. (2002)
Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols
J Clin Oncol, 20, 776-90

14. Bieling P., Rehan N., Winkler P., Helmke K., Maas R., Fuchs N., Bielack S., Heise U., Jurgens H., Treuner J., Romanowski R., Exner U., Kotz R., Winkler K. (1996)
Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma
J Clin Oncol, 14, 848-58

15. Bjordal K., de Graeff A., Fayers P. M., Hammerlid E., van Pottelsberghe C., Curran D., Ahlner-Elmqvist M., Maher E. J., Meyza J. W., Bredart A., Soderholm A. L., Arraras J. J., Feine J. S., Abendstein H., Morton R. P., Pignon T., Huguenin P., Bottomly A., Kaasa S. (2000)
A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group
Eur J Cancer, 36, 1796-807

16. Bohm P., Raecke O. (2002)
[Multimodal interdisciplinary therapy to improve function and long-term survival in patients with high-grade osteosarcoma of the extremities]
Chirurg, 73, 809-17

17. Buchner M., Bernd L., Zahlten-Hinguranage A., Sabo D. (2004)
Primary malignant tumours of bone and soft tissue in the elderly
Eur J Surg Oncol, 30, 877-83

18. Burgert E. O., Jr., Nesbit M. E., Garnsey L. A., Gehan E. A., Herrmann J., Vietti T. J., Cangir A., Tefft M., Evans R., Thomas P., et al. (1990)
Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: intergroup study IESS-II
J Clin Oncol, 8, 1514-24

19. Chen T. H., Chen W. M., Huang C. K. (2005)
Reconstruction after intercalary resection of malignant bone tumours: comparison between segmental allograft and extracorporeally-irradiated autograft
J Bone Joint Surg Br, 87, 704-9

20. Cotterill S. J., Ahrens S., Paulussen M., Jurgens H. F., Voute P. A., Gadner H., Craft A. W. (2000)
Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group
J Clin Oncol, 18, 3108-14

21. Cotterill S. J., Wright C. M., Pearce M. S., Craft A. W. (2004)
Stature of young people with malignant bone tumors
Pediatr Blood Cancer, 42, 59-63

22. Davis A. M., Bell R. S., Goodwin P. J. (1994)
Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review
J Clin Oncol, 12, 423-31

23. Donati D., Di Liddo M., Zavatta M., Manfrini M., Bacci G., Picci P., Capanna R., Mercuri M. (2000)
Massive bone allograft reconstruction in high-grade osteosarcoma

Clin Orthop Relat Res, 186-94

24. Dunst J., Ahrens S., Paulussen M., Rube C., Winkelmann W., Zoubek A., Harms D., Jurgens H. (1998)
Second malignancies after treatment for Ewing's sarcoma: a report of the CESS-studies
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 42, 379-84

25. Elomaa I., Blomqvist C. P., Saeter G., Akerman M., Stenwig E., Wiebe T., Bjork O., Alvegard T. A. (2000)
Five-year results in Ewing's sarcoma. The Scandinavian Sarcoma Group experience with the SSG IX protocol
Eur J Cancer, 36, 875-80

26. 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, 241-6

27. Enneking W. F., Spanier S. S., Goodman M. A. (1980)
A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma
Clin Orthop Relat Res, 106-20

28. Fayers P. M., Aaronson N. K., Bjordal K., Groenvold M., Curran D., Bottomley A., Group o. b. o. t. E. Q. o. L. (2001)
The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)
Brussels (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)

29. Ferguson W. S., Goorin A. M. (2001)
Current treatment of osteosarcoma
Cancer Invest, 19, 292-315

30. Ferrari S., Mercuri M., Rosito P., Mancini A., Barbieri E., Longhi A., Rimondini S., Cesari M., Ruggieri P., Di Liddo M., Bacci G. (1998)
Ifosfamide and actinomycin-D, added in the induction phase to vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin, improve histologic response and prognosis in patients with non metastatic Ewing's sarcoma of the extremity
J Chemother, 10, 484-91

31. Flege S., Bielack S. (2004)
[Goal and results of the COSS study]
Handchir Mikrochir Plast Chir, 36, 282-8

32. Freyschmidt J., Ostertag H., Jundt G. (2003)
Knochentumoren: Klinik - Radiologie - Pathologie

Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio (Freyschmidt, J., Ostertag, H., Jundt, G.)

33. Fuchs N., Bielack S. S., Epler D., Bieling P., Delling G., Korholz D., Graf N., Heise U., Jurgens H., Kotz R., Salzer-Kuntschik M., Weinel P., Werner M., Winkler K. (1998)
Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs
Ann Oncol, 9, 893-9

34. Goorin A. M., Harris M. B., Bernstein M., Ferguson W., Devidas M., Siegal G. P., Gebhardt M. C., Schwartz C. L., Link M., Grier H. E. (2002)
Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial
J Clin Oncol, 20, 426-33

35. Ham S. J., Schraffordt Koops H., Veth R. P., van Horn J. R., Molenaar W. M., Hoekstra H. J. (1998)
Limb salvage surgery for primary bone sarcoma of the lower extremities: long-term consequences of endoprosthetic reconstructions
Ann Surg Oncol, 5, 423-36

36. Heisel C., Breusch S. J., Schmid G., Bernd L. (2004)
Lower limb salvage surgery with MUTARS endoprostheses: 2 to 7 year results
Acta Orthop Belg, 70, 142-7

37. Hense H. W., Ahrens S., Paulussen M., Lehnert M., Jurgens H. (1999)
[Descriptive epidemiology of Ewing's tumor--analysis of German patients from (EI)CESS 1980-1997]
Klin Padiatr, 211, 271-5

38. Hjermstad M. J., Fayers P. M., Bjordal K., Kaasa S. (1998)
Health-related quality of life in the general Norwegian population assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire: the QLQ=C30 (+ 3)
J Clin Oncol, 16, 1188-96

39. Huang T. L., Chen T. H., Chen W. Y., Chen W. M., Liu C. L., Lo W. H. (2005)
Allograft arthrodesis of the knee in high-grade osteosarcoma
J Chin Med Assoc, 68, 425-30

40. Jurgens H., Exner U., Gadner H., Harms D., Michaelis J., Sauer R., Treuner J., Voute T., Winkelmann W., Winkler K., et al. (1988)
Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of a European Cooperative Trial

Cancer, 61, 23-32

41. Kempf-Bielack B., Bielack S. S., Jurgens H., Branscheid D., Berdel W. E., Exner G. U., Gobel U., Helmke K., Jundt G., Kabisch H., Kevric M., Klingebiel T., Kotz R., Maas R., Schwarz R., Semik M., Treuner J., Zoubek A., Winkler K. (2005)
Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS)
J Clin Oncol, 23, 559-68

42. Kinsella T. J., Miser J. S., Waller B., Venzon D., Glatstein E., Weaver-McClure L., Horowitz M. E. (1991)
Long-term follow-up of Ewing's sarcoma of bone treated with combined modality therapy
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 20, 389-95

43. Korholz D., Verheyen J., Kemperdick H. F., Gobel U. (1998)
Evaluation of follow-up investigations in osteosarcoma patients: suggestions for an effective follow-up program
Med Pediatr Oncol, 30, 52-8

44. Miser J. S., Kinsella T. J., Triche T. J., Tsokos M., Forquer R., Wesley R., Horvath K., Belasco J., Longo D. L., Steis R., et al. (1988)
Preliminary results of treatment of Ewing's sarcoma of bone in children and young adults: six months of intensive combined modality therapy without maintenance
J Clin Oncol, 6, 484-90

45. Mittermayer F., Windhager R., Dominkus M., Krepler P., Schwameis E., Sluga M., Kotz R., Strasser G. (2002)
Revision of the Kotz type of tumour endoprosthesis for the lower limb
J Bone Joint Surg Br, 84, 401-6

46. Nagarajan R., Clohisy D. R., Neglia J. P., Yasui Y., Mitby P. A., Sklar C., Finklestein J. Z., Greenberg M., Reaman G. H., Zeltzer L., Robison L. L. (2004)
Function and quality-of-life of survivors of pelvic and lower extremity osteosarcoma and Ewing's sarcoma: the Childhood Cancer Survivor Study
Br J Cancer, 91, 1858-65

47. Nesbit M. E., Jr., Gehan E. A., Burgert E. O., Jr., Vietti T. J., Cangir A., Tefft M., Evans R., Thomas P., Askin F. B., Kissane J. M., et al. (1990)
Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study
J Clin Oncol, 8, 1664-74

48. Oberlin O., Deley M. C., Bui B. N., Gentet J. C., Philip T., Terrier P., Carrie C., Mechinaud F., Schmitt C., Babin-Boillettot A., Michon J. (2001)
Prognostic factors in localized Ewing's tumours and peripheral neuroectodermal tumours: the third study of the French Society of Paediatric Oncology (EW88 study)
Br J Cancer, 85, 1646-54

49. Paulussen M., Ahrens S., Braun-Munzinger G., Craft A. W., Dockhorn-Dworniczak B., Dorffel W., Dunst J., Frohlich B., Gobel U., Haussler M., Klingebiel T., Koscielniak E., Mittler U., Rube C., Winkelmann W., Voute P. A., Zoubek A., Jurgens H. (1999)
[EICESS 92 (European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study)-- preliminary results]
Klin Padiatr, 211, 276-83

50. Paulussen M., Ahrens S., Burdach S., Craft A., Dockhorn-Dworniczak B., Dunst J., Frohlich B., Winkelmann W., Zoubek A., Jurgens H. (1998)
Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies
Ann Oncol, 9, 275-81

51. Paulussen M., Ahrens S., Dunst J., Winkelmann W., Exner G. U., Kotz R., Amann G., Dockhorn-Dworniczak B., Harms D., Muller-Weihrich S., Welte K., Kornhuber B., Janka-Schaub G., Gobel U., Treuner J., Voute P. A., Zoubek A., Gadner H., Jurgens H. (2001)
Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86
J Clin Oncol, 19, 1818-29

52. Paulussen M., Jürgens H., Dunst J., Schmoll H.-J., Winkelmann W., Hoffmann C. (2006)
Ewing-Tumor in "Kompendium internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie, Teil 2: Therapiekonzepte maligner Tumoren"
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio (Schmoll H.-J., Höffken K., Possinger K.)

53. Picci P., Sangiorgi L., Rougraff B. T., Neff J. R., Casadei R., Campanacci M. (1994)
Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma
J Clin Oncol, 12, 2699-705

54. Price C. H., Jeffree G. M. (1977)
Incidence of bone sarcoma in SW England, 1946-74, in relation to age, sex, tumour site and histology
Br J Cancer, 36, 511-22

55. Rodl R., Pohlmann U., Gosheger G., Hoffmann C., Leidinger B., Lindner N., Winkelmann W. (2001)
[Ablative and extremity salvage tumor surgery of the lower extremity--a 10 year comparison]
Z Orthop Ihre Grenzgeb, 139, 183-8

56. Rodl R. W., Hoffmann C., Gosheger G., Leidinger B., Jurgens H., Winkelmann W. (2003)
Ewing's sarcoma of the pelvis: combined surgery and radiotherapy treatment
J Surg Oncol, 83, 154-60

57. Rodl R. W., Pohlmann U., Gosheger G., Lindner N. J., Winkelmann W. (2002)
Rotationplasty--quality of life after 10 years in 22 patients
Acta Orthop Scand, 73, 85-8

58. Rodriguez-Galindo C., Billups C. A., Kun L. E., Rao B. N., Pratt C. B., Merchant T. E., Santana V. M., Pappo A. S. (2002)
Survival after recurrence of Ewing tumors: the St Jude Children's Research Hospital experience, 1979-1999
Cancer, 94, 561-9

59. Rodriguez-Galindo C., Shah N., McCarville M. B., Billups C. A., Neel M. N., Rao B. N., Daw N. C. (2004)
Outcome after local recurrence of osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience (1970-2000)
Cancer, 100, 1928-35

60. Rosito P., Mancini A. F., Rondelli R., Abate M. E., Pession A., Bedei L., Bacci G., Picci P., Mercuri M., Ruggieri P., Frezza G., Campanacci M., Paolucci G. (1999)
Italian Cooperative Study for the treatment of children and young adults with localized Ewing sarcoma of bone: a preliminary report of 6 years of experience
Cancer, 86, 421-8

61. Salzer-Kuntschik M., Brand G., Delling G. (1983)
[Determination of the degree of morphological regression following chemotherapy in malignant bone tumors]
Pathologe, 4, 135-41

62. Salzer-Kuntschik M., Delling G., Beron G., Sigmund R. (1983)
Morphological grades of regression in osteosarcoma after polychemotherapy - study COSS 80
J Cancer Res Clin Oncol, 106 Suppl, 21-4

63. Schajowicz F. (1994)

Tumors and Tumorlike Lessions of Bone
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio (Schajowicz, F.)

64. Schindler O. S., Cannon S. R., Briggs T. W., Blunn G. W., Grimer R. J., Walker P. S. (1998)
Use of extendable total femoral replacements in children with malignant bone tumors
Clin Orthop Relat Res, 157-70

65. Schuck A., Hofmann J., Rube C., Hillmann A., Ahrens S., Paulussen M., Jurgens H., Dunst J., Willich N. (1998)
Radiotherapy in Ewing's sarcoma and PNET of the chest wall: results of the trials CESS 81, CESS 86 and EICESS 92
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 42, 1001-6

66. Schumacher K. (2000)
Therapie maligner Tumoren, Integration konventioneller und komplementärer Therapie, Manual für Klinik und Praxis
Schattauer, Stuttgart (Schumacher K., Arnold B., Reich G., Sill R., Stoll G.)

67. Schwarz R., Hinz A. (2001)
Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population
Eur J Cancer, 37, 1345-51

68. Sluga M., Windhager R., Lang S., Heinzl H., Krepler P., Mittermayer F., Dominkus M., Zoubek A., Kotz R. (2001)
The role of surgery and resection margins in the treatment of Ewing's sarcoma
Clin Orthop Relat Res, 394-9

69. Sluga M., Windhager R., Pfeiffer M., Ofner P., Lang S., Dominkus M., Nehrer S., Zoubek A., Kotz R. (2002)
[Osteosarcoma and Ewing's sarcoma--The most frequent malignant bone tumors in children--therapy and outcome]
Z Orthop Ihre Grenzgeb, 140, 652-5

70. Sugiura H., Katagiri H., Yonekawa M., Sato K., Yamamura S., Iwata H. (2001)
Walking ability and activities of daily living after limb salvage operations for malignant bone and soft-tissue tumors of the lower limbs
Arch Orthop Trauma Surg, 121, 131-4

71. Thomas C. (1996)
Spezielle Pathologie
Schattauer, Stuttgart, New York (Thomas, C.)

72. Van Der Geest I. C., Servaes P., Schreuder H. W., Bleijenberg G., Verhagen C. A., Pruszczynski M., Lemmens J. A., Veth R. P. (2002)
Chondrosarcoma of bone: functional outcome and quality of life
J Surg Oncol, 81, 70-4

73. Werner M., Delling G. (2000)
Pathohistologie maligner Knochentumoren
Der Onkologe, 6, 709-722

74. Werner M., Fuchs N., Salzer-Kuntschik M., Winkler K., Delling G. (1996)
[Therapy-induced changes in osteosarcoma after neoadjuvant chemotherapy (COSS 86 Therapy Study). Correlation between morphologic findings and clinical follow-up]
Pathologe, 17, 35-43

75. Winkler K., Bielack S. S., Delling G., Jurgens H., Kotz R., Salzer-Kuntschik M. (1993)
Treatment of osteosarcoma: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS)
Cancer Treat Res, 62, 269-77

76. Wittekind C., Meyer H., Bootz F. (2002)
TNM-Klassifikation maligner Tumoren
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio (Wittekind, C.)

77. Wittekind C., Tischoff I. (2004)
[Tumor classifications]
Pathologe, 25, 481-90

78. Zahlten-Hinguranage A., Bernd L., Ewerbeck V., Sabo D. (2004)
Equal quality of life after limb-sparing or ablative surgery for lower extremity sarcomas
Br J Cancer, 91, 1012-4

79. Zahlten-Hinguranage A., Bernd L., Sabo D. (2003)
[Amputation or limb salvage? Assessing quality of life after tumor operations of the lower extremity]
Orthopade, 32, 1020-7

13. Danksagung

Ich danke PD Dr. M. Rudert für die Überlassung des Themas, die freundliche Betreuung und das besondere Engagement, das er mir bei der Bearbeitung der Arbeit entgegengebracht hat. Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. M. Lüdemann, für seine Betreuung und Beratung, wodurch Fragen und Probleme während der Arbeit immer wieder zügig gelöst wurden. Hervorzuheben ist sein Einsatz gerade am Ende der Arbeit. Ein Dank geht auch an Prof. Dr. med. N. Wülker für die abschließende Betreuung und Korrektur der Arbeit.

Dank geht auch an Dr. Vonthein für die Hilfe bei der Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven.

Zu Danken ist auch den Mitarbeiterinnen der Orthopädischen Leitstelle und den Mitarbeitern des Zentralarchivs, die mich bei der Recherche nach den Akten und Informationen sehr unterstützt haben.

Weiter gilt mein Dank auch allen niedergelassenen Ärzten, die mir etliche Daten mit der Beantwortung des Fragebogens zukommen ließen. Bei der Erhebung der primären Patienten-Daten aus den OP-Büchern waren auch Sarah Schottelius und Alexandra Depfenhardt beteiligt, welchen daher auch Dank gebührt.

Einen ganz speziellen Dank möchte ich an Claudia Schubert, Daniel Conzelmann und Claudia Götz für das Korrigieren, die sprachliche Überarbeitung der Arbeit und die wertvollen Hinweise richten.

Zum Schluss gilt mein besonderer Dank meinen Eltern, meinen Geschwistern und meiner Freundin Claudia Götz, die mit tollen Ratschlägen und manchen Aufmunterungen zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben. Last but not least ist das Gruibinger Brunnenbier besonders dankbar zu erwähnen, das mir viele schwere Stunden der fehlenden Motivation erleichtert hat.

14. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Stephan Lindner
Geburtsdatum:	20.10.1981 in Esslingen a.N.
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig

Schulausbildung:

1988 – 1992	Panoramaschule Plochingen (Grundschule)
1992 – 2001	Gymnasium Plochingen
20. Juni 2001	Allgemeines Hochschulreife

Sprachen:

7 Jahre Englisch, 7 Jahre Latein (Großes Latinum), 3 Jahre Französisch

Studium:

WS 02/03 – SS 04	Studium der Humanmedizin (Vorklinik) an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
20. September 2004	Ärztliche Vorprüfung
Seit WS 04/05	Studium der Humanmedizin (Klinik) an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Praktische Erfahrungen:

1.10.01 – 31.07.02	Zivildienst als Rettungshelfer beim DRK Esslingen, Bereich Rettungsdienst
18.08. – 5.09.03	Krankenpflegepraktikum Chirurgische Klinik, Städt. Kliniken Esslingen
seit 1. Mai 05	Erste-Hilfe-Ausbilder bei Mobile Medic, Lehrinstitut für Notfallmedizin, Schmidt & Schütz GbR

Famulaturen:

07.03. – 10.04.2005	Kardiologie, Städt. Kliniken Esslingen
16.09. – 16.10.2005	Allgemeinmedizin, Praxis Lycou, Altbach
21.08. – 17.09.2006	Unfallchirurgie, Ev. Diakoniewerk Schwäbisch Hall
19.03. – 19.04.2007	Medizinischer Dienst, Fraport AG Frankfurt/Main

Praktisches Jahr:

20.08.07 – 30.11.07	1. Tertial: Anästhesiologie im Klinikum Esslingen
01.12.07 – 31.03.08	2. Tertial: Chirurgie im Spital Oberengadin, Samedan, Schweiz
01.04.08 – 20.07.08	3. Tertial: Innere Medizin im Klinikum Esslingen
07.11.2008	Ärztliche Prüfung

Promotion:

November 2007	„Osteosarkom und Ewing-Tumore – Epidemiologie, funktionelle Ergebnisse und Lebensqualität im Langzeit-Verlauf“ bei PD Dr. M Rudert und Prof. Dr. N. Wülker in der Orthopädischen Klinik Tübingen