

Klinikum Stuttgart

Pädiatrie 5 – Onkologie, Hämatologie und Immunologie

**High-grade surface Osteosarkom – Daten aus der
Cooperativen Osteosarkom Studiengruppe (COSS)**

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Schäfenacker, Patricia Janine

2023

Dekan: Professor Dr. rer. nat. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. med. C. Blattmann
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. M. Ebinger

Tag der Disputation: 20.06.2024

Für meine Familie und Sam, die mir immer den Rücken stärken und immer für mich da sind.

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....	1
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	4
1. EINLEITUNG.....	5
1.1 Theoretischer Hintergrund	5
1.1.1 Epidemiologie	5
1.1.2 Ätiologie.....	5
1.1.3 Histologie und Klassifikation.....	6
1.1.4 Lokalisation.....	7
1.1.5 Primärmetastasierung	8
1.1.6 Therapie.....	8
1.1.7 Rezidiv.....	10
1.2 Fragestellungen	11
2. MATERIAL UND METHODEN.....	12
2.1 Cooperative Osteosarkom Studiengruppe (COSS).....	12
2.2 Definition des Patientenkollektivs.....	13
2.3 Untersuchte Variablen	13
2.3.1 Patientenalter	14
2.3.2 Geschlecht	14
2.3.3 Tumorprädispositionssyndrom.....	14
2.3.4 Lokalisation des Primärtumors	14
2.3.5 Mediane Tumurlänge und medianes Tumolvolumen	15
2.3.6 Primärmetastasierung	15
2.3.7 OS als Primär- beziehungsweise Sekundärmalignom	15
2.3.8 Dauer der tumorbedingten Symptomatik	16
2.3.9 Chemotherapie-Beginn < 3 Wochen.....	16
2.3.10 Chemotherapie nach Protokoll	16
2.3.11 Histologisches Tumoransprechen auf neoadjuvante Chemotherapie	16
2.3.12 Sekundärer Markkraumeinbruch.....	17
2.3.13 Primäre Operation	17
2.3.14 Chirurgische Remission	17
2.3.15 Zeitpunkt des Auftretens des ersten Rezidivs.....	18
2.3.16 Auftreten eines Zweitmalignoms.....	18
2.3.17 Todesursache	18
2.3.18 Letzter Status	18
2.3.19 Ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben	19
2.3.20 EFS und OAS im Vergleich mit HGCOS	19
2.4 Statistische Verfahren	19
3. Ergebnisse.....	21
3.1 Patienten- und Tumorcharakteristik bei Ersterkrankung	21
3.1.1 PatientInnenalter	21
3.1.2 Geschlecht	23
3.1.3 Tumorprädispositionssyndrom.....	23

3.1.4	Lokalisation des Primärtumors	23
3.1.5	Mediane Tumورlänge und medianes Tumорvolumen	25
3.1.6	Primärmetastasierung	26
3.1.7	Dauer der tumorbedingten Symptomatik	26
3.1.8	Einfluss der zeitgerechten Applikation der Chemotherapie	27
3.1.9	Histologisches Tumорansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie	27
3.1.10	Sekundärer Markraumbruch	28
3.1.11	Primäre Operation	29
3.2	Therapie.....	29
3.2.1	Chemotherapie	29
3.2.2	Operatives Vorgehen	30
3.2.3	Chirurgische Remission	31
3.2.4	Radiotherapie	32
3.3	Weiterer Krankheitsverlauf	32
3.3.1	Aufreten von Rezidiven	32
3.3.2	Aufreten eines Zweitmalignoms.....	35
3.3.3	Todesursache	35
3.3.4	Letzter Status	36
3.4	Prognose.....	37
3.4.1	Ereignisfreies und Gesamtüberleben.....	37
3.4.2	Ereignisfreies und Gesamtüberleben im Vergleich zum HGCOS.....	40
3.4.3	Prognosefaktoren hinsichtlich der Ersterkrankung und deren Therapie.....	41
3.5	Multivariate Analysen	54
4.	<i>DISKUSSION</i>.....	55
4.1	Patienten- und Tumорcharakteristik bei Ersterkrankung	56
4.2	Relevanz der Chemotherapie	66
4.3	Outcome	68
5.	<i>ZUSAMMENFASSUNG</i>.....	69
6.	<i>LITERATURVERZEICHNIS</i>	71
7.	Erklärung zum Eigenanteil	81
8.	Danksagung.....	82

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Abb. 1	Altersverteilung, unterteilt nach Geschlecht zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HGSOS von 31 PatientInnen
Abb. 2	Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HGSOS von 31 PatientInnen
Tab. 1	Lokalisation des Primärtumors bei 31 PatientInnen mit einem HGSOS
Abb. 3	Lokalisation des Primärtumors bei 31 PatientInnen mit einem HGSOS
Abb. 4	Verteilung der 31 PatientInnen nach Responsegrad: gutes bzw. schlechtes Ansprechen, sowie PatientInnen nach Primäroperation, bei denen keine Angaben vorlagen
Abb. 5	Zeitintervall bis zum ersten Rezidiv ober- bzw. unterhalb des Medians in Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben bei 9 PatientInnen
Abb. 6	Ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Erstdiagnose eines HGSOS von 31 PatientInnen
Tab. 2	Ereignisfreies Überleben nach 3 bzw. 5 Jahren in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren
Tab. 3	Gesamtüberleben nach 3 bzw. 5 Jahren in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren
Abb. 7 a	Ereignisfreies Überleben des HGSOS im Vergleich zum HGCOS
Abb. 7 b	Gesamtüberleben des HGSOS im Vergleich zum HGCOS
Abb. 8 a	Ereignisfreies Überleben von 31 PatientInnen in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose
Abb. 8 b	Gesamtüberleben von 31 PatientInnen in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose
Abb. 9 a	Ereignisfreies Überleben nach Erstdiagnose des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit vom Geschlecht
Abb. 9 b	Gesamtüberleben nach Erstdiagnose des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit vom Geschlecht

Abb. 10 a	Ereignisfreies Überleben nach Erstdiagnose des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation
Abb. 10 b	Gesamtüberleben nach Erstdiagnose des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation
Abb. 11 a	Ereignisfreies Überleben nach Erstdiagnose des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation an der Tibia
Abb. 11 b	Gesamtüberleben nach Erstdiagnose des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation an der Tibia
Abb. 12 a	Ereignisfreies Überleben nach Erstdiagnose des HGSOS von 26 PatientInnen in Abhängigkeit von der medianen Knochenlänge
Abb. 12 b	Gesamtüberleben nach Erstdiagnose des HGSOS von 26 PatientInnen in Abhängigkeit von der medianen Knochenlänge
Abb. 13 a	Ereignisfreies Überleben nach Erstdiagnose des HGSOS von 20 PatientInnen in Abhängigkeit von dem medianen Tumolvolumen
Abb. 13 b	Gesamtüberleben nach Erstdiagnose des HGSOS von 20 PatientInnen in Abhängigkeit von dem medianen Tumolvolumen
Abb. 14 a	Ereignisfreies Überleben nach Erstdiagnose des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit von einem beschriebenen sekundären Markraumreinbruch
Abb. 14 b	Gesamtüberleben nach Erstdiagnose des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit von einem beschriebenen sekundären Markraumreinbruch
Abb. 15 a	Ereignisfreies Überleben nach Erstdiagnose des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit von einem versus zwei Symptome präsent
Abb. 15 b	Gesamtüberleben nach Erstdiagnose des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit von einem versus zwei Symptome präsent
Abb. 16 a	Ereignisfreies Überleben nach Erstdiagnose des HGSOS von 22 PatientInnen in Abhängigkeit von Good und Poor Response
Abb. 16 b	Gesamtüberleben nach Erstdiagnose des HGSOS von 22 PatientInnen in Abhängigkeit von Good und Poor Response

Abb. 17 a	Ereignisfreies Überleben nach Erstdiagnose des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit von einer Primäroperation
Abb. 17 b	Gesamtüberleben nach Erstdiagnose des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit von einer Primäroperation
Abb. 18 a	Ereignisfreies Überleben nach Erstdiagnose des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit einer protokollgerecht durchgeführten Chemotherapie
Abb. 18 b	Gesamtüberleben nach Erstdiagnose des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit einer protokollgerecht durchgeführten Chemotherapie

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

OS	Osteosarkom
Abb.	Abbildung
AWD	alive with disease (am Leben mit primärer Tumorerkrankung)
CI	confidence interval (Konfidenzintervall)
COSS	Cooperative Osteosarkom Studiengruppe
CR	complete remission (komplette chirurgische Remission)
DOC	death of other cause (Tod durch eine andere Ursache)
DOD	death of disease (Tod durch primäre Tumorerkrankung)
DUC	death of unknown cause (Tod durch unbekannte Ursache)
Dx	Diagnose
ED	Erstdiagnose
EFS	event-free survival (ereignisfreies Überleben)
HGSOS	High-grade surface Osteosarkom
HGCOS	High-grade central Osteosarkom
LFU	lost-of-follow-up \triangleq der Nachbeobachtung verloren gegangen
MAP	Kombinationschemotherapie aus Methotrexat, Adriamycin und Cisplatin
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
PS	primary surgery (primäre Operation)
SD	Standardabweichung
SF	Standardfehler
TNM	Tumor, Nodus, Metastase - Klassifikation

1. EINLEITUNG

1.1 Theoretischer Hintergrund

1.1.1 Epidemiologie

Das Osteosarkom (OS) ist der häufigste primäre maligne Knochentumor (Flechter, 2020). Insgesamt handelt es sich aber um eine seltene Tumorerkrankung, deren Zellen typischerweise Knochen bzw. Osteoid bilden. Die Inzidenz des OS zeigt eine bi-modale Altersverteilung: Es tritt vorwiegend im Jugendalter (15-19 Jahre) auf, gefolgt von einem zweiten Gipfel in einem Alter über 65 Jahre (Savage and Mirabello, 2011; Mirabello et al., 2009; Czarnecka et al., 2020). Diese Tumore treten bei Mädchen früher auf als bei Jungen (Price, 1958), wobei Jungen deutlich häufiger betroffen sind (Mirabello et al., 2011b). Etwa 80-90% aller OS sind sogenannte „konventionelle“ hochmaligne OS. Zu den nicht konventionellen OS gehören das teleangiektatische OS, das kleinzellige OS und das hochmaligne Oberflächenosteosarkom (sog. High-grade surface OS (HGSOS)). Das HGSOS ist ein Tumor, der sich biologisch ähnlich wie das konventionelle OS (HGCOS) verhält, jedoch von der Knochenoberfläche auswächst. Es gehört zu den seltensten Subtypen (Deng et al., 2020), macht lediglich 1% aller Osteosarkome insgesamt aus (Flechter, 2020) und präsentiert sich hoch-maligne und aggressiv wachsend (Raymond, 1991).

1.1.2 Ätiologie

Die Ursachen und Risikofaktoren des OS sind bisher - trotz umfangreicher Forschungen - noch weitgehend unbekannt. Vermutet wird ein Zusammenhang mit intensivem und schnellem Knochenwachstum während der Pubertät, sowie tendenziell auch das Größenwachstum in utero (Czarnecka et al., 2020; Price, 1958). Das frühere Auftreten des OS bei Mädchen erklärt sich durch die früher einsetzende Pubertät (Mirabello et al., 2009). Ferner ist die Inzidenz bei Jungen

höher, die in der Regel auch ein größeres Wachstumsverhalten zeigen (Arora et al., 2011; Mirabello et al., 2011b, 2011a; Price, 1958). Darüber hinaus sind verschiedene vererbte Syndrome bekannt, die ebenfalls mit einem erhöhten OS-Risiko einher gehen. Dazu gehören zum Beispiel das Li-Fraumeni-Syndrom (Hameed and Mandelker, 2018), das Rothmund-Thomson-Syndrom (Wang et al., 2003) oder das hereditäre Retinoblastom (Chauveinc et al., 2001) sowie die Diamond Blackfan Anämie (Lipton et al., 2001). Hier spielt z.B. der Funktionsverlust eines Tumorsuppressor-Gens wie TP53 eine entscheidende Rolle (Mai et al., 2016). Heute weiß man, dass bei ca. 17% der OS-PatientInnen eine TP53-Alteration vorliegt, weshalb aktuell allen OS-PatientInnen eine genetische Beratung empfohlen wird (Mirabello et al., 2020, 2015). Ein OS-Auftreten kann zudem durch eine vorausgegangene Radio- und/oder Chemotherapie provoziert werden, wobei v.a. die Strahlentherapie einen besonderen Risikofaktor darstellt. Ferner kann das Auftreten eines OS durch ein im höheren Lebensalter vorliegendes Morbus Paget begünstigt werden (Hansen et al., 2006; Mirabello et al., 2011a).

1.1.3 Histologie und Klassifikation

Das HGCOS macht etwa 90% aller OS aus, ist hochmaligne und bildet sich zentral vom Markraum aus (Flechter, 2020). Biologisch ähnlich verhält sich das HGSOS, das histologisch nicht vom HGCOS zu unterscheiden ist, jedoch von der Knochenoberfläche auswächst und im Vergleich zum konventionellen OS eher selten metastasiert. Der Anteil des Markraumeinbruchs beim HGSOS ist eher gering, hat keine prognostische Relevanz und dient lediglich der Differenzierung zum HGCOS bzw. Chondrosarkomen. Ebenfalls zur Gruppe der hochmalignen OS gehören das teleangiektatische und das kleinzellige OS. Parosteale und periosteale OS entstehen wie das HGSOS an der Knochenoberfläche, sind jedoch höher differenziert und von niedrig-malignem, beziehungsweise intermediärem Malignitätsgrad (G2). Das parosteale OS kann primär oder, im Falle eines Rezidivs, in high-grade Tumore differenzieren (Flechter, 2020).

Für die histopathologischen Einteilung können verschiedene Klassifikationssysteme verwendet werden: Das sogenannte Two-grade, das Three-grade oder das Four-grade-System (Huvos, 1987; M. Salzer-Kuntschik et al., 1983; M Salzer-Kuntschik et al., 1983). Während bei ersterem zwischen niedrigmalignen und hochmalignen OS unterschieden wird, wird beim Three-grade System in drei Grade (zusätzlich ein intermediär malignes OS (G2)) und beim Four-grade System in vier Grade eingeteilt (Grad eins und zwei niedrigmaligne Tumore, Grad drei und vier hochmaligne).

Die aktuelle TNM-Klassifikation (Flechter, 2020) unterscheidet verschiedene Knochengruppen. Tumore der Extremitäten, des Rumpfes, sowie kraniofasziale Tumore werden in T1(<8cm), T2 (>8cm) und T3 (Diskontinuierliche Ausbreitung) eingeteilt. Tumore der Wirbelsäule und des Beckens werden jeweils in vier T-Stadien eingeteilt, bedingt durch die Anzahl und Größe der beteiligten Segmente. Zusätzlich spielt der Lymphknotenbefall (N0 = keine regionären Lymphknotenmetastasen, N1 = regionäre Lymphknotenmetastasen) und das Vorhandensein von Metastasen (M0 = keine Fernmetastasen, M1 = Fernmetastasen, M1a = Lungenmetastasen, M1b = andere Fernmetastasen) für das Staging eine Rolle. Alle Faktoren in Zusammenschau bestimmen das Staging (I bis IV) (Flechter, 2020).

1.1.4 Lokalisation

In über 80% der Fälle sind die langen Röhrenknochen der unteren Extremität, insbesondere der distale Femur und die proximale Tibia betroffen (Bielack et al., 2002; Kempf-Bielack et al., 2005). Am zweithäufigsten kommen OS im Bereich der langen Röhrenknochen der oberen Extremität vor, insbesondere an der Metaphyse des Humerus (Bielack et al., 2002). Viel seltener tritt das OS am Rumpf, meist im Bereich des Beckens auf. Diese Lokalisation geht mit einer schlechteren Prognose aufgrund von Primärmetastasen, erschwerter Operabilität und schlechterem Tumoransprechen auf neoadjuvante Chemotherapie einher (Bielack, 2002; Ozaki et al., 2003). Ebenfalls sehr selten tritt das OS kraniofaszial auf (Mirabello et al., 2009).

1.1.5 Primärmetastasierung

Bei der deutlichen Mehrheit der PatientInnen liegt zum Zeitpunkt der Diagnose eine lokoregionäre Erkrankung ohne bildgebend sichtbare Metastasen vor (Bielack et al., 2002). Morphologisch sichtbare Metastasen treten bei circa 12-17% der PatientInnen auf (Bielack et al., 2002; Janeway et al., 2012; Kaste et al., 1999). Die Primärmetastasen betreffen in den meisten Fällen die Lunge (74%), gefolgt vom Skelettsystem (21,3%). Seltener finden sich Metastasen in Lymphknoten, in der Haut, im zentralen Nervensystem oder in der Leber (9,0%) (Bielack, 2002). Primärmetastasen gehen verglichen mit einer lokoregionären Erkrankung mit einem schlechteren Gesamt- und ereignisfreien Überleben einher (Bielack et al., 2002; Janeway et al., 2012; Kaste et al., 1999; Mialou et al., 2005).

1.1.6 Therapie

Ein großer Fortschritt der Therapie des OS ergab sich nach der Einführung einer multimodalen Chemotherapie ab den späten 1970 Jahren (bis in die frühen 1980er). Damit konnte zu diesem Zeitpunkt ein Langzeitüberleben von circa 60% der PatientInnen erreicht werden (Carrle and Bielack, 2006). Vor Einsatz der Chemotherapie lag das Überleben auch bei komplett resezierbaren OS nur bei 10 bis maximal 20%. Grund hierfür ist eine Mikrometastasierung bei der Mehrheit der PatientInnen, die bildgebend nicht darstellbar ist (Jaffe et al., 2013). Seit der Einführung der Polychemotherapie in das interdisziplinäre Therapiekonzept konnte das Fünfjahres-Überleben von ca. 60% auf ca. 70% erhöht werden (Bielack, 2002; Mirabello et al., 2009; Smeland et al., 2019).

Leider gab es seit Einführung der Chemotherapie keine bahnbrechenden Neuerungen in der Systemtherapie (Grohar et al., 2017; Souhami, 1989). Verschiedene Chemotherapeutika wie zum Beispiel Mifarmutide wurden in Kombination mit dem standardmäßigen „MAP“ Regime getestet, ohne einen signifikanten Einfluss auf das ereignisfreie bzw. das Gesamtüberleben zu haben (Meyers et al., 2008; Zhang et al., 2022). Die Immuntherapie mit Checkpointinhibitoren wird bei vielen Karzinomen erfolgreich eingesetzt, leider

konnte bis dato kein Nutzen in der OS-Therapie gezeigt werden (Cesne et al., 2019; Dongye et al., 2022). Die aktuell hoffnungsvollste Therapiestrategie scheinen die Tyrosinkinasehemmer zu sein. So zeigten zum Beispiel Regorafenib und Cabozantinib positive Effekte bei einer fortgeschrittenen OS-Erkrankung (Davis et al., 2019; Duffaud et al., 2019; ITALIANO et al., 2020). Aktuelle Studien sind initiiert bzw. in Planung.

Die Tumorchirurgie hat sich im Laufe der Jahre deutlich weiterentwickelt. So ist heutzutage eine Amputation der nächsthöheren Gliedmaße kaum noch notwendig (Ferrari et al., 2005). Eine Meta-Analyse, die sich mit dem Thema Amputation versus Extremitäten-erhaltende-Tumoroperation auseinandergesetzt hat, konnte zeigen, dass im Zeitraum vom 1977-2015 nur noch 898 Amputationen und im Gegensatz dazu 1986 Tumorsektionen durchgeführt wurden. Für die letztere Gruppe konnte ein deutlich besseres Gesamtüberleben berechnet werden (Papakonstantinou et al., 2020). Die Entfernung des Tumors en bloc in weiten Resektionsgrenzen ist weiterhin prognostisch relevant (Enneking et al., 1980), ansonsten droht ein Lokalrezidiv bzw. eine deutlich schlechtere Prognose (Andreou et al., 2011).

Ebenso hat sich die Strahlentherapie weiterentwickelt. Nachdem das OS jahrzehntelang als strahlenresistent galt, konnten durch die Einführung der sogenannten Partikeltherapie mit Schwerionen oder Protonen kurative Therapiekonzepte bei inoperablen OS entwickelt werden (Seidensaal et al., 2021; Schwarz et al., 2010; Ernst et al., 2013). Die Radiotherapie findet aktuell ihre Anwendung im Falle nicht resektabler oder bei inkomplett resektablen Tumoren (Bielack et al., 2021; Schwarz et al., 2010).

Die Gesamtprognose hat sich dennoch in den letzten Jahren kaum verändert (Jaffe, 2010). Die aktuelle Standardtherapie besteht aus einer neoadjuvanten Chemotherapie, gefolgt von einer vollständigen Resektion des Primärtumors einschließlich aller vorhandenen Metastasen (insofern möglich) und anschließender adjuvanter Polychemotherapie. Die vollständige Therapiedauer beträgt zwischen neun und zwölf Monaten, je nach angewandtem Therapieprotokoll (Bielack et al., 2002, 2000; Carrle and Bielack, 2006; Fuchs et al., 1998; Whelan et al., 2015; Winkler et al., 1993, 1988, 1984). In vielen Ländern

wird standardmäßig eine dreifach Kombination aus hochdosiertem Methothrexat mit Folsäure-Rescue, Adriamycin (Doxorubicin) und Cisplatin, das sogenannte „MAP“ Regime, angewandt (Bielack et al., 2015). Andere Therapiepläne wenden hingegen Ifosfamid ggf. in Kombination mit Etoposid an und erreichen ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Überlebensrate (Bielack et al., 2021; Marina et al., 2016; Meyers et al., 2008, 2005).

1.1.7 Rezidiv

Rezidive des OS treten in 70-80% der Fälle pulmonal auf, können aber auch als Lokalrezidiv, im Skelettsystem oder in Lymphknoten auftreten (Bacci et al., 2005; Hawkins and Arndt, 2003; Kempf-Bielack et al., 2005). Risikofaktoren für ein Rezidiv sind eine große Primariusgröße, eine axiale Lokalisation sowie das Vorhandensein von Primärmetastasen. Als prognostisch ungünstig haben sich ferner ein kurzes Zeitintervall zwischen Primärerkrankung und Rezidiv, multiple beziehungsweise beidseitige Lungenläsionen und ein Pleuradurchbruch erwiesen (Kempf-Bielack et al., 2005; Smeland et al., 2019). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs beträgt je nach Studie 15 – 25 Monate (Bacci et al., 2005; Hawkins and Arndt, 2003; Kempf-Bielack et al., 2005), allerdings sind auch deutlich spätere Rezidive möglich. Die komplette chirurgische Entfernung aller Metastasenherde und/oder des Lokalrezidivs ist die Therapie der ersten Wahl. Die Rolle der Chemotherapie im Rezidiv wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Eine erneute Polychemotherapie, z.B. mit Carboplatin und Etoposid oder Ifosfamid und Etoposid scheint sich in einer retrospektiven Studie positiv auf das Überleben auszuwirken, v.a. bei Rezidiven mit relativ kurzem Abstand zur Primärtherapie (Fagioli et al., 2002). Die suffiziente Lokalthherapie, d.h. komplette chirurgische Entfernung spielt allerdings die prognostisch entscheidende Rolle. Andere Studien konnten dagegen keinen positiven Effekt einer sekundären Chemotherapie nach erfolgter chirurgischer Resektion im Rezidiv ermitteln (Bacci et al., 2005; Ferrari et al., 2003; Hawkins and Arndt, 2003). Die Radiotherapie findet bei nicht resektablen oder nur inkomplett reseziertem Tumoren ihre Anwendung (Kempf-Bielack et al., 2005).

1.2 Fragestellungen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde das ereignisfreie sowie das Gesamtüberleben nach Diagnose eines HGSOS untersucht. Weiterhin erfolgte eine Charakterisierung des Patientenkollektivs, um auf dieser Basis mögliche prognostische Faktoren zu bestimmen. Da die COSS eine der größten Datensammlungen zum OS umfasst, war es möglich, zu dieser seltenen OS-Variante repräsentative Aussagen zu treffen. Ein Grund für die Notwendigkeit einer solchen neuen retrospektiven Analyse ist die Seltenheit des HGSOS und die damit verbundene spärliche Literatur. Ferner zeigen bereits vorhandenen Analysen und Publikationen sehr unterschiedliche Überlebensraten.

Ziel ist es, anhand der vorliegenden Arbeit genauere Aussagen hinsichtlich prognostischer Faktoren und der Überlebensraten bei Auftreten eines HGSOS treffen zu können.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Cooperative Osteosarkom Studiengruppe (COSS)

Die im Jahre 1977 gegründete und seit 2005 in der kinderonkologischen Abteilung am Klinikum der Landeshauptstadt Stuttgart angesiedelte Cooperative Osteosarkom Studiengruppe (COSS) führt seit mehr als vier Jahrzehnten prospektive und multizentrische Therapiestudien durch. Diese dienen der Optimierung der Behandlung des OS. COSS widmet sich seit der Gründung der Erfassung, Dokumentation und Aufbewahrung krankheits- und therapiebezogener Daten von PatientInnen mit bösartigen Knochentumoren. Darüber hinaus arbeitet die COSS intensiv an der Therapieoptimierung und Verbesserung der Prognose von OS-PatientInnen. Die Therapieempfehlungen werden regelmäßig aktualisiert. Ein Team aus internationalen ExpertInnen bildet die Studienkommission. Die PatientInnen stammen überwiegend aus dem deutschsprachigen Raum (Deutschland, Österreich und Schweiz), teilweise aber auch aus Ungarn und Tschechien sowie anderen europäischen Ländern.

Die teilnehmenden Kliniken melden ihre PatientInnen nach deren schriftlicher Zustimmung bzw. der Zustimmung der Sorgeberechtigten an die Studienzentrale. Es folgt dann die Aufnahme in eine laufende Studie oder in das aktuelle Studienregister oder die Einstufung als BeobachtungspatientIn, falls Studien-/Registervoraussetzungen nicht erfüllt werden.

Grundvoraussetzung für die Aufnahme ist immer die Einwilligung der PatientInnen beziehungsweise der Sorgeberechtigten sowie ein zustimmendes Votum der Ethikkommission (Bielack, 2002).

In der COSS-Datenbank werden klinische Daten zur Diagnose, zur durchgeführten Therapie, dem erzielten Behandlungsergebnis und zur Nachsorge erfasst, die mittels studienspezifischer Dokumentationsbögen und Statusabfragen erhoben oder aus Arztbriefen und Befunden entnommen werden. Zur Studienkommission und zur Qualitätssicherung gehören externe Referenzzentren (u.a. Referenzpathologie, Referenzradiologie, Referenzchirurgie, Referenzstrahlentherapie). Diese Einrichtungen dienen der

konsiliarischen Mitbeurteilung der gemeldeten PatientInnen von ExpertInnen des jeweiligen Fachgebietes.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine projektspezifische Datenbank generiert: Ein Teil der benötigten Informationen war bereits in der Datenbank der Studienzentrale erfasst worden; die noch fehlenden Informationen wurden mithilfe der vorhandenen Papierakten ergänzt. Nach dem positiven Ethikvotum (627/2021BO2) und der Validierung und Plausibilitätsprüfung aller Daten wurde die im Folgenden näher beschriebene Auswertung vorgenommen.

2.2 Definition des Patientenkollektivs

Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv besteht aus PatientInnen aller Geschlechter und ohne Altersbeschränkung. Zentrales Einschlusskriterium in die vorliegende Studie war die Diagnose eines HGSOS, die zwischen 1978 und 2021 an die COSS-Studienzentrale gemeldet wurde. Für die Diagnose ausschlaggebend war zum einen die histologische Diagnose eines high-grade OS und zum anderen ein oberflächliches Wachstum des Primärtumors. Im Falle einer Beteiligung des Markraums musste der Großteil des Tumors oberflächlich lokalisiert sein. Bei allen PatientInnen erfolgte eine referenzpathologische Mitbeurteilung zur Sicherung der Diagnose.

Nicht eingeschlossen wurden PatientInnen mit den histologischen Diagnosen eines hochmalignen zentralen OS, eines parossalen OS und eines periostealen OS.

2.3 Untersuchte Variablen

Die in dieser Studie untersuchten Variablen werden im Folgenden näher erläutert.

Die in den Abschnitten 2.3.1 - 2.3.2, 2.3.4 - 2.3.5 und 2.3.8 - 2.3.13 beschriebenen Variablen wurden neben einer univariaten Betrachtung auch auf ihre prognostische Relevanz im Hinblick auf das Gesamt- und gegebenenfalls

das ereignisfreie Überleben bivariat analysiert.

2.3.1 Patientenalter

Für diese Datenauswertung wurde das Alter des/der PatientIn zum Zeitpunkt der Diagnose und der Zeitpunkt der Biopsie, die zur Diagnose führte, erfasst.

2.3.2 Geschlecht

Es erfolgte die Einteilung in männliche und weibliche PatientInnen, um Rückschlüsse auf die Häufigkeiten des OS im jeweiligen Geschlecht ziehen zu können.

Der Chi-Quadrat Test nach Pearson wurde verwendet, um einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Events und dem Geschlecht zu untersuchen. Als Event wurde hierbei ein Rezidiv oder ein Todesfall definiert.

2.3.3 Tumorprädispositionssyndrom

Einige genetisch bedingte Tumorprädispositionssyndrome gehen mit einem erhöhten OS-Risiko einher, wie z. B. das Li-Fraumeni-, das Werner-, das Rothmund-Thomson- und das Bloom-Syndrom sowie das hereditäre Retinoblastom (Jundt and Baumhoer, 2010). Für die vorliegende Auswertung wurden Informationen zum Vorliegen eines Syndroms, sofern vorhanden, erfasst. Auf Überlebensanalysen musste verzichtet werden, da lediglich bei zwei PatientInnen der Kohorte ein gesichertes Tumorprädispositionssyndrom vorlag.

2.3.4 Lokalisation des Primärtumors

Es erfolgte eine Einteilung des Primärtumors in „Extremitätentumor“ und „andere Lokalisation“. Anhand dessen wurde zum einen eine bivariate Analyse

durchgeführt, zum anderen wurde die Überlebensverteilung mit der Kaplan-Meier Kurve verglichen.

Ebenfalls wurde bivariat analysiert, ob Tumore, die an der Tibia lokalisiert waren, einen signifikanten Unterschied im ereignisfreien und Gesamtüberleben aufwiesen. Für eine deskriptive Darstellung wurde der betroffene Knochen erfasst. War ein langer Röhrenknochen betroffen, wurde weiterhin beschrieben, ob das HGSOS proximal, distal oder diaphysär am Knochen lokalisiert war.

2.3.5 Mediane Tumurlänge und medianes Tumolvolumen

Bei allen PatientInnen, bei denen Informationen zur maximalen Ausdehnung des Tumors in der Bildgebung vorlagen, wurden diese zu Beginn der Erkrankung dokumentiert und die mediane Tumurlänge des Knochens berechnet.

Falls vorhanden wurden ebenfalls die Tumorumfänge erfasst und ebenfalls deren Median gebildet.

2.3.6 Primärmetastasierung

Wurden im Rahmen der Staginguntersuchung zu Beginn der Erkrankung Metastasen gefunden und diese im Verlauf auch histologisch gesichert, so wurde von einer Primärmetastasierung ausgegangen. Die genaue Lokalisation der Primärmetastase wurde erfasst. Skip-Metastasen wurden als lokalisierte Erkrankung gewertet (Bielack et al., 2002).

Da dies nur eine Patientin des Kollektivs betraf, wurde keine Überlebensanalyse durchgeführt.

2.3.7 OS als Primär- beziehungsweise Sekundärmalignom

In die vorliegende Studie wurden PatientInnen eingeschlossen, bei denen das OS als primäre oder sekundäre Neoplasie auftrat. Es folgte die Erfassung der jeweils vorangegangenen beziehungsweise der nachfolgenden Krebserkrankung

(im Falle einer solchen) für eine deskriptive Darstellung.

In diesem Patientenkollektiv wurde das HGSOS bei allen 31 PatientInnen als primäre Neoplasie diagnostiziert.

2.3.8 Dauer der tumorbedingten Symptomatik

Schmerzen und Schwellung galten als primäre Symptomatik vor Erstdiagnose. Die Zeitspanne vom Auftreten der Symptomatik bis zur diagnostischen Biopsie wurde erfasst.

2.3.9 Chemotherapie-Beginn < 3 Wochen

Bei den applizierten Therapieschemata (COSS 86C, COSS 91, COSS 96, EURAMOS-1) ist vorgesehen, dass die neoadjuvante Chemotherapie maximal 21-30 Tage nach Biopsie starten soll. Für die vorliegende Studie wurden die Tage ab Biopsie bis zum Therapiestart erfasst.

2.3.10 Chemotherapie nach Protokoll

In der vorliegenden Studie wurde erfasst, ob die Chemotherapie gemäß dem zu dieser Zeit standardmäßig verwendeten Chemotherapie-Protokoll durchgeführt wurde. Kleinere Veränderungen am Protokoll wurden toleriert. Beispielsweise wurde eine rein postoperativ durchgeführte Chemotherapie, die jedoch die komplette Anzahl an Chemo-Zyklen umfasste, als protokollgerecht gewertet. Wurden aber abweichend vom Standardprotokoll andere Chemotherapeutika verwendet, galt dies als nicht protokollgerecht.

2.3.11 Histologisches Tumoransprechen auf neoadjuvante Chemotherapie

Das Ausmaß des Tumoransprechens auf die neoadjuvante Chemotherapie nach stattgehabter Biopsie und vor definitiver chirurgischer Resektion wurde anhand

der Einteilung nach Salzer-Kuntschik et al. (M. Salzer-Kuntschik et al., 1983). gemessen. Es erfolgte eine Gruppierung in sechs Grade:

Grad 1: Tumorsprechen, bei dem keine vitalen Tumorzellen mehr vorhanden sind.

Grad 2: Vorhandensein einzelner vitaler Tumorzellen oder eines einzelnen vitalen Zellclusters.

Grad 3 bis 5: Vorhandensein von jeweils < 10%, 10-50% oder über 50% vitalem Tumorgewebe.

Grad 6: kein Effekt der Chemotherapie nachweisbar, Gewebe komplett vital.

Grad 1-3 entspricht einem guten, Grad 4-6 einem schlechten Therapieansprechen.

Für beide Gruppen (Grad 1-3 vs. Grad 4-6) wurde der *t-Test* für Mittelwertvergleiche hinsichtlich der Dauer bis zum ersten Rezidiv durchgeführt.

2.3.12 Sekundärer Markraumeinbruch

Es wurde erfasst, ob ein sekundärer Markraumeinbruch dokumentiert wurde.

2.3.13 Primäre Operation

PatientInnen, die primär operiert wurden, d.h. ohne vorher stattgefundene Chemotherapie, wurden erfasst. Hierbei wurde unterschieden zwischen Operation in Kenntnis und in Unkenntnis der Diagnose.

2.3.14 Chirurgische Remission

Das Ziel aller Tumoroperationen beim OS ist, den Tumor in weiten Resektionsgrenzen zu reseziieren. Wenn sämtliche radiologisch sichtbaren Tumorherde (Primärtumor inkl. ggf. vorhandener Primärmetastasen) operativ makroskopisch vollständig entfernt werden konnten, wurde eine komplette chirurgische Remission angenommen.

2.3.15 Zeitpunkt des Auftretens des ersten Rezidivs

Die Zeitspanne von der Biopsie, die zur Diagnosestellung der Primärerkrankung führte, bis zum Auftreten des Rezidivs wurde berechnet. Das Auftreten suspekter Herde in der Bildgebung, die anschließend durch Operation und Pathologie bestätigt werden mussten, wurde als Rezidivdatum gewertet.

2.3.16 Auftreten eines Zweitmalignoms

Im Rahmen der onkologischen Nachsorge wird anhand von Standardtherapieprotokollen der Fachgesellschaft GPOH erfasst, ob und wann ein Zweitmalignom auftritt und um welche Tumorentität es sich dabei handelt. Bis mind. zum 18. Lebensjahr erfolgt die Nachsorge in der pädiatrischen Onkologie, danach sollte diese idealerweise internistisch weitergeführt und Zweitmalignome an die COSS gemeldet werden. Die erfassten Daten wurden bei den inkludierten PatientInnen für die vorliegende Studie ausgewertet.

2.3.17 Todesursache

Der Tod einer/eines PatientIn wurde dokumentiert und je nach Ursache kategorisiert: „death of disease“, „death of other cause“ oder „death of unknown cause“.

2.3.18 Letzter Status

Der sogenannte letzte Status bedeutete die letzte Information, die der COSS gemeldet wurde, diese wurde am jeweiligen letzten Stichtag dokumentiert. Der letzte Stichtag bedeutete in diesen Fällen entweder das Datum des letzten Nachbeobachtungskontakts oder das Todesdatum. Hierbei wurde zwischen CR und Rezidiv unterschieden. Falls Rezidive stattgefunden haben, wurde ebenfalls die Anzahl der Rezidive beziehungsweise die Anzahl der Remissionen

dokumentiert.

2.3.19 Ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben

Die beiden zentralen abhängigen Variablen der durchgeführten Analysen sind das ereignisfreie Überleben und Gesamtüberleben. Dabei sollten unter anderem Tumorcharakteristika und Therapie sowohl der Primärerkrankung als auch des ersten Rezidivs auf ihre prognostische Relevanz bezüglich der beiden Überlebensarten untersucht werden.

Das Ausgangsdatum für das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben stellte stets das Biopsiedatum dar. Als sogenanntes „Event“ wurden Rezidive gewertet. Verstarben PatientInnen, ohne ein Rezidiv entwickelt zu haben, so wurde das Todesdatum als „Event“ gewertet. Das erste Rezidiv, oder im eben beschriebenen Fall das Todesdatum, wurde als Abschlusszeitpunkt für das ereignisfreie Überleben gewählt. Das Todesdatum wurde auch als Abschlusspunkt für Gesamtüberlebensuntersuchungen gewählt. Sekundärmalignome wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Falls PatientInnen keine komplette chirurgische Remission erreichen konnten, wurde ein Ereignis am ersten Tag nach der diagnostischen Biopsie erfasst. Überlebende wurden zum letzten Nachbeobachtungsdatum zensiert.

2.3.20 EFS und OAS im Vergleich mit HGCOS

Anhand der COSS-Datenbank wurde mit Nutzung derselben Parameter dieser Kohorte, ein Vergleich zwischen dem HGSOS und dem HGCOS bezüglich dem ereignisfreien und dem Gesamtüberleben gezogen.

2.4 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung der vorliegenden Studie erfolgte auf einer Intention-to-treat-Basis. Hierfür wurden alle PatientInnen berücksichtigt, welche die

beschriebenen Einschlusskriterien erfüllten. Für die statistischen Analysen wurde die Software IBM SPSS Statistics verwendet ("IBM Corp.," 2021)

Alle p-Werte galten als statistisch signifikant ab einem Wert kleiner als oder gleich 0,05 und sind zweiseitig.

Zuerst erfolgt eine deskriptive Darstellung des Patientenkollektivs mithilfe der beschriebenen Variablen.

Mittels der Kaplan-Meier-Methode wurden explorative Analysen der Überlebenswahrscheinlichkeiten für die gesamte Kohorte, aber auch für verschiedene Untergruppen ermittelt (Kaplan and Meier, 1958). Anschließend wurden diese Überlebenswahrscheinlichkeiten mit dem Log-Rank-Test verglichen (Mantel, 1966). Statistisch auffällige Unterschiede wurden erfasst, um prognostische Faktoren in Bezug auf die Überlebenszeit identifizieren zu können. Der Chi-Quadrat-Vierfelder-Unabhängigkeitstest nach Pearson wurde verwendet, um Unterschiedshypothesen von Häufigkeiten zwischen zwei unverbundenen Stichproben belegen zu können. Bei kleinen Stichproben ($n < 20$) oder bei sehr geringen Einzelhäufigkeiten ($n < 5$), wurde Fisher's Exakter Test angewendet. Students-Test für unabhängige Stichproben wurde für stetige Variablen angewandt (Fisher, 1939).

Abschließend wurde multivariat mittels Cox-Regressionsanalyse der Effekt verschiedener Kovariaten auf das ereignisfreie und das Gesamtüberleben untersucht.

3. Ergebnisse

Im Zeitraum von 1978-2020 wurden insgesamt 5115 PatientInnen mit der Diagnose eines OS an die COSS-Studienzentrale gemeldet. Hiervon wurden 4921 als high-grade OS und davon nur 39 als HGSOS („hochmalignes Oberflächen-Osteosarkom“) gemeldet.

Von diesen 39 PatientInnen erfüllten 31 die oben geschilderten Einschlusskriterien der Studie. Alle 31 HGSOS wurden referenzpathologisch von einer/einem COSS-ExpertIn untersucht und die Diagnose eines HGSOSs bestätigt.

Acht der 39 PatientInnen wurden nachträglich als Fehldiagnosen identifiziert und von der Auswertung ausgeschlossen. Ein/e dieser acht PatientInnen, wurde nach sorgfältiger Sichtung der histopathologischen Befunde, als dedifferenziertes parosteales OS eingestuft. Die anderen sieben PatientInnen erhielten die Diagnose eines HGCOS. In sechs von sieben Fällen konnte die finale Diagnose erst nach histologischer Aufarbeitung des Primärtumor-OP-Resektats durch eine/einen COSS-ReferenzpathologIn gestellt werden. In einem Fall wurde zwar bei Ersterhebung der Daten die Diagnose HGSOS dokumentiert, jedoch wurde bereits in den ersten Untersuchungen klar, dass es sich hierbei um ein HGCOS handelte.

3.1 Patienten- und Tumorcharakteristik bei Ersterkrankung

3.1.1 PatientInnenalter

Bei Erstdiagnose des HGSOS lag das mediane Alter bei 16,8 Jahren (min. 9,6 – max. 65,1). Der Mittelwert des Alters für beide Geschlechter betrug bei Erstdiagnose 24,3 Jahre (SD \pm 14,4). Weibliche Patientinnen waren im Median 16,1 (min. 11,9 – max. 52,7), im Mittel 27,1 (SD \pm 16,8) Jahre alt, männliche Patienten waren im Median 17,9 (min. 9,6 – max. 65,1), im Mittel 22,97 (SD \pm 13,4) Jahre alt.

Im *t*-Test auf Mittelwertunterschiede bei unabhängigen Stichproben erwies sich

der Altersunterschied bei Erstdiagnose als nicht signifikant ($p = 0,465$).

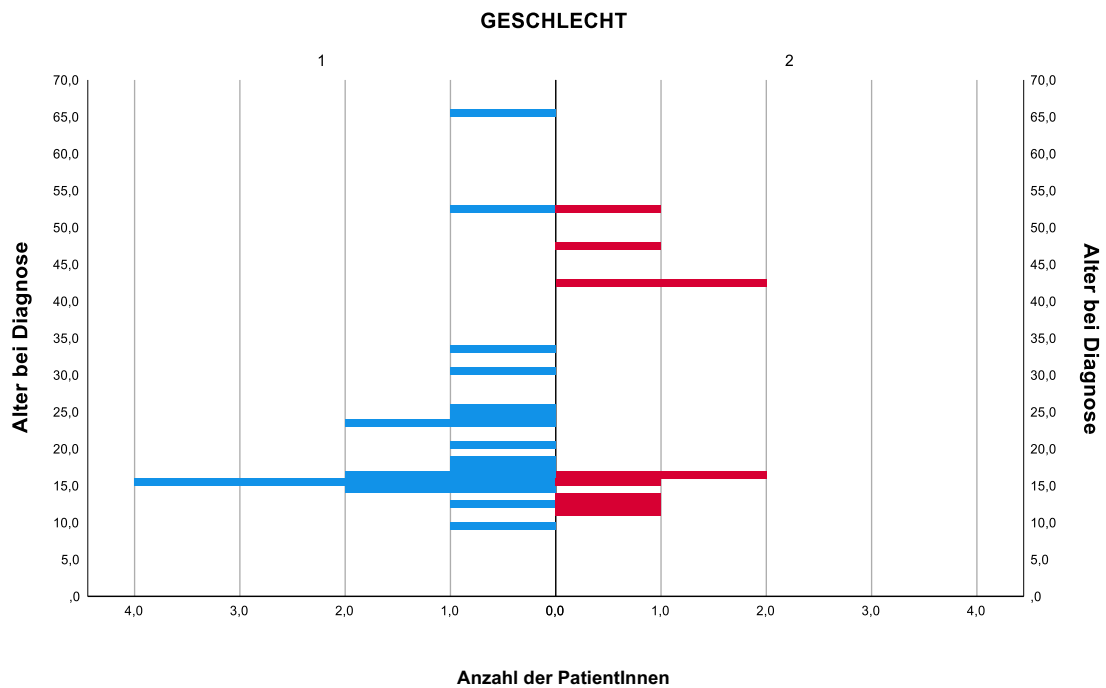


Abb. 1: Altersverteilung unterteilt nach Geschlecht zum Zeitpunkt der ED des HGSOS von 31 PatientInnen; blau: männlich; rot: weiblich

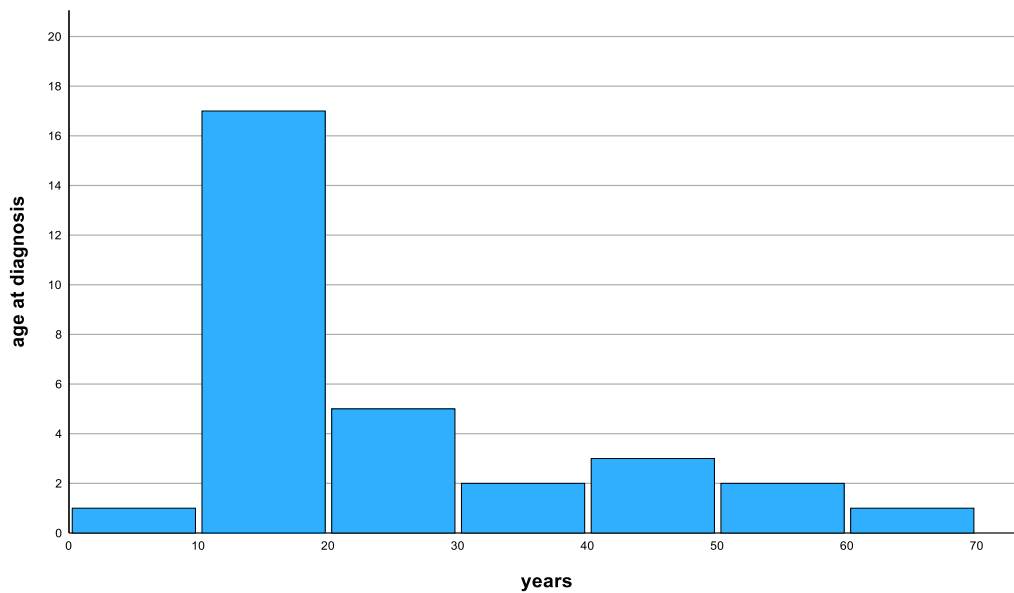


Abb. 2: Altersverteilung zum Zeitpunkt der ED des HGSOS von 31 PatientInnen

3.1.2 Geschlecht

Das untersuchte Kollektiv wurde von insgesamt zehn weiblichen (32,3%) und 21 männlichen (67,7%) PatientInnen gebildet.

Von elf PatientInnen, die im Laufe der Nachbeobachtungsperiode ein Event entwickelten, waren vier (36,4%) weiblich und sieben (63,6%) männlich. Bei 20 PatientInnen trat kein Event auf, hiervon waren sechs (30,0%) weiblich und 14 (70,0%) männlich.

Ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,717$; Chi-Quadrat) zwischen Geschlecht und dem Auftreten eines Events konnte hierbei nicht nachgewiesen werden.

3.1.3 Tumorprädispositionssyndrom

Bei zwei PatientInnen (6,5%) aus dem Kollektiv wurde eine Keimbahnmutation im Sinne eines Tumorprädispositionssyndrom nachgewiesen. Bei beiden PatientInnen wurde eine TP53-Mutation und damit ein sog. Li-Fraumeni-Syndrom festgestellt. Bei den restlichen 29 PatientInnen (93,5%) wurde dies entweder nicht festgestellt, oder gar nicht untersucht.

.

3.1.4 Lokalisation des Primärtumors

Am häufigsten trat das HGSOS an den oberen und unteren Extremitäten auf, nämlich bei 26 von 31 PatientInnen (83,9%). Drei (9,6%) HGSOS befanden sich am Becken. Jeweils einmal betroffen (je 3,2%) waren der Schädel und die Clavicula.

Am häufigsten betroffen war die Tibia in $n=12$ Fällen (38,8 %), hiervon zehnmal proximal (32,3%) und zweimal distal (6,5%).

Elf PatientInnen mit einem HGSOS (35,5%) entwickelten sich am Femur, davon sieben (22,6%) distal, drei diaphysär (9,7%) und eines (3,2%) proximal.

Die Fibula war selten, in $n=1$ Fällen (3,2%) betroffen.

Im Humerus trat das HGSOS zweimal auf, hiervon je einmal diaphysär und

einmal proximal (je 3,2%). Von den drei HGSOS, die am Becken auftraten, waren zwei (6,5%) am Os ilium lokalisiert und eines (3,2%) trat am Trochanter major auf. Das am Schädel wachsende HGSOS trat an der Schädelkalotte auf (3,2%).

Lokalisation Primärtumor		Anzahl gesamt	Anteil		
Tibia		12		38,8%	
	Proximal		10		32,3%
	Distal		2		6,5%
Femur		11		35,5%	
	distal		7		22,6%
	diaphysär		3		9,7%
	proximal		1		3,2%
Humerus		2		6,5%	
	proximal		1		3,2%
	diaphysär		1		3,2%
Fibula	diaphysär	1		3,2%	
Becken		3		9,7%	
	Os ilium		2		6,5%
	Trochanter major		1		3,2%
Clavicula	lateral	1		3,2%	
Kranial	Kalotte	1		3,2%	

Tab. 1: Lokalisation des Primärtumors bei 31 PatientInnen mit einem HGSOS

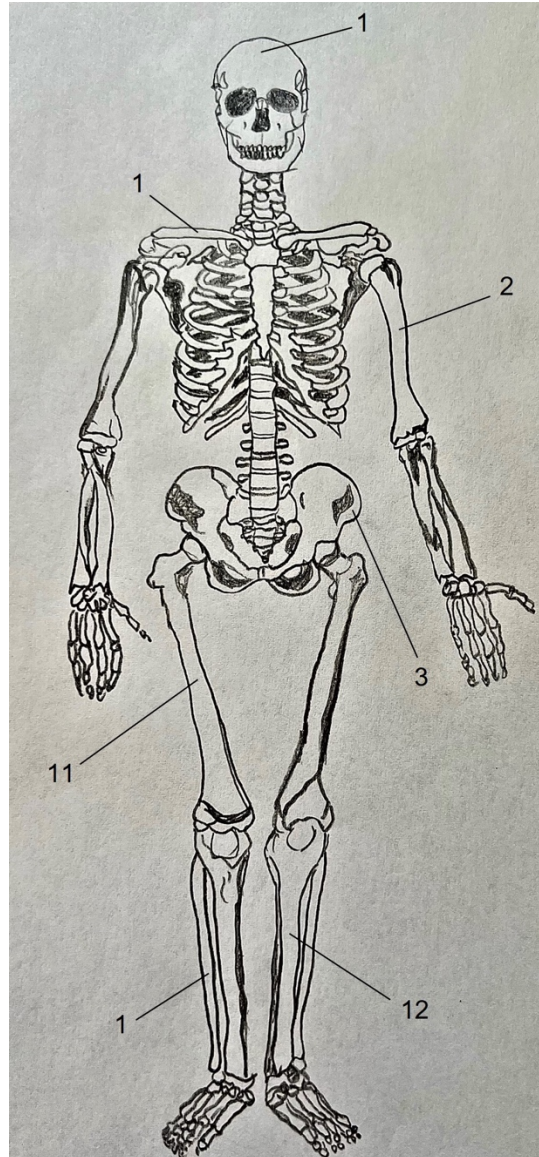


Abb. 3: Lokalisation des Primärtumors bei 31 PatientInnen mit einem HGSOS

3.1.5 Mediane Tumurlänge und medianes Tumolvolumen

Bei 26 HGSOS (83,9%) waren Angaben zur maximalen Ausdehnung in der Bildgebung (MR, CT, Rx) dokumentiert: Der Median lag hierbei bei 9,7 cm (min. 2,0 – max. 24,0 cm).

Von 20 PatientInnen (64,5%) lagen Informationen über das Tumolvolumen vor, der Median betrug 117,4 ml (min. 11,4 – max. 1382,1 ml).

Der Zusammenhang zwischen der medianen Tumurlänge und der Dauer bis zum

ersten Rezidiv erwies sich als statistisch nicht signifikant ($p = 0,185$; Chi-Quadrat). Der Zusammenhang zwischen dem medianen Tumolvolumen und der Dauer bis zum ersten Rezidiv erwies sich hingegen als statistisch signifikant ($p = 0,025$; Chi-Quadrat). Das mediane Tumolvolumen erwies sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens ebenfalls signifikant ($p = 0,026$; Log Rank).

3.1.6 Primärmetastasierung

Primärmetastasen lagen nur bei einem Patienten vor, bei 30 PatientInnen konnten diese ausgeschlossen werden. In diesem Fall wies ein Patient mit Primärtumor der Tibia zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einseitige pulmonale Primärmetastasen auf.

Der Patient mit Primärmetastasen ist einer von acht Todesfällen im untersuchten Kollektiv. Der Zusammenhang zwischen Primärmetastasierung und Tod erwies sich als nicht signifikant ($p = 0,085$; Chi-Quadrat).

3.1.7 Dauer der tumorbedingten Symptomatik

Bei 28 von 31 PatientInnen gab es Angaben zu bestehenden Symptomen in Form von Schmerzen und/oder Schwellung. Von diesen 28 PatientInnen hatten 27 (87,1%) Schmerzen und 23 (74,2%) eine Schwellung angegeben. Für die Symptombdauer wurden Schmerzen und Schwellung zusammengefasst betrachtet: Im Median begannen die Symptome 113 (min. 10 – max. 674) Tage vor Erstdiagnosestellung des OS. Das kürzeste Intervall dauerte hierbei zehn Tage an, während das längste Intervall 674 Tage betrug.

Zehn PatientInnen entwickelten nur ein Symptom (Schmerz oder Schwellung) während 20 PatientInnen zwei Symptome und ein/e PatientIn keine Symptome entwickelten. In der Überlebensanalyse wurde das Auftreten von einem beziehungsweise zwei Symptomen auf prognostische Signifikanz geprüft. Es zeigte sich keine prognostische Signifikanz im ereignisfreien Überleben ($p = 0,248$; Log Rank), sowie im Gesamtüberleben ($p = 0,219$; Log Rank).

3.1.8 Einfluss der zeitgerechten Applikation der Chemotherapie

Eine nach den COSS-Therapieplänen protokollgerechte Chemotherapie wurde zum einen zeitgerecht begonnen und zum andern mit den empfohlenen Chemotherapeutika und der empfohlenen Dosierung durchgeführt. Eine Therapieverzögerung wurde bei 13 PatientInnen (41,9%) dokumentiert. 17 PatientInnen (54,8%) erhielten die Chemotherapie im zeitlich vorgesehenen Rahmen. Ein Patient (3,2%) erhielt keine Chemotherapie. Eine Therapieverzögerung, beziehungsweise die in einem Fall nicht durchgeführte Chemotherapie, hatten keine signifikante Auswirkung auf das ereignisfreie- sowie das Gesamtüberleben ($p_{(EFS)} = 0,911$; Log Rank, $p_{(OS)} = 0,771$; Log Rank). Eine protokollgerechte Chemotherapie erhielten 19 PatientInnen (61,3%). Der Therapieplan von zwölf PatientInnen (38,7%) wurde entweder zeitlich verkürzt, es wurden andere Medikamente verwendet oder die Chemotherapie fand nicht statt. Eine protokollgerecht durchgeführte Chemotherapie hatte keine signifikante Auswirkung auf das ereignisfreie- oder das Gesamtüberleben ($p_{(EFS)} = 0,273$, $p_{(OS)} = 0,523$; Log Rank).

3.1.9 Histologisches Tumoransprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie

Die Ermittlung des histologischen Ansprechens erfolgte nach Salzer-Kuntschik et al. (M. Salzer-Kuntschik et al., 1983). Von 22 PatientInnen lagen Daten zum histologischen Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Chemotherapie vor: Bei elf PatientInnen (35,5%) wurde ein gutes Tumoransprechen („Good-Responder“), bei ebenfalls elf PatientInnen ein schlechtes Ansprechen („Poor-Responder“) festgestellt.

Abbildung drei veranschaulicht die Verteilung der Regressionsgrade nach Salzer-Kuntschik.

Sieben PatientInnen (22,6%) wurden primär operiert, weshalb keine Einschätzung des Regressionsgrades möglich war. Bei zwei PatientInnen (6,5%) waren keine Angaben zum Regressionsverhalten des Primärtumors vorhanden. Sechs von elf PatientInnen mit einem schlechten Tumoransprechen entwickelten

ein Rezidiv, wohingegen nur einer von elf PatientInnen mit einem guten Ansprechen ein Rezidiv entwickelte.

Zwischen dem Tumoransprechen des Primärtumors und dem Auftreten des ersten Rezidivs ergab sich ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,031$; Chi-Quadrat).

Zudem erwies sich der Zusammenhang zwischen dem Tumoransprechen und dem Gesamtüberleben ($p = 0,037$; Chi-Quadrat) als ebenfalls signifikant. Zu beachten ist hier, dass von neun PatientInnen keine Informationen in die Berechnungen eingeflossen sind.

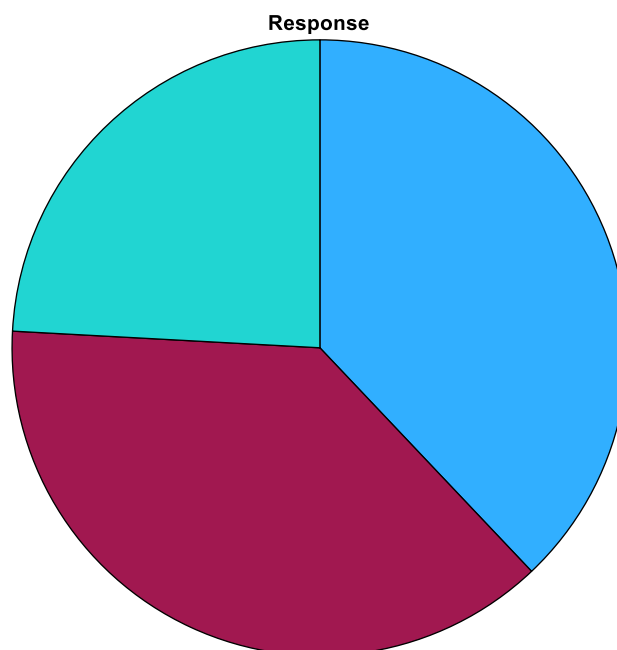


Abb. 4: Verteilung der 31 PatientInnen nach Responsegrad: gutes Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie (blau; $n = 11$), schlechtes Ansprechen (burgunderrot; $n = 11$) sowie PatientInnen nach Primäroperation, bei denen keine Angaben vorlagen (türkis; $n = 9$)

3.1.10 Sekundärer Markraumeinbruch

Ein Tumoreinbruch in den Markraum gilt bei OS generell als prognostisch ungünstig, nicht jedoch im speziellen für das HGSOS. Von 26 HGSOS (83,9%)

an einer der vier Extremitäten wiesen zehn (38,5%) einen sekundären Markraumeinbruch auf. Zwei von fünf OS an einer axialen Lokalisation wiesen ebenfalls einen sekundären Markraumeinbruch auf.

Für das hier untersuchte Kollektiv konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem sekundären Markraumeinbruch und dem ereignisfreien bzw. dem Gesamtüberleben nachgewiesen werden ($p_{(EFS)} = 0,469$; Log Rank, $p_{(OS)} = 0,898$; Log Rank).

3.1.11 Primäre Operation

Eine primäre Operation ohne vorangegangene Chemotherapie erhielten sieben von 31 PatientInnen (22,6%). Vier PatientInnen (12,9%) wurden in Kenntnis der Diagnose, drei PatientInnen (9,7%) in Unkenntnis der Diagnose operiert. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der primären Operation und dem Auftreten des ersten Rezidivs ($p = 0,780$; Log Rank).

3.2 Therapie

3.2.1 Chemotherapie

Von allen PatientInnen lagen ausreichende Informationen zur applizierten Chemotherapie vor.

23 PatientInnen (74,2%) erhielten eine prä- und postoperative Chemotherapie, wovon jedoch nur bei 16 PatientInnen die Therapie protokollgerecht verabreicht wurde.

Zwei Patienten (6,5%) erhielten nur eine neoadjuvante Chemotherapie. Im ersten Fall wurden alle Blöcke präoperativ appliziert, im zweiten Fall wurde die neoadjuvante Therapie nach acht Wochen auf Wunsch des Patienten abgebrochen. In beiden Fällen wurde die postoperative Chemotherapie auf Wunsch des Patienten unterlassen.

Ausschließlich adjuvant chemotherapiert wurden fünf PatientInnen (16,1%).

Ungeachtet dessen wurden drei dieser PatientInnen protokollgerecht therapiert, d.h. es wurden alle protokollgemäß vorgesehenen, adjuvanten Chemotherapieblöcke appliziert. In zwei Fällen (6,5%) wurde die adjuvante Therapie entgegen dem Protokoll verkürzt. In einem Fall wurde auf eine Chemotherapie entgegen der COSS-Empfehlung gänzlich verzichtet: Der bei diesem Patienten am Humerus lokalisierte Primärtumor wurde marginal en bloc reseziert, eine adjuvante Chemotherapie wurde seitens des Patienten abgelehnt. Von elf PatientInnen, die im Verlauf ein Rezidiv oder ein Zweitmalignom entwickelten, erhielten fünf (45,5%) im Rahmen der Primärerkrankung eine protokollgerechte Chemotherapie. Von 20 PatientInnen, die kein Event entwickelt haben, wurden 14 (70%) protokollgerecht chemotherapiert.

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer nicht protokollgerecht applizierten Chemotherapie und dem Auftreten eines Events ($p = 0,179$; Chi-Quadrat).

3.2.2 Operatives Vorgehen

Operativ versorgt wurden 30 von 31 PatientInnen (96,8%) mit einer kompletten Resektion und teilweise nachfolgenden Rekonstruktion. Die angewendeten Operationstechniken waren sehr vielfältig.

Bei vier der PatientInnen (12,9%) war eine Amputation der nächsthöheren Gliedmaße notwendig. Der Primärtumor entwickelte sich bei allen vier PatientInnen an der Tibia, hierbei zweimal proximal und zweimal distal. Gründe für die Amputation waren Skip-Metastasen oder die Tumorgröße mit ausgedehntem Markraumbefall.

Falls nach stattgehabter Resektion eine zusätzliche Rekonstruktions-OP nötig war, kamen verschiedene Operationstechniken, abhängig von der Lokalisation des Primärtumors zum Einsatz:

HGSOS der Tibia ($n=12$) wurden entweder mit einem Allograft, mit einem vaskulären, beziehungsweise avaskulären Fibulainterponat, einer Knie-Totalendoprothese (TEP), einem freien Beckenkammtransplantat in Kombination mit einem Fibulainterponat, oder einer MUTARS Prothese versorgt.

Patienten mit einem HGSOS im Femur (n=12) wurden mit einem Femurteilersatz, einer MUTARS Prothese oder mittels eines Allograft und vaskularisierter Fibula rekonstruiert. In einem spezifischen Fall wurde der Femur en bloc reseziert und anschließend extrakorporal hochdosiert bestrahlt und erneut implantiert.

Die zwei Patienten mit einem HGSOS des Humerus wurden zum einen mit einem autologen Fibulainterponat, zum anderen mit einer MUTARS Prothese rekonstruiert.

Ein Patient mit einem besonders großen HGSOS des Beckens wurde durch eine retroperitoneale Tumorresektion ohne Rekonstruktion versorgt. Der zweite Patient mit einem HGSOS im Bereich des Beckens (Os ilium) wurde durch eine Hüftverschiebeplastik rekonstruiert.

Bei einem Patienten war der Primärtumor am Trochanter major lokalisiert. Dieser wurde primär operiert, und der Knochen anschließend plastisch rekonstruiert. Eine Revisionsoperation aufgrund unzureichenden Resektionsgrenzen erfolgte ca. zwei Monate später.

Eine Rekonstruktion war im Falle eines Primärtumors der Fibula und der Clavicula nicht erforderlich.

Ein HGSOS im Bereich des Schädels wurde mit einer Schädeldachplastik nach Resektion behandelt.

3.2.3 Chirurgische Remission

In einem Fall konnte keine vollständige chirurgische Remission trotz Resektion des Primarius erreicht werden, aufgrund von inoperablen pulmonalen Metastasen. Dieser Patient verstarb innerhalb eines Jahres nach Operation.

Von 30 PatientInnen, die eine CR erreicht haben, verstarben sieben (87,5%). Diese Ergebnisse entsprechen auch der Überlebenswahrscheinlichkeit der sonstigen HGOS: keine CR bedeutet auch keine Überlebenschancen (Bielack et al., 2002).

3.2.4 Radiotherapie

Eine Radiotherapie wurde bei zwei Patienten im Bereich des Primärtumors durchgeführt.

Im ersten Fall wuchs der Primärtumor am proximalen Femur. Präoperativ wurde entschieden, den Tumor en bloc zu reseziieren und extrakorporal hochdosiert zu bestrahlen. Anschließend wurde der Knochen erneut eingesetzt und es fand eine Osteosynthese mit Marknägeln statt.

Im zweiten Fall war der Primärtumor an der Schädelkalotte parietotemporal lokalisiert. Durch die anatomische Lokalisation und die dadurch erschwerten Operationsverhältnisse schien eine Resektion in weiten Resektionsgrenzen zwar schwer, wurde jedoch angestrebt. Dies gelang durch eine partielle Mastoidektomie mit Felsenbeinresektion und Abschleifen der Tumoranteile über dem Mastoid und dem knöchernen Gehörgang mit anschließender Resektion des Tumors. Lediglich im kaudalen Tumoranteil schien die Resektion nicht vollständig in weiten Resektionsgrenzen erfolgt zu sein. Postoperativ erfolgte deshalb eine additive Radiotherapie mit insgesamt 72Gy. Da der letzte Patientenstatus während der Datenerhebung nur bis kurz nach der Bestrahlung dokumentiert ist, kann leider keine Aussage über eine ausreichende Lokalkontrolle bzw. das Outcome gemacht werden.

Eine dritte Patientin wurde im zweiten Rezidiv an der temporalen Schädelkalotte palliativ mit einer Strahlendosis von bis zu 50Gy bestrahlt.

Da eine Radiotherapie nur bei zwei PatientInnen im Rahmen der Primärerkrankung erfolgte, konnte keine Überlebensanalyse durchgeführt werden.

3.3 Weiterer Krankheitsverlauf

3.3.1 Auftreten von Rezidiven

Ein Rezidiv trat bei neun PatientInnen (29%) auf, darunter zwei lokal, sechs als

Fernrezidive und eines kombiniert. Die meisten Rezidive (n=5) traten nach Ende der Chemotherapie auf.

Ein Lokalrezidiv trat am Os ilium ca. vier Monate nach Beendigung der Chemotherapie auf. Dort wurde die empfohlene Radiotherapie nicht durchgeführt und die Chemotherapie erfolgte nicht protokollgerecht. Ein weiteres Lokalrezidiv trat am Humerus über sieben Jahre nach stattgehabter Tumorresektion auf. Eine (neo-)adjuvante Chemotherapie war entgegen der COSS-Therapieempfehlung damals nicht erfolgt.

Alle Patienten mit einem Lokalrezidiv wurden mit nur marginalen Resektionsgrenzen operiert.

Ein Patient entwickelte unter neoadjuvanter Chemotherapie unilaterale pulmonale Primärmetastasen, welche mittels Thorakotomie entfernt wurden. Nur sieben Monate später zeigte sich ein erstes Rezidiv mit erneut unilateralen pulmonalen Metastasen, welche mittels Re-Thorakotomie entfernt wurden. Weitere fünf Monate später entwickelte der Patient ein zweites Rezidiv mit nun bilateralen pulmonalen Metastasen.

Ein weiterer Patient brach die empfohlene Chemotherapie frühzeitig ab und kam trotz erfolgter Tumorresektion nie in eine vollständige Remission, da sich bereits pulmonale Herde entwickelt hatten. Eine Patientin entwickelte nach sieben Jahren ein beidseitiges pulmonales Fernrezidiv. Diese Patientin war im Rahmen der Primärerkrankung nicht protokollgerecht therapiert worden. Im Verlauf entwickelte sich bei dieser Patientin ein zweites Rezidiv ossär temporal.

In den anderen drei Fällen traten pulmonale Herde nach zwei, drei und zehn Jahren auf. Diese PatientInnen hatten alle zuvor eine protokollgerechte Chemotherapie erhalten.

Ein kombiniertes Rezidiv trat bei einem Patienten am Trochanter major, nach stattgehabter primärer Operation und folgender Revision auf. Unter der adjuvanten Chemotherapie entwickelten sich ein Lokalrezidiv, sowie pulmonale Herde. Nach Amputation und Chemotherapie traten nur drei Monate später im Rahmen des zweiten Rezidivs erneut ein kombiniertes Rezidiv lokal und pulmonal auf. Ein zweites Rezidiv entwickelte sich bei insgesamt drei PatientInnen (9,7%).

Vier von acht Todesfällen der untersuchten Kohorte hatten zuvor pulmonale Fernmetastasen entwickelt ($p = 0,598$; Chi-Quadrat). Zwei PatientInnen hatten zuvor ein Lokal- bzw. kombiniertes Rezidiv ($p = 0,778$; Chi-Quadrat) entwickelt. Das erste Rezidiv trat im Median 2,7 (min. 0,003 – max. 10,0), im Mittel 3,7 Jahre nach der Erstdiagnose auf.

Ein signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben konnte zwischen dem Auftreten des ersten Rezidivs oberhalb oder unterhalb des zeitlichen Medians und dem Gesamtüberleben berechnet werden ($p = 0,005$; Log Rank). PatientInnen mit einem frühen Rezidiv hatten eine signifikant schlechtere Prognose. Bei dieser Berechnung ist allerdings die sehr kleine PatientInnenanzahl ($n = 9$) zu beachten.

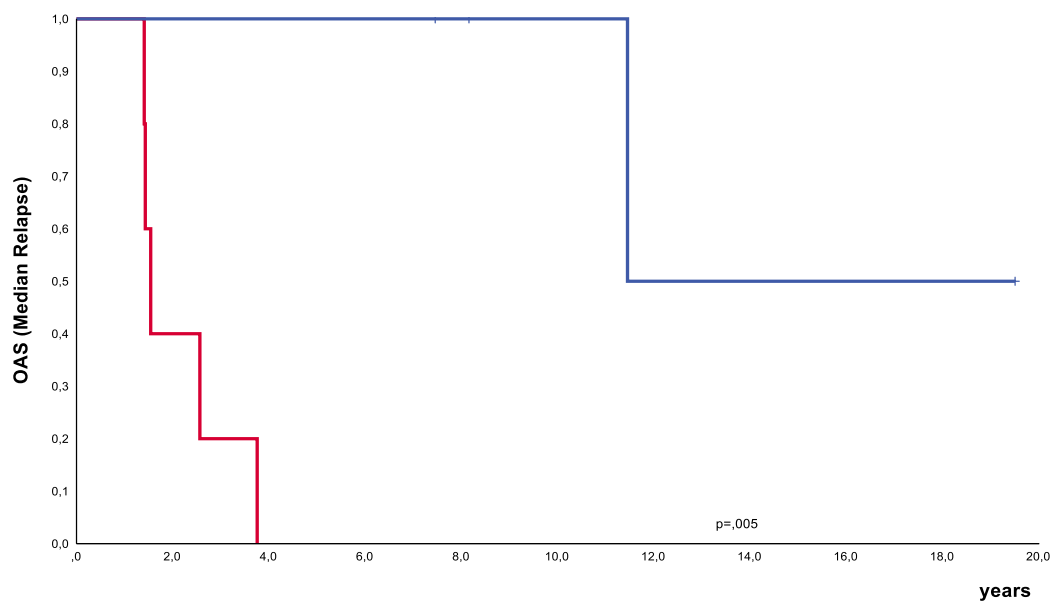


Abb. 5: Zeitintervall bis zum ersten Rezidiv ober- beziehungsweise unterhalb des Medians in Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben bei 9 PatientInnen; rot: unterhalb des Medians ($n = 5$), blau: oberhalb des Medians ($n = 4$); $p = 0,005$; Log Rank Test

3.3.2 Auftreten eines Zweitmalignoms

Ein Zweitmalignom trat bei drei PatientInnen (9,7%) auf. Im ersten Fall trat ein Riesenzell-Glioblastom ca. zwei Jahren nach Erstdiagnose des HGSOS auf. Ein weiteres Sekundärmalignom trat nach drei Jahren in Form eines Mammakarzinoms auf. In beiden Fällen lagen keine Angaben zu einer zugrundeliegenden Keimbahnmutationen bzw. einem Tumorprädispositionssyndrom vor. Beide PatientInnen verstarben am Zweitmalignom. Im dritten Fall trat das Zweitmalignom vier Jahre nach Erstdiagnose in Form eines B-Zell-Lymphoms auf. Bei diesem Patient wurde eine TP53 Mutation und damit ein Li-Fraumeni-Syndrom nachgewiesen. Er war primär (hinsichtlich seines HGSOS) protokollgerecht therapiert worden. Zum Zeitpunkt der letzten Statuserhebung war dieser Patient im Rahmen der OS-Erkrankung in CR1 und in laufender Therapie seines Zweitmalignoms.

Alle drei PatientInnen hatten keine Radiotherapie im Rahmen der HGSOS-Therapie erhalten.

3.3.3 Todesursache

Insgesamt verstarben acht von 31 PatientInnen (25,8%) im untersuchten Kollektiv: zwei PatientInnen verstarben an einem Sekundärmalignom, ein Patient im Rahmen der Primärerkrankung des HGSOS, drei PatientInnen im ersten Rezidiv und zwei PatientInnen im zweiten Rezidiv.

Ein Patient, der an einem Zweitmalignom verstarb, wurde im Rahmen des Primärtumors protokollgerecht therapiert und erhielt eine Tumoresektion an der Tibia in weiten Resektionsgrenzen. Trotzdem erlitt er nur zwei Jahre später ein Glioblastom. Dies wurde reseziert, doch der Patient verstarb an den Folgen der Operation. Eine weitere Patientin, die an einem Zweitmalignom, nämlich an einem Mammakarzinom verstarb, erkrankte drei Jahre nach Erstdiagnose ihres HGSOS der Fibula. Sie war zuvor protokollgerecht behandelt worden.

Der im Rahmen der Primärerkrankung verstorbene Patient entwickelte progredienten Lungenmetastasen, ohne je in Remission gewesen zu sein.

Von den drei PatientInnen, die im ersten Rezidiv verstarben, entwickelte die erste Patientin pulmonale Metastasen zehn Jahre nach Erstdiagnose und verstarb mit diesen. Der zweite Patient erlitt zwei Jahre nach Erstdiagnose des HGSOS ein pulmonales Rezidiv. Dieser erhielt dann eine Second-Line-Chemotherapie, jedoch verstarb der Patient ein Jahr nach Beendigung der Therapie. Die dritte Patientin entwickelte vier Monate nach Beendigung der primären Chemotherapie ein Lokalrezidiv am Becken und verstarb an diesem.

Von den zwei im zweiten Rezidiv verstorbenen Patienten entwickelte ein Patient pulmonale Primärmetastasen, welche mittels Thorakotomie entfernt wurden. Bereits fünf Monate nach abgeschlossener Chemotherapie entwickelten sich erneut einseitige pulmonale Metastasen. Nach Erreichen einer chirurgischen Remission bildeten sich beidseitige pulmonale Herde, welche zum Tod führten. Ein Patient mit einem HGSOS des Beckens erkrankte nach primärer Operation und folgender Chemotherapie noch unter dieser an einem Lokalrezidiv in Kombination mit pulmonalen Herden. Nach Fortführung der Therapie entwickelten sich im Laufe des nächsten Jahres erneut pulmonale Metastasen beidseits, an denen er kurz darauf verstarb.

3.3.4 Letzter Status

Zum Zeitpunkt der letzten Stuserhebung befanden sich 14 PatientInnen (45,2%) in chirurgischer Remission. Sechs PatientInnen (19,4%) befanden sich in chirurgischer Remission, waren jedoch „lost-to-follow-up“ (LFU). In zweiter chirurgischer Remission befanden sich zwei PatientInnen (6,5%).

Zwei PatientInnen (6,5%) verstarben aus einem anderen Grund, befanden sich jedoch in erster chirurgischer Remission des HGSOSs.

Am letzten Stichtag war ein Patient (3,2%) im Rahmen der Primärerkrankung verstorben. Drei PatientInnen (9,7%) waren im ersten, zwei PatientInnen (6,5%) im zweiten Rezidiv. Am jeweiligen letzten Stichtag befand sich eine Patientin (3,2%) im zweiten Rezidiv.

3.4 Prognose

3.4.1 Ereignisfreies und Gesamtüberleben

Die mediane Nachbeobachtungszeit aller 31 PatientInnen nach Erstdiagnose des HGSOSs betrug im Median 5,33 Jahre (min. 1,0- max. 25,9).

Das ereignisfreie Überleben nach drei und fünf Jahren betrug für die gesamte Kohorte 79,5% (SD \pm 0,075) und 75,3% (SD \pm 0,082).

Das Gesamtüberleben bei allen PatientInnen lag nach drei und fünf Jahren bei 82,7% (SD \pm 0,071) und 78,1% (SD \pm 0,080) Jahren und damit höher im Vergleich zum HGCOS.

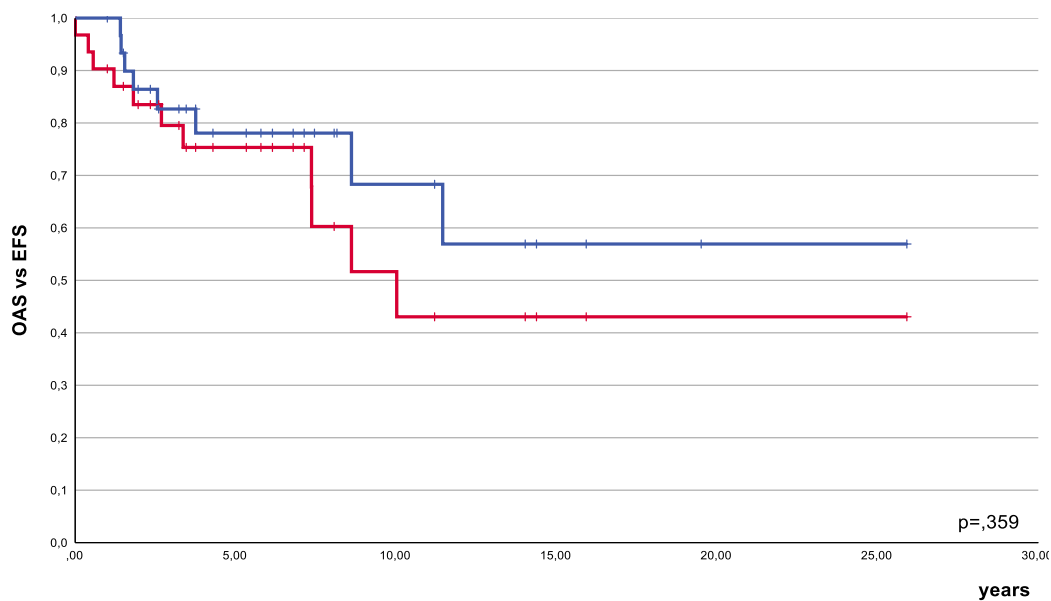


Abb. 6: Ereignisfreies Überleben (rot) und Gesamtüberleben (blau) nach ED eines HGSOS von 31 PatientInnen

Im Folgenden sind Übersichtstabellen aller untersuchten Variablen hinsichtlich des ereignisfreien (Tabelle 2) und Gesamtüberlebens (Tabelle 3) dargestellt.

Event Free Survival (EFS)						
	Anzahl der PatientInnen (Anzahl der Events)	3-Jahres EFS		5-Jahres EFS		p-Wert*
		EFS-Rate	SF	EFS-Rate	SF	
Alle PatientInnen	31	0.795	± 0.075	0.753	± 0.082	0.359
Medianes Alter bei Erstdiagnose (16,8 Jahre)	31					
≤ Median	15	0.929	± 0.069	0.825	± 0.115	
> Median	16	0.677	± 0.119	0.677	± 0.119	0.455
Geschlecht	31					
Männlich	21	0.746	± 0.099	0.689	± 0.107	
Weiblich	10	0.900	± 0.095	0.900	± 0.095	0.993
Tumorlokalisation bei Erstdiagnose	31					
Andere Körperstellen	5	0.533	± 0.248	0.533	± 0.248	
Extremitäten	26	0.839	± 0.074	0.792	± 0.083	0.126
Tibia vs. andere Körperstelle	31					
Tibia	12	0.750	± 0.125	0.750	± 0.125	
Andere	19	0.823	± 0.094	0.754	± 0.108	0.648
Mediane Tumorgröße (9,7 cm)*	26					
≤ Median	13	0.909	± 0.087	0.909	± 0.087	
> Median	13	0.762	± 0.121	0.653	± 0.144	0.098
Medianes Tumolvolumen (117,4)*	20					
≤ Median	10					
> Median	10	0.700	± 0.145	0.700	± 0.145	0.041
Symptome (Schmerzen & Schwellung)	31					
1 Symptom	10	0.700	± 0.145	0.700	± 0.145	
2 Symptome	21	0.846	± 0.082	0.785	± 0.096	0.248
Tumoransprechen auf 1st Line Chemotherapie*	22					
Good (SK I – III)	11					
Poor (SK IV – VI)	11	0.623	± 0.150	0.519	± 0.157	0.028
Primary surgery	31					
Keine PS	24	0.775	± 0.089	0.720	± 0.099	
In Kenntnis der Diagnose	4					
In Unkenntnis der Diagnose	3	0.667	± 0.272	0.667	± 0.272	0.780
Sekundärer Knochenmarksbefall	31					
ja	12	0.750	± 0.125	0.750	± 0.125	
nein	19	0.832	± 0.089	0.757	± 0.108	0.469
Chemotherapie nach Protokoll	31					
ja	19	0.877	± 0.082	0.804	± 0.103	
nein	12	0.656	± 0.140	0.656	± 0.140	0.273
Verspäteter Beginn der 1st Line Chemotherapie*	30					
≤ 3 Wochen	17	0.811	± 0.099	0.737	± 0.114	
> 3 Wochen	13	0.762	± 0.121	0.762	± 0.121	0.911

*Log rank Test

Tab. 2: Ereignisfreies Überleben nach 3 beziehungsweise 5 Jahren in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren

* Die Gesamtanzahl dieser Kriterien beträgt hier nicht immer 31, da nicht zu allen 31 PatientInnen Informationen vorlagen

	Overall Survival (OAS)					
	Anzahl der PatientInnen (Anzahl der Events)	3-Jahres OAS		5-Jahres OAS		p-Wert*
		OAS-Rate	SF	OAS-Rate	SF	
Alle qualifizierten PatientInnen	31	0.827	± 0.071	0.781	± 0.080	0.359
Medianes Alter bei Erstdiagnose (16,8 Jahre)	31					
≤ Median	15	0.929	± 0.069	0.929	± 0.069	
> Median	16	0.733	± 0.114	0.652	± 0.127	0.171
Geschlecht	31					
Männlich	21	0.791	± 0.094	0.730	± 0.104	
Weiblich	10	0.900	± 0.095	0.900	± 0.095	0.988
Tumorlokalisation bei Erstdiagnose	31					
Andere Körperstellen	5	0.500	± 0.250	0.500	± 0.250	
Extremität	26	0.880	± 0.065	0.828	± 0.079	0.032
Tibia vs. andere Körperstelle	31					
Tibia	12	0.750	± 0.125	0.750	± 0.125	
Andere	19	0.885	± 0.076	0.812	± 0.099	0.761
Mediane Tumorgroße (9,7 cm)*	26					
≤ Median	13			0.900	± 0.095	
> Median	13	0.741	± 0.129	0.741	± 0.129	0.193
Medianes Tumolvolumen (117,4)*	20					
≤ Median	10					
> Median	10	0.800	0.126	0.667	0.161	0.026
Symptome (Schmerz & Schwellung)	31					
1 Symptom	10	0.686	± 0.151	0.686	± 0.126	
2 Symptome	21	0.894	± 0.071	0.835	± 0.088	0.219
Tumoransprechen auf 1st Line Chemotherapie*	22					
Good (SK I – III)	11	0.727	± 0.134	0.623	± 0.150	
Poor (SK IV – VI)	11					0.194
Primary surgery	31					
Keine PS	24	0.815	± 0.084	0.760	± 0.094	
In Kenntnis der Diagnose	4					
In Unkenntnis der Diagnose	3	0.667	± 0.272	0.667	0.272	0.471
Erstes Rezidiv *	9					
≤ median	5	0.200	± 0.179			
> median	4			0.500	± 0.354	0.005
Sekundärer Knochenmarksbefall	31					
Ja	12	0.833	± 0.108	0.729	± 0.135	
Nein	19	0.814	± 0.097	0.814	± 0.097	0.898
Chemotherapie nach Protokoll	31					
Ja	19	0.944	± 0.054	0.872	± 0.086	
Nein	12	0.636	± 0.145	0.636	± 0.145	0.523
Verspäteter Beginn der 1st line Chemotherapie*	30					
≤ 3 Wochen	17	0.878	± 0.081	0.805	± 0.102	
> 3 Wochen	13	0.741	± 0.129	0.741	± 0.129	0.771

*Log rank Test

Tab. 3: Gesamtüberleben nach 3 beziehungsweise 5 Jahren in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren. In Rot die statistisch relevanten Parameter.

* Die Gesamtanzahl dieser Kriterien beträgt hier nicht immer 31, da nicht zu allen 31 PatientInnen Informationen vorlagen

3.4.2 Ereignisfreies und Gesamtüberleben im Vergleich zum HGCOS

Das ereignisfreie Überleben nach drei und fünf Jahren beträgt für das HGCOS 60,8% (SD \pm 0,009) und 56,2% (SD \pm 0,009) (Zahlen aus der COSS Datenbank Stuttgart).

Das Gesamtüberleben für das HGSOS lag in dieser Analyse nach drei und fünf Jahren bei 77,1% (SD \pm 0,007) und 68,9% (SD \pm 0,008) Jahren. In Zusammenschau ergibt sich also für das HGSOS ein nicht signifikant besseres EFS nach drei und fünf Jahren, sowie ein nicht signifikant besseres OAS nach drei und fünf Jahren im Gegensatz zum HGCOS ($p_{(\text{EFS})} = 0,301$ $p_{(\text{OS})} = 0,493$; Log Rank).

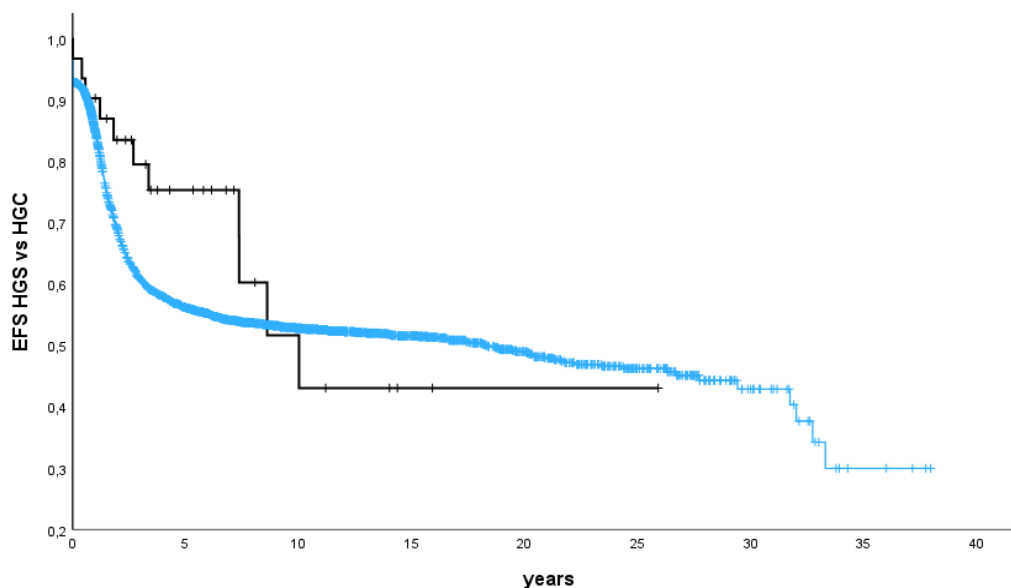


Abb. 7 a: Ereignisfreies Überleben des HGSOS (schwarz) im Vergleich zum HGCOS (blau)

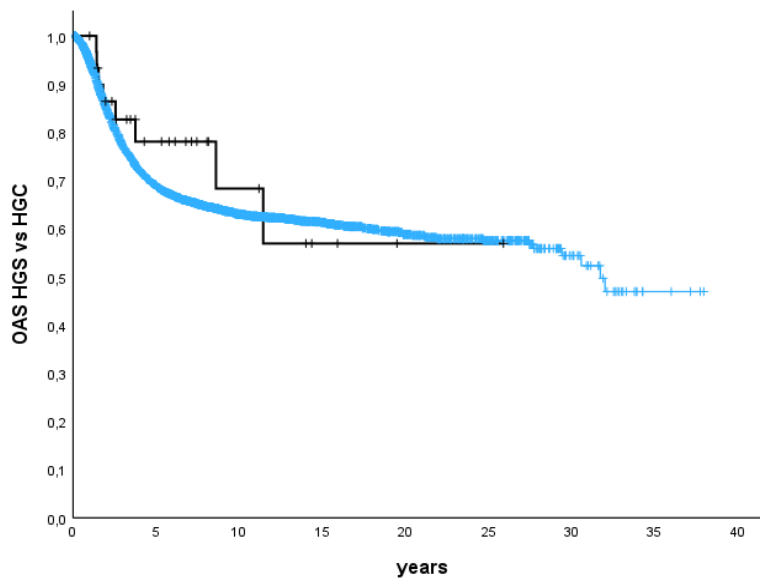


Abb. 7 b: Gesamtüberleben des HGSOS (schwarz) im Vergleich zum HGCOS (blau)

3.4.3 Prognosefaktoren hinsichtlich der Ersterkrankung und deren Therapie

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,041$; Log Rank) hinsichtlich eines verlängerten ereignisfreien Überlebens und dem medianen Tumorzvolumen sowie einem verlängerten Gesamtüberleben und dem medianen Tumorzvolumen ($p = 0,026$; Log Rank). Ein Trend ($p = 0,098$; Log Rank) bezüglich eines verlängerten ereignisfreien Überlebens konnte auch in Zusammenhang mit der medianen Tumorzlänge gezeigt werden.

Als weitere signifikante Variable stellte sich das Tumorzansprechen in Zusammenschau mit dem Auftreten des ersten Rezidivs sowie dem Gesamtüberleben ($p_{(EFS)} = 0,031$, $p_{(OS)} = 0,037$; Log Rank) heraus.

Zwischen der Lokalisation des Primärtumors an einer Extremität und dem Gesamtüberleben konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,032$; Log Rank) nachgewiesen werden. Des Weiteren wurde analysiert, ob die Lokalisation Tibia als häufigste Primärtumorzlokalisierung dieser Kohorte eine signifikante Auswirkung auf das ereignisfreie und das Gesamtüberleben hatte. Dies erwies sich allerdings als nicht signifikant ($p_{(EFS)} = 0,648$, $p_{(OS)} = 0,761$; Log Rank).

Zwischen vielen weiteren in dieser Arbeit untersuchten Variablen (3.1.1 - 3.1.2, 3.1.6 - 3.1.8, 3.1.10 - 3.1.11) und dem ereignisfreien Überleben sowie dem Gesamtüberleben konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Zum Beispiel zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und dem Patientenalter ($p = 0,171$; Log Rank) oder dem Geschlecht ($p = 0,988$; Log Rank).

Das Auftreten von einem beziehungsweise zwei Symptomen zeigte keine prognostische Signifikanz im ereignisfreien Überleben ($p = 0,248$; Log Rank) sowie im Gesamtüberleben ($p = 0,219$; Log Rank).

Ein sekundärer Markraumeinbruch wurde in zwölf Fällen (38,7%) beschrieben. Dieser wirkte sich weder auf das ereignisfreie ($p = 0,469$; Log Rank) noch auf das Gesamtüberleben ($p = 0,898$; Log Rank) aus.

Des Weiteren konnte keine signifikante Korrelation ($p = 0,471$, Log Rank) zwischen der primären Operation und dem Gesamtüberleben erwiesen werden. Als ebenfalls nicht signifikant erwies sich der Zusammenhang einer protokollgerechten Chemotherapie und dem ereignisfreien ($p = 0,273$; Log Rank) oder dem Gesamtüberleben ($p = 0,523$; Log Rank).

In der bivariaten Analyse ergab sich ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,005$; Log Rank) zwischen dem Median der Zeitdauer bis zum Auftreten des Rezidivs und dem Überleben. Die Aussagekraft muss hier allerdings diskutiert werden, da das statistische Ergebnis mit einer sehr kleinen PatientInnenanzahl ($n=9$) errechnet wurde.

Im Nachfolgenden sind Überlebensfunktionen für das ereignisfreie und Gesamtüberleben in Bezug auf jede untersuchte Variable dargestellt.

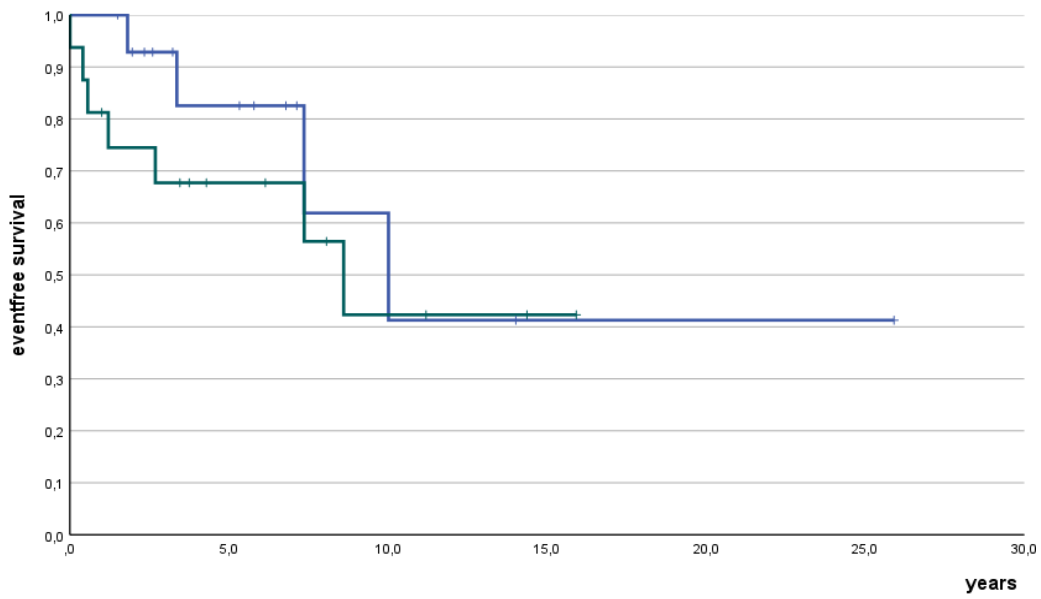


Abb. 8 a: Ereignisfreies Überleben von 31 PatientInnen in Abhängigkeit vom Alter bei ED; blau: Alter \leq dem Median ($n = 15$), grün: Alter $>$ dem Median ($n = 16$); $p = 0,455$; Log Rank Test

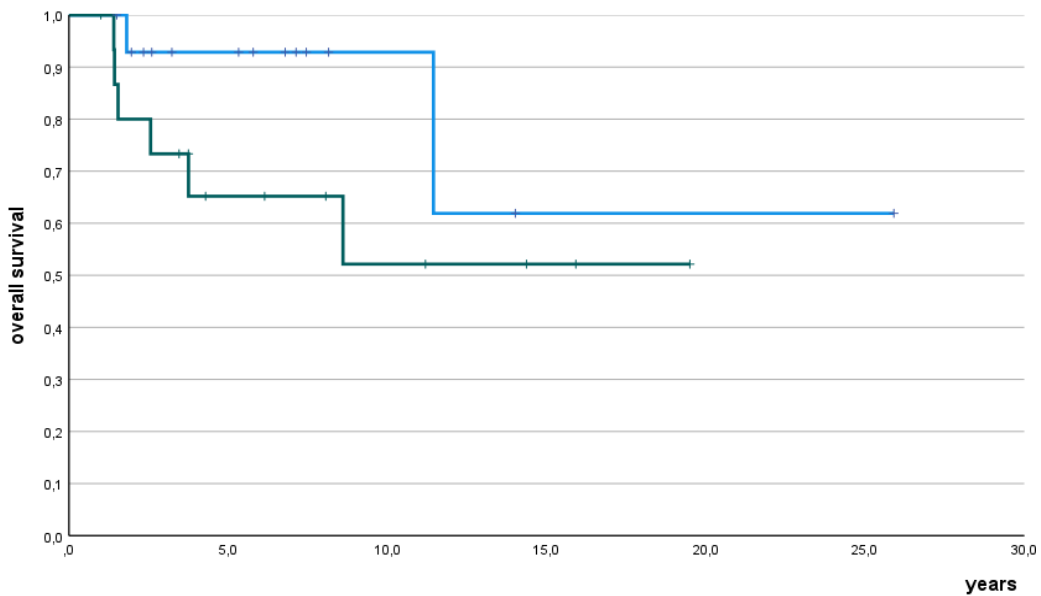


Abb. 8 b: Gesamtüberleben von 31 PatientInnen in Abhängigkeit vom Alter bei ED; blau: Alter \leq dem Median ($n = 15$), grün: Alter $>$ dem Median ($n = 16$); $p = 0,171$; Log Rank Test

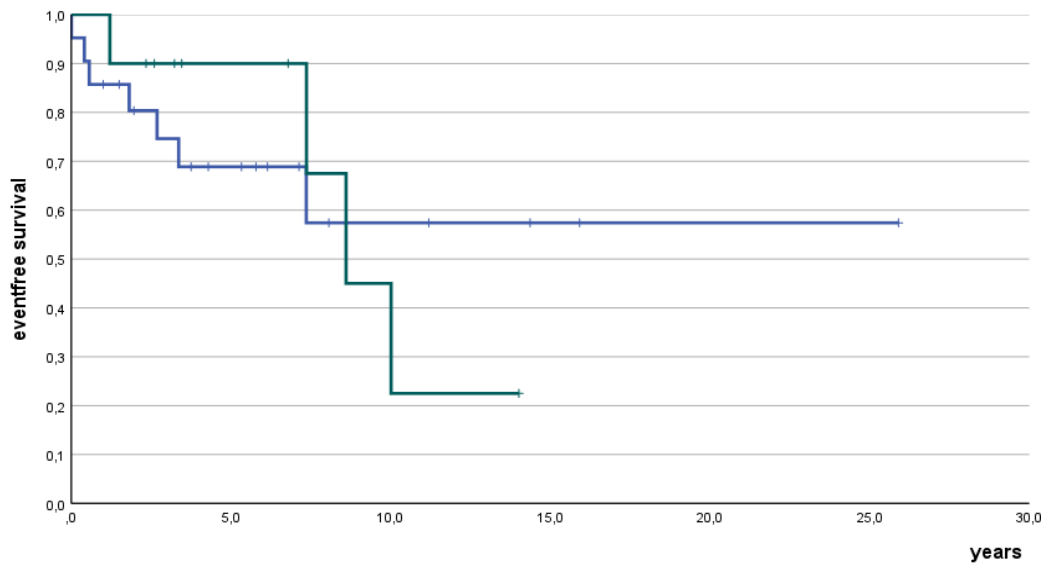


Abb. 9 a: Ereignisfreies Überleben nach ED des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit vom Geschlecht; blau: männlich (n = 21), grün: weiblich (n = 10); p = 0,993; Log Rank Test

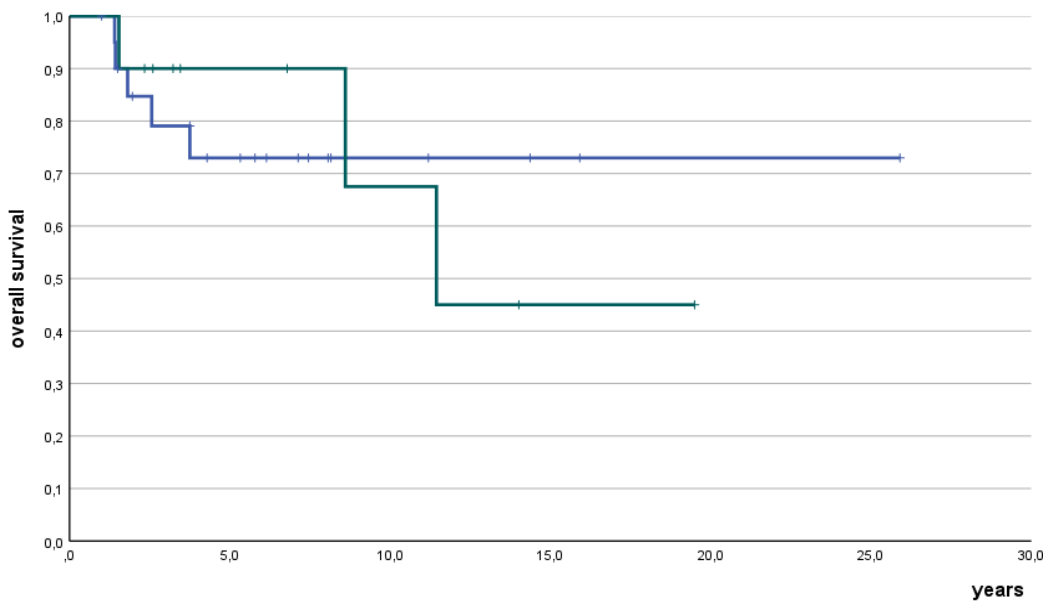


Abb. 9 b: Gesamtüberleben nach ED des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit vom Geschlecht; blau: männlich (n = 21), grün: weiblich (n = 10); p = 0,988; Log Rank Test

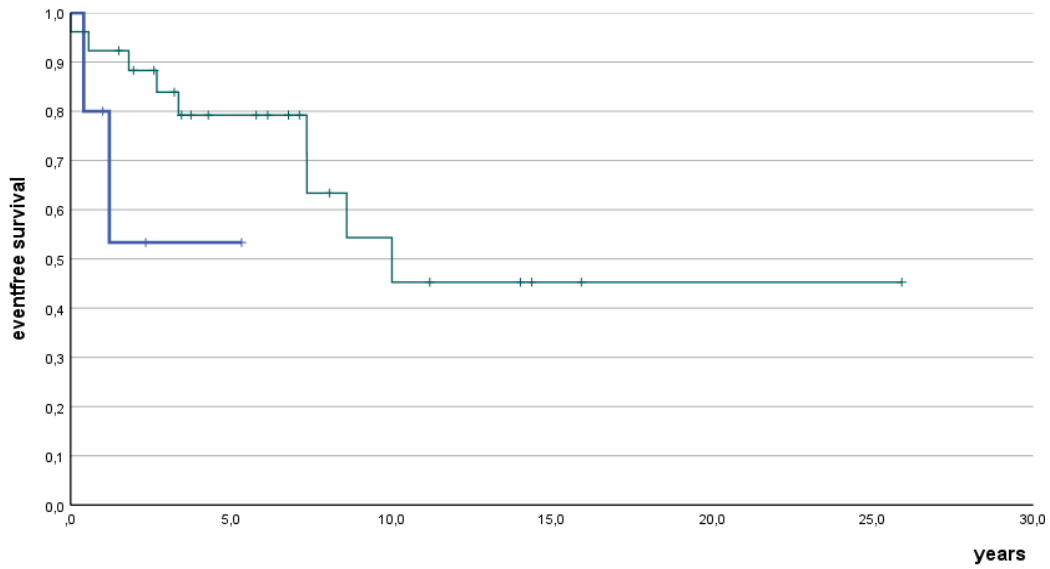


Abb. 10 a: Ereignisfreies Überleben nach ED des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisierung; blau: Andere Lokalisation (n =5), grün: Extremität (n = 26); p = 0,126; Log Rank Test

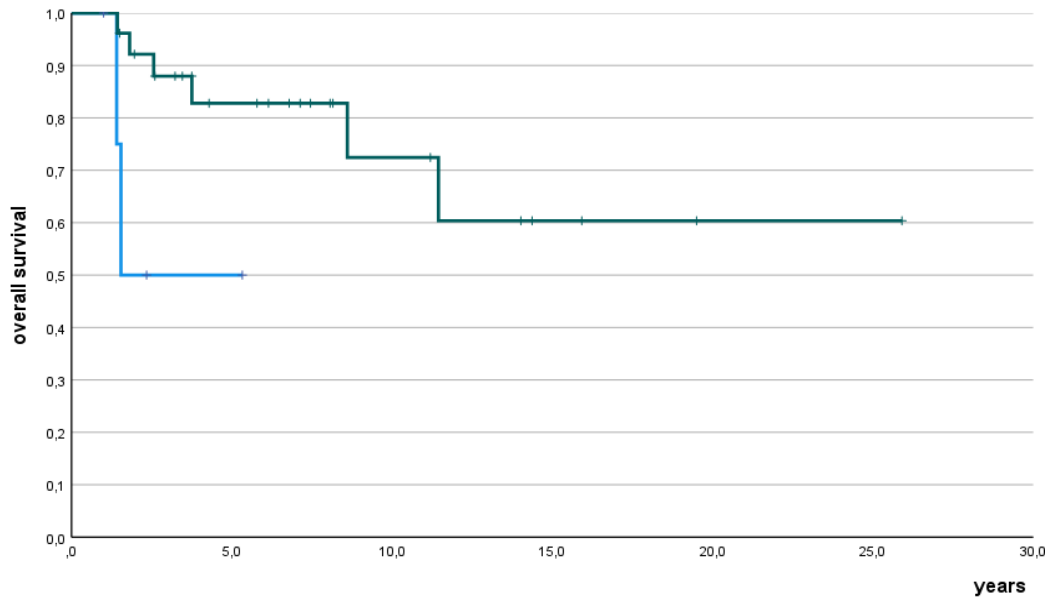


Abb. 10 b: Gesamtüberleben nach ED des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisierung; blau: Andere Lokalisation (n =5), grün: Extremität (n = 26); p = 0,032; Log Rank Test

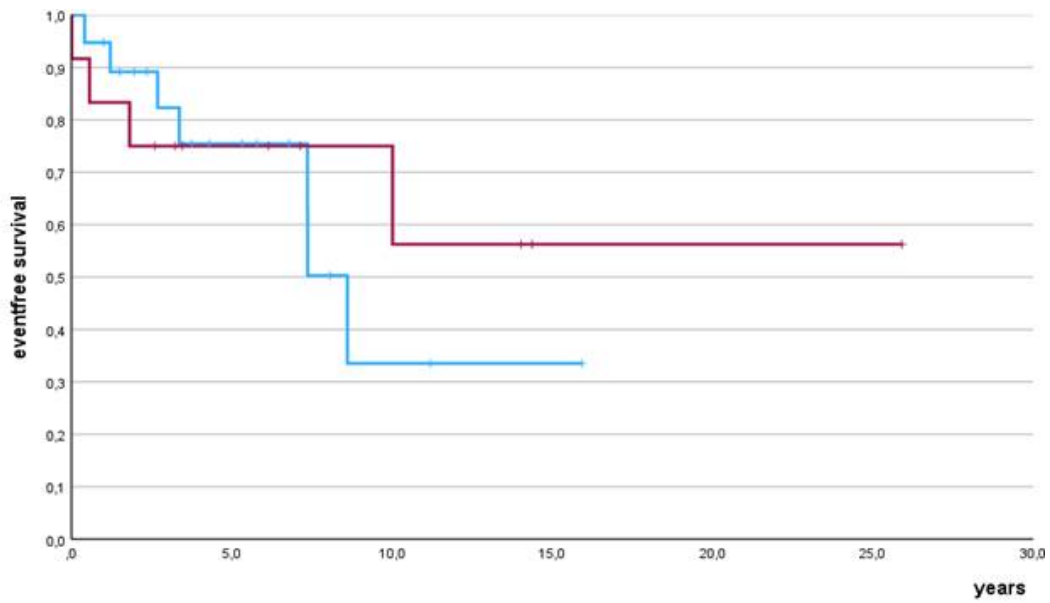


Abb. 11 a: Ereignisfreies Überleben nach ED des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit von der Primärtumorklassifikation an der Tibia; blau: Andere Lokalisation ($n = 19$), rot: Tibia ($n = 12$); $p = 0,648$; Log Rank Test

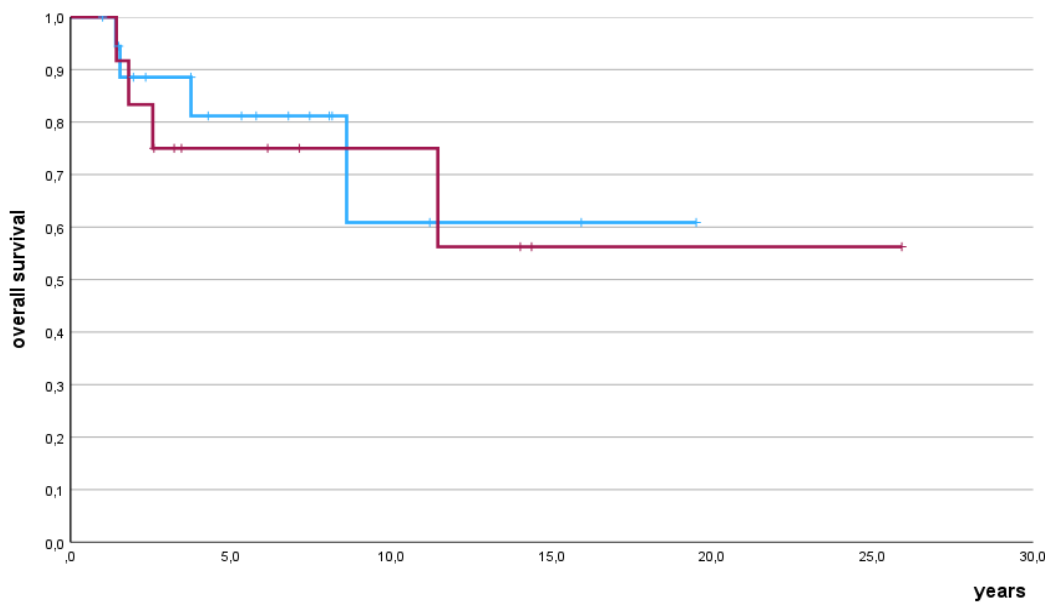


Abb. 11 b: Gesamtüberleben nach ED des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit von der Primärtumorklassifikation an der Tibia; blau: Andere Lokalisation ($n = 19$), rot: Tibia ($n = 12$); $p = 0,761$; Log Rank Test

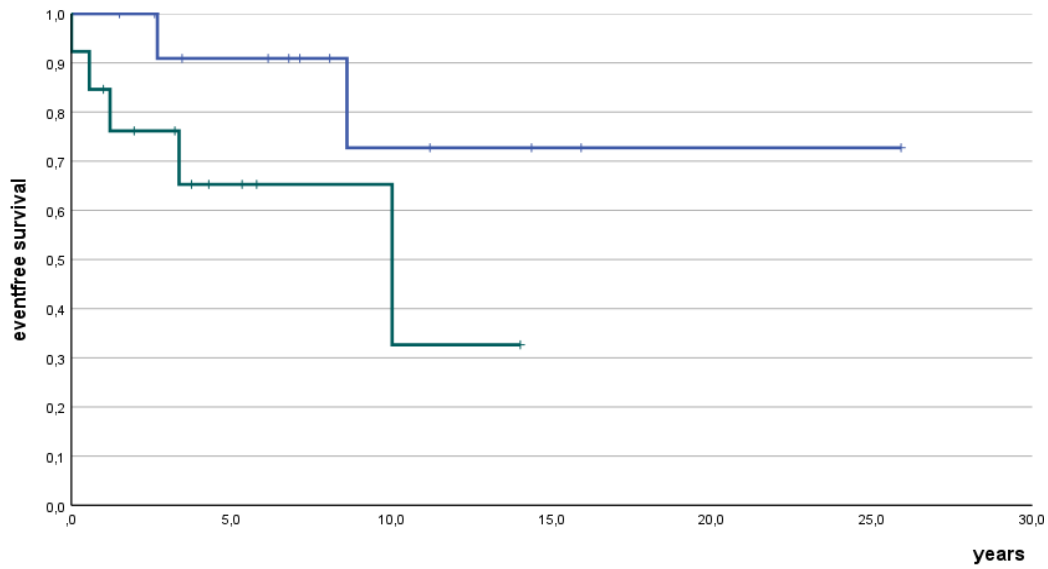


Abb. 12 a: Ereignisfreies Überleben nach ED des HGSOS von 26 PatientInnen in Abhängigkeit von der medianen Knochenlänge; blau: Unter, beziehungsweise. auf dem Median ($n = 13$), grün: Über dem Median ($n = 13$); $p = 0,098$; Log Rank Test

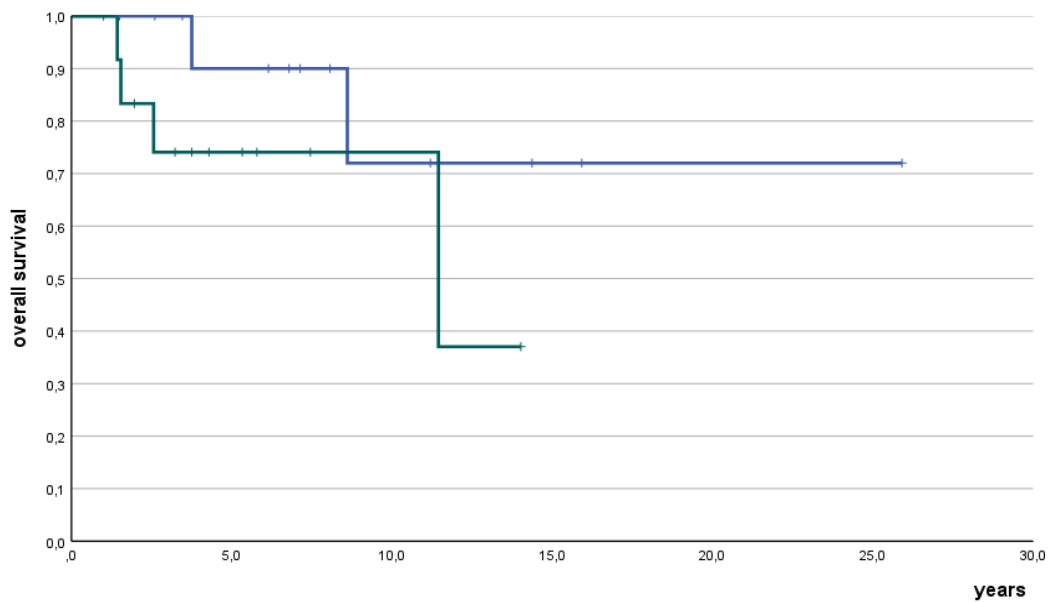


Abb. 12 b: Gesamtüberleben nach ED des HGSOS von 26 PatientInnen in Abhängigkeit von der medianen Knochenlänge; blau: Unter, beziehungsweise. auf dem Median ($n = 13$), grün: Über dem Median ($n = 13$); $p = 0,193$; Log Rank Test

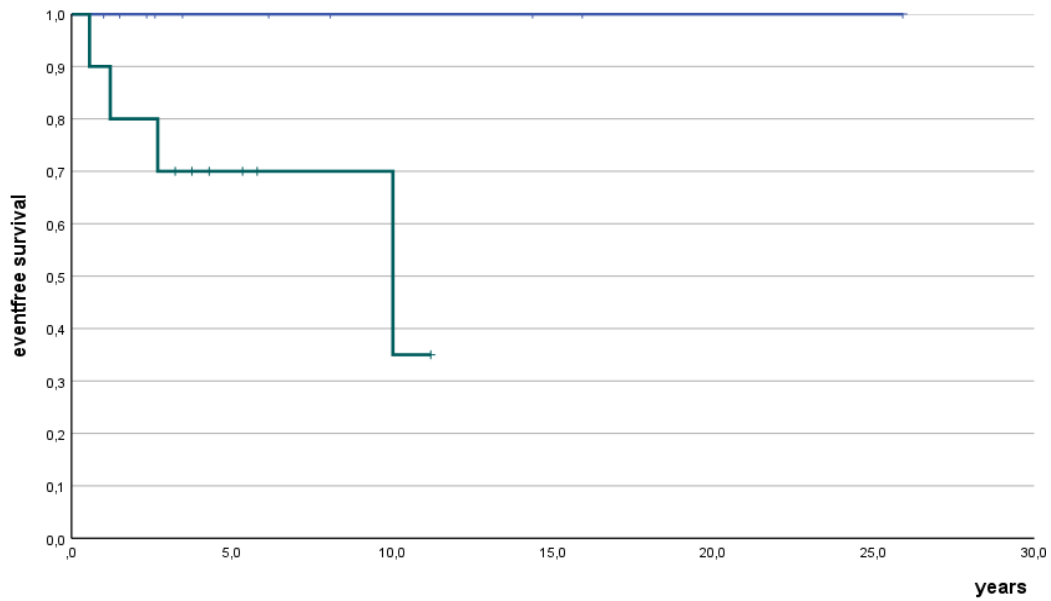


Abb. 13 a: Ereignisfreies Überleben nach ED des HGSOS von 20 PatientInnen in Abhängigkeit von dem medianen Tumorvolumen; blau: unter, beziehungsweise auf dem Median ($n = 10$), grün: über dem Median ($n = 10$); $p = 0,041$; Log Rank Test

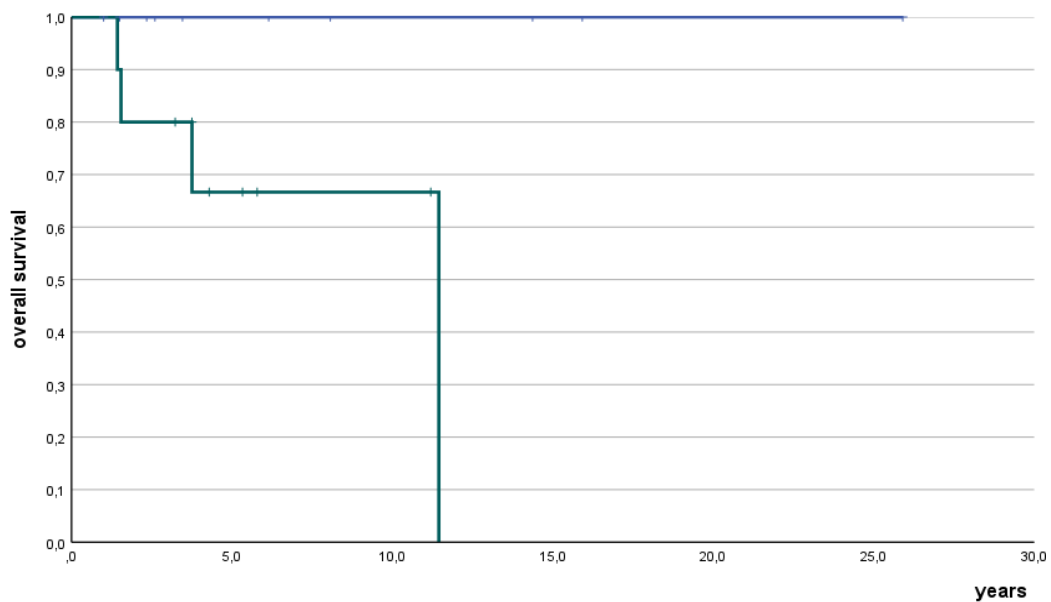


Abb. 13 b: Gesamtüberleben nach ED des HGSOS von 20 PatientInnen in Abhängigkeit von dem medianen Tumorvolumen; blau: Unter, beziehungsweise auf dem Median ($n = 10$), grün: Über dem Median ($n = 10$); $p = 0,026$; Log Rank Test

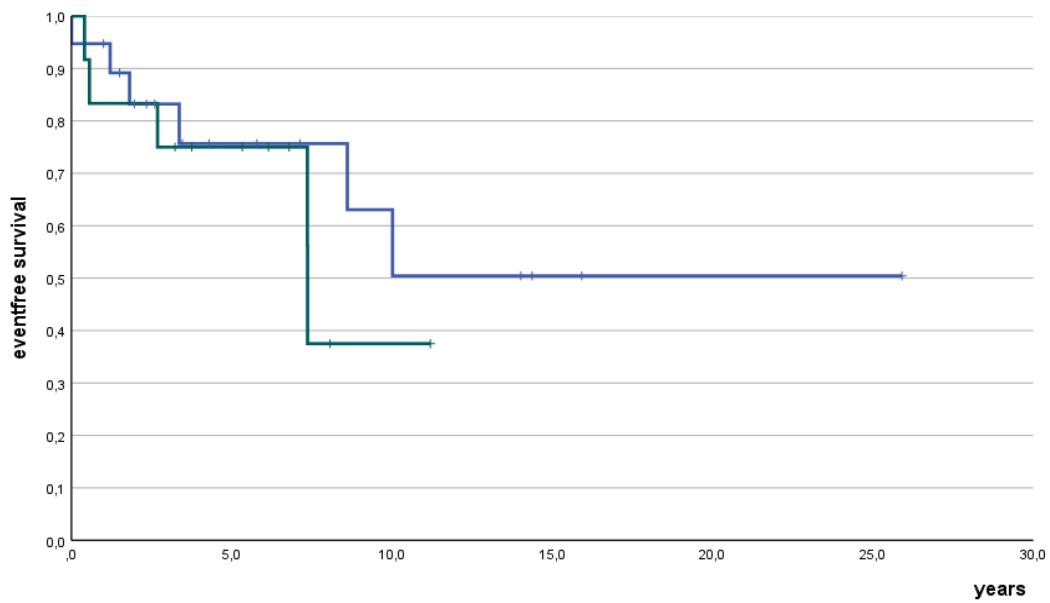


Abb. 14 a: Ereignisfreies Überleben nach ED des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit von einem beschriebenen sekundären Markraumeinbruch; blau: kein Einbruch ($n = 19$), grün: Einbruch beschrieben ($n = 12$); $p = 0,469$; Log Rank Test

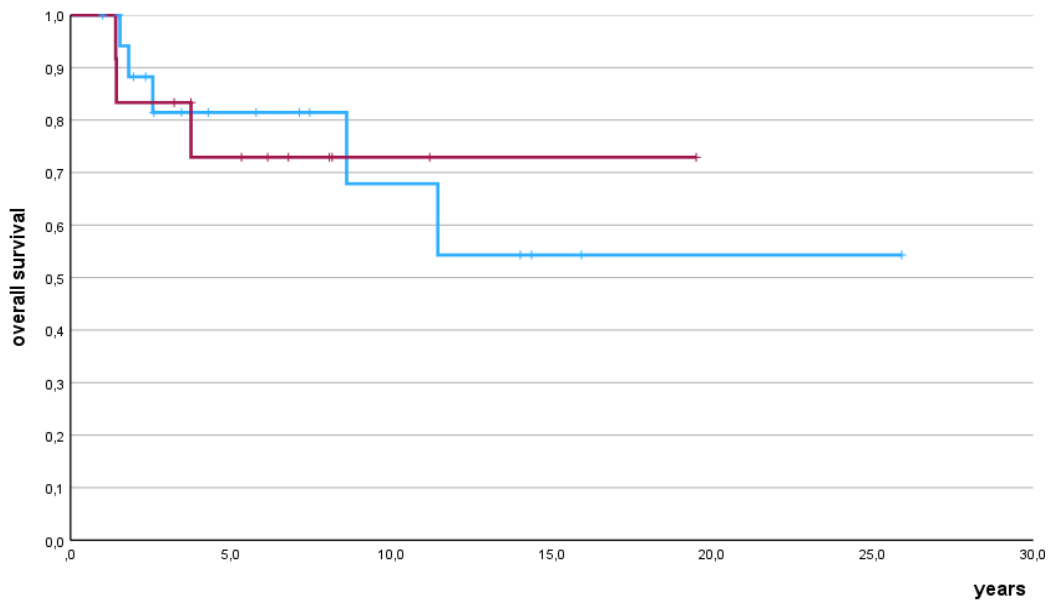


Abb. 14 b: Gesamtüberleben nach ED des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit von einem beschriebenen sekundären Markraumeinbruch; blau: kein Einbruch ($n = 19$), rot: Einbruch beschrieben ($n = 12$); $p = 0,898$; Log Rank Test

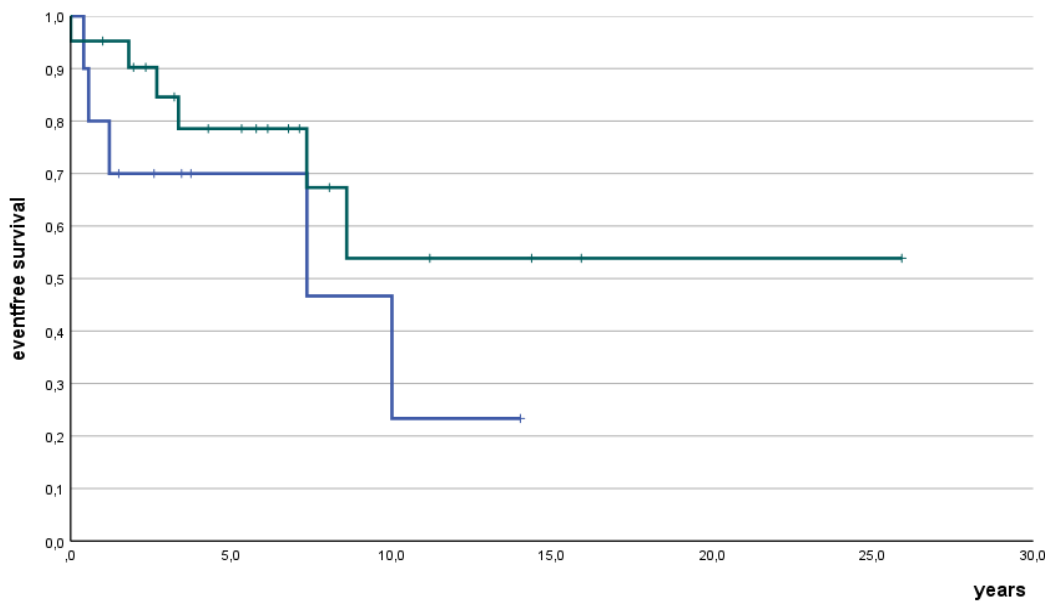


Abb. 15 a: Ereignisfreies Überleben nach ED des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit von einem Symptom präsent versus zwei Symptome präsent; blau: 1 Symptom ($n = 10$), grün: 2 Symptome ($n = 21$); $p = 0,248$; Log Rank Test

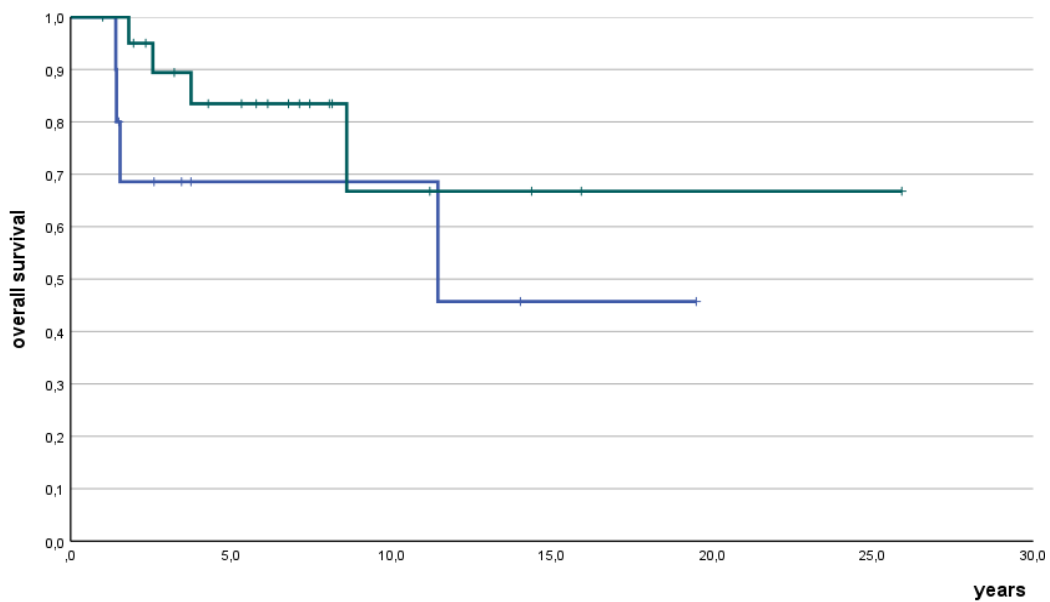


Abb. 15 b: Gesamtüberleben nach ED des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit von einem versus zwei Symptomen; blau: ein Symptom ($n = 10$), grün: zwei Symptome ($n = 21$); $p = 0,219$; Log Rank Test

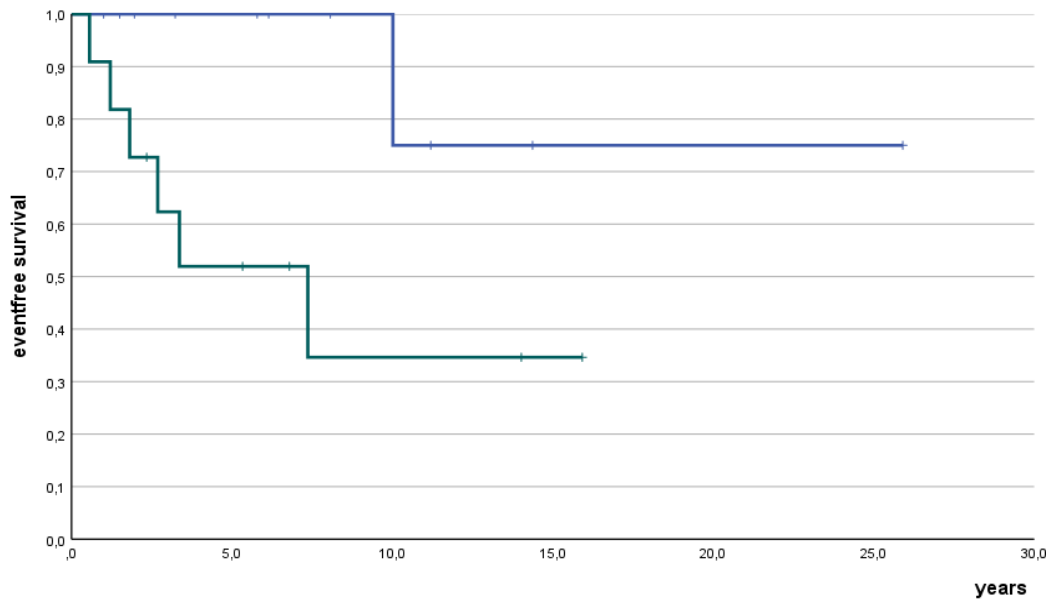


Abb. 16 a: Ereignisfreies Überleben nach ED des HGSOS von 22 PatientInnen in Abhängigkeit von Good und Poor Response; blau: Good (n = 11), grün: Poor (n = 11); p = 0,028; Log Rank Test

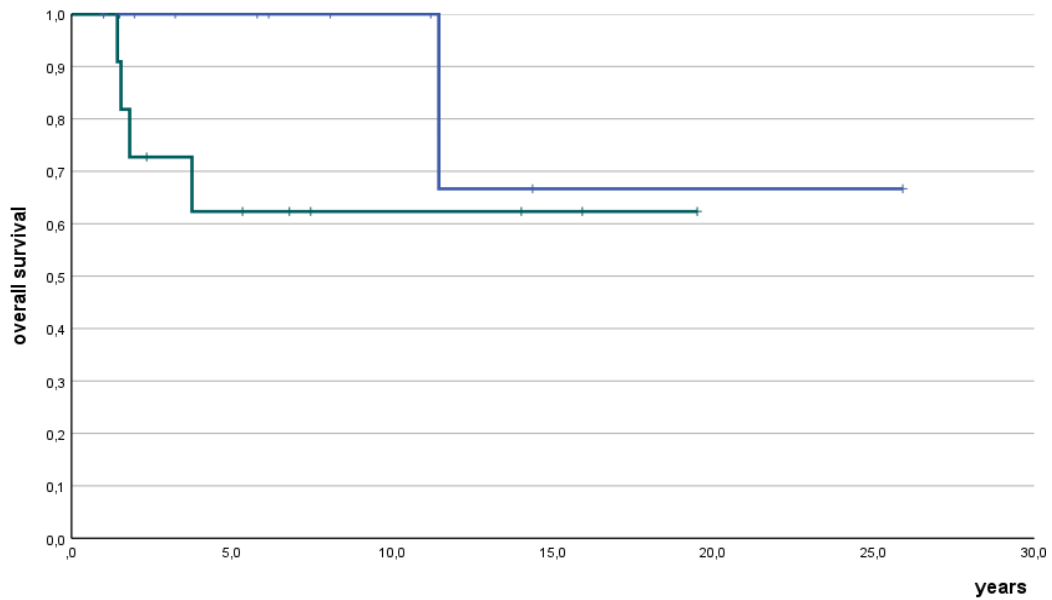


Abb. 16 b: Gesamtüberleben nach ED des HGSOS von 22 PatientInnen in Abhängigkeit von Good und Poor Response; blau: Good (n = 11), grün: Poor (n = 11); p = 0,194; Log Rank Test

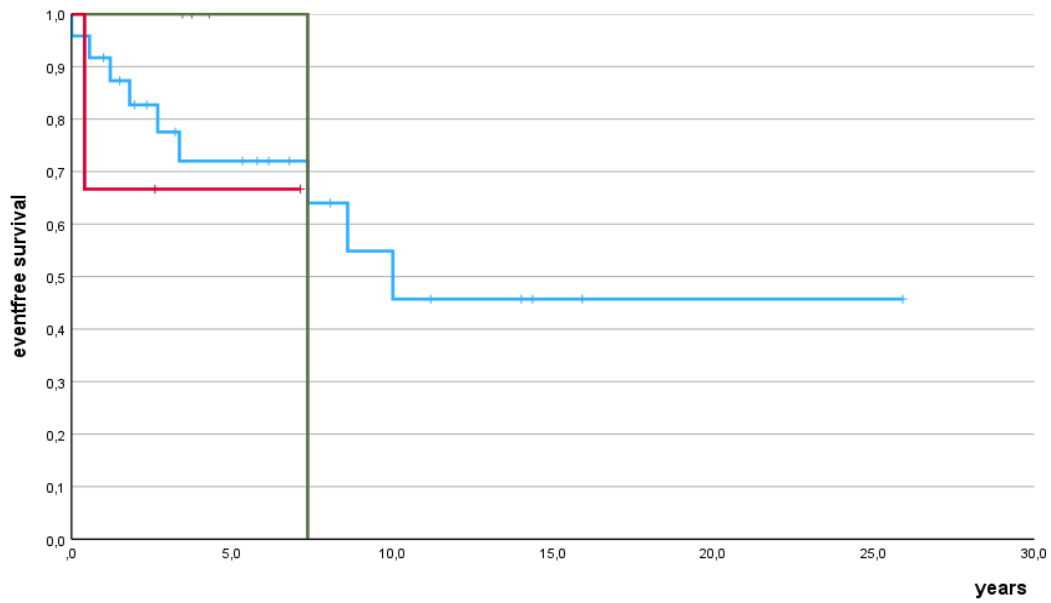


Abb. 17 a: Ereignisfreies Überleben nach ED des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit von einer Primäroperation; blau: Keine POP (n = 24), grün: In Kenntnis der Dx (n = 4), rot: In Unkenntnis der Dx (n = 3); $p = 0,780$; Log Rank Test

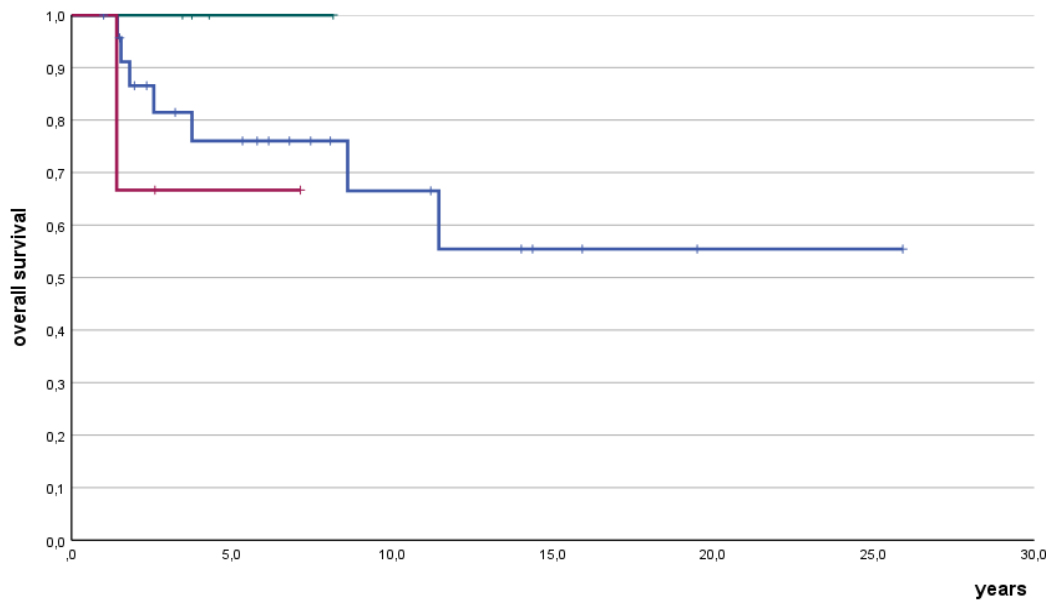


Abb. 17 b: Gesamtüberleben nach ED des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit von einer Primäroperation; blau: Keine POP (n = 24), grün: In Kenntnis der Dx (n = 4), rot: In Unkenntnis der Dx (n = 3); $p = 0,471$; Log Rank Test

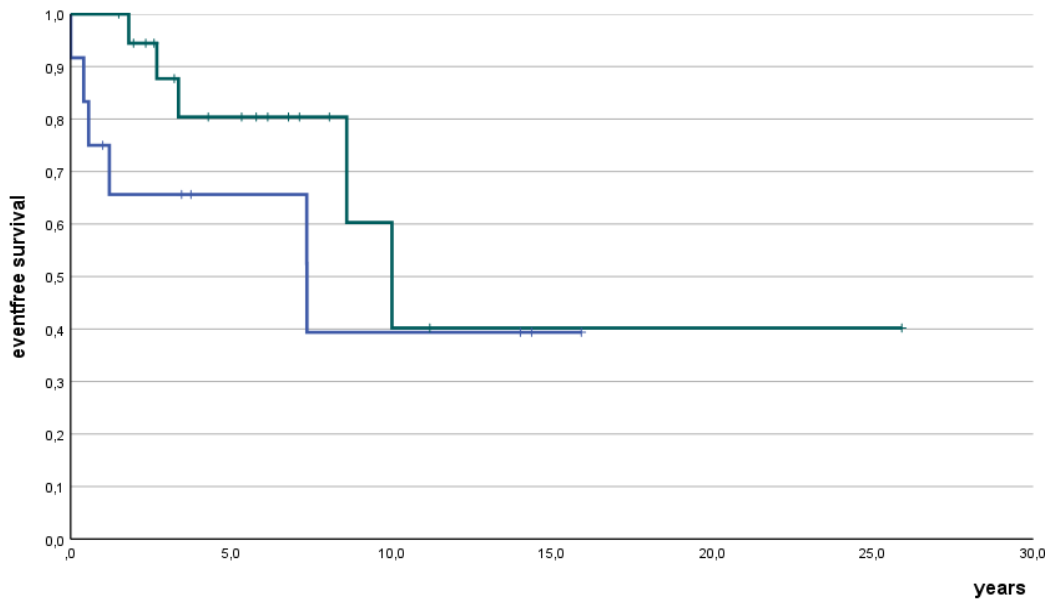


Abb. 18 a: Ereignisfreies Überleben nach ED des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit einer protokollgerecht durchgeführten Chemotherapie; blau: nicht nach Protokoll ($n = 12$), grün: nach Protokoll ($n = 19$); $p = 0,273$; Log Rank Test

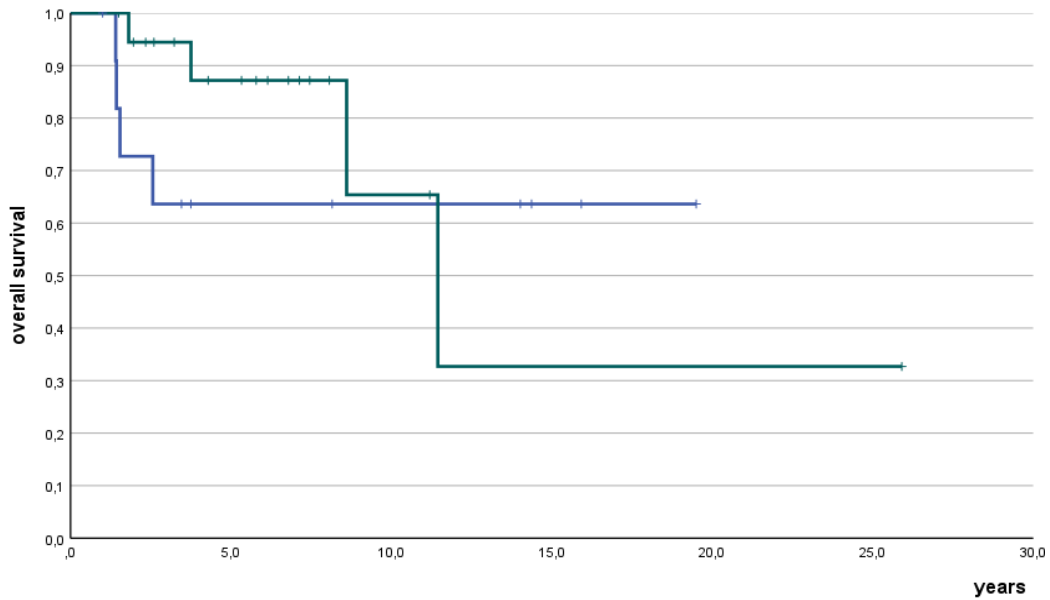


Abb. 18 b: Gesamtüberleben nach ED des HGSOS von 31 PatientInnen in Abhängigkeit einer protokollgerecht durchgeführten Chemotherapie; blau: nicht nach Protokoll ($n = 12$), grün: nach Protokoll ($n = 19$); $p = 0,523$; Log Rank Test

3.5 Multivariate Analysen

Aufgrund der kleinen Fallzahl und der geringen Anzahl an signifikanten Variablen (3.1.4, 3.1.5, 3.1.9) in den univariaten Analysen wurden verschiedene multivariate Analysen mit jeweils drei Kovariaten zugleich durchgeführt.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte in der Cox-Regressionsanalyse lediglich die Tumorlokalisierung an einer Extremität gemeinsam mit den Kovariaten Event und chirurgische Remission eine signifikante prognostische Relevanz behalten ($p_{(OS)} = 0,026$; Cox-Regression).

Ein Trend ließ sich jedoch hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens nachweisen, wenn man das histologische Tumoransprechen ($p = 0,065$) mit den Variablen Geschlecht und Tumorlokalisierung an einer Extremität analysierte.

In einer weiteren multivariaten Analyse zeigte sich kein signifikanter Effekt des medianen Tumolvolumens unter Berücksichtigung der Kovariaten Geschlecht und Alter auf das ereignisfreie oder das Gesamtüberleben.

Der in der univariaten Analyse ersichtliche Trend bezüglich eines verlängerten ereignisfreien Überlebens in Zusammenhang mit der medianen Tumurlänge konnte in der multivariaten Analyse mit den Kovariaten Geschlecht und Responsegrad nicht bestätigt werden.

Wurde die Lokalisation an einer Extremität mit den Kovariaten Response und Geschlecht analysiert, so ergab sich keine prognostische Relevanz hinsichtlich des ereignisfreien und des Gesamtüberlebens.

4. DISKUSSION

Das OS ist mit einer Inzidenz von zwei bis drei pro 1.000.000 Personen pro Jahr eine seltene Tumorentität. Der häufigste histologische Subtyp ist das HGCOS mit 80-90% der Fälle (Flechter, 2020). Nur weniger als ein Prozent der OS sind die HGSOS (Flechter, 2020). Aufgrund der absoluten Seltenheit des HGSOS ist die PatientInnenanzahl in der untersuchten Kohorte mit 31 PatientInnen beachtlich, wenn auch die Aussagekraft der durchgeführten Überlebensanalysen automatisch limitiert ist. Publikationen anderer Autoren beinhalten Kohorten in vergleichbarer Größe (Okada et al., 1999; Staals et al., 2008) (Deng et al., 2020). Nicht nur die geringen Fallzahlen, sondern auch der große Untersuchungszeitraum von 1978 bis 2020, der Unterschiede in der Dokumentation, Diagnostik, Therapie und des wissenschaftlichen Kenntnisstands mit sich bringt, schränken die Aussagekraft ein. Dennoch ermöglicht diese Studie neue Vergleiche mit bereits vorliegenden Ergebnissen und soll eine weitere Hilfe im Erkenntnisgewinn über diese seltene Erkrankung sein.

In dieser Studie mit insgesamt 31 PatientInnen mit einem HGSOS überlebten 82,7% die ersten drei bzw. 78,1% die ersten fünf Jahre nach Erstdiagnose. Ereignisfrei lebten 79,5% die ersten drei und 75,3% die ersten fünf Jahre nach Erstdiagnose. Nach aktuellem Kenntnisstand ist dies die zweitgrößte retrospektive Studie, die sich allein mit dem HGSOS beschäftigt, nach der Studie von Okada et al. mit 46 PatientInnen (Okada et al., 1999). In der Studie von Picci et al. (2010) über high-grade OS, unabhängig des Subtyps, wurden ebenfalls 51 PatientInnen mit einem HGSOS untersucht. In dieser Studie lag der Schwerpunkt jedoch auf einer allgemeinen Untersuchung des OS (Picci et al., 2010). In den Analysen von Okada et al. (1999) betrug das Fünfjahres-Gesamtüberleben 46,1%. Staals et al. (2008) berechneten in ihrer Studie mit 25 PatientInnen ein Fünfjahres-Gesamtüberleben von 82% und ein Fünfjahres ereignisfreies Überleben von 70%. Eine weitere Studie von Nouri et al. (2015) analysierte das Überleben von vier PatientInnen mit einem HGSOS und sechs PatientInnen mit einem dedifferenzierten parostealen OS. Hierbei lag das Fünfjahresüberleben bei

35,4% (Nouri et al., 2015). Ein Dreijahres-Überleben von 67,7% und ein Fünfjahres-Überleben von 37,6% wurde aus den Analysen der Studie von Deng et al. an 23 PatientInnen (Deng et al., 2020) ermittelt. Die erhobenen Daten aus der zugrundeliegenden Kohorte ähneln somit am ehesten der Studie von Staals et al., welche mit 25 PatientInnen auch dieser Kohortengröße annähernd entspricht (Staals et al., 2008).

In Zusammenschau all dieser Analysen fallen große Unterschiede in den Überlebensraten auf – allerdings bleibt unklar, ob dieser Effekt allein den kleinen PatientInnenanzahlen geschuldet ist oder dem jeweils herrschenden medizinischen Kenntnisstand.

Wie wichtig eine konsiliarische Mitbeurteilung eines/einer geschulten Experten/Expertin bei der Diagnostik des OS ist, hat sich in der vorliegenden Studie eindrucksvoll gezeigt. In der Vergangenheit stand immer wieder zur Diskussion, ob eine Referenzuntersuchung sowohl pathologisch, radiologisch, chirurgisch oder strahlentherapeutisch tatsächlich notwendig ist und ob sich der Aufwand einer solchen lohnen würde. In der analysierten PatientInnenkohorte der vorliegenden Arbeit, erhielten mithilfe einer referenzpathologischen Untersuchung acht PatientInnen eine andere Diagnose als zu Beginn der Erkrankung vermutet. Diese neuen Erkenntnisse hatten jeweils Auswirkungen auf den weiteren Krankheits- und Therapieverlauf. Bei der absoluten Seltenheit des HGSOS, aber auch bei der Seltenheit des OS generell ist deshalb die Einbeziehung von Experten (Referenzleistungserbringer) äußerst hilfreich und gewinnbringend. Die Betreuung von PatientInnen mit einer solch seltenen Erkrankung sollte deshalb ausschließlich in spezialisierten Therapiezentren erfolgen, um eine bestmögliche Behandlung erzielen zu können.

4.1 Patienten- und Tumorcharakteristik bei Ersterkrankung

In der vorliegenden Studie wurden teilweise PatientInnen- und Tumorcharakteristika untersucht, die bereits in vorherigen Studien zum HGSOS analysiert wurden, um Vergleiche anstellen und diesen überaus seltenen Subtyp des OS besser verstehen zu können.

So konnten auch wir zeigen, dass das Tumolvolumen, die Tumorlokalisation an einer Extremität und das Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie wichtige prognostische Faktoren sind (Bielack et al., 2002; Okada et al., 1999). Keine der weiteren untersuchten Variablen korrelierte jedoch signifikant mit dem ereignisfreien Überleben bzw. dem Gesamtüberleben.

Der Mittelwert des PatientInnenalters im untersuchten PatientInnenkollektiv von 24,3 Jahren bei Erstdiagnose deckte sich mit diversen Publikationen, die sich ausschließlich mit dem HGSOS beschäftigen (Okada et al., 1999; Staals et al., 2008; Vanel et al., 2001; Wold et al., 1984). Deng et al. (2020) konnten in ihrer Studie ein medianes Alter von 24 Jahren nachweisen, während das mediane Alter in der untersuchten Kohorte bei 16,8 Jahren lag. Andere Studien, deren Analysen sich auf Oberflächenosteosarkome im Allgemeinen beziehen, errechneten ebenfalls einen ähnlichen Mittelwert wie in unserer Kohorte (Lee et al., 2021; Levine et al., 1985; Nouri et al., 2015). 74,2% des PatientInnenkollektivs befanden sich in der zweiten und dritten Lebensdekade, wie in diversen Studien beschrieben (Okada et al., 1999; Patnaik and Kakarla, 2020; Raymond, 1991; Staals et al., 2008). Das junge, pubertäre Alter der betroffenen PatientInnen wird dabei in ursächlichen Zusammenhang mit dem Auftreten des OS während der Wachstumsphase gebracht (Mirabello et al., 2011b).

In der vorliegenden Kohorte konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter ober-, beziehungsweise unterhalb des Medians und einem verlängerten ereignisfreien ($p = 0,455$) oder Gesamtüberleben ($p = 0,171$) nachgewiesen werden. In vorangegangenen Studien wurde beobachtet, dass Jungen später erkranken als Mädchen und dass dieser Umstand höchstwahrscheinlich auf die früher einsetzende Pubertät von Mädchen zurückgeführt werden kann (Mirabello et al., 2009). Dies konnte auch in dieser Studie bestätigt werden. Bei Mädchen lag das mediane Erkrankungsalter bei 16,1 Jahren, bei Jungen dagegen bei 17,9 Jahren. In anderen Studien wurde bereits beschrieben, dass das OS häufiger beim männlichen Geschlecht auftritt (Bielack et al., 2002; Mirabello et al., 2009; Okada et al., 1999; Raymond, 1991; Wold et

al., 1984) – dies konnte auch in der vorliegenden Kohorte beobachtet werden, denn 67,7% der PatientInnen waren männlich.

Die Präsentation der Ersterkrankung in der vorliegenden Kohorte ließ eine Prädominanz an den Extremitäten - besonders der unteren - erkennen. Am meisten betroffen waren die Tibia mit 38,8% und der Femur mit 35,5%, was sich mit anderen Studien zum HGSS deckt (Deng et al., 2020; Hoshi et al., 2006; Okada et al., 1999; Staals et al., 2008; Wold et al., 1984). Die Extremitäten-Lokalisation zeigte auch einen prognostisch günstigen Effekt auf das Gesamtüberleben ($p = 0,032$; Log Rank). In der Studie aller COSS-PatientInnen von Bielack et al. zeigte sich die Tumorlokalisierung spezifisch an der Tibia als ein prognostisch günstiger Faktor (Bielack et al., 2002). Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Kohorte berechnet, ob allein die Lokalisation Tibia versus restliche Lokalisationen einen günstigen prognostischen Einfluss zeigt. Dies bewahrheitete sich allerdings nicht ($p_{(EFS)} = 0,648$; Log Rank) ($p_{(OAS)} = 0,761$; Log Rank). Die obere Extremität war in dieser Kohorte nur zweimal (6,2%) betroffen, dies deckte sich mit anderen Quellen (Hermann et al., 1993; Okada et al., 1995; Schajowicz et al., 1988; Wold et al., 1984).

Während die Tumorgöße bzw. das Tumolvolumen in manchen Studien keine prognostische Relevanz besaß (Okada et al., 1999; Staals et al., 2008) oder auf diese nicht eingegangen wurde (Crompton et al., 2006; Deng et al., 2020; Schajowicz et al., 1988; Wold et al., 1984), zeigte sich in der vorliegenden Studienkohorte ein prognostischer Einfluss. Ein Trend hinsichtlich eines verlängerten ereignisfreien Überlebens von PatientInnen, deren mediane Tumorgöße unterhalb des Medians ($p = 0,098$; Log Rank) lag, konnte nachgewiesen werden. Das mediane Tumolvolumen zeigte sich dagegen nicht nur für das ereignisfreie Überleben ($p = 0,041$; Log Rank), sondern auch für das Gesamtüberleben ($p = 0,026$; Log Rank) als wichtiger Einflussfaktor. Angaben zu diesen Größen lagen nicht von allen PatientInnen vor (Tumorgöße $n = 26$; Tumolvolumen $n = 20$).

Die Tatsache, dass eine primäre Metastasierung ein prognostisch ungünstigen Faktor darstellt, ist bekannt (Bielack et al., 2002; Deng et al., 2020; Kempf-Bielack et al., 2005). Der Anteil der primär metastasierten PatientInnen ist in der

vorliegenden Kohorte mit $n=1$ sehr gering (Bielack et al., 2002; Deng et al., 2020; Kempf-Bielack et al., 2005). Der betroffene Patient entwickelte bereits unter neoadjuvanter Chemotherapie primäre Lungenmetastasen und auch der weitere Krankheitsverlauf zeigte sich aggressiv mit zwei Rezidiven und dem darauffolgenden Tod in nur kurzer Zeit. Die kleine Anzahl ($n=1$) der primär metastasierten PatientInnen könnte die Frage einer Fehldiagnose aufwerfen, doch die Diagnose dieses HGSOS wurde wie bei allen PatientInnen referenzpathologisch gesichert, sodass dies als Ursache ausscheidet. Als Erklärung für den aggressiven Krankheitsverlauf können wir aber immerhin, das schlechte Ansprechen der Tumorzellen auf die präoperative Chemotherapie nennen, welches die Entwicklung der Primärmetastasen begünstigen konnte.

OS treten nicht nur als Primärmalignom, sondern auch sekundär, beispielsweise nach einer Radiotherapie auf und zeigen dann in der Regel einen höhergradig malignen Charakter (Huvos et al., 1985; Robinson et al., 1988). Ein weiterer Risikofaktor ist v.a. in höherem Lebensalter das Vorliegen eines Morbus Paget (Hansen et al., 2006). In der vorliegenden Kohorte waren alle OS primärer Natur. Als weiterer Risikofaktor wurde die klinische Präsentation, bzw. Erstmanifestation des HGSOS untersucht. Einer OS-Tumorerkrankung gehen oft Symptome wie Schmerzen oder eine lokalisierte Schwellung voraus, diese werden in den COSS-Studienregistern dokumentiert. Informationen über Symptome lagen von 28 PatientInnen (90%) vor. Hier wurden insbesondere Schmerzen und/ oder Schwellungen von den PatientInnen angegeben. Die mediane Symptombdauer vor Biopsie des Primärtumors betrug 113 Tage. Deng et al. sowie Staals et al. beschrieben in ihren Studien mediane Symptombdauern von sechs beziehungsweise elf Monaten (Deng et al., 2020; Staals et al., 2008), wohingegen Wold et al. auch kürzere Symptombdauern ab einem Monat beschrieben (Wold et al., 1984). Somit liegt die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Symptombdauer von circa drei Monaten im Mittelfeld. Generell ist die Symptombdauer bis zur Diagnosestellung beim OS eher überdurchschnittlich lange, so wurde in der Studie von Bielack et al. bei über 10% der PatientInnen eine Symptombdauer von über sechs Monaten festgestellt (Bielack et al., 2002). Das Auftreten von nur einem Symptom im Vergleich zu zwei Symptomen ergab

keinen signifikant prognostischen Wert für das ereignisfreie oder das Gesamtüberleben ($p_{(EFS)} = 0,248$, $p_{(OS)} = 0,219$; Log Rank).

Für die Aufnahme in die COSS-Therapiestudien war ein Therapiebeginn nach Biopsie von weniger als drei Wochen angestrebt, jedoch wurden auch jene mit einer längeren Verzögerung in die Studien mitaufgenommen (Bielack, 2002). Jedoch lagen für das gewählte Zeitintervall keine aussagekräftigen Voruntersuchungen vor (Bielack, 2002). Für die Prognose blieb es in der vorliegenden Untersuchung unerheblich, ob die Therapie nach weniger als drei Wochen begonnen hatte oder mit einer größeren Verzögerung ($p_{(EFS)} = 0,911$, $p_{(OS)} = 0,771$; Log Rank).

Die Fragestellung, ob die PatientInnen eine Chemotherapie gemäß eines COSS-Therapieplans erhielten bzw. ob sich eine nicht protokollgemäße oder gar nicht stattgehabte Chemotherapie auf das Überleben auswirkte, wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls analysiert. Die Auswertung dieser Kohorte zeigte, dass es für die Prognose unerheblich blieb, ob dem Protokoll treu geblieben wurde, oder von diesem abgewichen wurde ($p_{(EFS)} = 0,273$, $p_{(OS)} = 0,523$; Log Rank). Bereits Raymond et al. empfahlen nach Diagnose eines HGSOs eine multimodale Therapie, bestehend aus Chemotherapie und chirurgischer Versorgung (Raymond, 1991). Jedoch wurde die Rolle und der Nutzen der neoadjuvanten Chemotherapie oft kontrovers diskutiert. Nouri et al. kamen zu dem Ergebnis, dass eine Chemotherapie zwar im Falle einer high-grade Läsion angewandt werden sollte, jedoch sollte diese aufgrund von einem oft hohen Anteil an schlecht ansprechenden PatientInnen und einem hohen Progressionsrisiko der Erkrankung unter Chemotherapie nur postoperativ angewandt werden (Nouri et al., 2015). Deng et al. konnten keinen positiven Effekt einer neoadjuvanten Chemotherapie bei PatientInnen ohne Metastasen ermitteln (Deng et al., 2020), darüber hinaus konnten Staals et al. in ihren Analysen ebenfalls keinen signifikant positiven Effekt einer neoadjuvanten Chemotherapie in Bezug auf das ereignisfreie und das Gesamtüberleben nachweisen (Staals et al., 2008). Im Gegensatz dazu konnten Okada et al. in ihrer Kohorte mit 46 PatientInnen eine bessere Prognose für PatientInnen mit einem guten Tumoransprechen nachweisen und daher eine neoadjuvante Chemotherapie empfehlen (Okada et

al., 1999). Des Weiteren kamen Hoshi et al. trotz ausschließlich schlecht-ansprechender TumorpatientInnen in ihrer Kohorte zu dem Ergebnis, dass eine neoadjuvante Chemotherapie eine positive prognostische Wirkung habe (Hoshi et al., 2006).

In der Literatur gibt es Angaben, nach denen jeweils die Hälfte der PatientInnen ein gutes beziehungsweise schlechtes Tumoransprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie zeigte (Bielack, 2002; Kempf-Bielack et al., 2005), dies konnte auch in der untersuchten Kohorte aufgezeigt werden (elf Good-Responder, elf Poor-Responder (je 35%)). In verschiedenen COSS-Studien erwies sich das Tumoransprechen immer wieder als wichtiger prognostischer Faktor (Bielack, 2002; Bielack et al., 2002; Kempf-Bielack et al., 2005; Winkler et al., 1993). Kawaguchi et al. zeigten mit ihren Analysen, dass ein sehr gutes Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie maßgeblich zur lokalen chirurgischen Kontrolle beigetragen hat (Kawaguchi et al., 2004).

In der vorliegenden Studie konnte ein prognostisch relevanter Zusammenhang zwischen einem guten Tumoransprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie und einem verlängerten ereignisfreien Überleben nachgewiesen werden ($p = 0,028$; Log Rank). Die in dieser Arbeit dargelegten Ergebnisse weisen damit darauf hin, dass eine neoadjuvante Chemotherapie bei HGSOS von Vorteil ist. Wie in dieser Studie ebenfalls gezeigt, dient das Tumoransprechen als prognostischer Faktor. Ferner kann die neoadjuvante Therapie eine Tumorverkleinerung erreichen, die das operative Vorgehen begünstigt. Ebenso können Mikrometastasen frühzeitig behandelt werden. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Operationsverzögerung aufgrund der präoperativen Chemotherapie keinen Nachteil für die lokale Tumorkontrolle mit sich bringt (Carrle and Bielack, 2006).

Die Frage, ob ein Markraumeinbruch Auswirkung auf die Prognose hat, kam in dieser Studie ebenfalls auf. Bei insgesamt zwölf PatientInnen (38,7%) in dieser Kohorte wurde ein sekundärer Markraumeinbruch in einem pathologischen Befund beschrieben. Bereits Schajowicz et al. und Murphey et al. beschrieben, dass ein geringer bis ausgeprägter Befall des Markraumes bei einem HGSOS vorkommen kann (Murphey et al., 1997; Schajowicz et al., 1988). Wold et al.

beschrieben einen nur geringen Markraumbefall als wichtigsten Differenzierungsfaktor zwischen einem HGSOS und einem HGCOS (Wold et al., 1984). In der Studie von Okada et al. lagen Informationen zum Markraumeinbruch von 33 PatientInnen vor und in 16 Fällen wurde dieser bestätigt (Okada et al., 1999). Aufgrund der kleinen PatientInnenanzahl der Kohorte, für die Informationen zum Markraumeinbruch vorlagen (n=33), konnte die Frage, wie viel Markraumeinbruch akzeptabel ist, nicht exakt beantwortet werden. Die Autoren sind sich jedoch einig, dass beim HGSOS der Markraumeinbruch nur minimal/marginal sein darf in Abgrenzung zu den anderen OS-Subtypen. Die univariaten Analysen unserer Kohorte zeigten, dass ein Markraumeinbruch beim HGSOS nicht mit einem schlechteren Überleben einherging. Yarmish et al. untersuchten ebenfalls Differenzierungsmerkmale hinsichtlich des Markraumbefalles bei einem HGSOS und einem HGCOS (Yarmish et al., 2010). Als Unterscheidungsmerkmal wurde die radiologische Darstellung des HGSOS mit dem Großteil der Tumormasse außerhalb des Knochens beschrieben (Yarmish et al., 2010). Staal et al. und Deng et al. errechneten eine Markraumbefall bei 56% beziehungsweise 43.5% ihrer PatientInnen (Deng et al., 2020; Staals et al., 2008). In beiden Studien konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Markraumeinbruch und dem Überleben aufgezeigt werden. Die vorliegende Studie konnte diese Beobachtungen bestätigen, denn der sekundäre Markraumeinbruch zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das ereignisfreie oder das Gesamtüberleben. Eine weitere Frage dieser Studie war, inwiefern eine primäre Operation beim HGSOS Einfluss auf die Prognose hat. In unserer Kohorte wurden sieben PatientInnen (23%) primär operiert, hiervon vier (12,9%) in Kenntnis und drei (9,7%) in Unkenntnis der Diagnose. Es ergab sich hieraus keine prognostisch wichtige Korrelation für das ereignisfreie beziehungsweise Gesamtüberleben. Diese Ergebnisse decken sich mit anderen Ergebnissen aus der COSS, bei denen sich im direkten Vergleich von PatientInnen mit primärer Chemotherapie und jenen mit primärer Operation kein Vorteil einer der beiden Gruppen beweisen ließ (Bielack et al., 2002).

Wie überaus wichtig das Erreichen einer chirurgischen Remission ist, kann auch beim HGSOS nicht oft genug betont werden. In anderen Analysen galt das Nichterreichen der chirurgischen Remission sogar als wichtigster negativer prognostischer Faktor (Bielack, 2002). Verschiedene Analysen zum HGSOS kamen alle zum selben Ergebnis: weite Resektionsgrenzen sind unabdingbar, analog aller anderen Subtypen (Deng et al., 2020; Nouri et al., 2015; Okada et al., 1999; Staals et al., 2008). In der vorliegenden Kohorte erreichte nur ein Patient mit einem HGSOS an der Tibia keine chirurgische Remission. In diesem Fall wurde die präoperative Chemotherapie auf eigenen Wunsch des Patienten nach acht Wochen abgebrochen. Die chirurgische Versorgung erfolgte verspätet und in nicht ausreichenden Resektionsgrenzen, weshalb kurze Zeit später eine Amputation der nächsthöheren Gliedmaße erfolgen musste. Innerhalb weniger Wochen entwickelten sich pulmonale und subkutane Metastasen, die kurze Zeit später zum Tod führten. Dieser Fall veranschaulicht die Wichtigkeit einer primär adäquat durchgeführten Operation mit weiten Resektionsgrenzen.

Eine weitere wichtige Fragestellung dieser Arbeit war, wie sich der weitere Krankheitsverlauf der PatientInnen gestaltet hat. Das erste Rezidiv trat bei der untersuchten Patientenkohorte im Median 2,7 Jahre (32,4 Monate) nach Erstdiagnose auf. Studien, die sich mit Rezidiven jeglicher Lokalisation des OS beschäftigten, berechneten eine mediane Zeit bis zum ersten Rezidiv von zwölf bis 25,4 Monaten (Bacci et al., 2005; Chi et al., 2004; Duffaud et al., 2003; Ferrari et al., 2003; Hawkins and Arndt, 2003). Drei PatientInnen, welche zuvor alle marginal beziehungsweise intraläsional operiert worden waren, entwickelten ein Lokalrezidiv. Deng et al. berichteten von einer Lokalrezidivrate von 10%, was auch auf diese Studie zutrifft (Deng et al., 2020). Bei drei von 31 PatientInnen trat ein Lokalrezidiv auf. In anderen Analysen zeigte sich das Phänomen eines Lokalrezidivs nach marginaler Resektion ebenfalls eindrucksvoll (Deng et al., 2020; Nouri et al., 2015; Okada et al., 1999; Staals et al., 2008). Dies bestätigt erneut die äußerst wichtige Bedeutung des Erreichens einer chirurgischen Remission. Sechs PatientInnen (19,4%) entwickelten in der vorliegenden Kohorte ein pulmonales Rezidiv, einer davon nach therapierter Primärmetastasierung. In der Studie von Deng et al. verstarben zwölf von 14

PatientInnen mit einem Rezidiv, was Rückschlüsse auf einen Zusammenhang zwischen der Metastasierungsrate des HGSOS und einem schlechten Gesamtüberleben verdeutlicht (Deng et al., 2020). Staal et al. beschrieben das Auftreten von Metastasen als negativen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben (Staals et al., 2008). Auch diese Studie bestätigt, wie bereits oft in der Literatur beschrieben, dass Rezidive am häufigsten pulmonal entstehen (Bacci et al., 2005; Chi et al., 2004; Duffaud et al., 2003; Ferrari et al., 2003; Hawkins and Arndt, 2003; Kempf-Bielack et al., 2005). Eine Erklärung für die vergleichsweise kleine Anzahl metastasierter PatientInnen in dieser Kohorte (n=6) können wir nicht geben, doch es scheint am ehesten auf die kleine Kohortengröße zurückzuführen zu sein. Interessant ist jedoch, dass sich das Auftreten des Rezidivs unter - beziehungsweise oberhalb des Medians in unseren Analysen hinsichtlich des Gesamtüberlebens als prognostisch signifikant erwies ($p = 0,005$; Log Rank). Die Berechnung hat durch die kleine PatientInnenanzahl ($n = 9$) ihre Schwächen, jedoch scheint es plausibel, dass sich ein späteres Rezidiv im Vergleich zu einem frühen günstig auf die Prognose auswirken kann. Dies wurde in diversen Studien zuvor ebenfalls belegt (Bacci et al., 2005; Ferrari et al., 2006, 2003; Hawkins and Arndt, 2003).

Eine überaus wichtige Frage in dieser Studie ist, inwiefern ein Zusammenhang zwischen dem HGSOS-Aufkommen und einer zugrundeliegenden Keimbahnmutation besteht.

In dieser Kohorte befanden sich zwei PatientInnen (6,5%) mit einer nachgewiesenen Keimbahnmutation im TP53 Gen, und damit mit einem Li-Fraumeni-Syndrom. Porter et al. zeigten schon 1992, dass ein relevanter Teil der OS aufgrund einer TP53-Alteration entstehen (Porter et al., 1992). Sie empfahlen bereits 1992 dringend, dass bei Auftreten eines OS der/die aufnehmende SpezialistIn eine ausführliche Familienanamnese mit besonderem Augenmerk auf ein potenzielles Syndrom durchführen müsse (Porter et al., 1992). Auch Jundt et al. schrieben, dass vor allem eine ungewöhnliche Histologie zur Erhebung der Familienanamnese veranlassen sollte (Jundt and Baumhoer, 2010). Mirabello et al. publizierten 2015 eine Inzidenz des OS von 12% bei PatientInnen mit einer TP53 Mutation über dem Erwartungswert ($p < 0,001$) (Mirabello et al., 2015). In

dieser Studie wurde die Wichtigkeit einer gewissenhaften Familienanamnese ebenfalls deutlich, da die betroffenen PatientInnen sowie deren Familien ein erhöhtes Risiko für weitere Krebserkrankungen tragen und damit präventiv eine genetische Beratung empfohlen werden sollte (Mirabello et al., 2015). Wie in der Literatur beschrieben, treten (Osteo-)Sarkome auf dem Boden einer Keimbahnmutation bei betroffenen PatientInnen vor dem 45. Lebensjahr auf und unterscheiden sich im Hinblick auf die Altersverteilung und die Lokalisation nicht von den sporadisch aufgetretenen OS (Czarnecka et al., 2020; Gianferante et al., 2017; Hameed and Mandelker, 2018; Jundt and Baumhoer, 2010).

Die in unserer Kohorte eingeschlossenen PatientInnen mit einer TP53-Mutation erkrankten beide mit circa 15 Jahren, entwickelten ein OS am Femur beziehungsweise am Becken und erreichten beide nach Polychemotherapie und chirurgischer Versorgung eine erste Remission. Beide PatientInnen befanden sich zum Ende dieser Studie in noch anhaltender Erstremission, wobei ein Patient ein B-Zell Lymphom als Sekundärmalignom nach circa vier Jahren entwickelt hatte.

Auch wenn zu Beginn dieser Studie bereits nach familiären Tumorerkrankungen in den Ersterhebungsbögen gefragt wurde, so war das Bewusstsein über die Wichtigkeit der Keimbahnmutationen in der Entwicklung des OS noch nicht so ausgeprägt wie heute. So ist es nicht auszuschließen, dass auch in der vorliegenden Studie ein/e PatientIn unentdeckt an einem Krebs-Prädispositions-Syndrom, beziehungsweise einer Keimbahnmutation, gelitten hat. Zwei weitere PatientInnen erkrankten zwei bzw. drei Jahre nach der Erstdiagnose des HGSOS an einem Riesenzell-Glioblastom und einem Mammakarzinom. Beide Patientinnen erkrankten vor über 20 Jahren in den 1990ern, eine Keimbahnmutation war in diesen Fällen nicht dokumentiert und daher höchstwahrscheinlich nicht untersucht worden.

Mirabello et al. konnten in ihrer Studie an immerhin 1244 PatientInnen eindrucksvoll nachweisen, dass 28% aller PatientInnen mit einem OS eine pathogene Mutation in einem Krebs-Prädispositions-Gen trugen und dass diese häufiger autosomal-dominant waren (Mirabello et al., 2020).

Daraus resultiert die aktuell gültige Empfehlung, dass allen Patienten mit einem Osteosarkom eine genetische Beratung angeboten werden muss (Kratz and Pfister, 2023; Prof. Christian Kratz, 2017).

4.2 Relevanz der Chemotherapie

In der vorliegenden Patientenkohorte ging eine protokollgerechte Chemotherapie nicht mit einem Überlebensvorteil einher ($p_{(EFS)} = 0,273$, $p_{(OS)} = 0,523$; Log Rank). Von den acht Todesfällen dieser Kohorte wurden vier PatientInnen chemotherapiert und vier nicht. Betrachtet man die in dieser Studie dargelegten Ergebnisse in Bezug auf eine Chemotherapie, die zum einen regelrecht in unter drei Wochen nach Erstdiagnose beginnt und zum anderen protokollgerecht durchgeführt wird, so zeigen sich nicht signifikante Überlebenswahrscheinlichkeiten hinsichtlich des ereignisfreien und des Gesamtüberlebens. Dies lässt am therapeutischen Nutzen der Chemotherapie zweifeln.

Nichtsdestotrotz sind sich viele AutorInnen einig, dass ein multimodaler Therapieansatz, der zum einen frühzeitig eingeleitet wird, zum anderen aus Polychemotherapie und adäquater chirurgischer Versorgung besteht, essentiell für PatientInnen mit der Diagnose eines (HGS-)OS ist (Bielack et al., 2016; Deng et al., 2020; Kaste et al., 2006; Okada et al., 1999; Raymond, 1991; Schajowicz et al., 1988; Staals et al., 2008). Staal et al. bewiesen in ihrer Studie einen hervorragenden Outcome für PatientInnen, die mit (neo-)adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden (Staals et al., 2008). Auch Okada et al. beschreiben einen verbesserten Outcome bei HGSOS-PatientInnen mit adäquater Chemotherapie (Okada et al., 1999). Weshalb in der vorliegenden Kohorte kein signifikanter Einfluss der Chemotherapie aufgezeigt werden konnte, bleibt offen. Unzweifelhaft jedoch ist, dass noch weitere Forschungen und Fortschritte für eine adäquate Therapie dieser seltenen Erkrankung notwendig sind.

Von 31 PatientInnen dieser Kohorte wurden 27 (87%) reseziert und vier (12,9%) amputiert. Staals et al. untersuchten 25 PatientInnen mit einem HGSOS, welches

in allen Fällen an der unteren Extremität lokalisiert war (Staals et al., 2008). In dieser Studie konnte ein prognostischer Vorteil für das Gesamtüberleben ($p = 0,05$) bei PatientInnen, die Extremitäten-erhaltend operiert worden waren, gegenüber PatientInnen, bei denen eine Amputation durchgeführt wurde, gezeigt werden. In der vorliegenden Kohorte wurde auf diese Analysen verzichtet, da sich hier mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Bias einschleichen würde: Ein Grund für fehlerhafte Berechnungen wären die HGSOS, die an Knochen lokalisiert waren, die eine Amputation unmöglich machten, wie zum Beispiel am Becken ($n=3$) und an der Schädelkalotte ($n=1$). Von den vier amputierten PatientInnen entwickelte eine ein pulmonales Rezidiv und verstarb an diesem. Ein Zweiter entwickelte zuerst unilaterale pulmonale, anschließend bilaterale pulmonale Herde und verstarb nachfolgend an diesen. Ein dritter Patient befand sich bis zum Ende dieser Datenerhebung noch immer in der ersten Remission. Die letzte Patientin erreichte nach einem pulmonalen Rezidiv eine zweite chirurgische Remission und befand sich zum Ende dieser Datenerhebung noch immer in dieser.

Heutzutage steht es außer Frage, dass die Therapie der Wahl des (HGS-)OS in operablen Zuständen jederzeit eine radikale Tumorchirurgie sein sollte (Bielack et al., 2016; Schwarz et al., 2010). Ergänzend kann die Radiotherapie besonders in Kombination mit einer Chemotherapie zur lokalen Kontrolle des Tumors beitragen und ein verlängertes Überleben ermöglichen (Schwarz et al., 2010). Unter bestimmten Umständen, in denen z.B. eine vollständige Tumorsektion in weiten Resektionsgrenzen aufgrund der Lokalisation nicht möglich ist, ist die Radiotherapie eine Therapieoption (Bielack et al., 2002). Im Vergleich zu anderen Sarkomen sind OS generell allerdings weniger radiosensibel und es bedarf deshalb höherer Strahlendosen (Ernst et al., 2013). Das umgebende gesunde Gewebe besitzt jedoch eine begrenzte Strahlenverträglichkeit, was auch als dosislimitierende Toxizität beschrieben wird. Besonders der Körperstamm und speziell die Lunge können nicht hochdosiert bestrahlt werden. Diese Umstände erschweren die Strahlentherapie beim OS. Hinzu kommt, dass eine Radiotherapie in seltenen Fällen die Entstehung eines strahleninduzierten Knochentumors, welches in den meisten Fällen ein OS ist, begünstigen kann

(Kalra et al., 2007). In der vorliegenden Kohorte wurden zwei PatientInnen (6,5%) im Rahmen der Primärerkrankung bestrahlt. Die Indikation im ersten Fall konnte aus den vorliegenden Unterlagen nicht entnommen werden. In diesem Fall wurde der Femur en bloc reseziert, hochdosiert extrakorporal bestrahlt und wieder implantiert. Die extrakorporale Bestrahlung stellt in der COSS bis heute keine Standardtherapie dar, im gesamten PatientInnenregister sind nur elf PatientInnen mit einer solchen gelistet. Dieser Patient entwickelte nach circa drei Jahren unilaterale pulmonale Metastasen und nach chirurgischer Versorgung dieser Herde blieb er in zweiter chirurgischer Remission bis zum Ende der Datenerhebung. Im zweiten Fall war eine ganzheitliche chirurgische Resektion des Primarius an der Schädelkalotte nicht möglich, weshalb die Indikation für eine sequenzielle Radiochemotherapie gestellt wurde. Dieser Patient befand sich danach in erster chirurgischer Remission, zu beachten ist hierbei jedoch, dass es nur eine kurze Nachbeobachtungsperiode von circa 1,7 Jahren gab. Eine weitere Patientin wurde in dieser Kohorte im zweiten Rezidiv bestrahlt. Das zweite Rezidiv entwickelte sich an der temporalen Schädelkalotte und wurde aufgrund der diffizilen Lokalisation palliativ bestrahlt.

4.3 Outcome

Das Überleben von HGSOS wird in der Literatur häufig mit einer schlechten Prognose beschrieben. In dieser Studie ist die Überlebensrate jedoch überraschenderweise recht hoch mit einem Fünfjahresereignisfreien Überleben bzw. Gesamtüberleben von 75,3% bzw. 78,1%. Dafür haben wir keine klare Erläuterung.

In der vorliegenden Kohorte trat das erste Rezidiv im Median nach 32,4 Monaten beziehungsweise 2,7 Jahren auf. In Bielack et al. Untersuchungen betrug das mediane Zeitintervall bis zum ersten Rezidiv 1,6 Jahre und das mediane Zeitintervall bis zum zweiten Rezidiv neun Monate (Bielack et al., 2009). Beide PatientInnen in diesem Patientenkollektiv mit kurzem Zeitintervall zwischen den Rezidiven verstarben kurz darauf an diesen. Diese Erkenntnisse decken sich mit

jenen aus der Studie von Bielack et al. die aufzeigt, dass ein Zeitintervall oberhalb des Medians mit einer besseren Prognose korrelierte (Bielack et al., 2009).

Im weiteren Verlauf erlitten drei PatientInnen (9,7%) ein zweites Rezidiv. Eines entwickelte sich an einer eher ungewöhnlichen Lokalisation ossär temporal, die beiden anderen entwickelten sich beidseitig pulmonal. Die zweiten Rezidive entwickelten sich jeweils drei und fünf Monate und letzteres schließlich fünfenehalb Jahre nach dem ersten Rezidiv.

Ein Zweitmalignom erlitten in unserer Kohorte zwei (6,5%) von 31 PatientInnen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Charakterisierung des untersuchten PatientInnenkollektivs sowie die Identifikation prognostischer Faktoren für das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben waren die Ziele dieser Arbeit. Weiterhin bestand die Zielsetzung darin, Vergleiche mit früheren Studien zu ziehen und so einen wichtigen Beitrag zu der nur in geringem Ausmaß vorhandenen medizinischen Literatur zu leisten.

Die an 31 PatientInnen mit einem HGSOS durchgeführte Studie konnte mit einem Drei- und Fünfjahres Gesamtüberleben von 82,7% und 78,1%, beziehungsweise einem Drei- und Fünfjahres ereignisfreien Überleben von 79,5% und 75,3% eine recht gute Prognose darlegen. Eine Prädominanz bei männlichen Patienten, ein medianes Alter bei Diagnose von 16,8 Jahren bei beiden Geschlechtern und eine Prädominanz des HGSOS an den unteren Extremitäten wurden in dieser Studie ermittelt. Als prognostisch wichtige Faktoren hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens zeigten sich das mediane Tumolvolumen und das Tumoransprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie. Ein Trend ließ sich auch für die mediane Tumurlänge nachweisen. Im Hinblick auf das Gesamtüberleben zeigten sich die Extremitätenlokalisation und das mediane Tumolvolumen als bedeutsame prognostische Faktoren. Als ebenfalls signifikant erwies sich eine Zeit bis zum ersten Rezidiv unterhalb des Medians in Bezug auf das Gesamtüberleben, wobei hier auf einen Selektionsbias aufgrund der kleinen PatientInnenanzahl hingewiesen werden muss.

Die Lokalisation des Primärtumors an den Extremitäten bzw. spezifisch an der Tibia, das Auftreten von einem versus zwei Symptomen, eine primäre Tumoroperation, sowie ein sekundärer Markraumeinbruch hatten keinen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben. Auf das Gesamtüberleben hatten die Lokalisation an der Tibia, die mediane Tumorgöße, eines versus zwei Symptome, das Tumoransprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie, eine primäre Tumoroperation und ein sekundärer Markraumeinbruch keinen signifikanten Einfluss. Ob eine Chemotherapie protokollgemäß durchgeführt und innerhalb des vorgegebenen Zeitraums begonnen wurde, hatte keinen prognostischen Einfluss für das ereignisfreie und das Gesamtüberleben.

Eine multimodale Therapie aus frühzeitiger Polychemotherapie und einer aggressiven Tumorchirurgie in weiten Grenzen stellt aus unserer Sicht die optimale Strategie dar. Mit Blick in die Zukunft werden neue molekulare Strategien und diagnostische Wege für die frühzeitige Erkennung von Keimbahnmutationen und familiären Syndromen immer wichtiger werden. Um den Nutzen verschiedener Therapiemöglichkeiten wie Chemotherapie, Radiotherapie und Immuntherapie in Zukunft weiter beurteilen zu können und um mehr über das OS und speziell das HGSOS lernen zu können sind weitere Studien erforderlich.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Andreou, D., Bielack, S.S., Carrle, D., Kevric, M., Kotz, R., Winkelmann, W., Jundt, G., Werner, M., Fehlberg, S., Kager, L., Kühne, T., Lang, S., Dominkus, M., Exner, G.U., Hards, J., Hillmann, A., Ewerbeck, V., Heise, U., Reichardt, P., Tunn, P.-U., (2011). The influence of tumor- and treatment-related factors on the development of local recurrence in osteosarcoma after adequate surgery. An analysis of 1355 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *Ann. Oncol.* 22, 1228–1235.

Arora, R.S., Kontopantelis, E., Alston, R.D., Eden, T.O., Geraci, M., Birch, J.M., (2011). Relationship between height at diagnosis and bone tumours in young people: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 22, 681–688.

Bacci, G., Briccoli, A., Longhi, A., Ferrari, S., Mercuri, M., Faggioli, F., Versari, M., Picci, P., (2005). Treatment and outcome of recurrent osteosarcoma: Experience at Rizzoli in 235 patients initially treated with neoadjuvant chemotherapy. *Acta Oncol.* 44, 748–755.

Bielack, S., Cable, M.G., Gorlick, R., Hecker-Nolting, S., Kager, L., Marina, N., Randall, R.L., Whelan, J., (2021). Osteosarcoma-Approach to Therapy, in: Arndt, C.A.S. (Ed.), *Sarcomas of Bone and Soft Tissues in Children and Adolescents, Pediatric Oncology*. Springer International Publishing, Cham, pp. 91–109.

Bielack, S.S., (2002). *Das Osteosarkom: Therapie und Prognose. Erfahrungen aus zwei Jahrzehnten interdisziplinärer, multizentrischer Zusammenarbeit*. Pabst Science Publishers, D-49525 Lengerich.

Bielack, S.S., Flege, S., Kempf-Bielack, B., (2000). Behandlungskonzept des Osteosarkoms. *Der Onkologe* 747–758.

Bielack, S.S., Hecker-Nolting, S., Blattmann, C., Kager, L., (2016). Advances in the management of osteosarcoma. *F1000Research* 5, 1–10.

Bielack, S.S., Kempf-Bielack, B., Branscheid, D., Carrle, D., Friedel, G., Helmke, K., Kevric, M., Jundt, G., Kühne, T., Maas, R., Schwarz, R., Zoubek, A., Jürgens, H., (2009). Second and Subsequent Recurrences of Osteosarcoma: Presentation, Treatment, and Outcomes of 249 Consecutive Cooperative Osteosarcoma Study Group Patients. *J. Clin. Oncol.* 27, 557–565.

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., Jürgens, 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.* 776–790.

Bielack, S.S., Smeland, S., Whelan, J.S., Marina, N., Jovic, G., Hook, J.M., Krailo, M.D., Gebhardt, M., Pápai, Z., Meyer, J., Nadel, H., Randall, R.L., Deffenbaugh, C., Nagarajan, R., Brennan, B., Letson, G.D., Teot, L.A., Goorin, A., Baumhoer, D., Kager, L., Werner, M., Lau, C.C., Sundby Hall, K., Gelderblom, H., Meyers, P., Gorlick, R., Windhager, R., Helmke, K., Eriksson, M., Hoogerbrugge, P.M., Schomberg, P., Tunn, P.-U., Kühne, T., Jürgens, H., van den Berg, H., Böhling, T., Picton, S., Renard, M., Reichardt, P., Gerss, J., Butterfass-Bahloul, T., Morris, C., Hogendoorn, P.C.W., Seddon, B., Calaminus, G., Michelagnoli, M., Dhooge, C., Sydes, M.R., Bernstein, M., (2015). Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Oncol.* 33, 2279–2287.

Carrle, D., Bielack, S.S., (2006). Current strategies of chemotherapy in osteosarcoma. *Int. Orthop.* 30, 445–451.

Cesne, A.L., Marec-Berard, P., Blay, J.-Y., Gaspar, N., Bertucci, F., Penel, N., Bompas, E., Cousin, S., Toulmonde, M., Bessedé, A., Fridman, W.H., Sautes-Fridman, C., Kind, M., Loarer, F.L., Pulido, M., Italiano, A., (2019). Programmed cell death 1 (PD-1) targeting in patients with advanced osteosarcomas: results from the PEMBROSARC study. *Eur. J. Cancer* 119, 151–157.

Chauveinc, L., Mosseri, V., Quintana, E., Desjardins, L., Schlienger, P., Doz, F., Dutrillaux, B., (2001). Osteosarcoma following retinoblastoma: age at onset and latency period. *Ophthalmic Genet.* 22, 77–88.

Chi, S.N., Conklin, L.S., Qin, J., Meyers, P.A., Huvos, A.G., Healey, J.H., Gorlick, R., (2004). The patterns of relapse in osteosarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr. Blood Cancer* 42, 46–51.

Crompton, B.D., Goldsby, R.E., Weinberg, V.K., Feren, R., O'Donnell, R.J., Ablin, A.R., (2006). Survival after recurrence of osteosarcoma: a 20-year experience at a single institution. *Pediatr. Blood Cancer* 47, 255–259.

Czarnecka, A.M., Synoradzki, K., Firlej, W., Bartnik, E., Sobczuk, P., Fiedorowicz, M., Grieb, P., Rutkowski, P., (2020). Molecular Biology of Osteosarcoma. *Cancers* 12, 1–27.

Davis, L.E., Bolejack, V., Ryan, C.W., Ganjoo, K.N., Loggers, E.T., Chawla, S., Agulnik, M., Livingston, M.B., Reed, D., Keedy, V., Rushing, D., Okuno, S., Reinke, D.K., Riedel, R.F., Attia, S., Mascarenhas, L., Maki, R.G., (2019). Randomized Double-Blind Phase II Study of Regorafenib in Patients With Metastatic Osteosarcoma. *J. Clin. Oncol.* 37, 1424–1431.

Deng, Z., Huang, Z., Ding, Y., Su, Y., Chan, C.M., Niu, X., (2020). High-Grade Surface Osteosarcoma: Clinical Features and Oncologic Outcome. *J. Bone*

Oncol. 23, 1–6.

Dongye, Z., Li, J., Wu, Y., (2022). Toll-like receptor 9 agonists and combination therapies: strategies to modulate the tumour immune microenvironment for systemic anti-tumour immunity. *Br. J. Cancer* 127, 1584–1594.

Duffaud, F., Digue, L., Mercier, C., Dales, J.P., Baciuchka-Palmaro, M., Volot, F., Thomas, P., Favre, R., (2003). Recurrences following primary osteosarcoma in adolescents and adults previously treated with chemotherapy. *Eur. J. Cancer* 39, 2050–2057.

Duffaud, F., Mir, O., Boudou-Rouquette, P., Piperno-Neumann, S., Penel, N., Bompas, E., Delcambre, C., Kalbacher, E., Italiano, A., Collard, O., Chevreau, C., Saada, E., Isambert, N., Delaye, J., Schiffler, C., Bouvier, C., Vidal, V., Chabaud, S., Blay, J.-Y., (2019). Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 20, 120–133.

Enneking, W.F., Spanier, S., Goodman, M.A., (1980). A System for the Surgical Staging of Musculoskeletal Sarcoma. *Clin. Orthop.* 106–120.

Ernst, I., Scobioala, S., Eich, H.T., (2013). Rolle der Strahlentherapie bei strahlensensiblen und strahlenresistenteren Knochentumoren. *Onkol.* 19, 652–656.

Fagioli, F., Aglietta, M., Tienghi, A., Ferrari, S., Picci, P., Madon, E., (2002). High-Dose Chemotherapy in the Treatment of Relapsed Osteosarcoma: An Italian Sarcoma Group Study. *Journal of Clinical Oncology* Vol 20, No 8 (April 15), pp 2150-2156.

Ferrari, S., Briccoli, A., Mercuri, M., Bertoni, F., Cesari, M., Longhi, A., Bacci, G., (2006). Late relapse in osteosarcoma. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 28, 418–422.

Ferrari, S., Briccoli, A., Mercuri, M., Bertoni, F., Picci, P., Tienghi, A., Del Prever, A.B., Fagioli, F., Comandone, A., Bacci, G., (2003). Postrelapse Survival in Osteosarcoma of the Extremities: Prognostic Factors for Long-Term Survival. *J. Clin. Oncol.* 21, 710–715.

Ferrari, S., Smeland, S., Mercuri, M., Bertoni, F., Longhi, A., Ruggieri, P., Alvegard, T.A., Picci, P., Capanna, R., Bernini, G., Müller, C., Tienghi, A., Wiebe, T., Comandone, A., Böhling, T., Del Prever, A.B., Brosjö, O., Bacci, G., Sæter, G., (2005). Neoadjuvant Chemotherapy With High-Dose Ifosfamide, High-Dose Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin for Patients With Localized Osteosarcoma of the Extremity: A Joint Study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J. Clin. Oncol.* 23, 8845–8852.

Fisher, R.A., (1939). "Student." *Ann. Eugen.* 9, 1–9.

Flechter, C.D.M., (2020). WHO classification of tumours of soft tissue and bone tumours, World Health Organization Classification of Tumours. World Health Organization, IARC Lyon.

Fuchs, N., Bielack, S.S., Epler, D., Bieling, P., Delling, G., Körholz, D., Graf, N., Heise, U., Jürgens, 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, 893–899.

Gianferante, D.M., Mirabello, L., Savage, S.A., (2017). Germline and somatic genetics of osteosarcoma — connecting aetiology, biology and therapy. *Nat. Rev. Endocrinol.* 13, 480–491.

Grohar, P.J., Janeway, K.A., Mase, L.D., Schiffman, J.D., (2017). Advances in the Treatment of Pediatric Bone Sarcomas. *American Society of Clinical Oncology* 725–735.

Hameed, M., Mandelker, D., (2018). Tumor Syndromes Predisposing to Osteosarcoma. *Adv. Anat. Pathol.* 25, 217–222.

Hansen, M.F., Seton, M., Merchant, A., (2006). Osteosarcoma in Paget’s Disease of Bone. *J. Bone Miner. Res.* 21, p.58-63.

Hawkins, D.S., Arndt, C.A.S., (2003). Pattern of disease recurrence and prognostic factors in patients with osteosarcoma treated with contemporary chemotherapy. *Cancer* 98, 2447–2456.

Hermann, G., Abdelwahab, I.F., Kenan, S., Lewis, M.M., Klein, M.J., (1993). Case report 795. High-grade surface osteosarcoma of the radius. *Skeletal Radiol.* 22, 383–385.

Hoshi, M., Matsumoto, S., Manabe, J., Tanizawa, T., Shigemitsu, T., Takeuchi, K., Kawaguchi, N., (2006). Report of Four Cases with High-Grade Surface Osteosarcoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 36, 180–184.

Huvos, A.G., (1987). Bone tumors: Diagnosis, treatment and prognosis. Second edition.

Huvos, A.G., Woodard, H.Q., Cahan, W.G., Higinbotham, N.L., Stewart, F.W., Butler, A., Bretsky, S.S., (1985). Postradiation osteogenic sarcoma of bone and soft tissues. A clinicopathologic study of 66 patients. *Cancer* 55, 1244–1255.

IBM Corp., (2021). . IBM SPSS Statistics for Windows.

ITALIANO, A., MIR, O., MATHOULIN-PELISSIER, S., PENEL, N., PIPERNO-NEUMANN, S., BOMPAS, E., CHEVREAU, C., DUFFAUD, F., ENTZ-WERLÉ,

N., SAADA, E., RAY-COQUARD, I., LERVAT, C., GASPAR, N., MAREC-BERARD, P., PACQUEMENT, H., WRIGHT, J., TOULMONDE, M., BESSEDE, A., CROMBE, A., KIND, M., BELLERA, C., BLAY, J.-Y., (2020). Cabozantinib in Advanced Ewing Sarcomas and osteosarcomas: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 21, 446–455.

Jaffe, N., (2010). Adjuvant Chemotherapy in Osteosarcoma, in: Jaffe, N., Bruland, O.S., Bielack, S. (Eds.), *Pediatric and Adolescent Osteosarcoma, Cancer Treatment and Research.* Springer US, Boston, MA, pp. 219–237.

Jaffe, N., Puri, A., Gelderblom, H., (2013). Osteosarcoma: Evolution of Treatment Paradigms. *Sarcoma Volume 2013*, 1–7.

Janeway, K.A., Barkauskas, D.A., Krailo, M.D., Meyers, P.A., Schwartz, C.L., Ebb, D.H., Seibel, N.L., Grier, H.E., Gorlick, R., Marina, N., (2012). Outcome for adolescent and young adult patients with osteosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 118, 4597–4605.

Jundt, G., Baumhoer, D., (2010). Familiäre Tumorerkrankungen im Knochen. *Pathol.* 31, 471–476.

Kalra, S., Grimer, R.J., Spooner, D., Carter, S.R., Tillman, R.M., Abudu, A., (2007). Radiation-induced sarcomas of bone. *J. BONE Jt. Surg.* 89, 808–813.

Kaplan, E., Meier, P., (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.*, 53 (282) p.457-481.

Kaste, S.C., Fuller, C.E., Saharia, A., Neel, M.D., Rao, B.N., Daw, N.C., (2006). Pediatric surface osteosarcoma: Clinical, pathologic, and radiologic features. *Pediatr. Blood Cancer* 47, 152–162.

Kaste, S.C., Pratt, C.B., Cain, A.M., Jones-Wallace, D.J., Rao, B.N., (1999). Metastases detected at the time of diagnosis of primary pediatric extremity osteosarcoma at diagnosis: Imaging features. *Cancer* 86, 1602–1608.

Kawaguchi, N., Ahmed, A.R., Matsumoto, S., Manabe, J., Matsushita, Y., (2004). The Concept of Curative Margin in Surgery for Bone and Soft Tissue Sarcoma: *Clin. Orthop.* 419, 165–172.

Kempf-Bielack, B., Bielack, S.S., Jürgens, H., Branscheid, D., Berdel, W.E., Exner, G.U., Göbel, 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, 559–568.

Kratz, C.P., Pfister, S.M., 2023. Krebsprädispositionssyndrom-Register 01 (KPS-R01).

Lee, S.J., Lans, J., Cook, S.D., Chebib, I., Schwab, J.H., Raskin, K.A., Lozano-Calderón, S., (2021). Surface osteosarcoma: Predictors of outcomes. *J. Surg. Oncol.* 124, 646–654.

Levine, E., De Smet, A.A., Huntrakoon, M., (1985). Juxtacortical osteosarcoma: A radiologic and histologic spectrum. *Skeletal Radiol.* 14, 38–46.

Lipton, J.M., Federman, N., Khabbaze, Y., Schwartz, C.L., Hilliard, L.M., Clark, J.I., Vlachos, A., Diamond-Black Anemia Registry, (2001). Osteogenic sarcoma associated with Diamond-Blackfan anemia: a report from the Diamond-Blackfan Anemia Registry. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 23, 39–44.

Mai, P.L., Best, A.F., Peters, J.A., DeCastro, R.M., Khincha, P.P., Loud, J.T., Bremer, R.C., Rosenberg, P.S., Savage, S.A., (2016). Risks of first and subsequent cancers among *TP53* mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort: Cancer Risk in *TP53* Mutation Carriers. *Cancer* 122, 3673–3681.

Mantel, M., (1966). Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 50(3), 163–70.

Marina, N.M., Smeland, S., Bielack, S., Bernstein, M., Jovic, G., Krailo, M.D., Hook, J.M., Arndt, C., van den Berg, H., Brennan, B., Brichard, B., Brown, K.L.B., Butterfass-Bahloul, B., Calaminus, G., Daldrop-Link, H.E., Eriksson, M., Gebhardt, M.C., Gelderblom, H., Gerss, J., Goldsby, R., Goorin, A., Gorlick, R., Grier, H.E., Hale, J.P., Sundby Hall, K., Harges, J., Hawkins, D.S., Helmke, K., Hogendoorn, P.C.W., Isakoff, M.S., Janeway, K.A., Jürgens, H., Kager, L., Kühne, T., Lau, C.C., Leavey, P., Lessnick, S.L., Mascarenhas, L., Meyers, P.A., Mottl, H., Nathrath, M., Papai, Z., Randall, R.L., Reichardt, P., Renard, M., Safwat, A.A., Schwartz, C.L., Stevens, M.C.G., Strauss, S.J., Teot, L., Werner, M., Sydes, M.R., Whelan, J.S., (2016). Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016 17, 1396–408.

Meyers, P.A., Schwartz, C.L., Krailo, M., Kleinerman, E.S., Betcher, D., Bernstein, M.L., Conrad, E., Ferguson, W., Gebhardt, M., Goorin, A.M., Harris, M.B., Healey, J., Huvos, A., Link, M., Montebello, J., Nadel, H., Nieder, M., Sato, J., Siegal, G., Weiner, M., Wells, R., Wold, L., Womer, R., Grier, H., (2005). Osteosarcoma: A Randomized, Prospective Trial of the Addition of Ifosfamide and/or Muramyl Tripeptide to Cisplatin, Doxorubicin, and High-Dose Methotrexate. *J. Clin. Oncol., Pediatric Oncology* 23, 2004–2011.

Meyers, P.A., Schwartz, C.L., Krailo, M.D., Healey, J.H., Bernstein, M.L., Betcher, D., Ferguson, W.S., Gebhardt, M.C., Goorin, A.M., Harris, M., Kleinerman, E., Link, M.P., Nadel, H., Nieder, M., Siegal, G.P., Weiner, M.A., Wells, R.J., Womer, R.B., Grier, H.E., (2008). Osteosarcoma: The Addition of Muramyl Tripeptide to Chemotherapy Improves Overall Survival—A Report

From the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 26, 633–638.

Mialou, V., Philip, T., Kalifa, C., Perol, D., Gentet, J.-C., Marec-Berard, P., Pacquement, H., Chastagner, P., Defaschelles, A.-S., Hartmann, O., (2005). Metastatic osteosarcoma at diagnosis: Prognostic factors and long-term outcome—The French pediatric experience. *Cancer* 104, 1100–1109.

Mirabello, L., Pfeiffer, R., Murphy, G., Daw, N.C., Patiño-Garcia, A., Troisi, R.J., Hoover, R.N., Douglass, C., Schüz, J., Craft, A.W., Savage, S.A., (2011a). Height at diagnosis and birth-weight as risk factors for osteosarcoma. *Cancer Causes Control* 22, 899–908.

Mirabello, L., Troisi, R.J., Savage, S.A., (2009). Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: Data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 115, 1531–1543.

Mirabello, L., Yeager, M., Mai, P.L., Gastier-Foster, J.M., Gorlick, R., Khanna, C., Patiño-Garcia, A., Sierrasesúmaga, L., Lecanda, F., Andrulis, I.L., Wunder, J.S., Gokgoz, N., Barkauskas, D.A., Zhang, X., Vogt, A., Jones, K., Boland, J.F., Chanock, S.J., Savage, S.A., (2015). Germline TP53 Variants and Susceptibility to Osteosarcoma. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 107, 1–4.

Mirabello, L., Yu, K., Berndt, S.I., Burdett, L., Wang, Z., Chowdhury, S., Teshome, K., Uzoka, A., Hutchinson, A., Grotmol, T., Douglass, C., Hayes, R.B., Hoover, R.N., Savage, S.A., (2011b). A comprehensive candidate gene approach identifies genetic variation associated with osteosarcoma. *BMC Cancer* 11, 1–8.

Mirabello, L., Zhu, B., Koster, R., Karlins, E., Dean, M., Yeager, M., Gianferante, M., Spector, L.G., Morton, L.M., Karyadi, D., Robison, L.L., Armstrong, G.T., Bhatia, S., Song, L., Pankratz, N., Pinheiro, M., Gastier-Foster, J.M., Gorlick, R., de Toledo, S.R.C., Petrilli, A.S., Patino-Garcia, A., Lecanda, F., Gutierrez-Jimeno, M., Serra, M., Hattinger, C., Picci, P., Scotlandi, K., Flanagan, A.M., Tirabosco, R., Amary, M.F., Kurucu, N., Ilhan, I.E., Ballinger, M.L., Thomas, D.M., Barkauskas, D.A., Mejia-Baltodano, G., Valverde, P., Hicks, B.D., Zhu, B., Wang, M., Hutchinson, A.A., Tucker, M., Sampson, J., Landi, M.T., Freedman, N.D., Gapstur, S., Carter, B., Hoover, R.N., Chanock, S.J., Savage, S.A., (2020). Frequency of Pathogenic Germline Variants in Cancer-Susceptibility Genes in Patients With Osteosarcoma. *JAMA Oncol.* 6(5), 724–734.

Murphey, D., Robbin, M.R., McRae, G.A., Flemming, D.J., Temple, H.T., Kransdorf, M.J., (1997). The Many Faces of Osteosarcoma 17, 1205–1231. Nouri, H., Ben Maitigue, M., Abid, L., Nouri, N., Abdelkader, A., Bouaziz, M., Mestiri, M., 2015. Surface osteosarcoma: Clinical features and therapeutic implications. *J. Bone Oncol.* 4, 115–123.

Okada, K., Kubota, H., Ebina, T., Kobayashi, T., Abe, E., Sato, K., (1995). High-

grade surface osteosarcoma of the humerus. *Skeletal Radiol.* 24, 531–534.

Okada, K., Unni, K.K., Swee, R.G., Sim, F.H., (1999). High grade surface osteosarcoma: A clinicopathologic study of 46 cases. *Cancer* 85, 1044–1054.

Ozaki, T., Flege, S., Kevric, M., Lindner, N., Maas, R., Delling, G., Schwarz, R., von Hochstetter, A.R., Salzer-Kuntschik, M., Berdel, W.E., Jürgens, H., Exner, G.U., Reichardt, P., Mayer-Steinacker, R., Ewerbeck, V., Kotz, R., Winkelmann, W., Bielack, S.S., (2003). Osteosarcoma of the Pelvis: Experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 21, 334–341.

Papakonstantinou, E., Stamatopoulos, A., Athanasiadis, D., Kenanidis, E., Potoupnis, M., Haidich, A.-B., Tsiridis, E., (2020). Limb-salvage surgery offers better five-year survival rate than amputation in patients with limb osteosarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. A systematic review and meta-analysis. *J. Bone Oncol.* 25, 1–9.

Patnaik, S., Kakarla, S., (2020). Juxtacortical Osteosarcoma-Imaging Spectrum. *International Journal of Orthopaedics Research* Vol.3, 104–110.

Picci, P., Mercuri, M., Ferrari, S., Alberghini, M., Briccoli, A., Ferrari, C., Pignotti, E., Bacci, G., (2010). Survival in high-grade osteosarcoma: improvement over 21 years at a single institution. *Ann. Oncol.* 21, 1366–1373.

Porter, D.E., Holden, S.T., Steel, C.M., Cohen, B.B., Wallace, M.R., Reid, R., (1992). A significant proportion of patients with osteosarcoma may belong to Li-Fraumeni cancer families. *J Bone Joint Surgery* 1992 74-B, 883–886.

Price, C.H.G., (1958). Primary Bone-forming tumours and their relationship to skeletal growth. *Journal of Bone and Joint Surgery* Vol 40 B no.3, 574–593.

Prof. Christian Kratz, 2017. KPS-Register. FIT. URL <http://www.krebspraedisposition.de/register/kps-register/> (accessed 8.23.23).

Raymond, A.K., (1991). Surface Osteosarcoma: *Clin. Orthop.* 270, 140–148.

Robinson, E., Neugut, A.I., Wylie, P., (1988). Clinical aspects of postirradiation sarcomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 80, 233–240.

Salzer-Kuntschik, M, Brand, G., Delling, G., (1983). Bestimmung des morphologischen Regressionsgrades nach Chemotherapie bei malignen Knochentumoren. *Pathologe* 4, 135–141.

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, 21–24.

Savage, S.A., Mirabello, L., (2011). Using Epidemiology and Genomics to

Understand Osteosarcoma Etiology. *Sarcoma* 2011, 1–13.

Schajowicz, F., McGuire, M.H., Santini Araujo, E., Muscolo, D.L., Gitelis, S., (1988). Osteosarcomas arising on the surfaces of long bones. *J. Bone Joint Surg. Am.* 70-A, 555–564.

Schwarz, R., Bruland, O., Cassoni, A., Schomberg, P., Bielack, S., (2010). The Role of Radiotherapy in Osteosarcoma, in: Jaffe, N., Bruland, O.S., Bielack, S. (Eds.), *Pediatric and Adolescent Osteosarcoma, Cancer Treatment and Research*. Springer US, Boston, MA, pp. 147–164.

Seidensaal, K., Mattke, M., Haufe, S., Rathke, H., Haberkorn, U., Bougatf, N., Kudak, A., Blattmann, C., Oertel, S., Kirchner, M., Buesch, C., Kieser, M., Herfarth, K., Kulozik, A., Debus, J., Uhl, M., Harrabi, S.B., (2021). The role of combined ion-beam radiotherapy (CIBRT) with protons and carbon ions in a multimodal treatment strategy of inoperable osteosarcoma. *Radiother. Oncol.* 159, 8–16.

Smeland, S., Bielack, S.S., Whelan, J., Bernstein, M., Hogendoorn, P., Krailo, M.D., Gorlick, R., Janeway, K.A., Ingleby, F.C., Anninga, J., Antal, I., Arndt, C., Brown, K.L.B., Butterfass-Bahloul, T., Calaminus, G., Capra, M., Dhooge, C., Eriksson, M., Flanagan, A.M., Friedel, G., Gebhardt, M.C., Gelderblom, H., Goldsby, R., Grier, H.E., Grimer, R., Hawkins, D.S., Hecker-Nolting, S., Sundby Hall, K., Isakoff, M.S., Jovic, G., Kühne, T., Kager, L., von Kalle, T., Kabickova, E., Lang, S., Lau, C.C., Leavey, P.J., Lessnick, S.L., Mascarenhas, L., Mayer-Steinacker, R., Meyers, P.A., Nagarajan, R., Randall, R.L., Reichardt, P., Renard, M., Rechnitzer, C., Schwartz, C.L., Strauss, S., Teot, L., Timmermann, B., Sydes, M.R., Marina, N., (2019). Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur. J. Cancer* 109, 36–50.

Souhami, R., (1989). Chemotherapy for osteosarcoma. *Br. J. Cancer* 59, 147–148.

Staals, E.L., Bacchini, P., Bertoni, F., (2008). High-grade surface osteosarcoma: A review of 25 cases from the Rizzoli Institute. *Cancer* 112, 1592–1599.

Vanel, D., Picci, P., De Paolis, M., Mercuri, M., (2001). Radiological study of 12 high-grade surface osteosarcomas. *Skeletal Radiol., RadioGraphics* 30, 667–671.

Wang, L.L., Gannavarapu, A., Kozinetz, C.A., Levy, M.L., Lewis, R.A., Chintagumpala, M.M., Ruiz-Maldonado, R., Contreras-Ruiz, J., Cunniff, C., Erickson, R.P., Lev, D., Rogers, M., Zackai, E.H., Plon, S.E., (2003). Association Between Osteosarcoma and Deleterious Mutations in the RECQL4 Gene in Rothmund-Thomson Syndrome. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 95, 669–674.

Whelan, J.S., Bielack, S.S., Marina, N., Smeland, S., Jovic, G., Hook, J.M., Krailo, M., Anninga, J., Butterfass-Bahloul, T., Böhling, T., Calaminus, G., Capra, M., Deffenbaugh, C., Dhooge, C., Eriksson, M., Flanagan, A.M., Gelderblom, H., Goorin, A., Gorlick, R., Gosheger, G., Grimer, R.J., Hall, K.S., Helmke, K., Hogendoorn, P.C.W., Jundt, G., Kager, L., Kuehne, T., Lau, C.C., Letson, G.D., Meyer, J., Meyers, P.A., Morris, C., Mottl, H., Nadel, H., Nagarajan, R., Randall, R.L., Schomberg, P., Schwarz, R., Teot, L.A., Sydes, M.R., Bernstein, M., Pickering, J., Joffe, N., Kevric, M., Sorg, B., Villaluna, D., Wang, C., Perisoglou, M., Trani, L., Potratz, J., Carrle, D., Wilhelm, M., Zils, K., Teske, C., (2015). EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann. Oncol.* 26, 407–414.

Winkler, K., Beron, G., Delling, G., Heise, U., Kabisch, H., Purfürst, C., Berger, J., Ritter, J., Jürgens, H., Gerein, V., (1988). Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *Journal of Clinical Oncology*, *Journal of Clinical Oncology* 329–337.

Winkler, K., Beron, G., Kotz, R., Salzer-Kuntschik, M., Beck, J., Beck, W., Brandeis, W., Ebell, W., Erttmann, R., Göbel, U., (1984). Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of a Cooperative German/Austrian study. *Journal of Clinical Oncology* 617–624.

Winkler, K., Bielack, S.S., Delling, G., Jürgens, H., Kotz, R., Salzer-Kuntschik, M., (1993). Treatment of osteosarcoma: Experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS), in: Humphrey, G.B., Koops, H.S., Molenaar, W.M., Postma, A. (Eds.), *Osteosarcoma in Adolescents and Young Adults*, Cancer Treatment and Research. Springer US, Boston, MA, pp. 269–277.

Wold, L.E., Unni, K.K., Beabout, J.W., Pritchard, D.J., (1984). High-grade surface osteosarcomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 8, 181–186.

Yarmish, G., Klein, M.J., Landa, J., Lefkowitz, R.A., Hwang, S., (2010). Imaging Characteristics of Primary Osteosarcoma: Nonconventional Subtypes. *RadioGraphics* 30, 1653–1672.

Zhang, Z., Tan, X., Jiang, Z., Wang, H., Yuan, H., (2022). Immune checkpoint inhibitors in osteosarcoma: A hopeful and challenging future. *Front. Pharmacol.* 13, 1–11.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Klinikum Stuttgart unter Betreuung von Privatdozentin Dr. med. Claudia Blattmann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit allen Mitgliedern der Cooperativen Osteosarkom Studiengruppe (COSS).

Die Aktensichtung und Dokumentation wurde nach Einarbeitung durch Herrn Matthias Kevric und Herrn Benjamin Sorg von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach ausführlicher Anleitung durch Herrn Matthias Kevric, schließlich durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung meiner Doktormutter und der Mitglieder der COSS-Studiengruppe verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 20.12.2023

8. Danksagung

Zuallererst möchte ich Frau PD Dr. Blattmann und der gesamten COSS-Gruppe herzlich danken, ohne die diese Doktorarbeit niemals möglich gewesen wäre.

Mein Dank gebührt auch Herrn Dr. Pilgrim, der, ohne zu zögern den Kontakt zu Frau PD Dr. Blattmann für mich hergestellt hat.

Besonderer Dank gebührt Frau PD Dr. Blattmann, die mir egal wann immer ein offenes Ohr schenkte und die mir stets mit konstruktiven Ratschlägen und Vorschlägen zur Seite stand.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Herrn Kevric und Herrn Sorg bedanken, denen keine Frage zu viel und kein Aufwand zu groß war. Auch die tausendste Frage wurde geduldig und sehr freundlich beantwortet.

Ebenfalls danken möchte ich meiner Freundin Larissa, die mir mit ihren unermüdlichen Ratschlägen wirklich eine große Hilfe war.

Zum Abschluss möchte ich meiner Familie und Sam ein großes Dankeschön sagen. Mir wurde immer der Rücken gestärkt und gut zugesprochen. Besonders Sam wurde nicht müde mich zu motivieren und mir ein gutes Gefühl zu geben.

Vielen Dank an alle Beteiligten, ohne die ich diese Doktorarbeit nicht hätte schreiben können.