Aus dem Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Steffen Ruchholtz

Klinik für Orthopädie II: Chefarzt Prof. Dr. R. Aigner

Medizinische Direktorin: Prof. Dr. Susanne Fuchs-Winkelmann

In Zusammenarbeit mit dem Klinikum Stuttgart - Olgahospital

Geschäftsführender Direktor: Prof Dr. Jan Steffen Jürgensen

Chirurgische Rekonstruktionsverfahren nach Tumorresektion bei Patientinnen und Patienten mit primär malignen Knochen- und/oder Weichteiltumoren:

Retrospektive Studie zu postoperativen Komplikationen und funktionellem Outcome

Inaugural-Dissertation zur Erlangung
des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Sophie Nilam Mittelstädt aus Ostfildern

Marburg, 2025

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am 11.03.2025

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekan: Herr Professor Dr. M. Hertl

Referent: Herr Professor Dr. T. Wirth

1. Korreferent: Herr Professor Dr. A. Kirschbaum

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis ..... **III**

Abbildungsverzeichnis ..... **IV**

Tabellenverzeichnis ..... **VI**

1 Einleitung **1**

1.1 Knochentumore 1

1.1.1 Primär benigne Knochentumore 1

1.1.2 Primär maligne Knochentumore 3

1.1.3 Osteosarkom 5

1.1.4 Ewing-Sarkom 10

1.2 Weichteilsarkome der Extremitäten 13

1.3 Therapie primär maligner Knochen- und Weichteiltumore 14

1.3.1 Nicht-operative Therapie 14

1.3.2 Operative Therapie 16

1.4 Rekonstruktionsverfahren 19

1.4.1 Tumorendoprothesen am Beispiel der MUTARS-Tumorendoprothese 20

1.4.2 Biologische Rekonstruktionen 23

1.4.3 Innere Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik 26

1.4.4 Amputation 28

1.5 Ziele der Studie 29

2 Material und Methoden **31**

2.1 Auswahl des Patientenkollektivs 31

2.2 Studiendesign und Datenerhebung 33

2.3 Auswahl der Merkmale 34

2.4 Funktionelles Outcome 35

2.5 Revisionsgründe 35

2.5.1 Klassifikation nach Henderson 35

2.5.2 Erweiterung der Klassifikation nach Henderson 37

2.6 Statistische Auswertung 38

2.7 Ethik-Kommission 39

3 Ergebnisse ... 40
3.1 Gesamte Studienpopulation ... 40
3.2 Einzelne Rekonstruktionsverfahren ... 52
3.2.1 MUTARS-Tumorendoprothese ... 52
3.2.2 Biologische Rekonstruktion ... 62
3.2.3 Amputation ... 70
3.2.4 Innere Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik ... 72
3.2.5 Resektion ohne primäres Rekonstruktionsverfahren ... 75

4 Diskussion ... 83
4.1 Gesamte Studienpopulation ... 83
4.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika ... 83
4.1.2 Tumorcharakteristika ... 83
4.1.3 Operative Therapie ... 84
4.1.4 Komplikationen und Revisionen ... 85
4.1.5 Funktionelles Outcome ... 88
4.2 Einzelne Rekonstruktionsverfahren ... 89
4.2.1 Allgemeine Patientencharakteristika und Tumorcharakteristika ... 89
4.2.2 Operative Therapie ... 90
4.2.3 Komplikationen und Revisionen ... 91
4.2.4 Funktionelles Outcome ... 93
4.3 Limitationen der Studie ... 94
4.3.1 Patientenkollektiv ... 94
4.3.2 Datenerhebung und Studiendesign ... 94
4.3.3 Komplikations- und revisionsgründe ... 96
4.4 Ausblick ... 97

5 Zusammenfassung ... 98

6 Summary ... 100

7 Literaturverzeichnis ... 102

8 Anhang ... 114
8.1 Lebenslauf ... 114
8.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen ... 114
8.3 Danksagung ... 115
8.4 Ehrenwörtliche Erklärung ... 115

Abkürzungsverzeichnis

et al.	et alia
cm	Zentimeter
ETS	erythroblast transformation-specific
Euro-B.O.S.S.	European Bone Over Forty Sarcoma Study
EWSR1	Ewing Sarcoma breakpoint region 1
FLI1	Friend leukemia integration 1
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Gy	Gray
ISOLS	International Society of Limb Salvage
kg	Kilogramm
MAP	Methotrexat, Adriamycin (Doxorubicin), Cisplatin
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MSTS-Score	Musculoskeletal Society-Score
MUTARS	Modular Universal Tumor and Revision System
RB1	Retinoblastom 1
SF36-Score	Short Form-36 Score
TET	ten-eleven translocation
WHO	World Health Organization
TNM	tumor, nodes, metastasis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Röntgenbild Osteosarkom. 8
Abbildung 2: Röntgenbild Ewing-Sarkom. 11
Abbildung 3: Operationspräparat Osteosarkom. 17
Abbildung 4: Röntgenbild MUTARS-Tumorendoprothese..... 21
Abbildung 5: Composite Allograft. 26
Abbildung 6: Röntgenbild Hüftverschiebeplastik. 27
Abbildung 7: Auswahl des Patientenkollektivs..... 32
Abbildung 8: Henderson-Klassifikation. 36
Abbildung 9: Altersverteilung zum Zeitpunkt der ersten Operation (Gesamt)..... 40
Abbildung 10: Altersverteilung nach Geschlecht (Gesamt). 41
Abbildung 11: Verteilung Nachbeobachtungszeit (Gesamt). 42
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung Tumorentitäten (Gesamt). 43
Abbildung 13: Häufigkeitsverleitung Tumorlokalisation (Gesamt). 44
Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung Rekonstruktionsverfahren (Gesamt). 46
Abbildung 15: Durchschnittliche Anzahl Revisionen je nach Lokalisation (Gesamt). . 47
Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung Revisionsgründe (Gesamt). 48
Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung Gründe sekundäre Amputation (Gesamt)..... 49
Abbildung 18: Henderson-Klassifikation Typ VI. 50
Abbildung 19: Letzter Nachbeobachtungszeitpunkt (Gesamt). 51
Abbildung 20: Altersverteilung zum Zeitpunkt der ersten Operation (MUTARS). 52
Abbildung 21: Verteilung Nachbeobachtungszeit (MUTARS). 53
Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung Tumorentitäten (MUTARS)..... 54
Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung Tumorlokalisation (MUTARS)..... 55
Abbildung 24: Henderson-Klassifikation Typ IV. 56
Abbildung 25: Häufigkeitsverteilung Revisionsgründe (MUTARS). 57
Abbildung 26: Lokalrezidiv. 58
Abbildung 27: MUTARS-Prothese. 59
Abbildung 28: LUMIC-Tumorendoprothese. 60
Abbildung 29: Letzter Nachbeobachtungszeitpunkt (MUTARS)..... 61
Abbildung 30: Altersverteilung zum Zeitpunkt der ersten Operation (Biologische). 62
Abbildung 31: Verteilung Nachbeobachtungszeit (Biologische). 63
Abbildung 32: Häufigkeitsverteilung Tumorentitäten (Biologische). 64
Abbildung 33: Häufigkeitsverteilung Tumorlokalisation (Biologische). 65
Abbildung 34: Häufigkeitsverteilung Revisionsgründe (Biologische). 67
Abbildung 35: Röntgenbild Fibula-Autograft. 68

Abbildung 36: Röntgenbild Composite-Allograft. 69
Abbildung 37: Letzter Nachbeobachtungszeitpunkt (Biologische). 70
Abbildung 38: Primäre Amputation. 71
Abbildung 39: Hüftverschiebeplastik. 73
Abbildung 40: Altersverteilung zum Zeitpunkt der ersten Operation (Resektion). 75
Abbildung 41: Verteilung Nachbeobachtungszeit (Resektion). 76
Abbildung 42: Häufigkeitsverteilung Tumorentitäten (Resektion)..... 77
Abbildung 43: Weite Resektion ohne Rekonstruktion. 78
Abbildung 44: Häufigkeitsverteilung Tumorlokalisation (Resektion)..... 79
Abbildung 45: Häufigkeitsverteilung Revisionsgründe (Resektion)..... 80
Abbildung 46: Letzter Nachbeobachtungszeitpunkt (Resektion)..... 82

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Malignitätsgrade Osteosarkom. 6
Tabelle 2: Erweiterte Klassifikation nach Henderson. 38

1 Einleitung

1.1 Knochentumore

Knochentumore stellen eine heterogene Gruppe von Neoplasmen dar [20].
Grundsätzlich können primäre und sekundäre Knochentumore unterschieden werden. Primäre Knochentumore entstehen, wie der Name bereits andeutet, im Knochen selbst und leiten sich von mesenchymalen beziehungsweise neuroektodermalen Vorläuferzellen ab, während sekundäre Knochentumore Metastasen anderer Primärtumore darstellen [42].
Im Vergleich zu sekundären Knochentumoren treten primäre Knochentumore selten auf [26].
Primäre Knochentumore können nach der 5. WHO-Klassifikation in primär benigne und primär maligne Knochentumore eingeteilt werden. Zusätzlich unterscheidet die WHO-Klassifikation die benignen und malignen Knochentumore nach ihrer grundlegenden Tumormatrix in knorpelbildende, osteogene und fibrogene Tumore sowie in weitere kleinere Klassifikationsgruppen [42][97].

Im Folgenden soll zunächst zur Einordnung in die Gesamtthematik auf primär benigne Knochentumore und Knochenveränderungen eingegangen werden. Im weiteren Verlauf stehen primär maligne Knochentumore im Fokus, wobei vor allem auf die zwei häufigsten primär malignen Knochentumore, das Osteosarkom sowie das Ewing-Sarkom, näher eingegangen werden soll. Da der Schwerpunkt dieser Studie vor allem auf der Therapie primär maligner Knochen- und Weichteiltumore, insbesondere der chirurgischen Therapie, liegt, soll im Darauffolgenden detailliert auf die Therapie inklusive nicht-operativer Möglichkeiten eingegangen werden. Nach einem Überblick über die operativen Therapien soll ein besonderes Augenmerk auf der Darstellung verschiedener Möglichkeiten der chirurgischen Rekonstruktion sowie potenziell auftretender Revisionsgründe liegen.

1.1.1 Primär benigne Knochentumore

Unter benignen Knochentumoren wird im Allgemeinen eine Gruppe gutartiger Knochenläsionen verstanden, die sich durch eine biologische als auch durch eine klinische Heterogenität auszeichnen [15]. Im Vergleich zu den primär malignen Knochentumoren treten benigne Knochentumore häufiger auf, metastasieren aber so gut wie nie [15][42].

Benigne Knochentumore können anhand ihres Ursprunggewebes in chrondrogene (Enchondrom, Osteochondrom), osteogene (Osteom, Osteoidosteom), fibrogene und weitere Unterformen eingeteilt werden [55].
Die meisten benignen Läsionen treten sporadisch auf und befinden sich metaphysär im Bereich des Kniegelenks [15].

Klinisch sind benigne Knochentumore häufig Zufallsbefunde, da sie oft asymptomatisch verlaufen, was unter anderem zur Folge hat, dass eine genaue Inzidenz- und Prävalenzangabe nur erschwert möglich ist [5][15]. Führen benigne Knochentumore zu einer klinischen Symptomatik beispielsweise in Form von Schmerzen oder einer Schwellung, handelt es sich meist um ein bereits fortgeschrittenes Krankheitsgeschehen [15]. Sollten benigne Tumore aufgrund einer anderweitig durchgeführten Diagnostik nebenbefundlich auffällig werden, ist zunächst eine ergänzende Röntgendiagnostik sinnvoll [55]. Anhand des Röntgenbildes können benigne Knochentumore in drei Stadien nach Enneking eingeteilt werden. Stadium I, auch als latentes Stadium bezeichnet, umfasst benigne Knochentumore, die sich durch ein langsames Wachstum auszeichnen und häufig Zufallsbefunde darstellen. Im Röntgenbild fallen sie vor allem durch einen Sklerosesaum auf. Das auch als aktive Stadium bezeichnete Stadium II kennzeichnet sich durch ein fortschreitendes Wachstum ohne Durchbrechung des Periosts. Im Röntgenbild zeigt sich charakteristisch eine Ausdünnung des kortikalen Knochens. Das Stadium III, welches auch als aggressives Stadium bezeichnet wird, kennzeichnet sich durch ein schnelles progredientes Wachstum mit Periostdurchbrechung, welche häufig zu Schmerzen führt und radiologisch ein ähnliches Bild wie maligne Knochentumore aufweist [28][42].

Bei benignen Knochentumoren ist eine adäquate Diagnosestellung von essenzieller Bedeutung, um sowohl therapiebedürftige Läsionen nicht zu übersehen als auch eine Übertherapie vermeiden zu können [55].
Therapeutisch müssen nicht alle benignen Tumore therapiert werden. Besteht aber die Indikation zu einer Therapie, wird meistens die Resektion der benignen Läsion mit Schonung der umgebenden anatomischen Strukturen bevorzugt, da benigne Tumore nach adäquater Lokaltherapie in der Regel ein geringes Risiko für Rezidive aufweisen [15].

1.1.2 Primär maligne Knochentumore

Primär maligne Knochentumore machen etwa 0,2% aller Tumore aus [5][42]. Mit einer Inzidenz von 0,8 pro 100.000 Personen pro Jahr treten primär maligne Knochentumore, welche oft auch als Knochensarkome bezeichnet werden, selten auf [5][36]. Im Kindes- und Jugendalter machen primär maligne Knochentumore hingegen 3% - 5% aller malignen Erkrankungen aus [43][64]. Im Alter zwischen 18 Jahren - 34 Jahren sinkt diese Zahl auf 1% ab [64]. Jungen sind bei primär malignen Knochentumoren häufiger betroffen als Mädchen [11].

Primär maligne Knochentumore weißen ein lokal aggressives, teilweise destruierendes Wachstum auf und unterscheiden sich von benignen Knochentumoren vor allem auch durch die Eigenschaft metastasieren zu können [15][42].
Sie können anhand der WHO-Klassifikation in chondrogene (Chondrosarkom), osteogene (Osteosarkom), fibrogene (Fibrosarkom) und weitere Klassifikationsgruppen eingeteilt werden [11][97].
Zu den häufigsten primär malignen Knochentumoren im Kindes- und Jugendalter zählen das Osteosarkom, das Ewing-Sarkom sowie das Chondrosarkom [36]. Am häufigsten treten primär maligne Knochentumore im Bereich der Extremitäten, vor allem im Bereich des Femurs, auf [83].

Je nach Lokalisation des Primärtumors unterscheidet sich die klinische Ausprägung. Maligne Knochentumore können zunächst asymptomatisch sein, im Verlauf durch eine Schwellung und/oder progrediente Schmerzen präsent werden. Nicht selten werden maligne Knochentumore der Extremitäten auch durch pathologische Frakturen erstmalig symptomatisch. Tumore im Bereich des Beckens können zusätzlich durch urologische oder gynäkologische Beschwerden auffällig werden [5][42]. Da viele der betroffenen Patientinnen und Patienten aber lange asymptomatisch bleiben und Symptome oft erst in Zusammenhang mit anderen Bagatelltraumata auftreten, ist die Dauer bis zu einer Diagnosestellung oft sehr lang [33].
Erhärtet sich der Verdacht auf einen ossären Prozess startet die Diagnostik nach einer Anamnese und körperlichen Untersuchung meist mit einem Röntgenbild [33].

Durch ihr aggressives und destruierendes Wachstum können maligne Knochentumore im Röntgenbild typische Merkmale, wie eine unscharfe Randbegrenzung, eine mottenfraßähnliche Destruktion des Knochens sowie Periostreaktionen mit Spiculae und Codman-Dreieck, aufweisen [42][51].

Für eine erste grobe Abgrenzung zu benignen Knochentumoren und Knochenveränderungen kann zudem die Klassifikation nach Lodwick verwendet werden, bei welcher vor allem der Randbereich der Knochenläsionen beurteilt wird. Lodwick Typ I umfasst dabei gut umschriebene Läsionen, welche häufig bei benignen Knochentumoren und Knochenveränderungen zu finden sind. Typ II nach Lodwick beschreibt Knochenveränderungen mit einer mottenfraßartigen Berandung. Maligne Tumore können meist dem Typ III nach Lodwick zugeordnet werden, da sie oft destruierend ohne erkennbare Grenzen wachsen [69][71].

Bei erhärtetem Verdacht auf einen ossären Knochentumor sollte bereits zur Diagnostik, allerspätestens aber zur Therapie eine Verlegung in ein zertifiziertes Tumorzentrum erfolgen [95].
Die endgültige Diagnose kann letztendlich nur durch eine Biopsie gesichert werden, welche zudem Aussagen über das Tumorgrading machen und dadurch die Therapieentscheidung mitbeeinflussen kann [33][42].
Dabei ist es wichtig zu berücksichtigen, dass vor Durchführung einer Biopsie alle erwünschten bildgebenden Verfahren durchgeführt sein sollten, sodass die ursprüngliche Tumorausdehnung vor Biopsieentnahme visuell festgehalten wird [13]. Zudem ist bereits vor Durchführung einer Biopsie an eine eventuell darauffolgende operative Resektion zu denken, um eine adäquate Schnittführung für die Biopsie wählen zu können und dadurch eine primäre Resektion des Tumors nicht zu erschweren oder gar unmöglich zu machen. Entsprechend ist es von Vorteil die Biopsie im selben Zentrum, bevorzugterweise in einem zertifizierten Tumorzentrum, durchführen zu lassen, in dem auch die spätere Operation geplant ist [13].

Nach beziehungsweise während der Diagnosestellung erfolgen Staginguntersuchungen, um die lokale und systemische Tumorausdehnung bestimmen zu können. Danach ist eine Klassifikation anhand des TNM-Schemas möglich [69].
Durch Aufklärung molekularer Mechanismen sowie durch ein besseres Verständnis in der Diagnostik und in der systemischen und operativen Therapie konnte die Überlebensrate maligner Knochentumore in den letzten Jahrzehnten auf 50-80% angehoben werden [8].
Prognostisch günstig sind dabei vor allem niedrig maligne Tumore, ein auf die Extremität begrenzter Tumor, ein gutes Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie sowie eine adäquate Lokaltherapie mit tumorfreien Rändern. Metastasen hingegen stellen einen prognostisch ungünstigen Faktor dar [57].

Diese Inhalte beziehen sich vor allem auf die zwei häufigsten primär malignen Knochentumore, nämlich das Osteosarkom und das Ewing-Sarkom. Beim selten auftretenden Chondrosarkom stellt beispielsweise das Tumorgrading den wichtigsten Prognosefaktor dar [33].

Auf die Therapie der primär malignen Knochentumore wird in *Kapitel 1.3 Therapie primär maligner Knochen- und Weichteiltumore* eingegangen.
Da der Schwerpunkt dieser Arbeit auf den primär malignen Knochen- und Weichteiltumoren liegt, sollen im Folgenden die zwei häufigsten Vertreter näher betrachtet werden.

1.1.3 Osteosarkom

1.1.3.1 Epidemiologie

Epidemiologisch betrachtet stellt das Osteosarkom den häufigsten primär malignen Knochentumor der Kindheit dar [82][5]. Bei Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren ist das Osteosarkom für 2,6% aller malignen Erkrankungen verantwortlich [27][30].
Mit einer Inzidenz von etwa 0,2 bis 0,5 pro 100.000 Personen zählt das Osteosarkom dennoch zu den seltenen Erkrankungen [26].
Am häufigsten tritt das Osteosarkom im Jugendalter zwischen dem 15. und 20. Lebensjahr auf, mit einem weiteren kleinen Altersgipfel zwischen dem 60. und dem 80. Lebensjahr. Das männliche Geschlecht ist mit einem Verhältnis von 3:2 häufiger betroffen als das weibliche Geschlecht [17][36][39].

Das Osteosarkom befällt vor allem die Metaphyse langer Röhrenknochen, allen voran das distale Femur und die proximale Tibia aber auch den Humerus. Zudem kommt es oft zu einer Ausbreitung in die Epiphyse [17][42][51].

1.1.3.2 Klassifikation

Gemäß der WHO-Klassifikation werden Osteosarkome anhand ihres Malignitätsgrades in 3 Grade eingeteilt:
Grad 1 gut differenziert mit einer niedrigen Malignität, Grad 2 mäßig differenziert mit einer intermediären Malignität sowie Grad 3, welcher wenig differenzierte, hochmaligne Osteosarkome umfasst (*Tabelle 1)* [97].

Tabelle 1: Malignitätsgrade Osteosarkom. Die Tabelle zeigt die Aufteilung der Malignitätsgrade in drei Grade. Während Grad 1 ein Osteosarkom mit guter Differenzierung und niedriger Malignität kennzeichnet, umfasst Grad 3 wenig differenzierte, hoch maligne Osteosarkome [97].

Grad	Differenzierung	Malignität
Grad 1	gut	Niedrig
Grad 2	mäßig	Intermediär
Grad 3	wenig	Hoch

Hochmaligne Osteosarkome kommen vor allem als so genannte konventionelle Osteosarkome am häufigsten vor [97]. Das konventionelle Osteosarkom kann zudem anhand der Haupttumormasse in verschiedene Subtypen eingeteilt werden. Dabei unterscheidet man das osteoblastische, das chondroblastische sowie das fibroblastische konventionelle Osteosarkom. Die Therapie und Prognose dieser Subtypen unterscheiden sich aber nicht [8][51].
Neben dem konventionellen Osteosarkom wird das teleangiektatische, das periostale, das parosteale, das kleinzellige sowie das sekundäre Osteosarkom differenziert [97].

1.1.3.3 Risikofaktoren

Das Osteosarkom ist mesenchymalen Ursprungs [8][33][42]. Ursächlich für die Entstehung des Osteosarkoms sind vermutlich Mutationen in pluripotenten Vorläuferzellen der Osteoblasten, die es den Tumorzellen ermöglichen, Osteoid zu produzieren [17][33][42][51].
Zu den Risikofaktoren bei der Entstehung des Osteosarkoms zählen Knochen, die anderweitig bereits lokal bestrahlt worden sind, Morbus Paget bei Patientinnen und Patienten über 40 Jahren [33][42] aber auch Patientinnen und Patienten mit beidseitigem Retinoblastom und einer Mutation im Tumorsuppressorgen RB1, bei denen sich die Wahrscheinlichkeit, mit 40 Jahren ein Osteosarkom zu entwickeln, auf 40% erhöht [33].
Zudem ist das Osteosarkom mit p53-Mutationen und dahingehend mit dem Li-Fraumeni-Syndrom assoziiert [75].

1.1.3.4 Symptome

Klinisch imponiert das Osteosarkom bei Diagnosestellung meist mit seit längerer Zeit bestehenden lokalen Schmerzen und einer im Verlauf entstehenden möglichen Schwellung, welche die Patientinnen und Patienten häufig zunächst auf ein Bagatelltrauma zurückführen. In 5% bis 10% wird das Osteosarkom aber auch durch eine pathologische Fraktur erstmalig symptomatisch [36][42].

Bei fortschreitender Erkrankung können zudem Bewegungseinschränkungen auftreten [33]. Eine B-Symptomatik liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meistens nicht vor [69].

Wie die meisten primär malignen Knochentumore metastasiert das Osteosarkom am häufigsten in die Lunge und am zweithäufigsten in das Skelettsystem, sodass zum Zeitpunkt der Diagnose 10% bis 15% der Osteosarkompatientinnen und -patienten Metastasen aufweisen [33][51].
Zusätzlich kann das Osteosarkom sogenannte Skip-Metastasen bilden, welche durch die intraossäre Ausbreitung im Knochen oder transartikulär entstehen [33].

1.1.3.5 Diagnostik

Die Diagnostik des Osteosarkoms beginnt mit der Anamnese und der körperlichen Untersuchung. Dabei bilden die lokale Schmerzsymptomatik inklusive derer Ausbreitung und die Untersuchung dadurch eventuell auftretender Bewegungseinschränkungen die Schwerpunkte [5].
Bei Verdacht auf ein Osteosarkom erfolgt in einem nächsten Schritt die Durchführung einer Röntgenaufnahme der betroffenen Stelle [33].
Typische Auffälligkeiten im Röntgenbild, die zu der Verdachtsdiagnose Osteosarkom führen können, sind Auflockerungen der Kompakta, Periostreaktionen aber auch eine Infiltration der Weichteile (*Abbildung 1*) [26][42].
Die Diagnose kann letztendlich aber nur durch eine Biopsie mit histopathologischer Aufarbeitung gesichert werden [7].

Abbildung 1: Röntgenbild Osteosarkom. Dargestellt ist ein Röntgenbild eines 6-jährigen Kindes mit Osteosarkom des linken Femurs. Codman-Dreieck (*) und Spiculae (**) sind sehr gut zu erkennen [78].

Um die genaue Tumorausbreitung inklusive der Abklärung des Vorhandenseins von Skip-Metastasen besser einschätzen zu können sowie für die genauere Planung einer Biopsie als auch einer Operation, ist eine Magnetresonanztomographie des gesamten betroffenen Kompartiments notwendig [82][5].
Bei Erstdiagnose sollte zudem eine Computertomographie des Thorax zum Ausschluss von pulmonalen Metastasen als auch eine Skelettszintigraphie zum Ausschluss von ossären Metastasen, beziehungsweise eine Positronen-Emissions-Tomographie/ Computertomographie zur Detektion weiterer Metastasen, als Staginguntersuchung durchgeführt werden [5].

1.1.3.6 Therapie

Therapeutisch wird beim Osteosarkom wie bei den meisten anderen primär malignen Knochentumoren das Konzept bestehend aus einer neoadjuvanten Chemotherapie, der vollständigen Entfernung des Primärtumors als Lokaltherapie sowie einer darauffolgenden adjuvanten Chemotherapie verfolgt [33][17].
Für die neoadjuvante als auch die adjuvante Chemotherapie kommen dabei Doxorubicin, Cisplatin, Ifosfamid und hoch dosiertes Methotrexat zur Anwendung [8][33].

Die Patientinnen und Patienten werden dabei meist gemäß der EURAMOS-1 Studie nach dem MAP-Chemotherapieprotokoll zunächst zehn Wochen mit hoch dosiertem Methotrexat, Doxorubicin und Cisplatin therapiert, bevor sie ihre Tumorresektion mit anschließender postoperativer Chemotherapie erhalten [74][106].
Patientinnen und Patienten über 40 Jahren werden hingegen aufgrund einer schlechteren Verträglichkeit von hochdosiertem Methotrexat nach dem Euro-B.O.S.S. Protokoll mit Doxurubicin, Cisplatin und Ifosfamid behandelt [34].

Bei Vorhandensein von Metastasen ist, wenn möglich, die Lokaltherapie mit Entfernung der Metastasen nach neoadjuvanter Chemotherapie die Therapie der Wahl [33][39].
Trotz enormer Fortschritte im Bereich der Strahlentherapie sollte diese beim Osteosarkom nicht als primäre Therapie eingesetzt werden, da sie selbst in Kombination mit einer Chemotherapie der operativen Resektion unterlegen ist. Im Vergleich zu früher, als das Osteosarkom als strahlenresistent galt, kann die Strahlentherapie heutzutage hingegen in einzelnen Fällen in Kombination mit einer Chemotherapie angewendet werden und zu einer anhaltenden Remission führen. Diese Radiochemotherapie als intensitätsmodulierte Radiotherapie oder eine Strahlentherapie mit Protonen wird vor allem bei nicht R0-resezierbaren sowie inoperablen Osteosarkomen empfohlen [8].

Niedrigmaligne Osteosarkome, die im Vergleich zu hochmalignen Tumoren selten auftreten, können auch ohne neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie, das heißt primär nur chirurgisch, behandelt werden [14][42].

1.1.3.7 Prognose

Durch die Einführung der adjuvanten Chemotherapie in den 1970er Jahren konnte die Fünf-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen und Patienten ohne Metastasen auf 65% bis 75% angehoben werden [8][14].
Patientinnen und Patienten mit primären Metastasen, Lokal- und anderweitigen Rezidiven stellen aber auch in der heutigen Zeit eine Herausforderung dar, sodass die Fünf-Jahres-Überlebensrate weiterhin nur zwischen 25% und 50% liegt [8][39].

Als wichtigste Prognosefaktoren können dabei die Tumorlokalisation und -größe, das Vorhandensein von Metastasen, die chirurgische Remission und das histologische Ansprechen auf eine neoadjuvant durchgeführte Chemotherapie nach Salzer-Kuntschik betrachtet werden [8][14][33][51][85].

Die genauen Regressionsgrade nach Salzer-Kuntschik werden in *Kapitel 1.3.1 Nicht-operative Therapie* genauer definiert.

1.1.4 Ewing-Sarkom

1.1.4.1 Epidemiologie

Das Ewing-Sarkom stellt mit einer Inzidenz von 0.6 - 1,5 pro 1.000.000 Menschen pro Jahr den zweithäufigsten primär malignen Knochentumor im Kindes- und Jugendalter dar [35][49].
Bei Kindern und Jugendlichen ist das Ewing-Sarkom für 2,2% aller malignen Knochentumore verantwortlich [27][30].
Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 15 Jahre mit einer Dominanz des männlichen Geschlechts (1,4:1) [33][36].

Während das Osteosarkom vor allem in der Metaphyse langer Röhrenknochen zu finden ist, ist die häufigste Lokalisation des Ewing-Sarkoms das Becken und die Diaphyse langer Röhrenknochen sowie die Thoraxwand und die Schulter [42][51][17]. Das Ewing-Sarkom kann aber auch extraossär auftreten [8].

1.1.4.2 Klassifikation

Zu der Familie der Ewing-Sarkome zählen gemäß der WHO-Klassifikation neben den klassischen Ewing-Sarkomen unter anderem auch atypische Ewing-Sarkome und primitiv maligne neuroektodermale Tumore [26][22][26].
Die Familie der Ewing-Sarkome stellt sich histologisch durch blaue, kleine, rundliche Zellen dar und weist häufig eine Translokation zwischen der TET-Familie und der ETS-Familie auf. Dabei handelt es sich meistens um die EWSR1-FLI1-Fusion (85% t(11:22) (q24;q12)) [8][51].
Aufgrund ihrer Histopathologie werden alle Ewing-Sarkome als hochmaligne (Grad 3) eingestuft [42].

1.1.4.3 Risikofaktoren

Im Gegensatz zu dem Osteosarkom sind bei dem Ewing-Sarkom bisher keine Risikofaktoren bekannt [48].
Eine mögliche Relevanz scheint die Ethnizität zu haben, da das Ewing-Sarkom bei Kaukasiern häufiger vorkommt als in der asiatischen beziehungsweise afrikanischen Bevölkerung [105].

1.1.4.4 Symptome

Klinisch macht sich das Ewing-Sarkom ähnlich wie das Osteosarkom durch länger bestehende lokale Schmerzen sowie eine tumorbedingte Schwellung, teilweise mit pathologischer Fraktur, bemerkbar.
Beim Ewing-Sarkom kommt es mit Progredienz der Erkrankung zudem häufiger zu einer B-Symptomatik als bei anderen primär malignen Knochentumoren [33][42].

1.1.4.5 Diagnostik

Nach Durchführung der Anamnese und körperlichen Untersuchung erfolgt bei Verdachtsdiagnose eines Ewing-Sarkoms zunächst die Durchführung einer Röntgenaufnahme der betroffenen Stelle [79].
Typische Auffälligkeiten im Röntgenbild sind mottenfraßartige Zerstörungen des Knochens sowie Periostreaktionen, die zu einem zwiebelschalenartigen Muster führen können (*Abbildung 2*) [26][42].

Abbildung 2: Röntgenbild Ewing-Sarkom. Dargestellt ist ein Röntgenbild eines 8-jährigen Kindes mit Ewing-Sarkom. Die zwiebelschalenartige Abhebung des Periosts (weiße Pfeile) ist gut sichtbar [78].

Zur endgültigen Diagnosestellung ist auch beim Ewing-Sarkom eine Biopsie zur histologischen Sicherung notwendig [51]. Für die genauere Tumorausbreitung, das Auffinden eventuell vorhandener Skip-Metastasen sowie die präoperative Planung einer Biopsie als auch einer Operation, beziehungsweise für die radiotherapeutische Planung, kommt eine Magnetresonanztomographie zur Anwendung [82].
Im Rahmen des Stagings sind zudem eine Röntgenaufnahme beziehungsweise eine Computertomographie des Thorax und des Abdomens, eine Skelettszintigraphie sowie eine Knochenmarkpunktion notwendig [59].

Ähnlich wie bei dem Osteosarkom können bei etwa 20 bis 30% der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Metastasen gefunden werden. Am häufigsten sind diese in der Lunge, im Skelettsystem sowie in dem Knochenmark lokalisiert [33][51].

1.1.4.6 Therapie

In den letzten Jahrzehnten wurde bei der Therapie des Ewing-Sarkoms ein deutlicher Fortschritt erzielt [26]. Während früher vor allem die Strahlentherapie als Primärtherapie fundierte, steht heute vor allem die operative Resektion mit oder ohne Strahlentherapie im Vordergrund, da dadurch das Risiko an Lokalrezidiven gesenkt und Nebenwirkungen wie die Entstehung sekundärer Tumore durch die Strahlentherapie vermieden werden können [33][109].
Nichtsdestotrotz findet die Strahlentherapie bei inoperablen Tumoren, bei Tumoren mit erwarteter R1-Resektion, hohem Risikoprofil und bei Tumoren in bestimmten Lokalisationen, wie beispielsweise im Bereich des Beckens und der Rippen, weiterhin primäre Anwendung [6][33].

Ziel der operativen Resektion beim Ewing-Sarkom ist die weite R0-Resektion. Diese findet meist nach Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie statt und wird mit einer adjuvanten Chemotherapie ergänzt [42]. Für die Chemotherapie stehen beim Ewing-Sarkom Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, Vincristin und Cyclophosphamid zur Verfügung [8].
In seltenen Fällen wie bei einem Nicht-Ansprechen auf die Standard-Chemotherapie sowie bei einem Tumorvolumen von mehr als 200 ml, kann eine höher dosierte Chemotherapie mit Melphalan und Busulfan notwendig sein. Unter diesen Umständen kann zudem eine autologe Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden [96][106].

1.1.4.7 Prognose

Die Langzeitüberlebensrate für Patientinnen und Patienten mit Ewing-Sarkom ohne Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und adäquater Therapie beträgt um die 75%. Bei Vorhandensein von extrapulmonalen Metastasen sinkt diese Überlebensrate deutlich auf Werte von unter 30% ab [24].
Das Vorhandensein von primären Metastasen, die Tumorlokalisation, das Alter und das Vorhandensein einer B-Symptomatik zum Diagnosezeitpunkt sowie die Tumornekroserate nach Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie stellen dabei einige wichtige prognostische Faktoren dar [33][51].

1.2 Weichteilsarkome der Extremitäten

Weichteilsarkome zählen zu der heterogenen Gruppe der Weichteiltumore und treten mit einer Inzidenz von 1,4 pro 100.000 Menschen pro Jahr selten auf [90]. Bei Kindern und Jugendlichen machen Sarkome, vor allem Weichteilsarkome, allerdings 7-15% aller Malignome aus [21][68].
Nach der WHO-Klassifikation werden Weichteiltumore in benigne, intermediäre und maligne Weichteiltumore unterschieden. Während die meisten Weichteiltumore als benigne klassifiziert werden können, gehören Weichteilsarkome der Klasse der malignen Weichteiltumore an. Sie stammen wie die primären Knochentumore von mesenchymalen Zellen ab [38][97].

Den häufigsten malignen Weichteiltumor bei Kindern stellt mit 60-70% das Rhabdomyosarkom da. Weitere für diese Studie relevante maligne Weichteilsarkome sind das Synovialsarkom, das Chondrosarkom aber auch das extraossär auftretende Ewing-Sarkom sowie das undifferenzierte Sarkom.
Ähnlich wie primäre Knochentumore treten Weichteilsarkome etwas häufiger in der männlichen Bevölkerung auf [38].

Nach Durchführung einer Anamnese sowie einer ersten klinischen Untersuchung erfolgt bei Verdacht auf ein Weichteilsarkom zunächst eine Sonographie, die meist von einer Magnetresonanztomographie komplementiert wird. Bei weiterhin bestehendem Verdacht erfolgt in einem nächsten Schritt eine Biopsie zur Diagnosebestätigung und Stadieneinteilung, um darauffolgend eine gezielte Therapie festlegen zu können [31].

Je nach Tumorentität und dessen zu erwartendem Ansprechverhalten auf eine Chemotherapie erfolgt eine neoadjuvante Chemotherapie. Zudem kann je nach Tumorentität, Tumorstadium und Lokalisation im Rahmen der Therapie eine neoadjuvante oder adjuvante Strahlentherapie zur Anwendung kommen [47].
Vor allem aber auch die chirurgische Therapie spielt bei den Weichteilsarkomen eine wichtige Rolle, weshalb im *Kapitel 1.3.2 Operative Therapie* gesondert darauf eingegangen werden soll [47].

1.3 Therapie primär maligner Knochen- und Weichteiltumore

Da der Schwerpunkt dieser Studie vor allem auf der Therapie primär maligner Knochen- und Weichteiltumore liegt, soll in diesem Abschnitt noch einmal detaillierter auf diese eingegangen werden.
Primär maligne Knochen- und Weichteiltumore zählen, wie bereits in den oberen Abschnitten erwähnt, zu den seltenen Erkrankungen, weshalb die Diagnostik, aber vor allem auch die Therapie nur an dafür spezialisierten Zentren stattfinden sollte [87].
In der Therapieentscheidung spielen grundsätzlich die Tumorentität, die Größe, die Lokalisation, das histopathologische Grading sowie die Lagebeziehung des Tumors zu wichtigen anatomischen Strukturen wie Gefäßen und Nerven eine wichtige Rolle [43].

Da die Therapie der primär malignen Knochen- und Weichteiltumore nicht nur aus der operativen Therapie besteht, soll zunächst zur Einordnung in den Gesamtkontext auf die nicht-operative, systemische Therapie eingegangen werden, bevor in einem zweiten Teil die operative Versorgung inklusive Rekonstruktionsverfahren detaillierter betrachtet werden soll.

1.3.1 Nicht-operative Therapie

Die folgenden allgemeinen Informationen zur systemischen Therapie beziehen sich vor allem auf die Therapie von Osteo- und Ewing-Sarkomen, die zusätzlich zu einer operativen Therapie mit einer systemischen Chemotherapie beziehungsweise einer Strahlentherapie behandelt werden [109].
Auf die systemische Therapie von Chrondrosarkomen, welche eher als Chemotherapie resistent gelten und daher primär per Resektion therapiert werden, sowie auf weitere seltene primär maligne Knochen- und Weichteiltumore soll im Rahmen dieser Studie nicht näher eingegangen werden [59].

Zur nicht-operativen Therapie gehören als fundamentale Bausteine unter anderem die Chemotherapie und je nach Tumorentität auch die Strahlentherapie [109].

Die Chemotherapie kann bei der Therapie von Knochen- und Weichteiltumoren neoadjuvant und/oder adjuvant im Rahmen einer kurativen Therapie mit operativer Resektion oder aber palliativ bei nicht-kurativer Intention verwendet werden [11].

Das Ziel einer neoadjuvanten Chemotherapie ist es unter anderem, Tumornekrosen zu erzeugen und die Tumormasse zu reduzieren, sodass das Gelingen einer Operation mit freien Resektionsrändern (R0) unterstützt wird.
Zusätzlich reduziert die neoadjuvante Chemotherapie auch die Größe und Anzahl eventuell vorhandener (Skip-) Metastasen. Die adjuvante Therapie hingegen soll unter anderem das Auftreten neuer Metastasen verringern [33].

Das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie erfolgt mit Hilfe der Einteilung nach Salzer-Kuntschik. Dabei werden 6 histologische Regressionsgrade nach Salzer-Kuntschik definiert [85]. Typ I und damit ein gutes Ansprechen bedeutet, dass keine vitalen Tumorzellen mehr vorhanden sind. Bei Typ II finden sich einzelne vitale Tumorzellen oder eine Tumoransammlung, die kleiner als 0,5 cm ist. Typ III-V werden je nach prozentual vorhandenem Tumorgewebe definiert, wobei bei Typ III weniger als 10% vitales Tumorgewebe, bei Typ IV 10-50% und bei Typ V mehr als 50% vitales Tumorgewebe vorhanden ist. Typ VI beschreibt das Nicht-Ansprechen auf eine Chemotherapie [84][85].

Die derzeit verwendeten Chemotherapie-Regime für Osteo- und Ewing-Sarkome wurden bereits in den *Kapiteln 1.1.3.6 Therapie* und *1.1.4.6 Therapie* besprochen.
Im Allgemeinen kann die Verwendung von Chemotherapeutika zu hämatologischen, nephrologischen, kardiologischen und neurologischen Nebenwirkungen führen.
Zudem kann die Chemotherapie Einfluss auf die Fertilität haben und zur Entstehung sekundärer Leukämien führen. Deshalb sind unter anderem eine adäquate Patientenbetreuung sowie Patientenaufklärung von essenzieller Bedeutung [51][72].

Neben der Chemotherapie findet auch die Strahlentherapie bei der Therapie von Knochen- und Weichteiltumoren je nach Tumorentität, Tumorgrading, Tumorlokalisation und Möglichkeiten der chirurgischen Resektion in unterschiedlichem Ausmaß Anwendung [33]. Während sie beim Ewing-Sarkom häufig verwendet wird, stellt sie beim Osteosarkom nur eine untergeordnete Rolle dar [35].

Je nach Indikation kann die Strahlentherapie neoadjuvant, adjuvant, palliativ, intraoperativ oder in seltenen Fällen auch als definitive Radiotherapie verwendet werden [109].

Bei Verwendung der Strahlentherapie in Kombination mit einer Resektion sollte bedacht werden, dass die Rate an Wundheilungsstörungen nach Resektion von Tumoren im Bereich der Extremitäten durch eine neoadjuvante Radiotherapie erhöht ist und eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden sollte [60]. Zudem darf die Gefahr der Entwicklung eines Sekundärtumors nach Strahlentherapie nicht außer Acht gelassen werden [35].

Unabhängig von dem gewählten Therapiekonzept ist nach jeder Therapieform eine adäquate Nachsorge von essenzieller Bedeutung, um Lokalrezidive, neu auftretende Metastasierungen, Komplikationen und Langzeitfolgen frühestmöglich erkennen und behandeln zu können [14].

1.3.2 Operative Therapie

Das primäre Ziel einer operativen Therapie sollte immer die Kontrolle des Tumors durch weite Resektion des Tumors sein. Die weite Resektion sollte deshalb niemals durch funktionelle oder kosmetische Ansprüche in Frage gestellt werden [87].
Allgemein betrachtet stehen dafür zwei Möglichkeiten zur Verfügung: eine Extremitäten-erhaltende Tumorresektion oder ein ablatives Verfahren [32].

Ende des 20. Jahrhunderts fand durch die Einführung der neoadjuvanten Chemotherapie ein Wechsel im Bereich der operativen Tumorresektion statt [17].
Waren bis dahin vor allem ablative Verfahren verwendet worden, werden sie heutzutage immer häufiger durch Extremitäten-erhaltende Operationen ersetzt, sodass in der heutigen Zeit etwa 90% der Patientinnen und Patienten mit einer Extremitäten-erhaltenden Operation erfolgreich therapiert werden können [5][14].
Dieser große Wandel ist unter anderem durch Fortschritte in den operativen Techniken, durch verbesserte präoperative als auch intraoperative Bildgebung sowie durch verbesserte Prothesen und biologische Implantate möglich gewesen [8].
Zudem konnten bisherige Studien zeigen, dass durch Verwendung Extremitäten-erhaltender Rekonstruktionen die Überlebensrate genauso hoch ist wie nach Amputation [3].

Im Rahmen der operativen Resektion ist in der Therapie primär maligner Knochen- und Weichteiltumore eine weite Resektion nach Enneking zu favorisieren, um dadurch vor allem das Auftreten eines Lokalrezidivs durch nicht resezierte Mikrosatelliten verhindern zu können [42].
Als weite Resektion wird nach Enneking eine Entfernung des Tumors mit Biopsiekanal und Biopsienarbe beschrieben, ohne dabei das Resektat an einer Stelle eröffnen zu müssen, sodass der Tumor allseits von einer Schicht gesunden Gewebes umgeben ist (*Abbildung 3*) [28][42].

Während frühere Studien gezeigt haben, dass der Sicherheitsabstand zum Tumor proximal und distal in etwa 3 bis 5 cm betragen sollte, konnte die Arbeitsgruppe von Andreou et al. dies widerlegen und zeigen, dass der Sicherheitsabstand die Lokalrezidivrate nicht beeinflusst [4][13][42].
Beachtet werden sollte aber, dass durch die weite Resektion das Risiko von Skip-Metastasen bestehen bleibt [4][13].

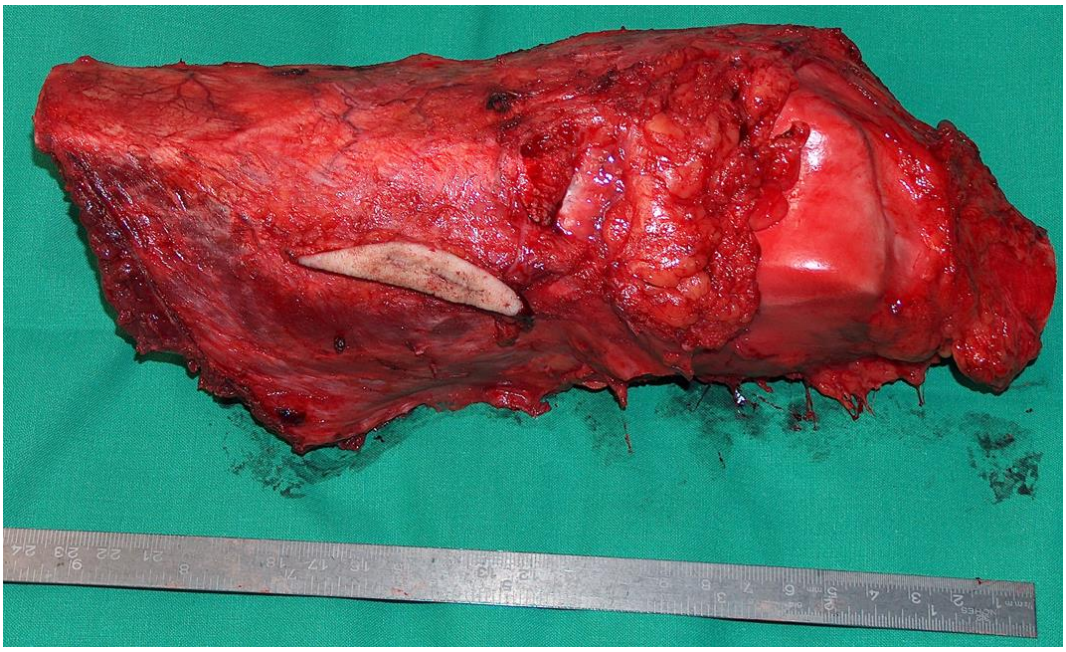

Abbildung 3: Operationspräparat Osteosarkom. Dargestellt ist das entfernte Operationspräparat nach weiter Resektion eines Osteosarkoms der proximalen Tibia [78].

Neben der weiten Resektion wird nach Enneking zudem die intraläsionale, die marginale sowie die radikale Resektion unterschieden [28][42].

Während bei einer intraläsionalen Resektion die Tumorentfernung von innen heraus oder durch Einbruch der Tumorkapsel geschieht, erfolgt die Tumorentfernung bei der marginalen Resektion als En-bloc-Resektion entlang der Tumorkapsel ohne diese zu beschädigen.
Die intraläsionale als auch die marginale Resektion werden vor allem bei gutartigen Tumoren oder bei malignen Tumoren, bei denen eine weite Resektion nicht möglich ist, verwendet.
Bei einer En-bloc-Resektion des Tumors mit Resektion des gesamten Kompartiments wird von einer radikalen Resektion gesprochen [42].

Nach operativer Resektion findet zur Beschreibung des resezierten Tumorstatus häufig die Residualtumorklassifikation, auch als R-Klassifikation bezeichnet, Anwendung. Als „R0“ wird dabei ein Zustand bezeichnet, bei welchem weder makro- noch mikroskopisch ein Residualtumor nachgewiesen werden kann, während bei einem „R1-Status“ der Residualtumor histologisch noch nachweisbar ist.
Entsprechend sollte wenn möglich das Ziel jeder operativen Tumorresektion ein R0-Zustand sein [81].

Neben der Planung der eigentlichen Resektion sollte bereits vor Durchführung einer Biopsie, spätestens jedoch vor Resektion, an eine eventuelle Lappenplastik zur Deckung eines möglichen Weichteildefekts gedacht werden. In der Literatur werden dafür häufig Muskellappen wie beispielsweise der Gastrocnemius-Lappen verwendet [70].

Allgemein gesehen sind Rekonstruktionen an der oberen Extremität einfacher durchführbar, was vor allem an der geringeren Belastung der oberen Extremität im Vergleich zu der unteren Extremität liegt [13].

Neben der Resektion des Tumors spielt aber vor allem auch die Rekonstruktion des entstandenen Defekts, inklusive der Rekonstruktion von Muskel- und Weichteildefekten, eine entscheidende Rolle [65][100], weshalb im nächsten Abschnitt darauf näher eingegangen werden soll.

1.4 Rekonstruktionsverfahren

Nach der Resektion des Tumors erfolgt meist die Rekonstruktion zur Überbrückung des entstandenen Knochen- und/oder Weichteildefektes sowie zum Funktionserhalt der Extremität [42][70].
In seltenen Fällen ist nach Tumorresektion keine knöcherne Rekonstruktion notwendig. Dies ist aber nur bei ausreichend verbliebener Stabilität oder an manchen Lokalisationen, wie beispielsweise an der Clavicula, Scapula oder Fibula, möglich [5][42].
Zur zeitlich begrenzten Stabilitätsüberbrückung kann eine Ruhigstellung oder Osteosynthese notwendig sein [42].
In den allermeisten Fällen ist jedoch eine chirurgische Rekonstruktion des Defektes erforderlich [42].
Ziel des passenden Rekonstruktionsverfahrens sollte es sein, der Patientin oder dem Patienten eine hohe Funktionalität zu ermöglichen, ohne dabei ein zu hohes Risiko an Komplikationen und damit einhergehenden Revisionen einzugehen [106].
Des Weiteren sind die meisten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der chirurgischen Rekonstruktion jung und haben meist ein langes aktives Leben vor sich, weshalb eine langfristig funktionierende Rekonstruktion eine wichtige Rolle spielt [17].

Die Auswahl des passenden Rekonstruktionsverfahrens stellt bis heute jedoch eine individuelle Entscheidung dar, welche meist im Rahmen einer Tumorkonferenz durch die Zusammenarbeit verschiedener Fachdisziplinen getroffen wird [88].
Bei dieser Entscheidung müssen eine Reihe an Faktoren mitberücksichtigt werden. Dazu zählen unter anderem neben der extraossären Ausdehnung des Tumors auch das Vorhandensein von lokoregionären beziehungsweise Skip-Metastasen, eine Gelenkbeteiligung, die Nähe zu anatomisch wichtigen Strukturen wie beispielsweise Nerven und Gefäßen sowie weitere anatomische Gegebenheiten. Des Weiteren sollte auch die individuelle Präferenz der Patientinnen und Patienten sowie deren Ansprüche, Compliance und biologisches Alter, als auch die Expertise des Operateurs berücksichtigt werden [26][69].

Generell wird zwischen Extremitäten-erhaltenden und ablativen Verfahren unterschieden. Bei den Extremitäten-erhaltenden Verfahren kann weiter zwischen biologischen und nicht-biologischen Verfahren differenziert werden [32].

Zu den nicht-biologischen Verfahren zählen Tumorendoprothesen, während biologische Verfahren unter anderem allogene und autologe Knochentransplantationen umfassen [26].
Zu den ablativen Verfahren zählen beispielsweise die Amputation, die Exartikulation oder die Umkehrplastik [35][70].
Im Folgenden soll auf die für diese Studie relevanten Rekonstruktionsverfahren näher eingegangen werden.

1.4.1 Tumorendoprothesen am Beispiel der MUTARS-Tumorendoprothese

Tumorendoprothesen sind die am häufigsten verwendeten Rekonstruktionsverfahren nach Tumorresektion [5]. Sie zählen zu den nicht-biologischen, Extremitäten-erhaltenden Rekonstruktionsverfahren und lösen seit ihrer Einführung nach und nach ablative Verfahren ab [44].
Tumorendoprothesen finden sowohl für Defekte der oberen als auch der unteren Extremität Anwendung [23].

Die erste Tumorendoprothese wurde bereits im Jahr 1940 durch Austin Moore und Harald Pohlmann entwickelt [56][99].
Zu Beginn ihrer Entwicklung wurden Tumorendoprothesen für jede Patientin und jeden Patienten individuell angefertigt. Durch den individuellen Herstellungsprozess waren die Tumorendoprothesen sehr zeit- und kostenintensiv sowie intraoperativ wenig flexibel [56][17].
Um diese Prozesse verbessern und vereinfachen zu können, wurden in den 1980er Jahren modulare Systeme entwickelt. Modulare Tumorendoprothesen können direkt intraoperativ angewandt werden, sind deutlich günstiger und zeigen durch ihre einzeln zusammensetzbaren Bausteine eine intraoperative Flexibilität, sodass individuell angefertigte Tumorprothesen heutzutage nur noch in Einzelfällen verwendet werden [45][3][56][17].

Generelle Vorteile einer Tumorendoprothese im Vergleich zu anderen Rekonstruktionsverfahren sind vor allem die kurze Dauer bis zur Vollbelastung sowie die freie Verfügbarkeit im Vergleich zu beispielsweise biologischen Rekonstruktionsverfahren [17][69][92].

Nachteile einer Tumorendoprothese sind auftretende Komplikationen wie Infektionen, Lockerungen und Frakturen [69].
Infektionen der Tumorendoprothese stellen dabei trotz Einführung silberbeschichteter oder nicht-invasiver Wachstumsprothesen die häufigste Komplikation dar, welche durch eine lange und aufwendige Operation, zunehmende Antibiotikaresistenzen aber auch durch eine neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie- und/oder Strahlentherapie begünstigt werden können [92].

Im Rahmen dieser Studie bekamen Patientinnen und Patienten als Tumorendoprothese in den meisten Fällen eine MUTARS-Tumorendoprothese eingesetzt, weshalb im Folgenden noch näher auf die MUTARS-Tumorendoprothese eingegangen werden soll.

Die Abkürzung MUTARS steht für „Modular Universal Tumor and Revision System“ und ist eine Tumorendoprothese der deutschen Firma Implantcast aus Buxtehude in Kooperation mit dem Universitätsklinikum Münster (*Abbildung 4)* [40].

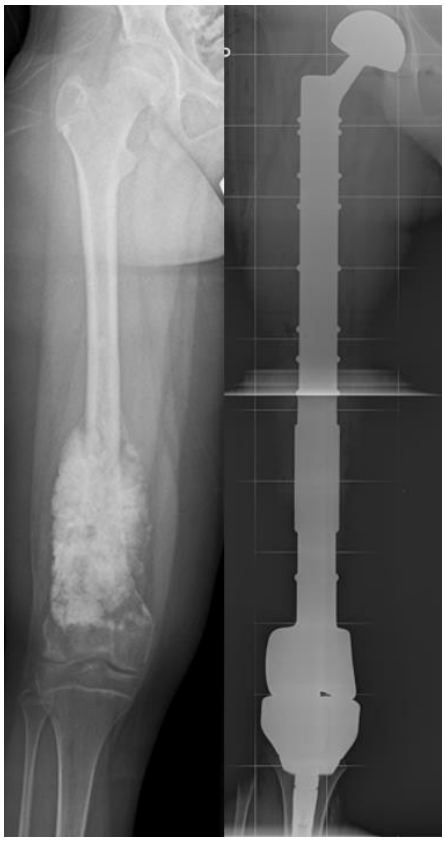

Abbildung 4: Röntgenbild MUTARS-Tumorendoprothese. Dargestellt ist eine MUTARS-Tumorendoprothese als totaler Femurersatz bei einem Patienten mit in den Trochanter und die proximale Tibia metastasiertem Osteosarkom des distalen Femurs [78].

Die erste MUTARS-Prothese wurde im Jahr 1992 eingebaut [73]. Mit Hilfe der MUTARS-Tumorendoprothese können unterschiedlich lange Defekte durch diverse Resektionshülsen überbrückt werden [44]. Dadurch ist es möglich, Defekte nach Tumorresektion in 10 mm Schritten rekonstruieren zu können [73].

Durch den hexagonalen Prothesenschaft ist neben einem zementierten Einbau auch ein zementfreier Einbau mit einer guten Rotationstabilität im Knochen möglich [44][101][87]. Ein zementierter Schaft ermöglicht eine sofortige postoperative Vollbelastung, während bei einem zementfreien Schaft für 6 Wochen lediglich eine Teilbelastung mit 20 kg erlaubt ist [73].

Um eine gute Funktionalität nach Einbau der MUTARS-Tumorendoprothesen zu erhalten, können Muskelansätze, welche bei einer vorherigen Resektion des Tumors entfernt werden mussten, mit Hilfe eines MUTARS-Anbindungsschlauches wieder an der Tumorendoprothese befestigt werden [23][101].
Zusätzlich ist die Beschichtung der MUTARS-Prothese mit Silberionen möglich. Freie Silberionen ermöglichen eine Verringerung der bakteriellen Besiedlung der Prothesenoberfläche und führen dadurch zu einer geringeren Infektionsrate. Einer der Nachteile ist jedoch die dadurch mögliche Entstehung einer Argyrose der Haut [56].

Die Tumorresektion als auch die Rekonstruktion mit Tumorendoprothesen führt bei Heranwachsenden, deren Knochen- und Weichteiltumore eine Beteiligung der Wachstumsplatte aufweisen, häufig zu einer Einschränkung des Wachstums der betroffenen Extremität, welche im Verlauf zu einer Längendifferenz der Beine führen kann [98][17][46].
Während die meisten Beinlängendifferenzen bereits während der Operation oder postoperativ durch Schuheinlagen ausgeglichen werden können, sind für größere Beinlängendifferenzen andere Verfahren notwendig [87].
Wird eine Beinlängendifferenz von bis zu 4 cm erwartet, ist beispielsweise ein Beinlängenausgleich durch eine kontralaterale Epiphyseodese möglich [87]. Sollte eine Beinlängendifferenz von mehr als 4 cm - 5 cm erwartet werden beziehungsweise eintreten, können sogenannte Wachstumsprothesen verwendet werden [23]. Dafür ist es wichtig, das noch zu erwartende Restwachstum der Patientin beziehungsweise des Patienten zu bestimmen. Ist das Längenwachstum abgeschlossen oder nahezu abgeschlossen, lohnt sich der Einsatz einer expandierbaren Wachstumsprothese nicht mehr [77].

Zu Beginn ihrer Entwicklung mussten expandierbare Wachstumsprothesen jeweils durch einen operativen Eingriff Stück für Stück verlängert werden [14], was in Summe oft eine Vielzahl an Revisionsoperationen inklusive eines erhöhten Infektionsrisikos bedeutet hatte [77].

Als Folge wurden sogenannte nicht-invasive Wachstumsprothesen entwickelt, wie zum Beispiel das MUTARS-Xpand System, dessen Motor in 0,035 mm Impulsen mit Hilfe von elektromagnetischen Wellen von außen transkutan aktiviert werden kann, sodass keine weiteren Revisionsoperationen zum Beinlängenausgleich mehr notwendig sind [23].
Mit dieser neuen Verlängerungstechnologie ist eine Verlängerung von 1 mm pro Tag am Oberschenkel sowie von 0,8 mm pro Tag am Unterschenkel möglich [23].

Eine weitere Form einer Wachstumsprothese stellt die MUTARS-Bioxpand Prothese dar [23]. Diese Tumorendoprothese nutzt das Prinzip der Kallusdistraktion, indem sie den motorisierten „Fitbone“ Verlängerungsnagel nach vorheriger Osteotomie verwendet und so den beteiligten Knochen direkt verlängert [23][77].
Nach Abschluss des Beinlängenausgleichs müssen die einzelnen Bauteile der MUTARS-Xpand- als auch der MUTARS-BioXpand-Prothese durch Bauteile der normalen modularen MUTARS Prothese ausgetauscht werden [23].

1.4.2 Biologische Rekonstruktionen

Bei den biologischen Rekonstruktionen können Allograft, Autograft, die Kombination aus beiden sowie Composite Allograft - eine Kombination aus Allograft und Endoprothese - unterschieden werden [69].
Während bei einem Autograft ein eigener Knochen wiedereingesetzt wird, werden bei einem Allograft und einem Composite Allograft Knochen eines fremden Todspenders der gleichen Spezies, welche meist aus einer Knochenbank stammen, eingesetzt [17].

Die einfachste Form eines Autografts ist die Verwendung autologer Spongiosa. Mit dieser Methodik können vor allem kleinere Knochendefekte behoben werden, weshalb dieses Verfahren häufig bei benignen Knochentumoren zur Anwendung kommt [42].

Des Weiteren wird die Verwendung des eigenen resezierten Knochens nach Durchführung eines Inaktivierungsverfahrens zu der Klasse der Autografts gezählt [5]. Dabei können die Tumorzellen beispielsweise durch Hitze, Kälte oder Bestrahlung außerhalb des Körpers abgetötet und der eigene Knochen wieder eingesetzt werden [94].
Bei der Bestrahlung, welche das erste Mal 1968 angewandt wurde, wird der resezierte Knochentumor beispielsweise mit 50 bis 300 Gy bestrahlt und dabei alle Tumorzellen zerstört [42][66].
Bei der Sterilisation durch Hitze wird der Knochen hingegen unter anderem für 30 - 40 Minuten auf 60 - 65°C erhitzt.
Die Verwendung von Kälte zur Inaktivierung wird auch als extrakorporale Kryotherapie bezeichnet. Bei dieser Methode existieren unterschiedliche Verfahren, wobei die Verwendung von flüssigem Stickstoff (-196°C) eine der Möglichkeiten darstellt [42].
Da bei diesen Verfahren der eigene Knochen entnommen und an der gleichen Stelle wieder eingesetzt wird, ergeben sich unter anderem keine Probleme bezüglich der Passgenauigkeit [13].
Nichtsdestotrotz besteht ein hohes Infektionsrisiko sowie ein hohes Risiko einer Pseudarthrosenbildung oder Frakturentstehung [42].

Als Auto- oder Allograft können unter anderem auch die vaskularisierte und die nicht-vaskularisierte Fibulainterposition gezählt werden [5].
Die Fibula eignet sich mit ihrer autonomen Blutversorgung und einer maximalen Länge von 25 cm - 30 cm sehr gut als mögliches Allo- bzw. Autograft [9][10].
Eine nicht vaskularisierte Fibula hat dabei den Vorteil, dass sie keinen mikrochirurgischen Einbau benötigt, sodass die Operationszeit deutlich kürzer ist im Vergleich zu einer vaskularisierten, gefäßgestielten Fibula [69].
Nichtsdestotrotz können nicht vaskularisierte Fibulatransplantate nur bis zu einer Länge von 5 cm adäquat verwendet werden [42].
Eine vaskularisierte Fibula wurde erstmalig 1975 durch G.I. Taylor eingesetzt [9][10]. Sie hat im Vergleich zu einer nicht vaskularisierten Fibula den Vorteil einer früheren Gefäßversorgung und ermöglicht dadurch ein besseres Remodelling mit einer geringeren Anzahl an pathologischen Frakturen [9][10][69].

Neben der Verwendung von Allografts oder Composite Allografts gibt es zudem die Möglichkeit der Distraktionsosteogenese, die auch als Kallusdistraktion bekannt ist [50][5]. Durch dauerhaften Zug entsteht bei diesem Verfahren ein sogenannter Kallus, durch dessen Bildung die Regeneration des Knochens angeregt wird [50].

Die Kallusdistraktion findet vor allem bei niedrig malignen Knochentumoren Anwendung, da bei diesen Tumoren häufig keine Chemo- oder Strahlentherapie notwendig ist und deshalb von einem hohen Knochenregenerationspotential ausgegangen werden kann [89].

Während Allografts generell leichter verfügbar sind als Autografts, darf nicht vergessen werden, dass Allografts sich nicht an die jeweiligen Gegebenheiten anpassen können, da sie einen nicht vitalen Knochen darstellen und dadurch unter anderem zu einer Beinlängendifferenz führen können [70]. Des Weiteren handelt es sich bei Allografts um Fremdmaterial, weshalb entsprechende immunologische Abstoßungsreaktionen und virale als auch bakterielle Übertragungen stattfinden können [87].

Nachteile biologischer Rekonstruktionsverfahren im Allgemeinen sind die deutlich längere Entlastung nach der Operation, meist verbunden mit einer Ruhigstellung für mindestens drei Monate nach der Operation sowie häufig auftretende Komplikationen wie eine ausbleibende Frakturheilung („Non-Union“), pathologische Frakturen und Infektionen, die häufig Folgeeingriffe notwendig machen [3][17][37][88]. Ein weiterer Nachteil stellt die begrenzte Verfügbarkeit biologischer Materialien dar [88].
Zudem darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die Tumortherapie meist aus einer Operation in Kombination mit einer Strahlen- und/oder Chemotherapie besteht und jegliche neoadjuvante beziehungsweiße adjuvante Chemo- und/oder Strahlentherapie den Knochenstoffwechsel beeinflussen kann [5].

Die in dieser Studie verwendeten Allografts stammen aus dem Marburger Knochenbank-System der Firma telos GmbH Marburg, welche mit Cells + Tissuebank Austria zusammenarbeitet.
Die meisten Allografts werden nach ihrer Spende mit dem sogenannten ALLOTEC-Prozess schonend inaktiviert. Dabei werden die Transplantate zunächst grob gereinigt und in ihre Form gebracht. Anschließend werden die verbliebenen Blut- und Zellreste unter anderem mit Hilfe eines Ultraschallbads ausgewaschen und durch oxidative Behandlung Viren und Bakterien inaktiviert. Anschließend erfolgt die Lyophilisierung und Sterilisation mit Gamma-Strahlen, wodurch die Allografts für 5 Jahre bei Raumtemperatur haltbar gemacht werden (*Abbildung 5*) [19][91].

Abbildung 5: Composite Allograft. Dargestellt ist ein Composite Allograft mit vaskularisierter Fibula bei einer Adoleszenten mit Ewing-Sarkom des distalen Femurschaftes [78].

1.4.3 Innere Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik

Bei primär malignen Knochentumoren des Beckens stellt sich eine Resektion und Rekonstruktion aufgrund ihrer Seltenheit und den anatomischen Gegebenheiten, insbesondere durch die anatomische Nähe zu wichtigen Nerven und Blutgefäßen, als besondere Herausforderung dar. Während beispielsweise, wie bereits in *Kapitel 1.3.2 Operative Therapie* beschrieben, bei der Resektion primär maligner Knochentumore normalerweise eine weite Resektion angestrebt wird, ist im Bereich des Beckens häufig nur eine marginale Resektion möglich [76].

Bei der Resektion von Beckentumoren kommen sowohl die Hüftexartikulation als auch die Hemipelvektomie zum Einsatz. Der Unterschied zwischen diesen beiden Verfahren liegt darin, dass bei der Hüftexartikulation das Acetabulum erhalten bleibt, während es bei der Hemipelvektomie teilweise mitentfernt wird [16].
Bei der Hemipelvektomie kann zudem zwischen einer inneren, einer Extremitäten-erhaltenden und einer externen Hemipelvektomie, welche vor allem bei zu erwartender mangelnder Muskeldeckung bei ausgedehnten Tumorbefunden indiziert ist, unterschieden werden [93][104].
Die innere Hemipelvektomie kann zudem in eine intraartikuläre und eine extraartikuläre Hemipelvektomie unterschieden werden [16].

Generell kann bei der Resektion des Beckens eine Typ I bis Typ IV Resektion nach Enneking unterschieden werden. Während bei einer Typ I-Resektion beispielsweise das Os ilium bis oberhalb des Acetabulums entfernt wird, wird bei einer Typ IV-Resektion auch die Massa lateralis des Os sacrum entfernt [76].

Aufgrund der Nähe zu großen Blutgefäßen und Nerven in und um den Bereich des Beckens, ist eine gute präoperative Vorbereitung inklusive Bildgebung und der Bereitstellung von Blutprodukten sehr wichtig, um unter anderem Komplikationen wie größere Blutverluste, Inkontinenz und Darmschädigungen vermeiden beziehungsweise reduzieren zu können [16].
Nach innerer Hemipelvektomie stehen verschiedene endoprothetische und biologische Rekonstruktionsmöglichkeiten zur Verfügung wie beispielsweise die Versorgung des Defekts mit einer Tumorendoprothese oder die Verwendung von Auto- oder Allografts sowie die Hüftverschiebeplastik [93].
Die Hüftverschiebeplastik stellt dabei die am häufigsten verwendete Rekonstruktionsmöglichkeit nach innerer intraartikulärer Hemipelvektomie dar und wurde erstmals von Gebert et al. beschrieben (*Abbildung 6)* [41]. Bei der Hüftverschiebeplastik wird der Hüftkopf mit Hilfe von Anbindungsschläuchen und Ankern am restlichen Becken fixiert [76]. Als Folge davon resultiert eine Beinverkürzung, über die die Patientin beziehungsweise der Patient im Vorfeld aufgeklärt werden muss [16].

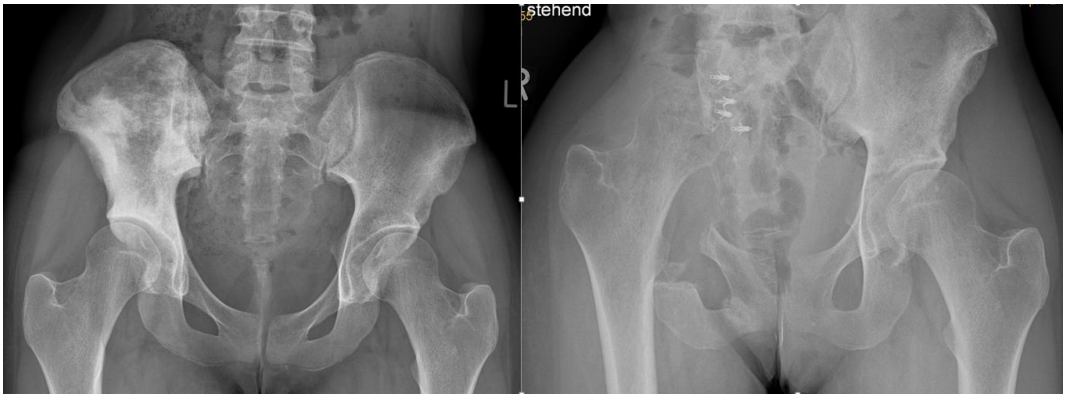

Abbildung 6: Röntgenbild Hüftverschiebeplastik. Dargestellt ist ein Röntgenbild vor (links) und nach (rechts) Hüftverschiebeplastik bei einer Patientin mit sekundär strahleninduziertem Osteosarkom des rechten Beckens [78].

Eine endoprothetische Rekonstruktion hingegen findet vor allem nach innerer extraartikulärer Hemipelvektomie statt, da dabei der Hüftkopf mitreseziert und ersetzt werden muss [93].

Trotz adäquat durchgeführter Resektion und Rekonstruktion kommt es im Bereich des Beckens im Verlauf häufig zu Komplikationen. Wundheilungsstörungen und Infektionen stellen dabei die häufigsten Komplikationsgründe dar. Ursächlich dafür sind unter anderem die lange Operationszeit sowie der aufgrund der anatomischen Gegebenheiten notwendig großflächige Operationsbereich [76].

1.4.4 Amputation

Amputationen wurden in den letzten Jahrzehnten immer mehr durch Extremitäten-erhaltende Rekonstruktionen ersetzt und werden heutzutage nur noch selten primär verwendet [14][98].
Gründe für eine heutzutage mögliche Indikation einer primären Amputation können eine sehr wahrscheinliche intraläsionale Tumorresektion, eine große Tumorausdehnung/-masse, eine mögliche weite Resektion nur unter Destruktion von Nerven und Gefäßen sowie eine zu erwartende große Beinlängendifferenz sein.
Weitere Gründe für eine primäre Amputation sind Tumore, die nicht oder nur kaum auf eine Chemotherapie ansprechen sowie bei Patientinnen und Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit dafür, dass das funktionelle Ergebnis nach anderweitiger Rekonstruktion schlechter sein würde als durch eine primäre Amputation [77][8][33].
Denn auch wenn eine Amputation mit ästhetischen Einschränkungen einhergeht, ist eine adäquat durchgeführte Amputation mit Prothesenversorgung mit weniger Einschränkungen verbunden als eine erhaltene Extremität ohne Funktion [42].
Ein weiterer Aspekt, welcher mitberücksichtigt werden muss, ist die Tumorlokalisation, da beispielweise Tumore an der oberen Extremität unter anderem aufgrund einer geringeren Gewichtsbelastung eine niedrigere Amputationsrate als Tumore der unteren Extremität aufweisen [62].
Unabhängig der oben genannten Aspekte dürfen bei einer Amputation die zum Teil großen psychischen Herausforderungen sowie der lebenslange Gebrauch einer Prothese nicht unberücksichtigt bleiben [46].

Neben den in den vorherigen Kapiteln genannten Rekonstruktionsverfahren gibt es zudem noch verschiedene weitere lokalisationsabhängige Verfahren.
Eines dieser Verfahren stellt beispielsweise die sogenannte Umkehrplastik nach Borggreve dar, welche vor allem bei sehr jungen Kindern mit Tumoren des Femurs sowie der proximalen Tibia Anwendung findet.

Bei dieser Segmentamputation werden sowohl das Kniegelenk als auch der distale Femur entfernt und der Unterschenkel um 180° gedreht. In einem nächsten Schritt wird der um 180° gedrehte Unterschenkel an den Oberschenkel replantiert [52].

1.5 Ziele der Studie

Trotz der Fortschritte in den letzten Jahrzehnten, stellt die Behandlung primär maligner Knochen- und Weichteiltumore weiterhin eine Herausforderung dar.
Gründe dafür sind unter anderem die verschiedenen Lokalisationen der Primärtumore, das Auftreten verschiedenster Metastasen, die molekulare und histologische Variabilität, die Wachstumsrate, aber vor allem auch die Durchführung der chirurgischen Resektion sowie der Rekonstruktion inklusive der damit verbundenen Früh- und Spätkomplikationen [83].

Gerade in Hinblick auf die operative Therapie mit Auswahl eines adäquaten Rekonstruktionsverfahrens stehen spezialisierte Tumorzentren weiterhin vor schwierigen Entscheidungen, die im Rahmen von Tumorkonferenzen unter Einbeziehung verschiedenster Fachgruppen getroffen werden müssen [95].
Diese Entscheidung beruht dabei neben patienten- und tumorspezifischen Faktoren und Charakteristika vor allem auch auf der klinischen Erfahrung des chirurgischen Teams, da unter anderem aufgrund der relativ niedrigen Inzidenzzahlen von primär malignen Knochen- und Weichteiltumoren nur wenig vergleichende Studien zwischen den verschiedenen Rekonstruktionsverfahren existieren [36].
Um diesen Entscheidungsprozess und die Wahl des adäquaten Rekonstruktionsverfahrens unterstützen zu können, wurde diese retrospektive Studie initiiert und durchgeführt, da die meisten bisherigen Leitlinien zwar alle operativen Möglichkeiten darstellen, aber keine gezielte Handlungsempfehlung aussprechen [83].

Das Ziel dieser Studie ist es verschiedene Rekonstruktionsverfahren nach Resektion eines primär malignen Knochen- und/oder Weichteiltumors zu vergleichen.
Hierbei sollen die Rekonstruktionsverfahren „MUTARS-Tumorendoprothese“, „Biologische Rekonstruktion“, „Amputation“, „Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik“ und „Resektion ohne Rekonstruktion“ anhand verschiedener Merkmale miteinander verglichen werden. Zu untersuchende Merkmale stellen dabei beispielsweise das Alter sowie die Revisionshäufigkeit dar.

Mit Hilfe dieser Studie soll es dadurch möglich sein, die Revisionsrate, Revisionsgründe, das funktionelle Outcome und weitere Merkmale der verschiedenen Rekonstruktionsverfahren miteinander und mit der aktuellen Literatur vergleichen zu können, um so am Ende bei der Auswahl eines geeigneten Rekonstruktionsverfahrens valide Daten für eine Entscheidungsfindung beitragen zu können.

In Zukunft sollen Operateurinnen und Operateure mit Hilfe dieses generierten Überblicks bei der Entscheidung bezüglich der Auswahl eines adäquaten Rekonstruktionsverfahrens unterstützt werden, um dadurch bei den bei Diagnosestellung oft sehr jungen Patientinnen und Patienten ein möglichst komplikationsarmes und langanhaltendes Rekonstruktionsverfahren anwenden zu können.

2 Material und Methoden

2.1 Auswahl des Patientenkollektivs

In dieser deskriptiv retrospektiven Studie wurden zunächst Akten von 275 Patientinnen und Patienten mit benignen und malignen Knochen- und/oder Weichteiltumoren sowie Verdacht auf diese, als auch Patientinnen und Patienten mit benignen Knochenläsionen, die zwischen dem 01.01.2006 und dem 16.11.2022 im Olgahospital Klinikum Stuttgart behandelt wurden oder sich in der Nachsorge befanden, analysiert. Zu diesen Patientinnen und Patienten wurden alle auffindbaren digitalen und nicht-digitalen Patientendaten und -informationen bis einschließlich 01.05.2023 inkludiert.

Anhand der digitalen Patientenakten sowie der archivierten Akten wurde in einer ersten Phase zunächst die genauen Diagnosen dieser 275 Patientinnen und Patienten eruiert und die Patientinnen und Patienten mit benignen Knochen- und/oder Weichteiltumoren und benignen Knochenläsionen aus der Studie ausgeschlossen.
Von den damit verbliebenen 126 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines malignen Tumors wurden neun weitere Patientinnen und Patienten aufgrund der Diagnose eines sekundären Knochentumors, ein Patient aufgrund einer retroaurikulären Lage sowie ein Patient aufgrund einer thorakalen Lage des Tumors ausgeschlossen.
Aus der daraus resultierenden Anzahl von 115 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines primär malignen Knochen- und/oder Weichteiltumors mussten fünf weitere Patientinnen und Patienten ausgeschlossen werden, da bei ihnen keine chirurgische Therapie erfolgte.
Schlussendlich konnten 99 Patientinnen und Patienten mit Einverständniserklärung in eine detailliertere Analyse eingeschlossen werden, da elf weitere Patientinnen und Patienten aufgrund nicht vorhandener Patientenakten ebenfalls in dieser Studie nicht berücksichtigt werden konnten (*Abbildung 7*).

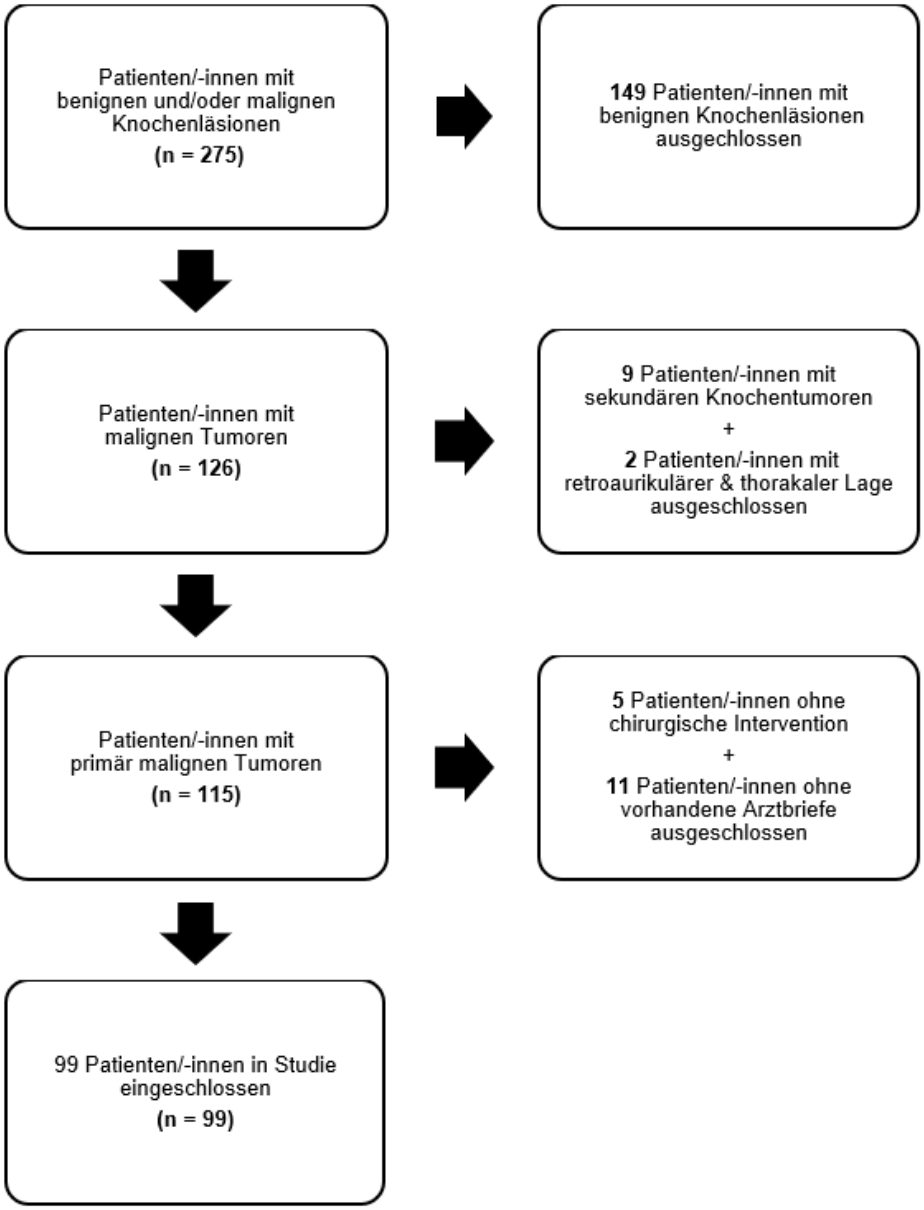

Abbildung 7: Auswahl des Patientenkollektivs. Dargestellt ist eine Matrix, die bei der Auswahl des Patientenkollektivs zur Anwendung kam. Von primär 275 Patienten/-innen verblieben nach Ausschluss von 176 Patienten/-innen aufgrund diverser Gründe 99 Patienten/-innen, die in die Studie inkludiert wurden.

2.2 Studiendesign und Datenerhebung

Die gesamte Datenerhebung inklusive demographischer Daten, der Erhebung präoperativer, intraoperativer als auch postoperativer Daten, erfolgte ausschließlich retrospektiv anhand von digitalen und archivierten Patientenakten.
Dabei wurden neben Arztbriefen und OP-Berichten auch pathologische Berichte und andere Befunde verschiedenster Fachabteilungen, die interdisziplinär an der Patientenversorgung beteiligt sind, analysiert.
In dieser retrospektiv durchgeführten Studie wurden weder schriftliche Interviews wie beispielsweise in Form von Fragebögen noch auditive Interviews wie beispielsweise in Form von Telefonaten durchgeführt. Gründe hierfür waren unter anderem, dass viele der inkludierten Patientinnen und Patienten inzwischen die Transition in die Erwachsenenmedizin vollzogen haben und/oder dass sie ihre Nachsorge inzwischen bei niedergelassenen Medizinerinnen und Medizinern und/oder in ihrem jeweiligen Heimatland durchführen ließen, sodass keine ausreichend große Studienpopulation resultieren würde beziehungsweise keine adäquate Datenrekrutierung möglich gewesen wäre.

Folglich wurde aufgrund dieser Tatsachen entschieden eine rein retrospektive deskriptive Studie ausschließlich anhand bereits vorhandener Informationen und generierter Daten durchzuführen.
Im Falle, dass Datumsangaben aus der Vergangenheit nur mit Monats- beziehungsweise Jahresangaben gemacht wurden, wurde zur Berechnung der jeweiligen Zeiten nach Operation der erste Tag des Monats beziehungsweise der erste Januar des Jahres als Referenzpunkt gewählt.

2.3 Auswahl der Merkmale

Um die enorme Datenmenge an Patienteninformationen strukturieren, bewerten, analysieren und vergleichen zu können, wurden zunächst Merkmale definiert.
Neben demographischen Merkmalen wie Geburtsdatum und Geschlecht wurden zu den jeweiligen Kategorien folgende Merkmale erhoben:

- Tumor
  - Datum Erstdiagnose
  - Histologie- und Pathologiebefund
  - Lokalisation
  - Primäre Metastasen und deren Therapie
- Primäre Operation
  - Datum der ersten Operation
  - Chirurgische Versorgungsart
  - Resektionsstatus: R0 oder R1
  - Durchführung einer Lappenplastik
- Nicht-operative Therapie
  - Chemotherapie
  - Strahlentherapie
- Revisionsoperationen
- Rezidive und deren Therapie
- Früh- und Spätkomplikationen
- Todesdatum

Für das Datum der Erstdiagnose wurde das Datum der Tumorbiopsie gewählt.

In einem nächsten Schritt wurden die oben genannten Merkmale bewertet und analysiert, sodass unter anderem folgende neue Merkmale abgeleitet werden konnten:

- Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Alter zum Zeitpunkt der ersten Operation
- Zeitpunkt der ersten Revision nach der ersten Operation
- Gesamtanzahl an Revisionen und Revisionsgründe
- Sekundäre Amputation und deren Gründe
- Nachbeobachtungszeit
- Zeit von erster Operation bis zu einem eventuell eingetretenen Tod

2.4 Funktionelles Outcome

Neben der Erhebung oben genannter Merkmale wurden auch Daten zu der Funktion und zu dem Bewegungsausmaß nach Durchführung des jeweiligen Rekonstruktionsverfahren erhoben.
Dabei wurde zum einen das Merkmal „Beinlängendifferenz“ sowie das Merkmal „Peroneusparese“ nach deren Auftretenswahrscheinlichkeit im gesamten Nachbeobachtungszeitraum analysiert.

Zusätzlich wurde der letzte Nachbeobachtungszeitpunkt detaillierter auf funktionelle Einschränkungen nach Resektion und Rekonstruktion untersucht.
Dazu wurden Informationen zum Bewegungsumfang des letzten Arztbriefes erhoben und diese nach einem möglichen funktionellen Defizit bewertet.
Aufgrund der Tatsache, dass die Angaben zum Bewegungsausmaß zum letzten Zeitpunkt der Nachbeobachtungszeit oft nicht in der Neutral-Null-Methode angegeben wurden, erfolgte die Auswertung rein anhand einer dichotomen Skala.

2.5 Revisionsgründe

2.5.1 Klassifikation nach Henderson

Die Auswertung der Gründe für eine Revision nach erfolgter Rekonstruktion erfolgte grundsätzlich nach der Henderson-Klassifikation, welche im Rahmen dieser Studie noch erweitert wurde (siehe *Kapitel 2.5.2 Erweiterung der Klassifikation nach Henderson*).
Um die immer wieder auftretenden Rekonstruktionsversagen der Tumorendoprothesen besser einordnen zu können, klassifizierten primär Wirganowicz et al. auftretende Komplikationen in mechanische und nicht-mechanische Komplikationen [102].
Im Jahr 2011 erweiterten Henderson et al. diese Klassifikation für das Versagen von Tumorendoprothesen. Die mechanischen Komplikationen werden seitdem weiter in die Typen I-III unterteilt, während die nicht-mechanischen Komplikationen in die Typen IV und V unterteilt werden können [53]. Da diese Einteilung vor allem für Tumorendoprothesen entwickelt wurde, folgte 2014 durch die „International Society of Limb Salvage“ (ISOLS) eine Übertragung dieser Klassifikation auf biologische Rekonstruktionsverfahren, sodass die sich heute in Verwendung befindende Klassifikation mit den Typen I-VI sowohl für Komplikationen bei Tumorendoprothesen als auch für Komplikationen bei biologischen Rekonstruktionen Anwendung findet (*Tabelle 2)* [54].

Als Typ I der Henderson-Klassifikation wird dabei das Versagen der Weichteile im Sinne einer eingeschränkten Funktion aufgrund einer muskulären Insuffizienz (Typ IA) oder aufgrund einer aseptischen Wundheilungsstörung (Typ IB) bezeichnet.
Mit Typ II werden bei endoprothetischen Rekonstruktionen aseptische Lockerungen klassifiziert (Typ IIA <2 Jahre, Typ IIB >2 Jahre nach Rekonstruktion). Bei biologischen Rekonstruktionen umfasst Typ II eine ausbleibende Frakturheilung („graft-host Non-Union“), welche weiter in hypertrophische (Typ IIA) beziehungsweise atrophische „Non-Union“ (Typ IIB) unterteilt werden kann.
Typ III beinhaltet strukturelles Versagen wie beispielsweise einen Implantatbruch oder eine Fehlfunktion des Verlängerungsmechanismus bei Wachstumsprothesen (Typ IIIA), aber auch periprothetische Frakturen beziehungsweise Frakturen durch das Allograft bei biologischen Rekonstruktionen (Typ IIIB).

Bei den nicht-mechanischen Komplikationen umfasst Typ IV alle Infektionen, die wiederum in frühe (Typ IVA <2 Jahre bei Tumorendoprothesen, <6 Monate bei biologischer Rekonstruktion) und späte Infektionen (Typ IVB >2 Jahre bei Tumorendoprothesen, >6 Monate bei biologischer Rekonstruktion) eingeteilt werden können, während Typ V Komplikationen aufgrund eines Weichteil- (Typ VA) oder Knochen- (Typ VB) Tumorprogresses zusammenfasst.

Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wird zudem ein Typ VI definiert, welcher sowohl die Verletzung oder den vorzeitigen Verschluss der Wachstumsfuge (Typ VIA) als auch die Entstehung einer Gelenkdysplasie (Typ VIB) umfasst (*Tabelle 2; Abbildung 8*) [53][54].

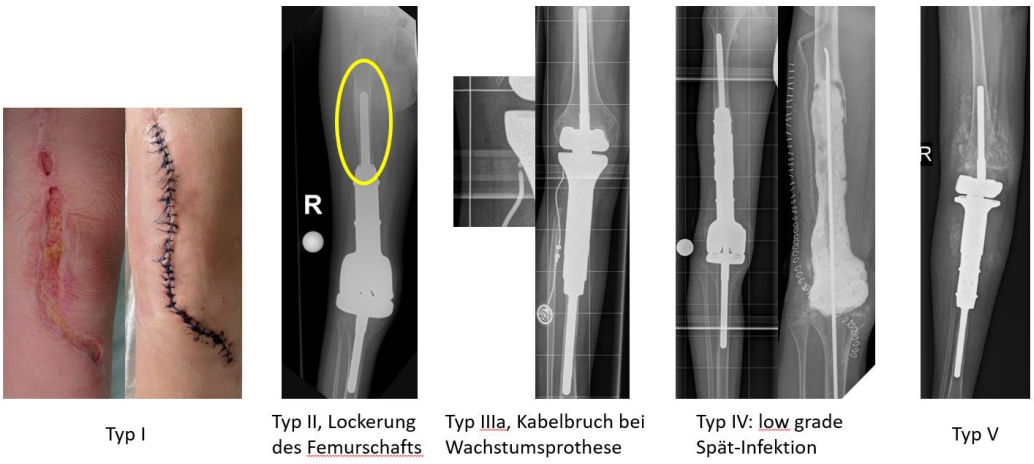

Abbildung 8: Henderson-Klassifikation. Dargestellt sind Beispiele für die Typen I bis V der Henderson-Klassifikation [78].

2.5.2 Erweiterung der Klassifikation nach Henderson

Da mit Hilfe der Henderson-Klassifikation Gründe für das Versagen nach Rekonstruktion systematisch geordnet werden können, nicht aber alle Gründe, die zu einer Revision führen, aufgeführt werden, wurde in dieser retrospektiven Studie die Henderson-Klassifikation eigenständig um fünf neue Typen erweitert (*Tabelle 2)*.
Zu einer besseren Unterscheidung und für ein besseres Verständnis werden in dieser Studie Gründe für eine Revision aufgrund der ursprünglichen Klassifikation nach Henderson als Komplikation und Gründe für eine Revision aufgrund der erweiterten Klassifikation nach Henderson als Revision bezeichnet.

Der neu definierte Typ VII umfasst dabei alle Arten einer Funktionseinschränkung, ausgenommen der Beinlängendifferenz, da diese bereits von Henderson et al. dem Typen VI zugeordnet werden kann [53]. Beispiele für Typ VII sind Revisionen aufgrund einer Bewegungseinschränkung wie beispielsweise ein nicht überwindbares Beugedefizit, eine Achsabweichung, eine Peroneusparese oder ein Spitzfuß.
Revisionen, die durch eine Nachblutung bedingt sind, werden in dieser Studie als Typ VIII erfasst.
Typ IX wurde neu definiert, um Revisionen zu umfassen, welche aufgrund einer unvermeidbaren Folge-Operation stattfinden. Mit diesem Klassifikationstyp werden Revisionen zusammengefasst, die unvermeidbar als Folge eines vorherigen Eingriffs durchgeführt werden müssen. Hierzu zählt beispielsweise ein mehrmaliger Wechsel im Rahmen einer Vakuum-Versiegelungstherapie als Folge einer Infektion. Es wurde bewusst die Kategorie Typ IX eingeführt, um Folge-Operationen von den ursprünglichen primären Revisionsgründen differenzieren zu können.
Typ X wurde eingeführt, um gezielt Revisionen infolge von Skip-Metastasen von einem generellen Tumorprogress unterscheiden zu können.
Als letzter Typ wurde Typ XI neu definiert. Dieser Typ umfasst alle Revisionen aufgrund einer geplanten Folge-Operation. Darunter fallen beispielsweise die geplante Entfernung von Osteosyntheseplatten und Schrauben, aber auch die Entfernung eines zur zeitlichen Überbrückung eingebrachten Palacos-Spacers nach dessen Implantation *(Tabelle 2).*

Tabelle 2: Erweiterte Klassifikation nach Henderson. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die einzelnen Gründe für eine Revision. Typ I bis Typ VI sind der Henderson-Klassifikation entnommen, während Typ VII bis Typ XI in dieser Studie neu definiert wurden [53][54].

Revisionstyp	Beschreibung	Beispiele
Typ I	Weichteilversagen	Muskuläre Insuffizienz, Aseptische Wundheilungsstörung
Typ II	Aseptische Lockerung	Non-Union
Typ III	Strukturelles Versagen	Periprothetische Fraktur Implantatbruch
Typ IV	Infektion	
Typ V	Tumorprogress	
Typ VI	Pädiatrisches Versagen	Gelenkdysplasie, Beinlängendifferenz
Typ VII	Funktionsstörung	Beugedefizit, Peroneusparese
Typ VIII	Nachblutung	
Typ IX	Unvermeidbare Folge-Operation	VAC-Wechsel
Typ X	Skip-Metastasen	
Typ XI	Geplante Folge-Operationen	Entfernung eingebrachter Schrauben, Entfernung Palacos-Spacer

2.6 Statistische Auswertung

Alle generierten Merkmale wurden mit Hilfe von Microsoft Excel 365 analysiert, ausgewertet und verglichen.

Für die graphische Darstellung der Ergebnisse im Ergebnissteil wurde sich bewusst für eine Darstellung geordnet nach den einzelnen Rekonstruktionsverfahren entschieden. Eine andere Möglichkeit der Darstellung wäre gewesen, die Ergebnisse anhand der einzelnen Merkmale wie beispielsweise anhand des Alters oder des Geschlechts darzustellen und so einen direkten Vergleich der einzelnen Rekonstruktionsverfahren anhand der Merkmale zu erhalten. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sowie aufgrund der unterschiedlich großen Anzahl an Patientinnen und Patienten je nach Rekonstruktionsverfahren wurde diese Art der graphischen Darstellung verworfen.

Bei der Darstellung der Ergebnisse in Form von Diagrammen wurde versucht, die Achsen für Ergebnisse der gleichen Merkmale einheitlich zu normieren. In einzelnen Fällen wurde zu Gunsten einer anschaulicheren Darstellung eine abweichende Achsbeschriftung gewählt.
Zudem wurde bei Rekonstruktionsverfahren, welche bei weniger als 5 Patientinnen und Patienten durchgeführt wurden, auf eine graphische Darstellung verzichtet.

Die Ergebnisse wurden aufgrund der Datenqualität rein deskriptiv retrospektiv dargestellt.
Zudem erfolgte generell die Darstellung der Ergebnisse als Prozentzahlen auf die erste Kommastelle gerundet.

2.7 Ethik-Kommission

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg unter dem Aktenzeichen F-2023-153 geprüft und am 09.04.2024 genehmigt.

3 Ergebnisse

In dem ersten Abschnitt des Ergebnisteils soll eine Übersicht über die Gesamtergebnisse gegeben werden, bevor in dem weiteren Verlauf auf die Ergebnisse der einzelnen Rekonstruktionsverfahren eingegangen werden soll.

3.1 Gesamte Studienpopulation

Insgesamt wurden, wie bereits in *Kapitel 2.1 Auswahl des Patientenkollektivs* beschrieben, Patientendaten von 99 Patientinnen und Patienten mit primär malignen Knochen- und/oder Weichteiltumoren retrospektiv analysiert.

Das durchschnittliche Alter der 99 Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der ersten Operation betrug 14,6 Jahre [2 - 55 Jahre]. Die genaue Verteilung des Alters kann *Abbildung 9* entnommen werden. Dabei zeigte sich über alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 10. und 15. Lebensjahr.

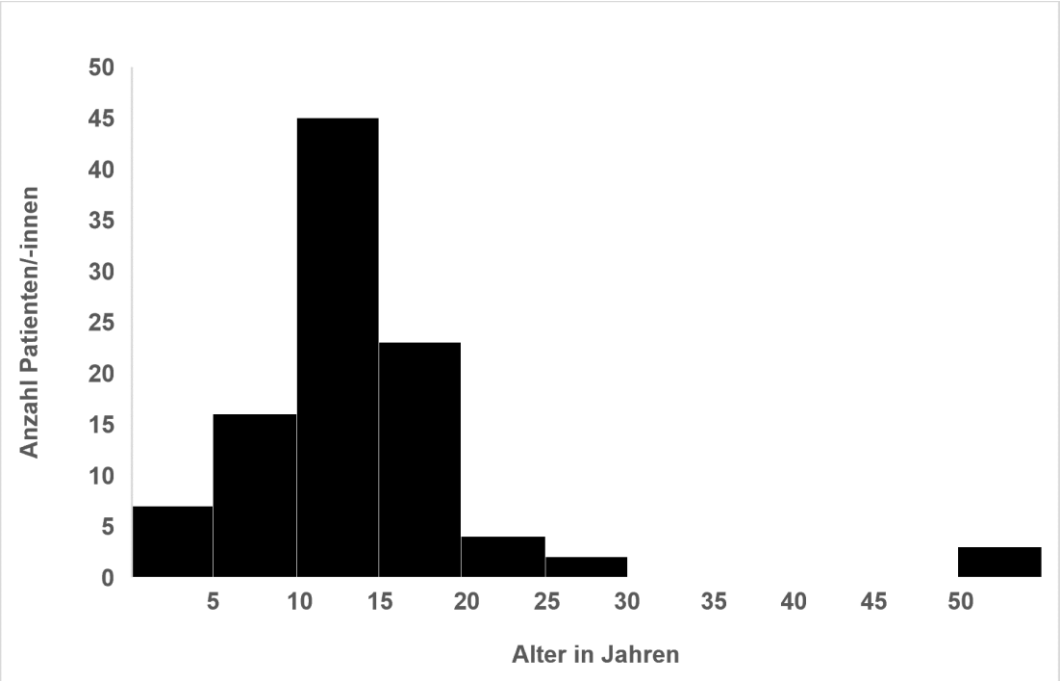

Abbildung 9: Altersverteilung zum Zeitpunkt der ersten Operation (Gesamt). Dargestellt ist die Altersverteilung (in Jahren) zum Zeitpunkt der ersten Operation in der Gesamtpopulation. Es zeigte sich ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 10. und 15. Lebensjahr.

Betrachtet man das Merkmal Geschlecht genauer, so waren 55% des Patientenkollektivs weiblich (absolut 54 Patientinnen) und 45% männlich (absolut 45 Patienten).
Das mittlere Alter der weiblichen Patientinnen zum Zeitpunkt der ersten Operation betrug 14,9 Jahre [5 - 55 Jahre], das der männlichen Patienten 14,2 [2 - 55 Jahre].
Die Altersverteilung in Abhängigkeit des Geschlechts kann *Abbildung 10* entnommen werden.

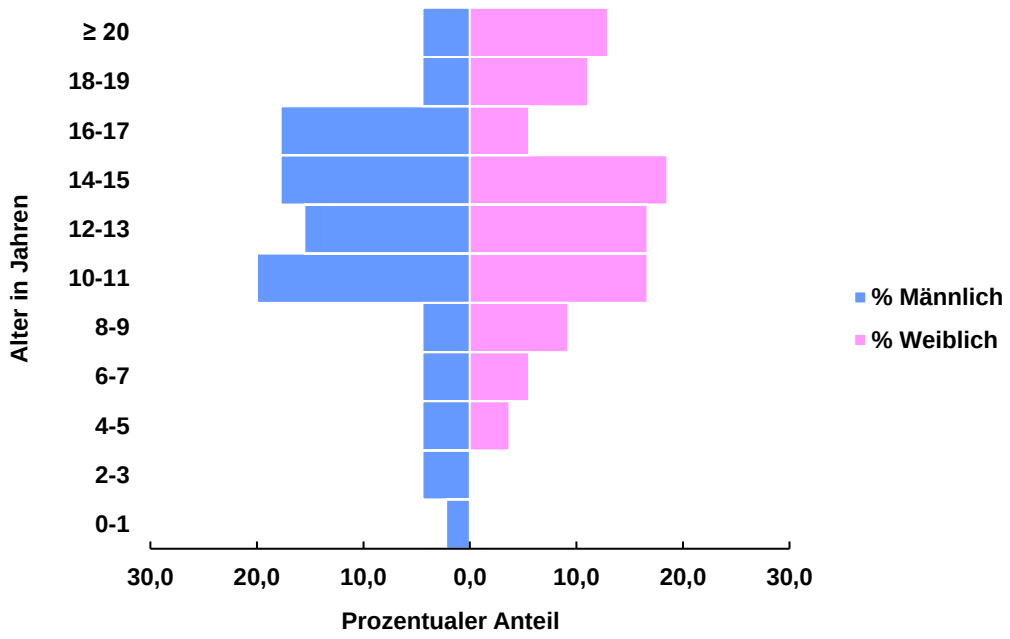

Abbildung 10: Altersverteilung nach Geschlecht (Gesamt). Dargestellt ist die Altersverteilung in Abhängigkeit des Geschlechts zum Zeitpunkt der ersten Operation in der Gesamtpopulation. In rosa sind die weiblichen Patientinnen und in blau die männlichen Patienten dargestellt. Bei den männlichen Patienten zeigte sich ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 10. und 11. Lebensjahr, während bei den weiblichen Patientinnen ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 14. und 15. Lebensjahr vorlag.

Bezüglich der Nachbeobachtungszeit zeigte sich, dass die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt 5,9 Jahre nach ihrer jeweils ersten Operation nachbeobachtet wurden, wobei sich die Zeitspanne von einem Tag bis zu 27,1 Jahre erstreckte. *Abbildung 11* stellt die Verteilung der Nachbeobachtungszeit dar. Die meisten Patientinnen und Patienten wurden zwischen 0 und 2 Jahren nachverfolgt.

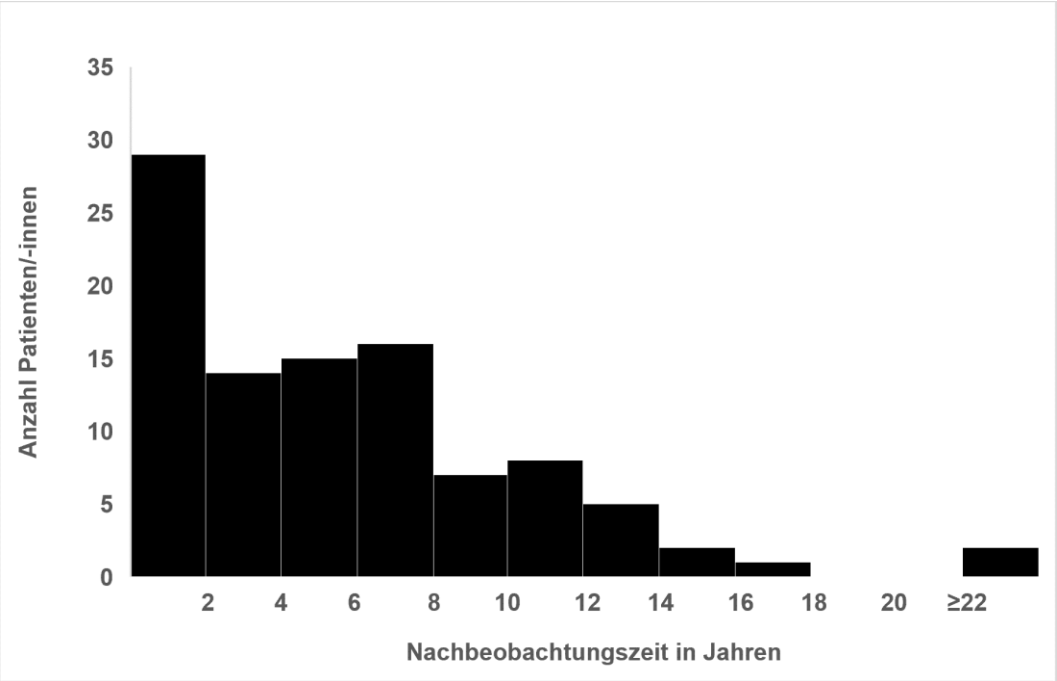

Abbildung 11: Verteilung Nachbeobachtungszeit (Gesamt). Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der Nachbeobachtungszeit (in Jahren) in Bezug zu der ersten Operation für die gesamte Studienpopulation. Die meisten Patientinnen und Patienten wurden zwischen 0 und 2 Jahren nachverfolgt.

Während dieser Nachbeobachtungszeit waren insgesamt 13% der Patientinnen und Patienten (absolut 13) verstorben.

Die häufigste Diagnose in der Gesamtpopulation war ein Osteosarkom mit 57% (absolut 56 Patientinnen und Patienten), gefolgt von einem Ewing-Sarkom mit 26% (absolut 26). 5% der Patientinnen und Patienten (absolut 5) erhielten die Diagnose eines Synovialsarkoms (*Abbildung 12).*

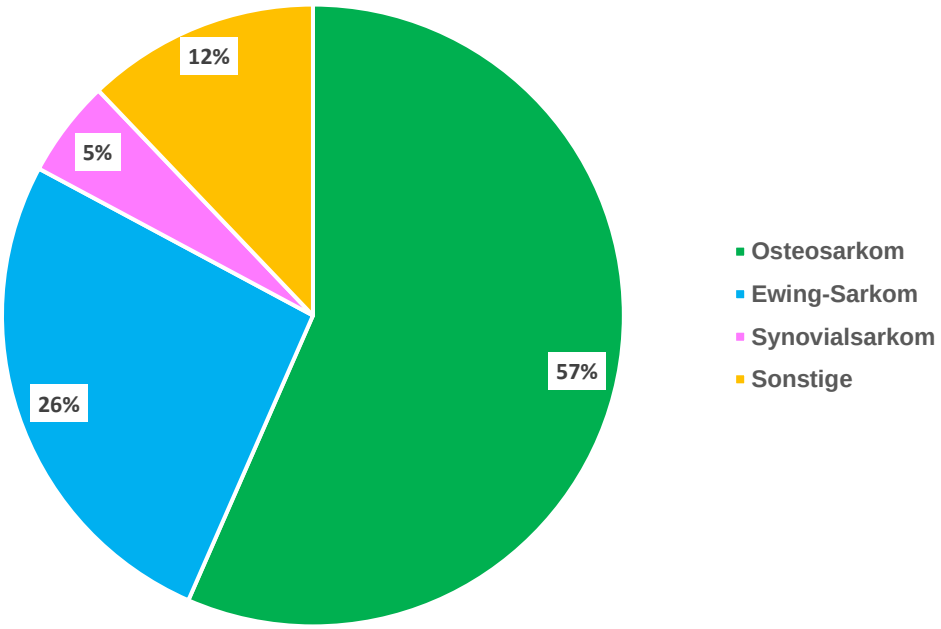

Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung Tumorentitäten (Gesamt). Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der Tumorentitäten (in Prozent) in der gesamten Studienpopulation. Die häufigste Diagnose in dieser Studienpopulation war mit 57% (absolut 56 Patientinnen und Patienten) ein Osteosarkom (grün).

Die Primärlokalisation der in dieser Studie aufgetretenen primär malignen Knochen- und/oder Weichteiltumoren war mit 37% (absolut 37) das Femur, gefolgt von der Tibia mit 25% (absolut 25). Bei weiteren 8% der Patientinnen und Patienten (absolut 8) befand sich der Primärtumor im Bereich des Beckens (*Abbildung 13)*.

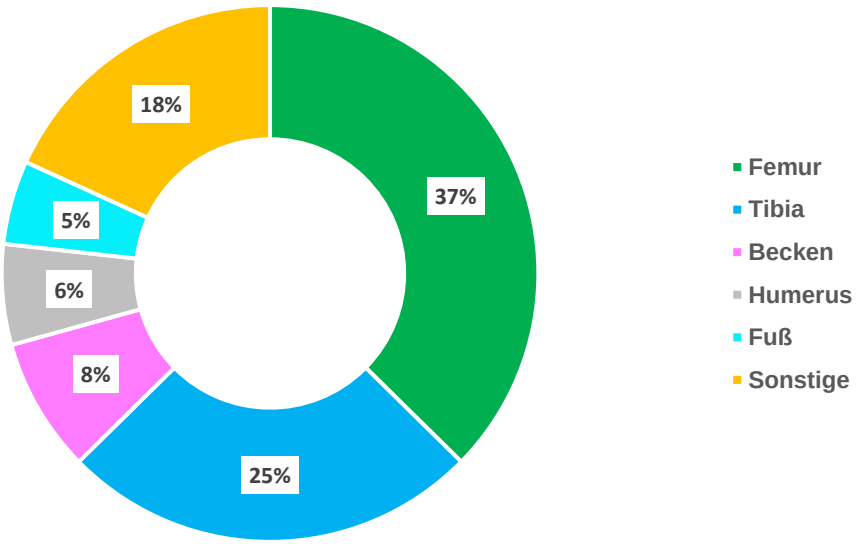

Abbildung 13: Häufigkeitsverleitung Tumorlokalisation (Gesamt). Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisation (in Prozent) in der gesamten Studienpopulation. Die meisten Tumore traten im Femur (37%, absolut 37, grün) und der Tibia auf (25%, absolut 25, blau).

Insgesamt befanden sich entsprechend 82 Tumore (83%) an der unteren Extremität und 17 Tumore (17%) an der oberen Extremität. Über alle Tumorlokalisationen betrachtet, gab es eine Dominanz der rechten (absolut 56) zur linken (absolut 43) Körperhälfte (57% zu 43%).

Von den 99 inkludierten Patientinnen und Patienten wiesen zudem 26% (absolut 26) eine primäre Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf.

Nach Darstellung der demographischen Daten, der Häufigkeitsverteilung der Tumorentitäten sowie der Primärtumorlokalisation soll im Folgenden näher auf die Therapiebausteine eingegangen werden.

95% der Patientinnen und Patienten (absolut 92) erhielten im Rahmen ihrer Tumorerkrankung eine Chemotherapie, wobei bei 2 der 99 Patientinnen und Patienten retrospektiv keine Informationen bezüglich einer Chemotherapie gefunden werden konnten und diese Patientinnen und Patienten in dieser Berechnung entsprechend exkludiert wurden.
Zudem erhielten 25% der Patientinnen und Patienten (absolut 24) eine Radiochemotherapie, wobei hier entsprechend der Chemotherapie bei zwei Patientinnen und Patienten keine Daten eruierbar waren.

Im nächsten Abschnitt soll die operative Therapie sowie der weitere Verlauf nach der ersten operativen Versorgung näher betrachtet werden.

Ziel einer operativen Tumortherapie ist die R0-Resektion des Tumors mit weiten Resektionsrändern. Bei 90% der 99 Patientinnen und Patienten (absolut 89) war eine solche R0-Resektion in dieser Studie möglich.
Bei 2% der Patientinnen und Patienten (absolut 2), die eine R1-Resektion erhielten, war aufgrund der Tumorlokalisation und der anatomischen Gegebenheiten bereits vor der Operation eine R1-Resektion erwartet worden.
Zudem benötigten 17% der Patientinnen und Patienten (absolut 17) im Rahmen ihrer ersten Operation zur Defektdeckung eine Lappenplastik, welche meist als Gastrocnemius-Lappenplastik durchgeführt wurde.

Für die Rekonstruktion des durch die Entfernung des Tumors entstandenen Defekts erhielten 96% der Patientinnen und Patienten (absolut 95) ein Extremitäten-erhaltendes Verfahren, während sich 4% (absolut 4 Patientinnen und Patienten) primär einem ablativen Verfahren unterziehen mussten.
Insgesamt erhielten 46% der Patientinnen und Patienten (absolut 45) eine MUTARS-Prothese, 26% (absolut 26 Patientinnen und Patienten) eine Resektion ohne Rekonstruktion, 17% (absolut 17 Patientinnen und Patienten) eine biologische Rekonstruktion, 4% (absolut 4) eine innere Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik sowie 4% (absolut 4) eine primäre Amputation (*Abbildung 14*).

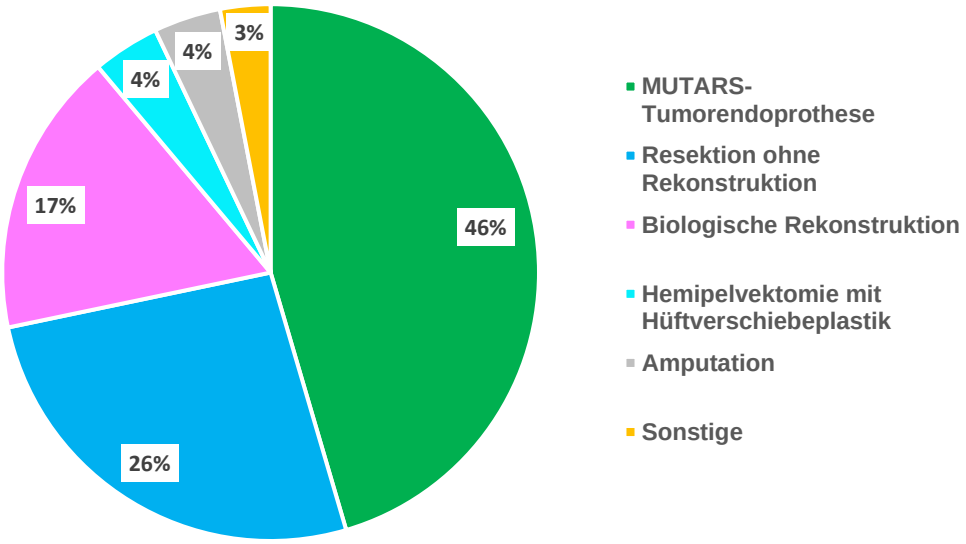

Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung Rekonstruktionsverfahren (Gesamt). Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der Rekonstruktionsverfahren (in Prozent) in der gesamten Studienpopulation. Mit 46% (absolut 45) wurde am häufigsten eine MUTARS-Tumorendoprothese (grün) eingebaut.

Nach der primären Operation ist zum Vergleich der verschiedenen Rekonstruktionsverfahren untereinander auch der weitere Verlauf der Patientinnen und Patienten von entscheidender Bedeutung, weshalb im Weiteren näher auf Komplikationen beziehungsweise Revisionen und Revisionsgründe eingegangen werden soll.

Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum benötigten 65% der Patientinnen und Patienten (absolut 64) eine Revision gemäß der erweiterten Henderson-Klassifikation. Im Durchschnitt benötigte jede Patientin und jeder Patient 2,5 Revisionen [0 - 20] im Beobachtungszeitraum. Der durchschnittliche Zeitraum bis zu der ersten Revision betrug in etwa 1,8 Jahre [1 Tag - 18 Jahre].

Betrachtet man lediglich die Komplikationsrate nach der ursprünglichen Henderson-Klassifikation, entwickelten lediglich 56% der Patientinnen und Patienten (absolut 55) eine Komplikation im weiteren Verlauf. Im Durchschnitt litt jede Patientin und jeder Patient nach der ursprünglichen Henderson-Klassifikation an 1,2 Komplikationen [0 - 11] im Beobachtungszeitraum.

Im Mittel waren am häufigsten Revisionen am Humerus (4,3; [0 - 16]) nötig. An der Tibia waren im Durchschnitt 3,8 Revisionen [0 - 20] pro Patientin beziehungsweise Patient notwendig, während an dem Femur nur 2,5 Revisionen [0 - 19] pro Patientin beziehungsweise Patient erforderlich waren (*Abbildung 15*).

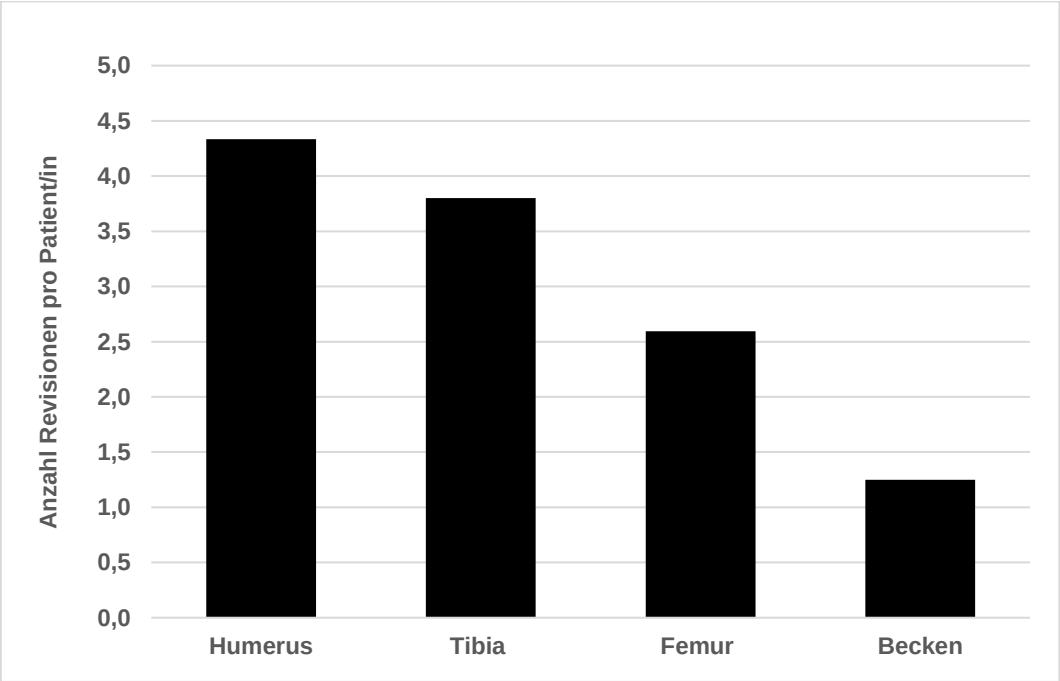

Abbildung 15: Durchschnittliche Anzahl Revisionen je nach Lokalisation (Gesamt). Dargestellt ist die Revisionsrate pro Patient/-in je nach Lokalisation. Mit 4,3 Revisionen pro Patient/-in waren am Humerus die meisten Revisionen notwendig.

Betrachtet man die Gründe für eine Revision genauer, so stellten mit 26% unvermeidbare Folge-Operationen (Typ IX) nach der in dieser Studie entwickelten erweiterten Henderson-Klassifikation den häufigsten Grund für eine Revision dar, gefolgt von geplanten Folge-Operationen (Typ XI) mit 14%. Mit 11% und damit am dritthäufigsten war ein Tumorprogress beziehungsweise Lokalrezidiv (Typ V) der Grund für eine Revision (*Abbildung 16*). Gründe für eine unvermeidbare Folge-Operation (Typ IX) waren in 63% eine Infektion und in 38% eine Weichteilstörung.
Betrachtet man lediglich die ursprüngliche Henderson-Klassifikation (schwarze Balken), stellt ein Tumorprogress (Typ V) den häufigsten Grund für eine Komplikation dar.

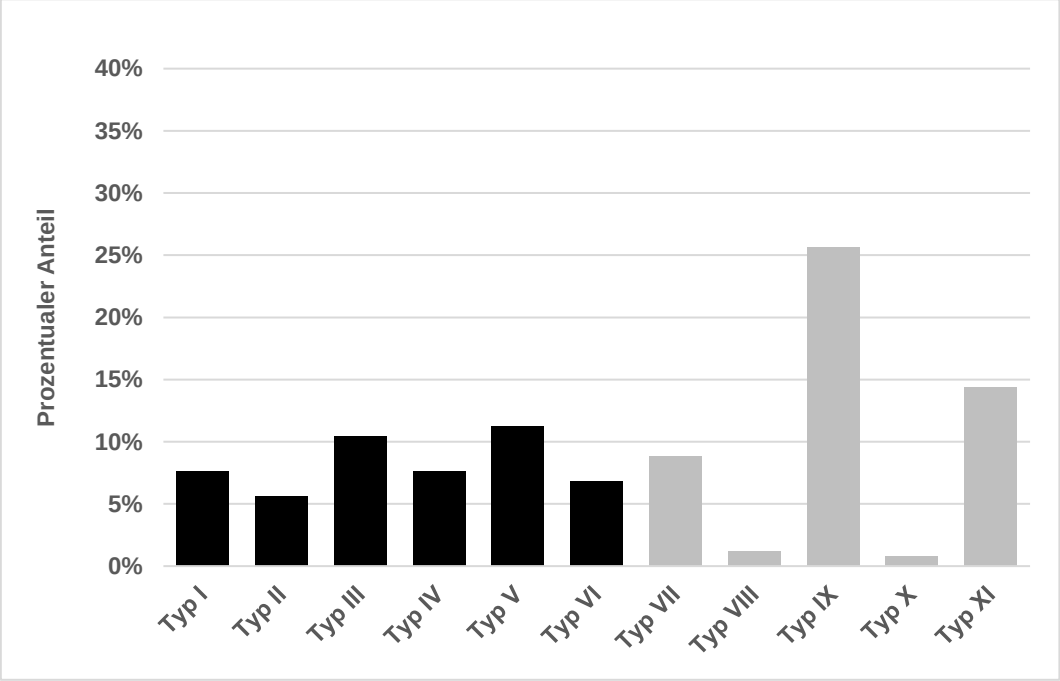

Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung Revisionsgründe (Gesamt). Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der Revisionsgründe in der gesamten Studienpopulation gemäß der in dieser Studie erstellten erweiterten Henderson-Klassifikation. Schwarz hinterlegt sind die Komplikationstypen gemäß der Henderson-Klassifikation, grau hinterlegt die in dieser Studie neu eingeführten Revisionstypen. Mit 26% stellten unvermeidbare Folge-Operationen (Typ IX) den häufigsten Grund für eine Revision dar.

Von den nicht primär amputierten Patientinnen und Patienten benötigten im weiteren Nachbeobachtungszeitraum 10% (absolut 10 Patientinnen und Patienten) eine Amputation.
Gründe für eine sekundäre Amputation waren bei 40% (absolut 4) dieser Patientinnen und Patienten eine durch primäre Resektion nur mögliche R1-Resektion, bei 20% (absolut 2 Patientinnen und Patienten) eine Infektion, bei anderen 20% (absolut 2) der Patientinnen und Patienten ein Rezidiv in der gleichen Extremität, bei 10% (absolut 1) der Patientinnen und Patienten eine Fehlfunktion der zuvor eingebrachten Prothese sowie bei weiteren 10% (absolut 1) ein Lokalrezidiv (*Abbildung 17*).

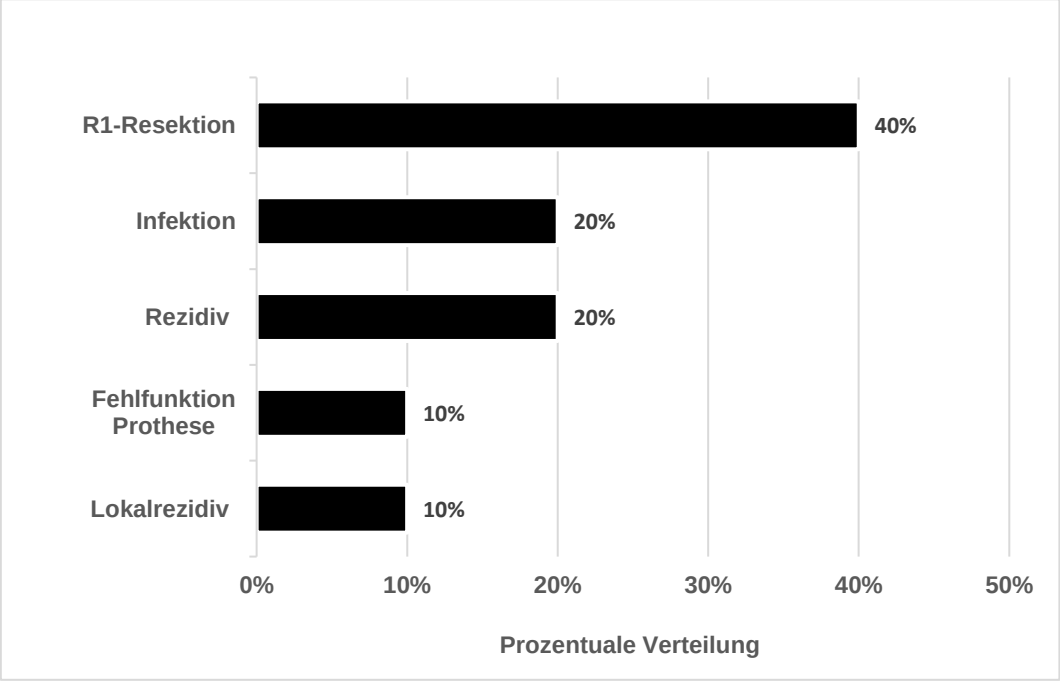

Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung Gründe sekundäre Amputation (Gesamt). Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der Gründe für eine sekundäre Amputation (in Prozent) in der gesamten Studienpopulation. Den häufigsten Grund für eine sekundäre Amputation stellte mit 40% (absolut 4 Patientinnen und Patienten) eine R1-Resektion dar.

Des Weiteren erlitten 38% (absolut 38) der Patientinnen und Patienten im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv, wovon 24% (absolut 9) der Patientinnen und Patienten ein Lokalrezidiv entwickelten. Das Lokalrezidiv trat im Mittel 3,0 Jahren [280 Tage - 6,0 Jahre] nach der jeweils ersten Operation auf.
Von den 82 Patientinnen und Patienten mit einem primär malignen Knochen- und/oder Weichteiltumor an der unteren Extremität zeigte sich bei 51% (absolut 42 Patientinnen und Patienten) eine dauerhafte oder vorübergehende Beinlängendifferenz im Beobachtungszeitraum (*Abbildung 18*), während aber nur 11 dieser 42 Patientinnen und Patienten (26%) aufgrund einer Beinlängendifferenz eine Revision benötigten.

Innerhalb dieses Patientenkollektivs wiesen zudem 26% (absolut 21) der 82 Patientinnen und Patienten eine vorübergehende oder permanente Peroneusparese nach ihrem jeweiligen Rekonstruktionsverfahren auf. Von diesen 21 Patientinnen und Patienten benötigten aber nur 3 Patientinnen und Patienten (14%) eine Revision aufgrund der Peroneusparese.

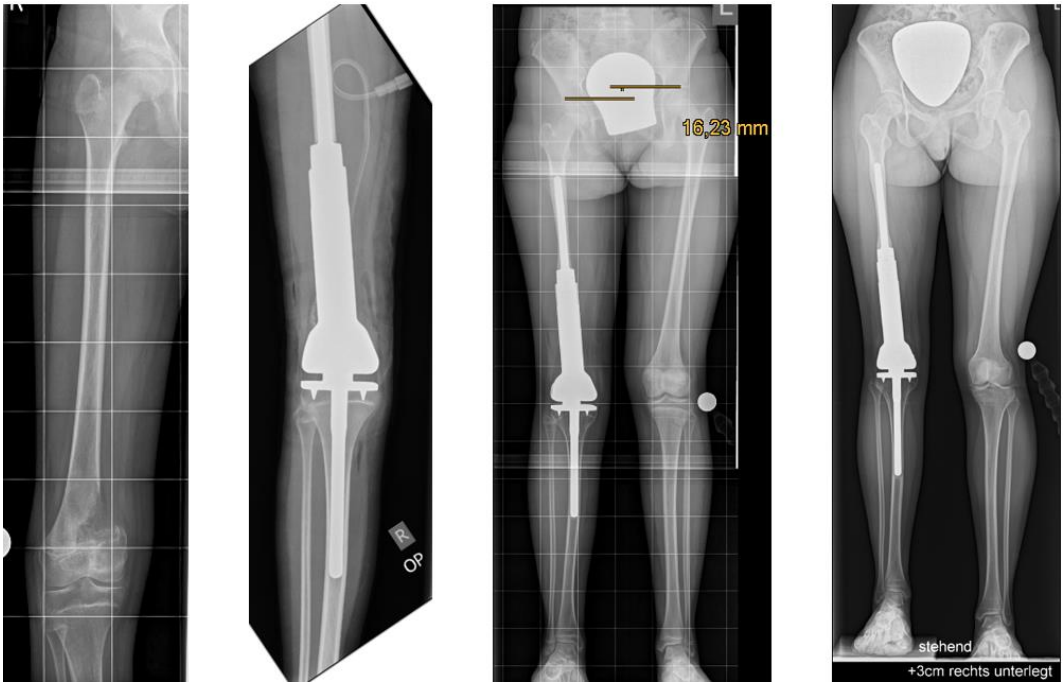

Abbildung 18: Henderson-Klassifikation Typ VI. Dargestellt sind die Röntgenbilder einer Patientin mit Osteosarkom des rechten distalen Femurs mit weiter Resektion und Implantation einer Wachstums-Tumorendoprothese. Zu sehen ist eine zunehmende Beinlängendifferenz, entsprechend Typ VI der Henderson-Klassifikation. Die Patientin kommt mit dieser Situation bestens zurecht und wünschte keine Aktivierung des Wachstumsmoduls [78].

Für das funktionelle Outcome zum jeweils individuellen letzten Nachbeobachtungszeitpunkt der Datenerhebung - durchschnittlicher letzter Nachbeobachtungszeitpunkt nach 5,9 Jahren [1 Tag - 27,1 Jahre] - ergab sich für das Gesamtkollektiv folgende Auswertung:

Bei 39% der Patientinnen und Patienten (absolut 39) konnte zum letzten Zeitpunkt der Nachsorge keine Angabe zu der aktuellen Funktion der betroffenen Extremität erhoben werden. 13% der Patientinnen und Patienten (absolut 13) waren verstorben. Eine Einschränkung der Funktion ergab sich bei 34% (absolut 34 Patientinnen und Patienten), während 13% (13 Patientinnen und Patienten) zu ihrem jeweils letzten Zeitpunkt der Nachbeobachtungszeit keine funktionelle Einschränkung aufwiesen (*Abbildung 19*).

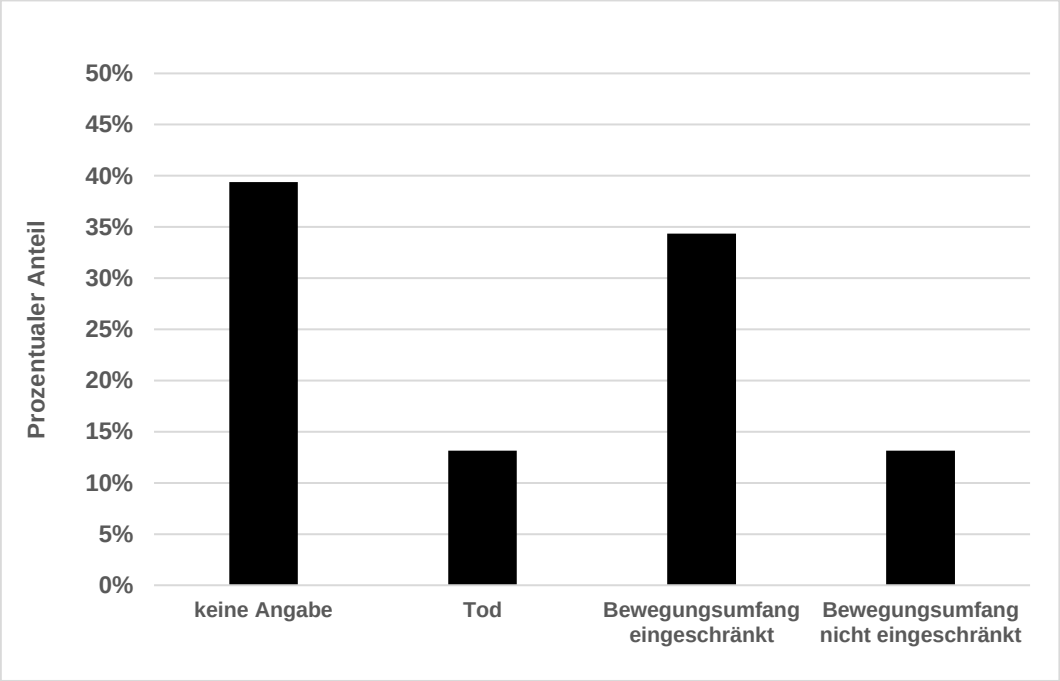

Abbildung 19: Letzter Nachbeobachtungszeitpunkt (Gesamt). Dargestellt ist der jeweils letzte Nachbeobachtungszeitpunkt. Während zu diesem Zeitpunkt bereits 13% der Patienten/-innen (absolut 13) verstorben waren, war bei 34% der Patientinnen und Patienten (absolut 34) die Beweglichkeit noch eingeschränkt.

Nach Darstellung der Gesamtergebnisse soll im Folgenden nun auf die Ergebnisse der fünf häufigsten in dieser Studie angewandten Rekonstruktionsverfahren näher eingegangen werden.
Auf eine detaillierte Darstellung sporadisch angewandter Rekonstruktionsverfahren wird im weiteren Ergebnisteil verzichtet.

3.2 Einzelne Rekonstruktionsverfahren

3.2.1 MUTARS-Tumorendoprothese

Für eine genauere Betrachtung der einzelnen Rekonstruktionsverfahren, soll im Folgenden zunächst auf die MUTARS-Tumorendoprothese näher eingegangen werden. Wie bereits in *Kapitel 3.1 Gesamte Studienpopulation* erwähnt, erhielten in dieser Studie 46% der Patientinnen und Patienten (absolut 45) eine MUTARS-Tumorendoprothese.
Das Verhältnis weiblich (60%, absolut 27) zu männlich (40%, absolut 18) betrug in diesem Patientenkollektiv 3:2.
Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des Einbaus der MUTARS-Tumorendoprothese betrug 16,4 Jahre [6 - 55 Jahre]. Die genaue Verteilung des Alters zum Zeitpunkt der Implantation einer MUTARS-Tumorendoprothese kann *Abbildung 20* entnommen werden. Dabei zeigte sich ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 10. und dem 15. Lebensjahr.

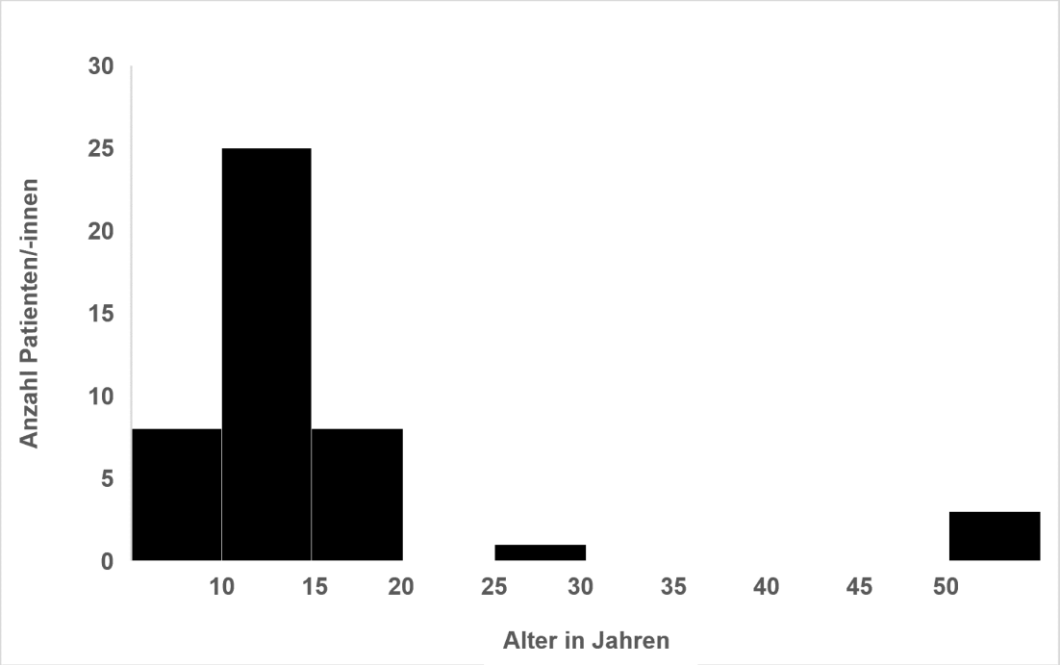

Abbildung 20: Altersverteilung zum Zeitpunkt der ersten Operation (MUTARS). Dargestellt ist die Altersverteilung (in Jahren) zum Zeitpunkt des Einbaus einer MUTARS-Tumorendoprothese. Es zeigte sich ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 10. und dem 15. Lebensjahr.

Betrachtet man die Nachbeobachtungszeit genauer, zeigt sich, dass Patientinnen und Patienten nach Einbau einer MUTARS-Tumorendoprothese im Durchschnitt 6,5 Jahre [15 Tage - 24,8 Jahre] nachbeobachtet wurden. *Abbildung 21* zeigt die Verteilung der Nachbeobachtungszeit. Die meisten Patientinnen und Patienten wurden zwischen 0 und 2 Jahren nachbeobachtet.

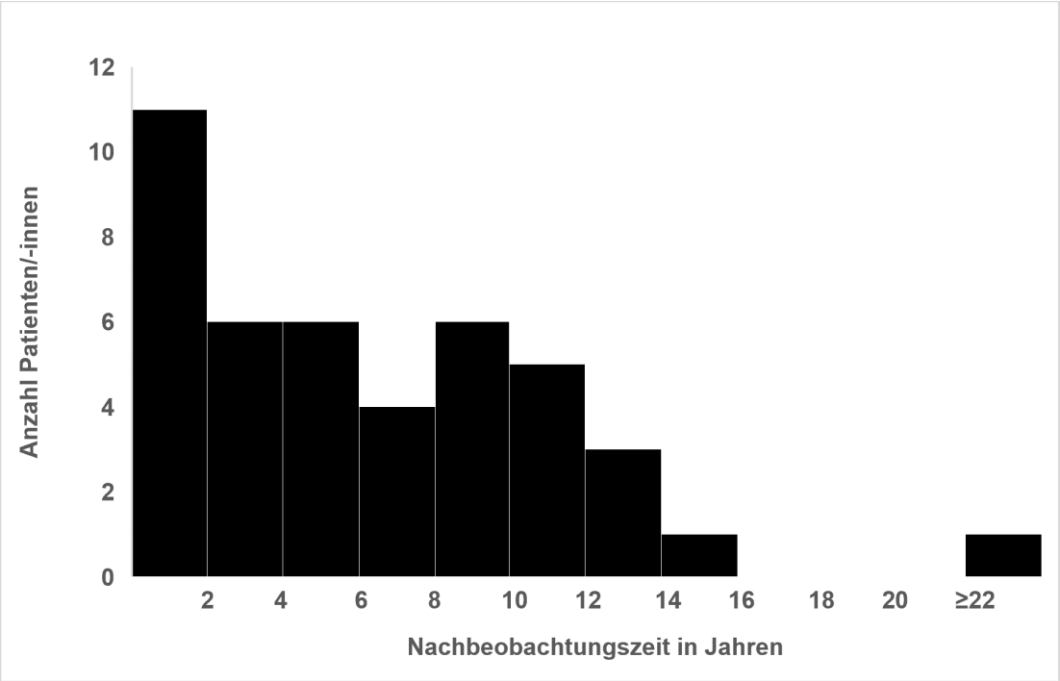

Abbildung 21: Verteilung Nachbeobachtungszeit (MUTARS). Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der Nachbeobachtungszeit (in Jahren) nach Einbau einer MUTARS-Tumorendoprothese. Die meisten Patientinnen und Patienten wurden zwischen 0 und 2 Jahren nachverfolgt.

Während der gesamten Nachbeobachtungszeit waren 16% (absolut 7 Patientinnen und Patienten) dieser Patientengruppe verstorben.

In diesem Patientenkollektiv befanden sich 34 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Osteosarkom (76%), 6 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Ewing-Sarkom (13%) sowie 5 Patientinnen und Patienten mit einer anderen Tumorentität (11%) (*Abbildung 22*).

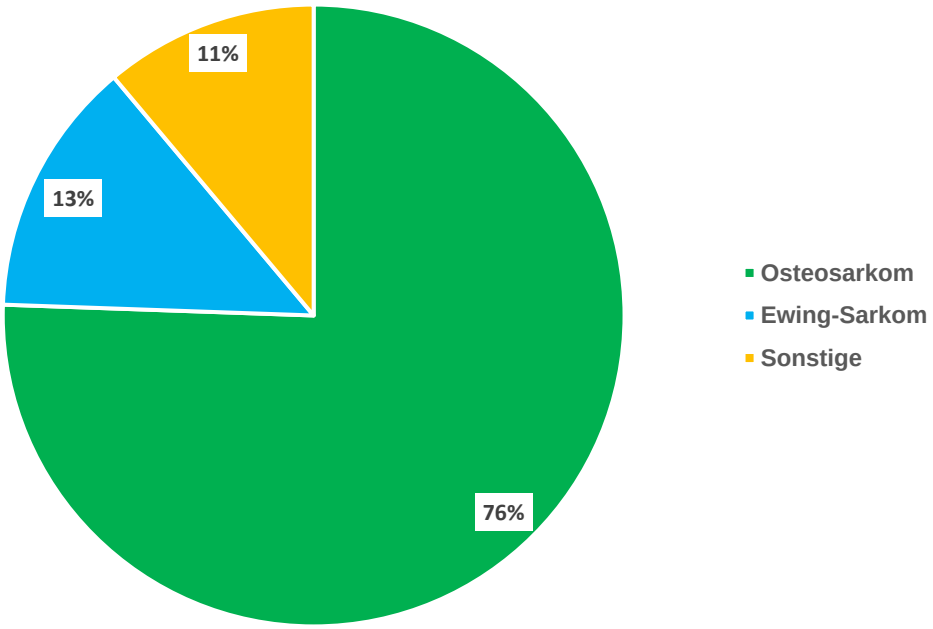

Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung Tumorentitäten (MUTARS). Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der Tumorentitäten (in Prozent) für Patientinnen und Patienten, die eine MUTARS-Tumorendoprothese erhielten. Die häufigste Diagnose in diesem Patientenkollektiv stellte das Osteosarkom (grün) mit 76% (absolut 34) dar.

Bei den insgesamt 45 Patientinnen und Patienten mit einer MUTARS-Tumorendoprothese war der Tumor in 60% der Fälle (absolut 27) im Femur, in 31% der Fälle (absolut 14) in der Tibia und in 9% der Fälle (absolut 4) im Humerus lokalisiert (*Abbildung 23*).

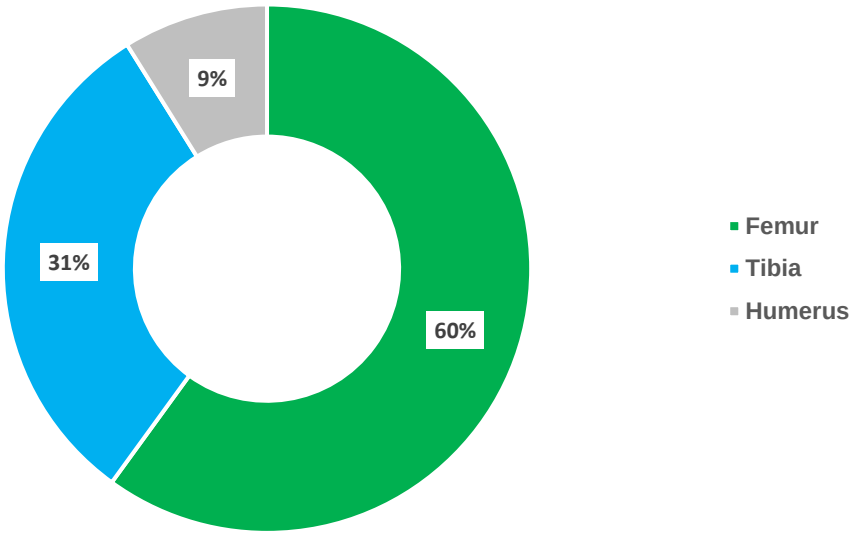

Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung Tumorlokalisation (MUTARS). Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisation (in Prozent) für Patientinnen und Patienten, die eine MUTARS-Tumorendoprothese erhielten. Mit 60% (absolut 27) stellte das Femur (grün) die häufigste Tumorlokalisation in diesem Patientenkollektiv dar.

Insgesamt betrachtet befanden sich demnach 41 Tumore (91%) an der unteren Extremität und 4 Tumore (9%) an der oberen Extremität. Über alle Tumorlokalisationen gesehen, befanden sich 60% der Tumore (absolut 27) an der rechten und 40% (absolut 18) an der linken Körperhälfte.
Zudem wiesen 29% der Patientinnen und Patienten (absolut 13) in diesem Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen auf.

91% der Patientinnen und Patienten (absolut 41) erhielten eine Chemotherapie und 7% (absolut 3) eine kombinierte Strahlen- und Chemotherapie, wobei eine Patientin aufgrund fehlender Angaben bezüglich einer Chemo- beziehungsweise Strahlentherapie bei dieser Berechnung exkludiert werden musste.

In der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit MUTARS-Tumorendoprothese war bei allen 45 Patientinnen und Patienten eine primäre R0-Resektion möglich gewesen.

Zudem benötigten im Rahmen des Einbaus der MUTARS-Tumorendoprothese 29% der Patientinnen und Patienten (absolut 13) zur Defektdeckung eine Lappenplastik, welche meist als Gastrocnemius-Lappenplastik durchgeführt wurde.

Im weiteren Nachbeobachtungszeitraum benötigten die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt gemäß der erweiterten Henderson-Klassifikation 3,2 Revisionen [0 - 20] mit einer durchschnittlichen Zeitdauer von 2,5 Jahren bis zu der ersten Revision nach Einbau einer MUTARS-Tumorendoprothese [2 Tage - 18 Jahre].
33% der Patientinnen und Patienten (absolut 15) benötigten nach Einbau der MUTARS-Tumorendoprothese im Beobachtungszeitraum keine Revision.
Betrachtet man lediglich die ursprüngliche Henderson-Klassifikation entwickelten die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt 1,5 Komplikationen [0 - 11]. Zudem entwickelten 44% (absolut 20) der Patientinnen und Patienten nach Einbau einer MUTARS-Tumorendoprothese im Beobachtungszeitraum keine Komplikationen.

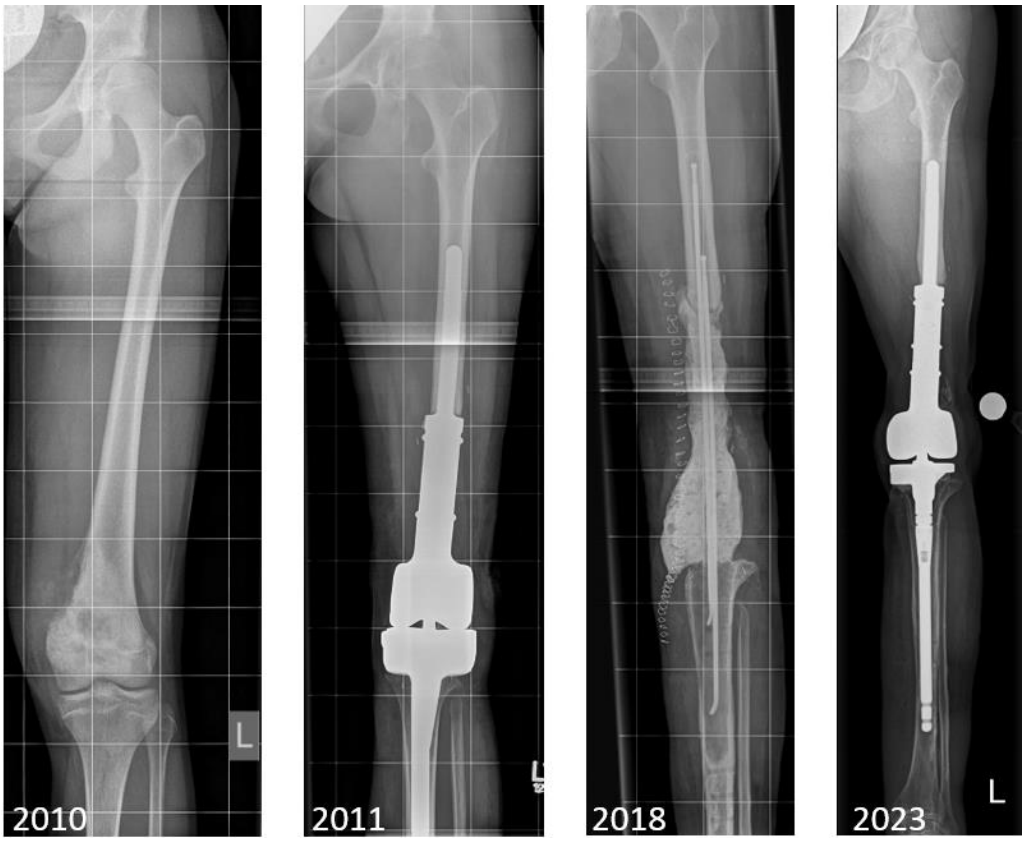

Abbildung 24: Henderson-Klassifikation Typ IV. Dargestellt sind die Röntgenbilder einer Patientin mit Zustand nach weiter Resektion und Frühinfektion der MUTARS-Tumorendoprothese. Im Verlauf traten drei weitere Protheseninfekte auf, die jeweils zweizeitige Wechsel benötigten. Aktuell (2023) ist die Patientin seit mehreren Jahren infektfrei und trägt die Tumorendoprothese mit uneingeschränkter Funktion [78].

Den häufigsten Grund für eine Revision stellte in dieser Patientengruppe mit 32% Typ IX (unvermeidbare Folge-Operation) der erweiterten Henderson Klassifikation dar, gefolgt von Typ IV (Infektion, *Abbildung 24*) und Typ XI (geplante Folge-Operation) mit jeweils 12% (*Abbildung 25*). Gründe für eine unvermeidbare Folge-Operation (Typ IX) waren in 89% eine Infektion und in 11% eine Weichteilstörung.
Betrachtet man lediglich die ursprüngliche Henderson-Klassifikation (schwarze Balken), stellt mit 12% eine Infektion (Typ IV) den häufigsten Grund für eine Komplikation dar (*Abbildung 25*).

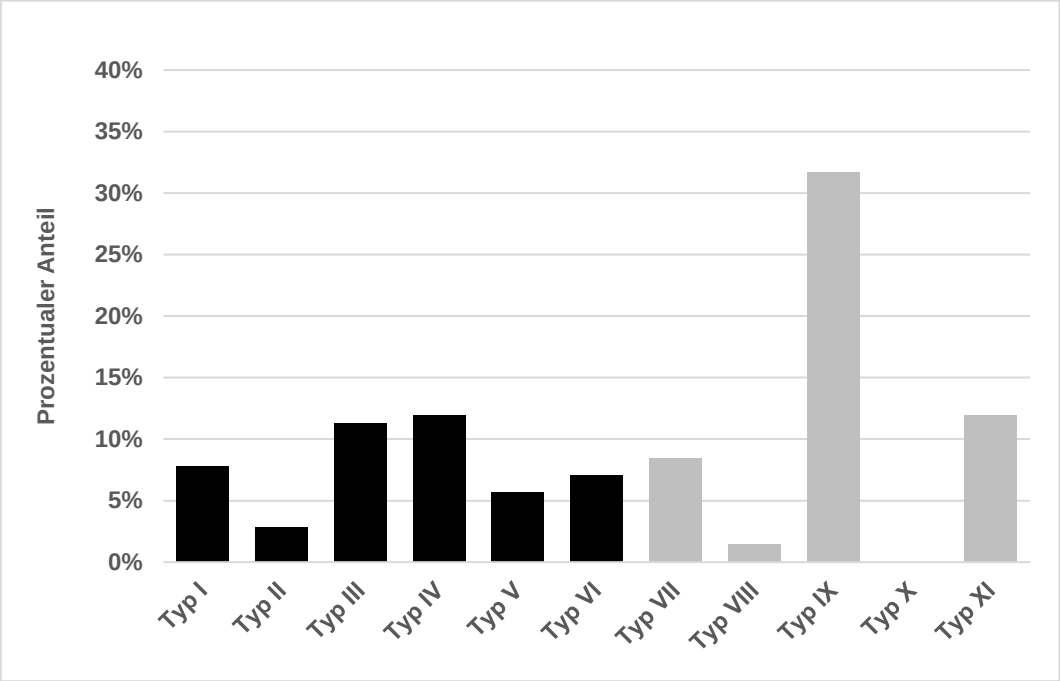

Abbildung 25: Häufigkeitsverteilung Revisionsgründe (MUTARS). Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der Revisionsgründe (in Prozent) nach der in dieser Studie erstellten erweiterten Henderson-Klassifikation bei Patientinnen und Patienten nach Einbau einer MUTARS-Tumorendoprothese. Schwarz hinterlegt sind die Komplikationstypen gemäß der Henderson-Klassifikation, grau hinterlegt die in dieser Studie neu eingeführten Revisionstypen. Den häufigsten Grund für eine Revision stellte Typ IX (Folge-Operation) in 32% der Fälle dar.

Von den 45 Patientinnen und Patienten benötigten vier (9% der Patientinnen und Patienten) im weiteren Nachbeobachtungszeitraum eine sekundäre Amputation.
In zwei der vier Fälle (50%) war eine Infektion der Grund für eine sekundäre Amputation, in einem Fall (25%) ein Lokalrezidiv und in einem weiteren Fall (25%) eine Fehlfunktion der Prothese.

Insgesamt bekamen nach primärer MUTARS-Tumorendoprothese 9% (absolut 4) der Patientinnen und Patienten ein Lokalrezidiv (*Abbildung 26*). Dieses trat im Durchschnitt 2,9 Jahre nach Einbau der MUTARS-Tumorendoprothese auf [280 Tage - 6 Jahre].

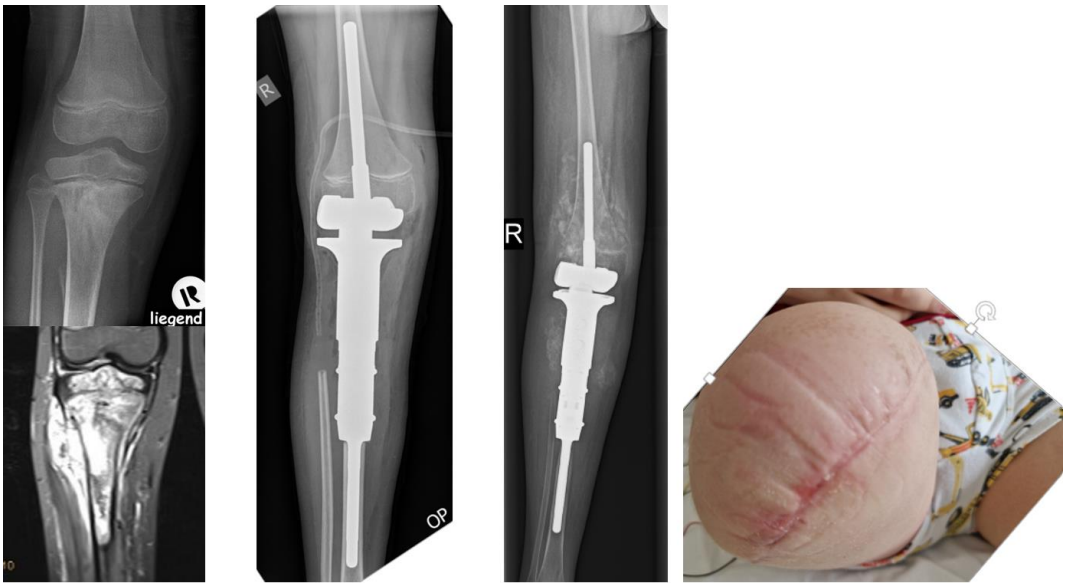

Abbildung 26: Lokalrezidiv. Dargestellt sind die Bilder eines 8-jährigen Patienten mit einem Ewing-Sarkom der proximalen Tibia. Zunächst wurde der Tumor R0 reseziert und mit einer MUTARS-Wachstumsprothese (XPand) versorgt. Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient ein Lokalrezidiv mit Ausdehnung in den distalen Femur, weshalb eine Oberschenkelamputation notwendig wurde [78].

Primär erhielten von den 45 Patientinnen und Patienten drei (7%) eine BioXpand-MUTARS-Tumorendoprothese und vier (9%) eine Xpand MUTARS-Tumorendoprothese, während zwei Patientinnen und Patienten (4%) primär eine silberbeschichtete MUTARS-Tumorendoprothese erhielten (*Abbildung 27)*.
Bei drei der 45 Patientinnen und Patienten (7%) mit MUTARS-Tumorendoprothese wurde die MUTARS-Tumorendoprothese an einem anderen Krankenhaus oder einer anderen Klinik eingebaut.

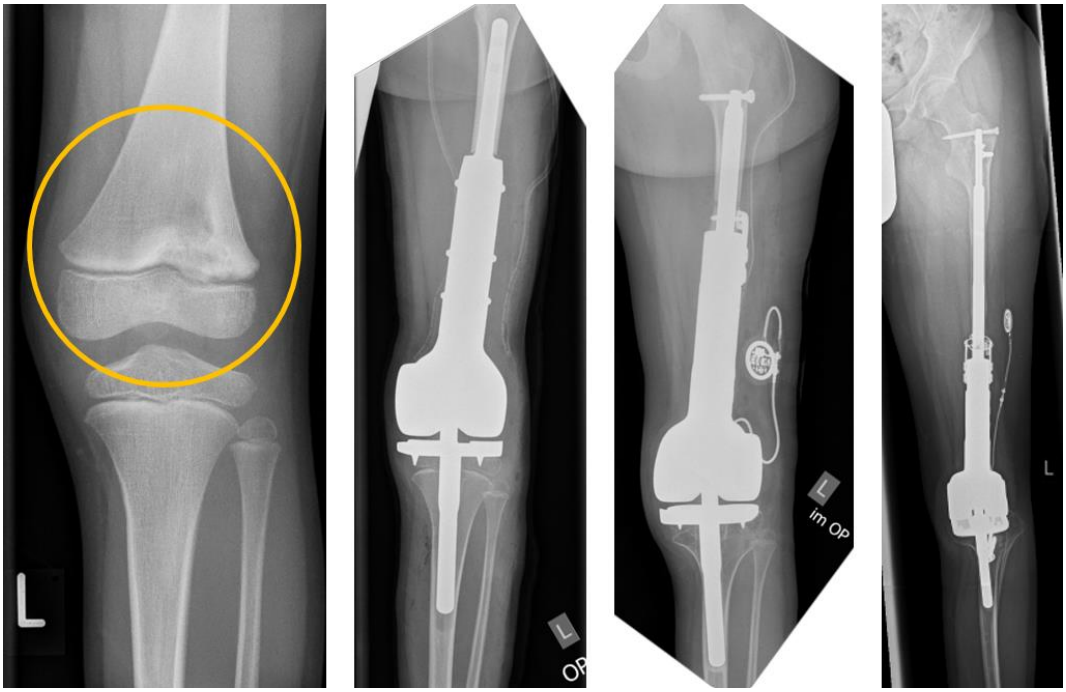

Abbildung 27: MUTARS-Prothese. Dargestellt sind die Röntgenbilder eines 6-jährigen Patienten mit Osteosarkom des linken distalen Femurs. Zunächst wurde eine MUTARS-Tumorendoprothese implantiert, welche nach 4 Jahren auf eine MUTARS-BioXpand-Tumorendoprothese gewechselt wurde. Es erfolgten drei Verlängerungen des Femurs. Nach 12 Jahren Gesamtzeit ist eine geringe Beugekontraktur des Kniegelenks verblieben [78].

Im weiteren Nachbeobachtungszeitraum wurden folgende Revisionen notwendig: Von den 45 Patientinnen und Patienten mit primärer MUTARS-Tumorendoprothese erhielten drei (7%) Patienten aufgrund einer rezidivierenden Infektion einen Wechsel auf eine silberbeschichtete MUTARS-Tumorendoprothese. Ein Patient (2%) erhielt aufgrund einer Beinlängenverkürzung einen Wechsel auf eine MUTARS BioXpand-Tumorendoprothese und ein weiterer Patient (2%) erhielt aufgrund einer Infektion einen Wechsel auf eine Titan-Nitrit-beschichtete MUTARS-Tumorendoprothese.

Des Weiteren erhielt eine Patientin (2%) als primäres Rekonstruktionsverfahren eine LUMIC-MUTARS-Tumorendoprothese aufgrund der Tumorlokalisation und Tumorausbreitung im Bereich des Beckens (*Abbildung 28*).

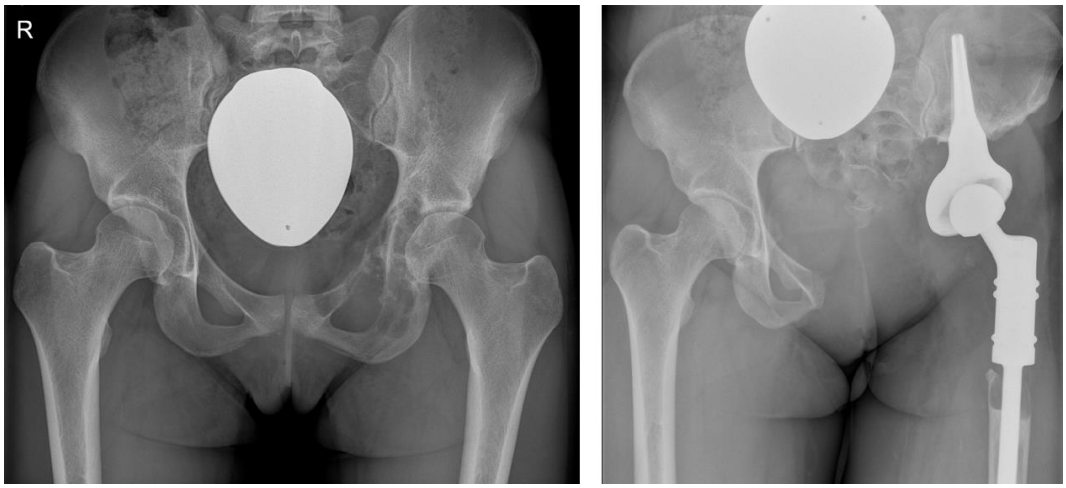

Abbildung 28: LUMIC-Tumorendoprothese. Dargestellt sind die Röntgenbilder einer 19-jährigen Patientin mit Osteosarkom des linken Beckens. Es erfolgte die weite Resektion mit Implantation einer LUMIC-Tumorendoprothese mit MUTARS proximalem Femurersatz. Rechts ist das Röntgenbild des Follow-ups nach 8 Jahren dargestellt [78].

Bei detaillierterer Betrachtung der Funktion nach Einbau der MUTARS-Tumorendoprothese war festzustellen, dass 58% der 40 Patientinnen und Patienten (absolut 23) mit einem Tumor im Bereich der unteren Extremität und MUTARS-Tumorendoprothese im Beobachtungszeitraum eine Beinlängendifferenz aufwiesen. Von diesen 23 Patientinnen und Patienten benötigten 6 Patientinnen und Patienten (26%) aufgrund der Beinlängendifferenz eine Revision.

Des Weiteren litten 30% der 40 Patientinnen und Patienten (absolut 12) mit einem Tumor im Bereich der unteren Extremität nach Einbau einer MUTARS-Tumorendoprothese im gesamten Nachbeobachtungszeitraum unter einer Peroneusparese. Von diesen 12 Patientinnen und Patienten benötigten lediglich 2 Patientinnen und Patienten (17%) aufgrund der Peroneusparese eine Revision.

Zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt - durchschnittlicher Zeitpunkt 6,5 Jahre [15 Tage - 24,8 Jahre] - konnte bei 33% der Patientinnen und Patienten (absolut 15) mit MUTARS-Tumorendoprothese keine Daten zur Funktion erhoben werden. 16% der Patientinnen und Patienten (absolut 7) waren verstorben. Insgesamt wiesen 44% der Patientinnen und Patienten (absolut 20) eine Funktionseinschränkung auf, während bei 7% (absolut 3 Patientinnen und Patienten) die Funktion nicht eingeschränkt war (*Abbildung 29*).

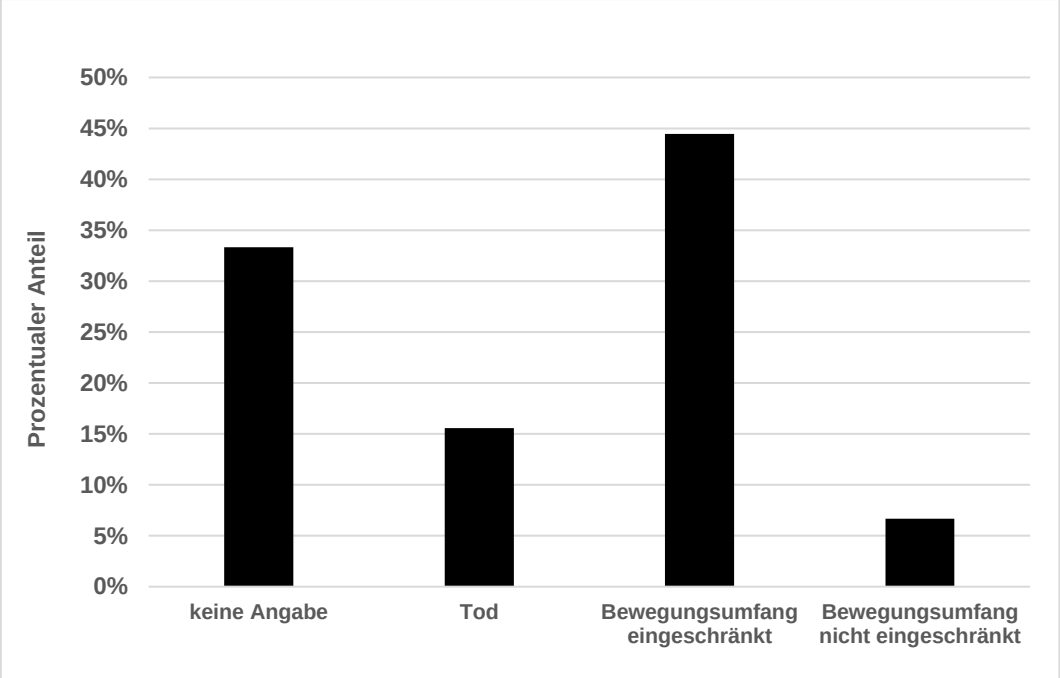

Abbildung 29: Letzter Nachbeobachtungszeitpunkt (MUTARS). Dargestellt ist der jeweils letzte individuelle Nachbeobachtungszeitpunkt. Während zu diesem Zeitpunkt bereits 16% der Patienten/-innen (absolut 7) verstorben waren, wiesen 44% (absolut 20) eine Einschränkung des Bewegungsumfanges auf.

3.2.2 Biologische Rekonstruktion

In dieser Studie erhielten 17 Patientinnen und Patienten (17%) eine biologische Rekonstruktion nach Tumorresektion eines primär malignen Knochen- und/oder Weichteiltumors.

65% der Patientinnen und Patienten (absolut 11) mit biologischer Rekonstruktion waren weiblich und 35% (absolut 6) männlich.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der biologischen Rekonstruktion betrug 12,5 Jahre [2 - 22 Jahre]. Die genaue Altersverteilung kann *Abbildung 30* entnommen werden. Dabei zeigte sich ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 10. und dem 15. Lebensjahr.

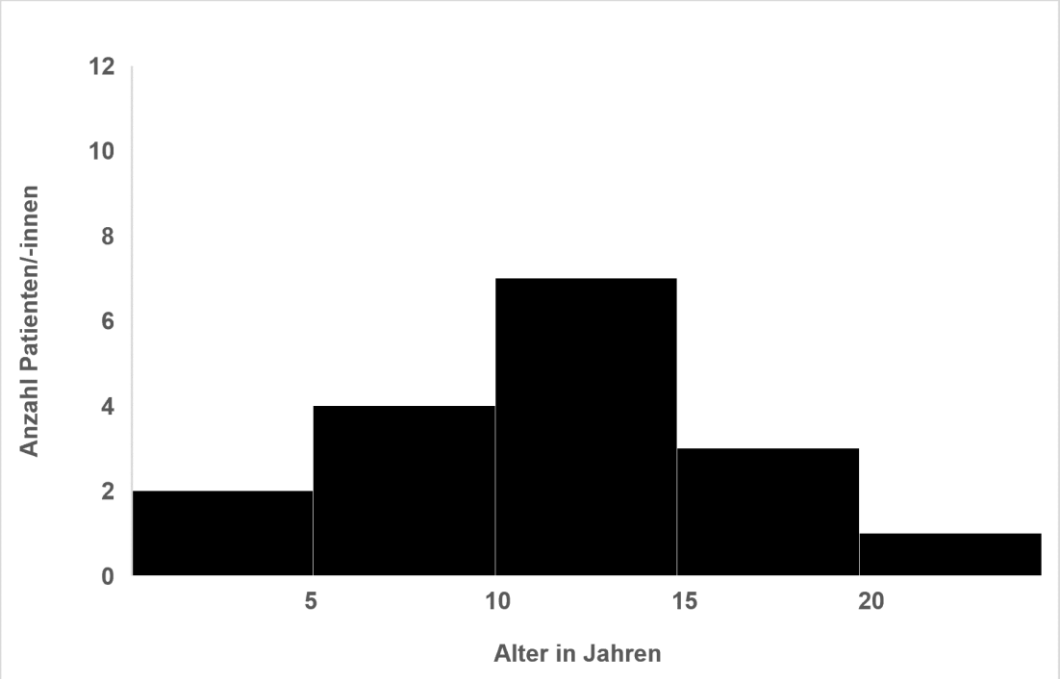

Abbildung 30: Altersverteilung zum Zeitpunkt der ersten Operation (Biologische). Dargestellt ist die Altersverteilung zum Zeitpunkt einer biologischen Rekonstruktion. Es fand sich ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 10. und dem 15. Lebensjahr.

Die Patientinnen und Patienten wurden nach biologischer Rekonstruktion im Durchschnitt 6,5 Jahre [1 Tag - 27,1 Jahre] nachverfolgt. *Abbildung 31* zeigt die Verteilung der Nachbeobachtungszeit.
Die meisten Patientinnen und Patienten wurden zwischen 0 und 2 Jahre nachverfolgt.

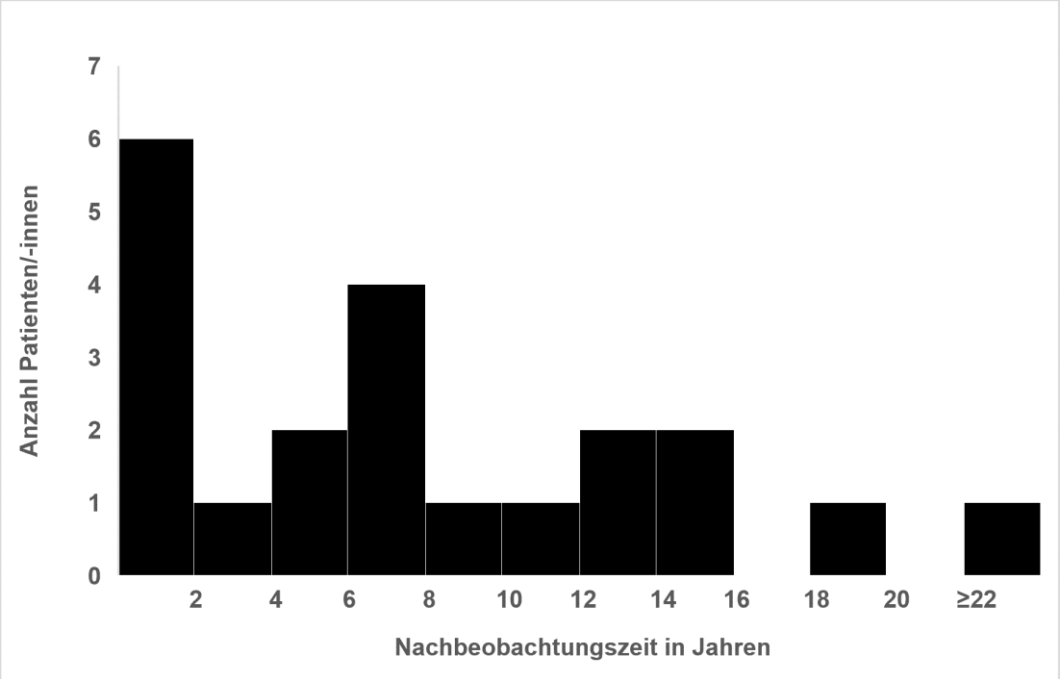

Abbildung 31: Verteilung Nachbeobachtungszeit (Biologische). Dargestellt ist die Verteilung der Nachbeobachtungszeit (in Jahren) für Patientinnen und Patienten nach biologischer Rekonstruktion. Die meisten Patientinnen und Patienten wurden zwischen 0 und 2 Jahre nachverfolgt.

Während der gesamten Nachbeobachtungszeit waren 12% der Patientinnen und Patienten (absolut 2) dieser Patientengruppe verstorben.

In diesem Patientenkollektiv befanden sich jeweils 8 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Osteosarkom (47%) und Ewing-Sarkom (47%) sowie eine Patientin mit der Diagnose Chondrosarkom (6%) (*Abbildung 32*).

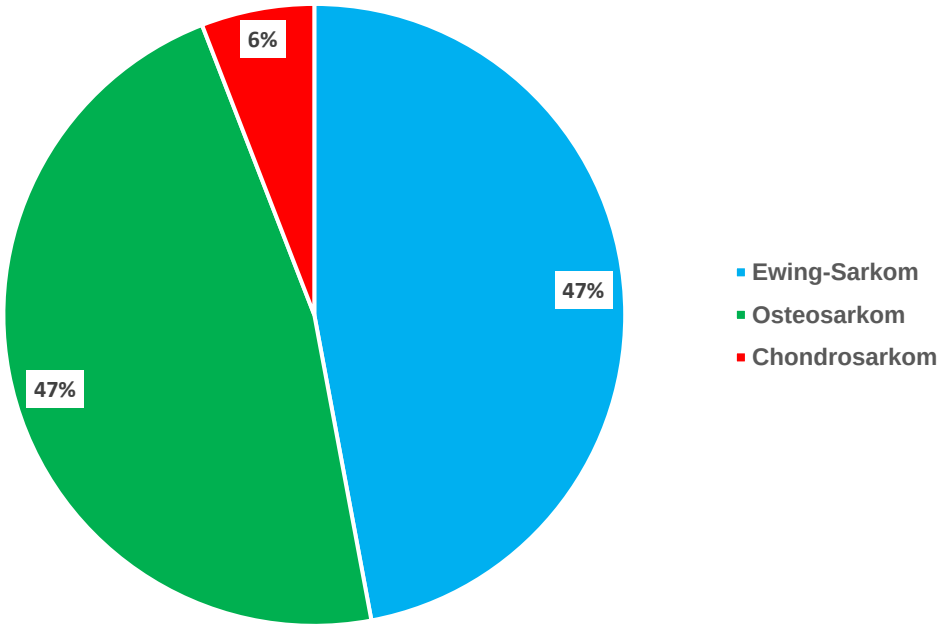

Abbildung 32: Häufigkeitsverteilung Tumorentitäten (Biologische). Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der Tumorentitäten (in Prozent) bei Patientinnen und Patienten mit biologischer Rekonstruktion. Die meisten Patientinnen und Patienten in diesem Patientenkollektiv erhielten eine biologische Rekonstruktion aufgrund eines Ewing-Sarkoms (blau, 47%, absolut 8) beziehungsweise aufgrund eines Osteosarkoms (grün, 47%, absolut 8).

Betrachtet man die Lokalisation des Primärtumors genauer, befand sich der Tumor bei den 17 Patientinnen und Patienten mit biologischer Rekonstruktion in 29% der Fälle (absolut 5) im Femur, in 24% der Fälle (absolut 4) in der Tibia, in 18% (absolut 3) im Radius, in jeweils 12% (absolut 2) im Becken und im Humerus sowie in 6% der Fälle (absolut 1) in der Ulna (*Abbildung 33*).

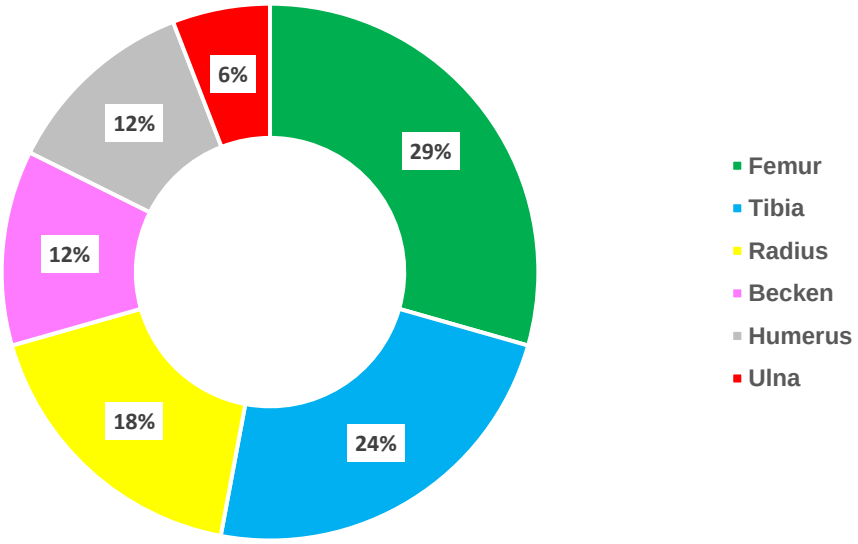

Abbildung 33: Häufigkeitsverteilung Tumorlokalisation (Biologische). Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisation (in Prozent) bei Patientinnen und Patienten mit biologischer Rekonstruktion. Die meisten Tumore waren in diesem Patientenkollektiv am Femur lokalisiert (grün, 29%, absolut 5).

Insgesamt betrachtet befanden sich 11 Tumore (65%) an der unteren Extremität und 6 Tumore (35%) an der oberen Extremität. Über alle Tumorlokalisationen gesehen befanden sich 59% (absolut 10) der Tumore an der rechten und 41% (absolut 7) an der linken Körperhälfte.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wiesen 12% (absolut 2) der Patientinnen und Patienten dieses Patientenkollektivs Metastasen auf.

Alle Patientinnen und Patienten dieses Patientenkollektivs erhielten eine Chemotherapie und davon 24% (absolut 4) als kombinierte Strahlen- und Chemotherapie.

In dieser Patientengruppe war bei 94% der Patientinnen und Patienten (absolut 16) eine primäre R0-Resektion möglich gewesen. Im Rahmen der biologischen Rekonstruktion benötigte lediglich eine Patientin (6%) zur Defektdeckung eine Gastrocnemius-Lappenplastik.

Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum benötigten die Patientinnen und Patienten nach biologischer Rekonstruktion gemäß der erweiterten Henderson-Klassifikation im Durchschnitt 2,6 Revisionen [0 - 13] mit einer durchschnittlichen Zeitdauer von 1,6 Jahren bis zu einer ersten Revision [102 Tage - 4,4 Jahre]. 24% der Patientinnen und Patienten (absolut 4) benötigten nach biologischer Rekonstruktion keine Revision im gesamten Nachbeobachtungszeitraum.
Betrachtet man die Komplikationsrate gemäß der ursprünglichen Henderson-Klassifikation, entwickelten die Patientinnen und Patienten nach biologischer Rekonstruktion im Durchschnitt 1,3 Komplikationen [0 - 4]. Zudem entwickelten entsprechend 35% (absolut 6) keine Komplikationen nach biologischer Rekonstruktion.

Den häufigsten Grund für eine Revision stellte in dieser Patientengruppe sowohl nach der ursprünglichen als auch der erweiterten Henderson-Klassifikation mit 23% Typ II (aseptische Lockerung) dar. Mit jeweils 20% waren Typ IX (unvermeidbare Folge-Operation) sowie Typ XI (geplante Folge-Operation) der jeweils zweit- beziehungsweise dritthäufigste Grund für eine Revision (*Abbildung 34*). Der Grund für eine unvermeidbare Folge-Operation (Typ IX) war in 100% eine Weichteilstörung.

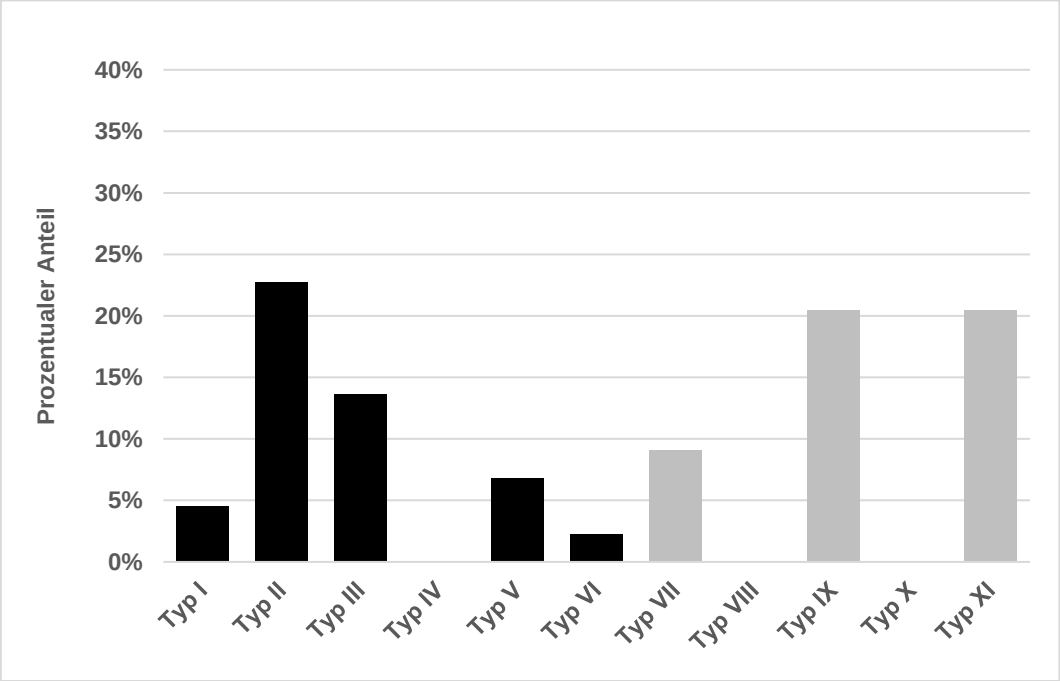

Abbildung 34: Häufigkeitsverteilung Revisionsgründe (Biologische). Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der Revisionsgründe (in Prozent) nach der in dieser Studie erstellten erweiterten Henderson-Klassifikation bei Patientinnen und Patienten mit biologischer Rekonstruktion. Schwarz hinterlegt sind die Komplikationstypen gemäß der Henderson-Klassifikation, grau hinterlegt die in dieser Studie neu eingeführten Revisionstypen. Mit 23% und damit am häufigsten in diesem Patientenkollektiv erfolgte eine Revision aufgrund des Typs II (aseptische Lockerung).

Von den 17 Patientinnen und Patienten benötigte eine Patientin (6%) im weiteren Nachbeobachtungszeitraum eine sekundäre Amputation aufgrund eines Rezidivs.
Insgesamt gesehen entwickelte in der Gruppe der biologischen Rekonstruktionen niemand ein Lokalrezidiv.

11 der 17 Patientinnen und Patienten (65%) erhielten ein Autograft (*Abbildung 35*), 5 Patientinnen und Patienten (29%) ein Composite Allograft (*Abbildung 36*) und ein Patient (6%) eine Clavicula pro humeri-Transposition.

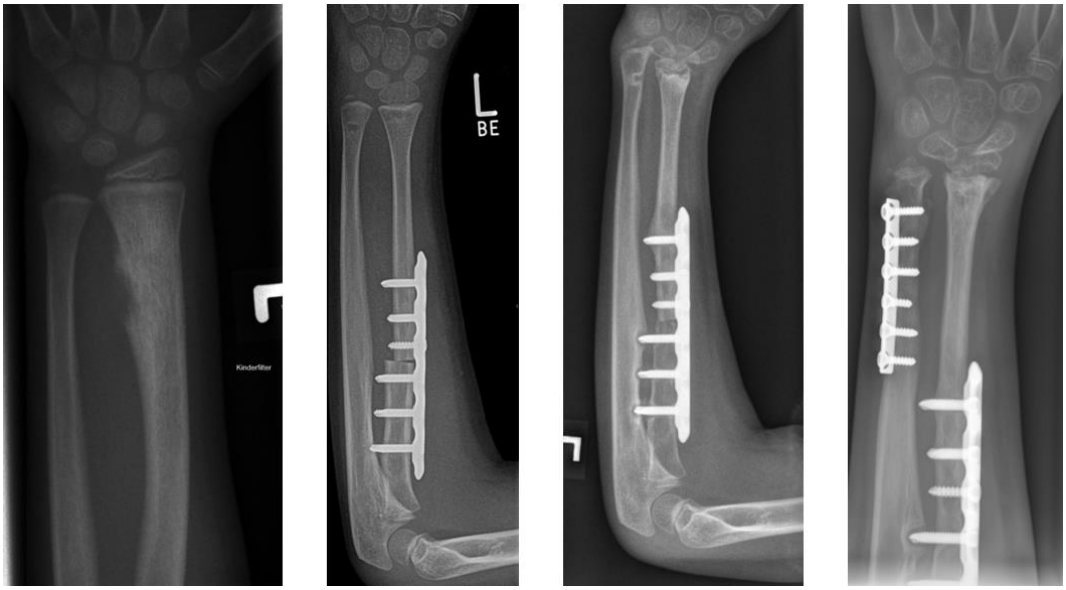

Abbildung 35: Röntgenbild Fibula-Autograft. Dargestellt sind die Röntgenbilder eines Patienten mit Osteosarkom des distalen Radius. Zunächst erfolgte die weite Resektion und die Implantation eines Fibula-Autografts mit Fibulaköpfchen. Im Verlauf erfolgte eine Ulnaverkürzungsosteotomie zur Anpassung der Handgelenkskontur [78].

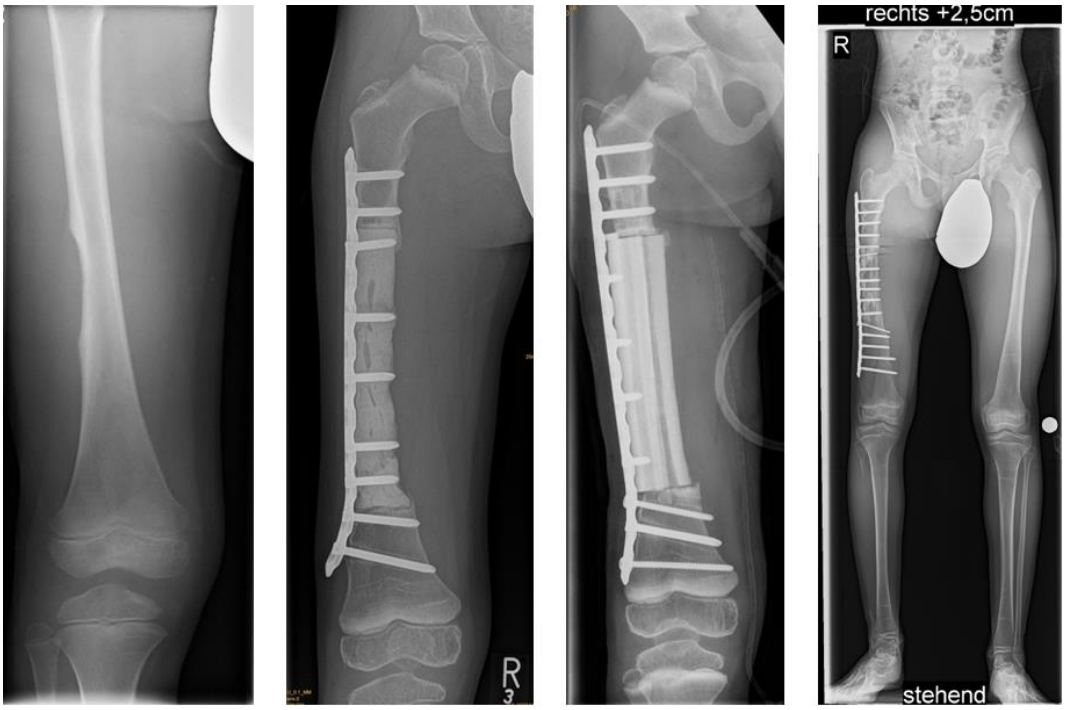

Abbildung 36: Röntgenbild Composite-Allograft. Dargestellt sind die Röntgenbilder eines 8-jährigen Patienten mit Ewing-Sarkom des rechten Femurschafts. Zunächst erfolgte die weite Resektion mit Implantation eines Palacosspacers. Nach Beendigung der Chemotherapie erfolgte die Implantation eines Composite-Allografts mit vaskularisierter Fibula. Aktuell besteht eine Beinverkürzung von circa 3 cm [78].

Ein Patient (6%) dieses Patientenkollektivs erhielt im weiteren Nachbeobachtungzeitraum nach einem primären Composite Allograft aufgrund einer Beinlängendifferenz eine MUTARS-Xpand-Tumorendoprothese und eine weitere Patientin (6%) erhielt nach Autograft eine MUTARS-Tumorendoprothese aufgrund eines Lokalrezidivs.

Bei detaillierterer Betrachtung der Funktion nach biologischer Rekonstruktion war festzustellen, dass 75% der 12 Patientinnen und Patienten (absolut 9) mit einem Tumor an der unteren Extremität im Beobachtungszeitraum eine Beinlängendifferenz aufwiesen. Von diesen 9 Patientinnen und Patienten benötigte ein Patient (11%) aufgrund der Beinlängendifferenz eine Revision.

Von den 12 Patientinnen und Patienten mit primär malignem Tumor der unteren Extremität entwickelten zudem im gesamten Nachbeobachtungszeitraum 33% (absolut 4) eine Peroneusparese. Von den 4 Patientinnen und Patienten benötigte niemand aufgrund der Peroneusparese eine Revision.

Zum jeweils letzten Nachbeobachtungszeitpunkt - durchschnittlicher Zeitpunkt 6,5 Jahre [1 Tag - 27,1 Jahre] - konnte bei 24% der Patientinnen und Patienten (absolut 4) nach biologischer Rekonstruktion keine Daten zur Funktion erhoben werden. 12% der Patientinnen und Patienten (absolut 2) dieses Patientenkollektivs waren verstorben. Insgesamt wiesen 35% der Patientinnen und Patienten (absolut 6) eine Funktionseinschränkung auf, während bei 29% (absolut 5) die Funktion nicht eingeschränkt war (*Abbildung 37*).

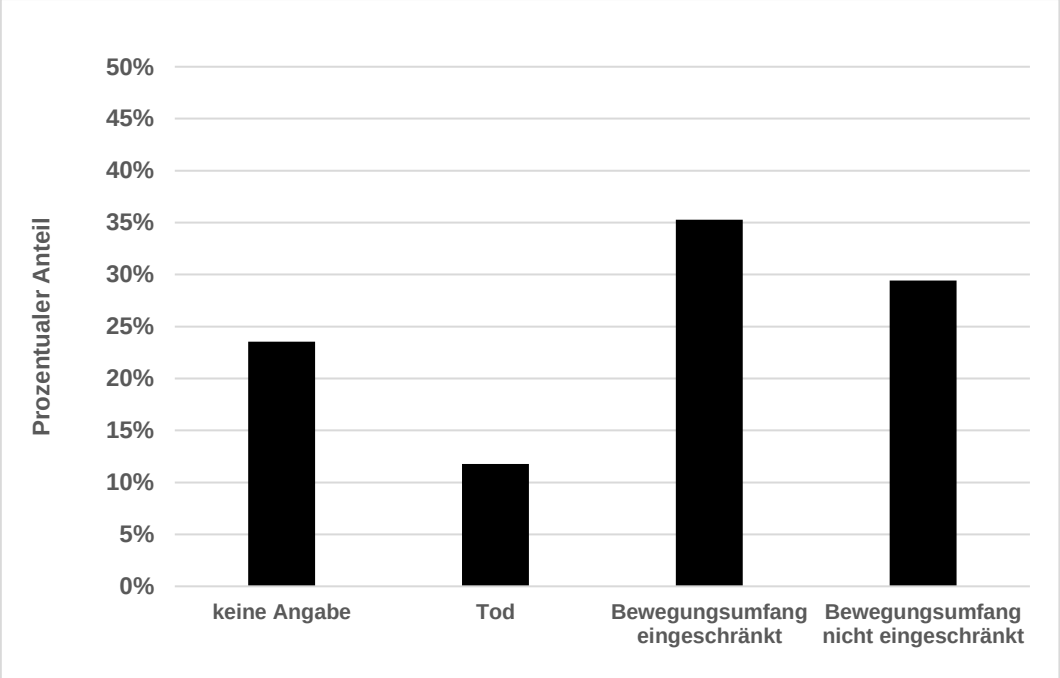

Abbildung 37: Letzter Nachbeobachtungszeitpunkt (Biologische). Dargestellt ist der jeweils letzte Nachbeobachtungszeitpunkt. Während zu diesem Zeitpunkt bereits 12% der Patienten/-innen (absolut 2) verstorben waren, weisen 35% (absolut 6) der Patienten/-innen eine Einschränkung der Beweglichkeit auf.

3.2.3 Amputation

In dieser Studie erhielten 4 Patientinnen und Patienten (4%) nach Diagnose eines primär malignen Knochen- und/oder Weichteiltumors eine primäre Amputation.

Betrachtet man das Geschlecht dieses Patientenkollektivs genauer, waren 75% weiblich (absolut 3) und 25% männlich (absolut 1).
Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der primären Amputation betrug 16,0 Jahre [10 - 21 Jahre].
Die Patientinnen und Patienten wurden nach primärer Amputation im Durchschnitt 2,0 Jahre [2 Tage - 5,3 Jahre] nachverfolgt.

Während der gesamten Nachbeobachtungszeit war in diesem Patientenkollektiv niemand verstorben.

In dieser Patientengruppe befanden sich drei Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Osteosarkom (75%) und eine Patientin mit der Diagnose Ewing-Sarkom (25%, *Abbildung 38*).

Ewing-Sarkom exulzerierendes Osteosarkom

Abbildung 38: Primäre Amputation. Dargestellt sind Beispiele, bei denen aufgrund der lokalen Tumorgröße eine R0-Resektion unter Erhalt der Extremität nicht möglich gewesen wäre, weshalb eine primäre Amputation notwendig wurde. Beispiel 1 (links) zeigt ein Ewing-Sarkom des Unterschenkels, Beispiel 2 (rechts) ein Osteosarkom des Femurs [78].

Bei diesen 4 Patientinnen und Patienten befand sich der Tumor in 2 von 4 Fällen (50%) in der Tibia und in den anderen 2 Fällen (50%) in dem Femur. Entsprechend befanden sich alle Tumore an der unteren Extremität.
Über alle Tumorlokalisationen betrachtet, befanden sich 50% der Tumore (absolut 2) an der rechten und 50% (absolut 2) an der linken Körperhälfte.
Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wiesen 75% der Patientinnen und Patienten (absolut 3) Metastasen auf.
Alle Patientinnen und Patienten dieses Patientenkollektivs erhielten eine reine Chemotherapie ohne Bestrahlung.

In dieser Patientengruppe war durch die primäre Amputation bei allen Patientinnen und Patienten eine R0-Resektion möglich.

Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum benötigten die Patientinnen und Patienten gemäß der erweiterten Henderson-Klassifikation im Durchschnitt 0,8 Revisionen [0 - 2] mit einer durchschnittlichen Zeitdauer von 215,5 Tagen bis zu der ersten Revision [202 Tage - 229 Tage]. 50% der Patientinnen und Patienten (absolut 2) benötigten nach primärer Amputation keine Revision.
Betrachtet man die Komplikationsrate nur gemäß der ursprünglichen Henderson-Klassifikation, entwickelten die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt 0,5 Komplikationen [0 - 1], wobei 50% der Patientinnen und Patienten (absolut 2) keine Komplikation entwickelten.
Die Gründe für eine Revision waren in diesem Patientenkollektiv mit jeweils 33% (absolut 1) Typ I (Weichteilversagen), Typ V (Tumorprogress) sowie Typ IX (unvermeidbare Folge-Operation). Die unvermeidbare Folge-Operation war aufgrund eines Weichteilversagens notwendig gewesen.

Insgesamt betrachtet entwickelte in der Patientengruppe der primären Amputation niemand ein Lokalrezidiv.

Von den 4 Patientinnen und Patienten erhielten 2 Patientinnen und Patienten (50%) aufgrund der Tumorlokalisation eine Hüftexartikulation und 2 Patientinnen und Patienten (50%) eine Knieexartikulation.

3.2.4 Innere Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik

In dieser Studie erhielten 4 Patientinnen und Patienten (4%) eine innere Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik nach Tumorresektion.
Innerhalb dieses Patientenkollektivs waren 75% weiblich (absolut 3) und 25% männlich (absolut 1). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der inneren Hemipelvektomie betrug 15,5 Jahre [11 - 21 Jahre].
Die Patientinnen und Patienten wurden nach innerer Hemipelvektomie im Durchschnitt 6,4 Jahre [2,1 Jahre - 9,8 Jahre] nachverfolgt.
Während der gesamten Nachbeobachtungszeit war eine Patientin dieses Patientenkollektivs (25%) verstorben.

Betrachtet man die Tumorentität in dieser Patientengruppe genauer, wiesen drei Patientinnen und Patienten die Diagnose Ewing-Sarkom (75%) und eine Patientin die Diagnose Osteosarkom (25%) auf (*Abbildung 39)*.

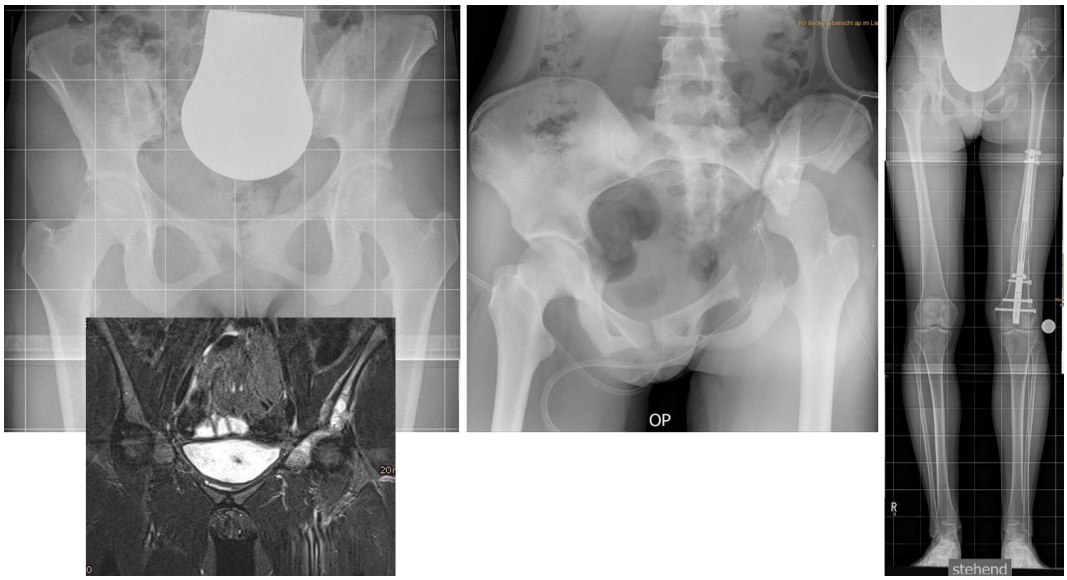

Abbildung 39: Hüftverschiebeplastik. Dargestellt sind die Röntgenbilder einer Patientin mit Ewing-Sarkom des Beckens. Es erfolgte die weite Resektion des Tumors mit anschließender Hüftverschiebeplastik. Im Verlauf erfolgte eine sekundäre Beinverlängerung mittels eines Magnetverlängerungsnagels [78].

Bei diesen 4 Patientinnen und Patienten befand sich der Tumor entsprechend des angewandten Rekonstruktionsverfahrens in allen 4 Fällen im Bereich des Beckens.
Über alle Tumorlokalisationen gesehen, befanden sich 50% der Tumoren an der rechten (absolut 2) und 50% an der linken Körperhälfte (absolut 2).
Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wiesen 25% der Patientinnen und Patienten (absolut 1) Metastasen auf.
Alle Patientinnen und Patienten dieses Patientenkollektivs erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie.
In dieser Patientengruppe war bei 75% der Patientinnen und Patienten (absolut 3) eine primäre R0-Resektion möglich. Zudem benötigte keine Patientin beziehungsweise kein Patient im Rahmen der Hemipelvektomie eine Lappenplastik.

Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum benötigten die Patientinnen und Patienten gemäß der erweiterten Henderson-Klassifikation im Durchschnitt 1,0 Revisionen [0 - 2] mit einer durchschnittlichen Zeitdauer von 2,8 Jahren bis zu der ersten Revision [2,6 - 3,0 Jahre].

50% der Patientinnen und Patienten (absolut 2) benötigten nach innerer Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik keine Revision.

Betrachtet man die Komplikationsrate unter Berücksichtigung der ursprünglichen Henderson-Klassifikation, entwickelten die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt 0,5 Komplikationen [0 - 1], wobei 50% der Patientinnen und Patienten (absolut 2) keine Komplikationen entwickelten.
Die häufigsten Gründe für eine Revision stellten in dieser Patientengruppe mit jeweils 50% Typ VI (Beinlängendifferenz) sowie Typ XI (geplante Folge-Operation) dar.

Von den 4 Patientinnen und Patienten benötigte im weiteren Nachbeobachtungszeitraum niemand eine sekundäre Amputation, ebenso entwickelte niemand ein Lokalrezidiv.
Bei Betrachtung der Funktion nach innerer Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik wiesen alle Patientinnen und Patienten im gesamten Nachbeobachtungszeitraum eine zu erwartende Beinlängendifferenz auf. Von diesen 4 Patientinnen und Patienten benötigten 2 Patientinnen und Patienten (50%) aufgrund der Beinlängendifferenz eine Revision. Zudem entwickelte eine der 4 Patientinnen und Patienten (25%) im Nachbeobachtungszeitraum eine nicht-revisionsbedürftige Peroneusparese.

Zum letzten Zeitpunkt der Nachbeobachtung - durchschnittlicher Zeitpunkt 6,4 Jahre [2,1 Jahre - 9,8 Jahre] - konnten bei zwei der Patientinnen und Patienten (50%) nach innerer Hemipelvektomie und Hüftverschiebeplastik keine Daten zur Funktion erhoben werden. Eine Patientin war verstorben (25%) und bei einer Patientin (25%) war der Bewegungsumfang eingeschränkt.

3.2.5 Resektion ohne primäres Rekonstruktionsverfahren

In dieser Studie benötigten 26 der 99 Patientinnen und Patienten (26%) nach Tumorresektion aufgrund eines primär malignen Knochen- und/oder Weichteiltumors primär keine Rekonstruktion.

Innerhalb dieses Patientenkollektivs waren 69% männlich (absolut 18) und 31% weiblich (absolut 8).

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Resektion betrug 12,9 Jahre [2 - 27 Jahre]. Die genaue Verteilung des Alters kann *Abbildung 40* entnommen werden.
Dabei war ein Altersgipfel zwischen dem 10. und dem 15. Lebensjahr ersichtlich.

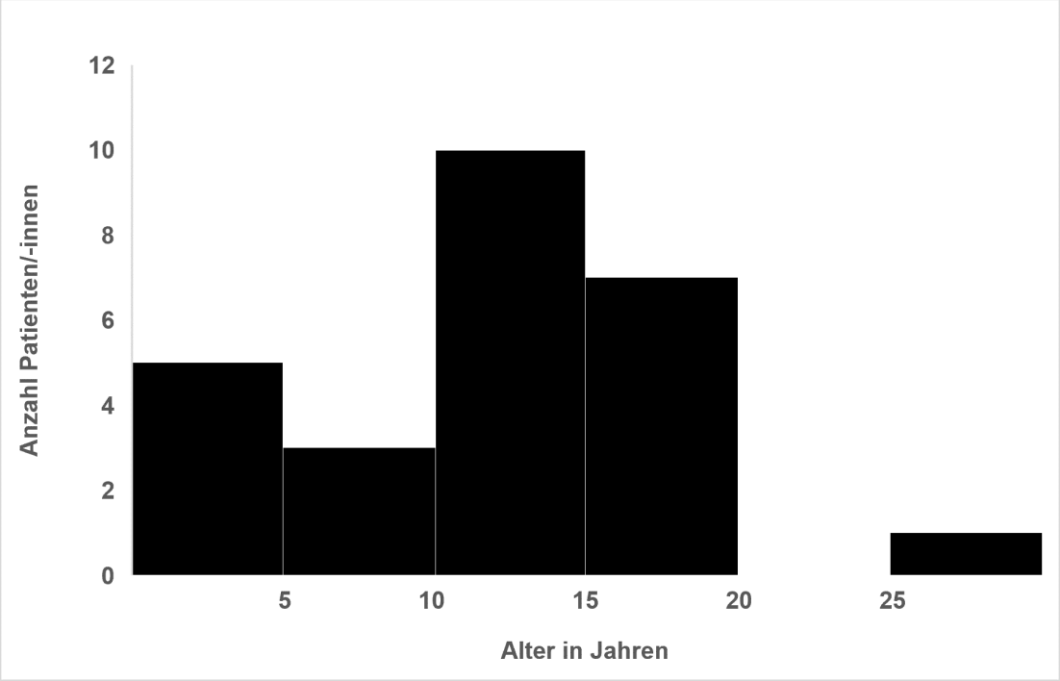

Abbildung 40: Altersverteilung zum Zeitpunkt der ersten Operation (Resektion). Dargestellt ist die Altersverteilung (in Jahren) zum Zeitpunkt der Resektion ohne primäres Rekonstruktionsverfahren. In diesem Patientenkollektiv zeigte sich ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 10. und dem 15. Lebensjahr.

Die Patientinnen und Patienten wurden nach Resektion ohne primäre Rekonstruktion im Durchschnitt 5,4 Jahre [268 Tage - 17,0 Jahre] nachbeobachtet. *Abbildung 41* zeigt die Verteilung der Nachbeobachtungszeit. Die meisten Patientinnen und Patienten wurden zwischen zwei und vier Jahre beziehungsweise zwischen sechs und acht Jahre nachverfolgt.

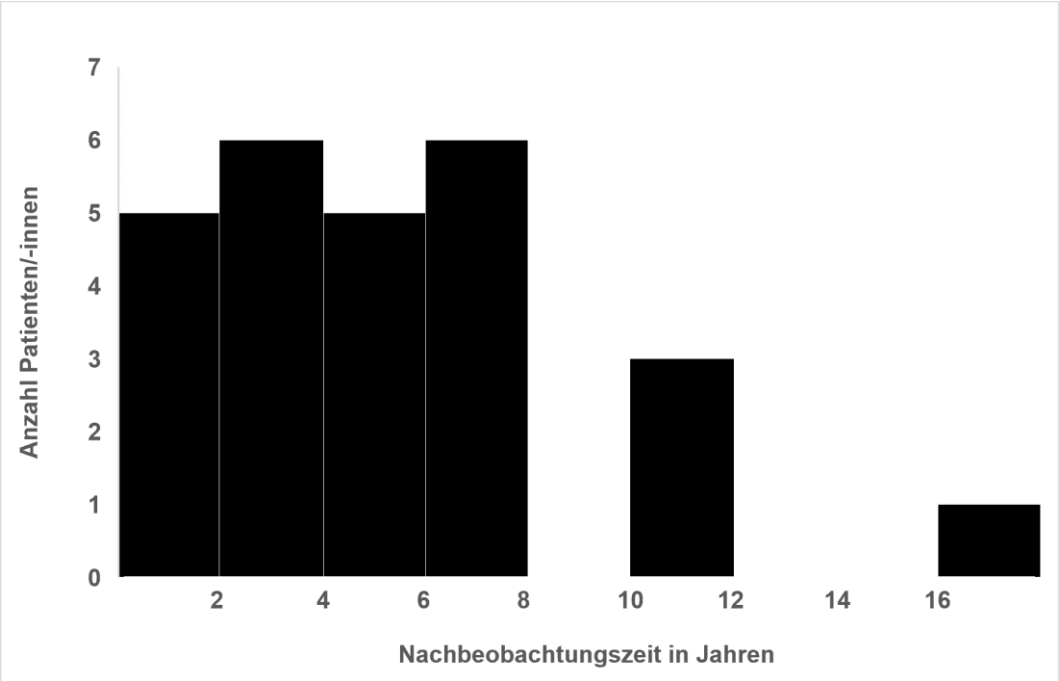

Abbildung 41: Verteilung Nachbeobachtungszeit (Resektion). Dargestellt ist die Nachbeobachtungszeit (in Jahren) bei Patientinnen und Patienten mit Resektion ohne primäre Rekonstruktion. Die meisten Patientinnen und Patienten wurden zwischen 2 und 4 Jahren beziehungsweise zwischen 6 und 8 Jahren nachverfolgt.

Während der gesamten Nachbeobachtungszeit waren 12% der Patientinnen und Patienten dieser Patientengruppe (absolut 3 Patientinnen und Patienten) verstorben.

In dieser Patientengruppe befanden sich 9 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Osteosarkom (35%), 6 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Ewing-Sarkom (23%) und 4 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Synovialsarkom (15%). Weitere weniger häufig aufgetretene Tumorentitäten sind in *Abbildung 42* dargestellt.

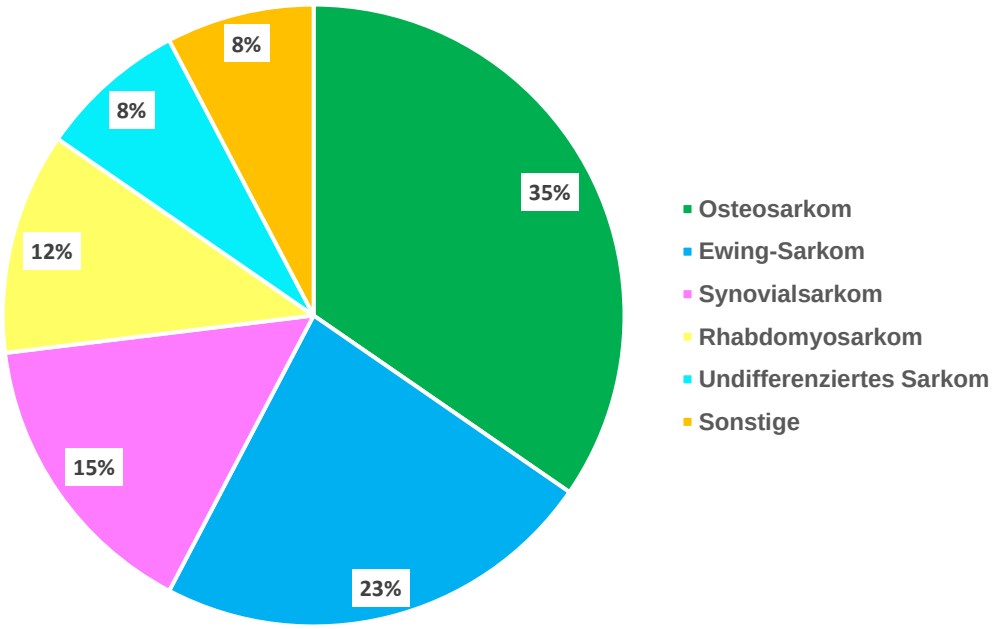

Abbildung 42: Häufigkeitsverteilung Tumorentitäten (Resektion). Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der Tumorentitäten (in Prozent) bei Patientinnen und Patienten mit Resektion ohne primäre Rekonstruktion. Mit 35% (absolut 9, grün) stellte das Osteosarkom die häufigste Diagnose in diesem Patientenkollektiv dar.

Bei den 26 Patientinnen und Patienten befand sich der Tumor in 19% der Fälle (absolut 5) im Bereich des Fußes, in 15% der Fälle (absolut 4) in der Tibia, in jeweils 12% der Fälle (absolut 3) in der Fibula (*Abbildung 43*), der Schulter und dem Unterschenkel sowie in 8% der Fälle (absolut 2) in dem Femur (*Abbildung 44*).

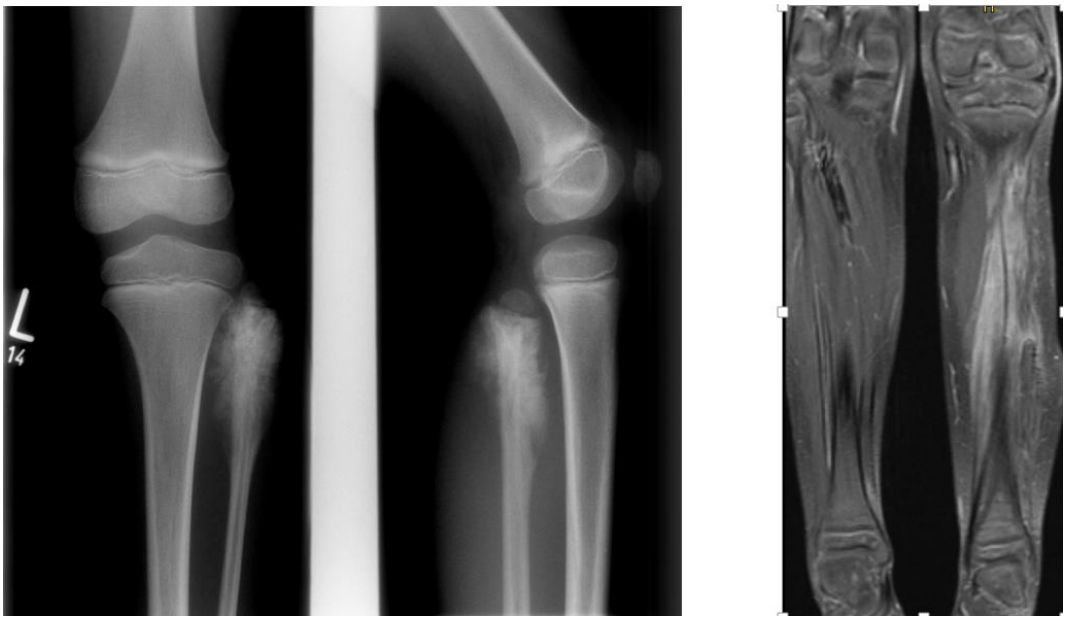

Abbildung 43: Weite Resektion ohne Rekonstruktion. Dargestellt sind die Röntgenbilder (links) eines 5-jährigen Mädchens mit Osteosarkom bei Li-Fraumeni-Syndrom. Es erfolgte die weite Resektion ohne Rekonstruktion. Im rechten MRT-Bild ist die proximale Fibulahälfte entfernt worden [78].

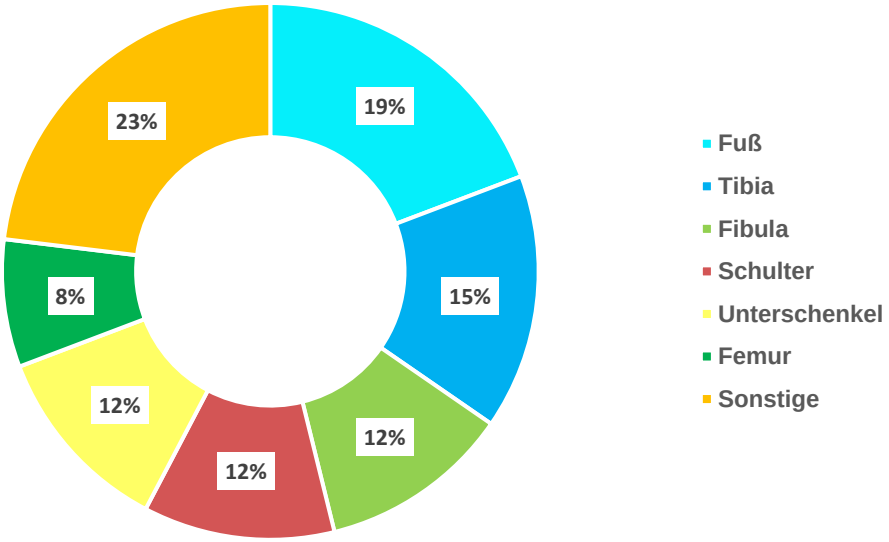

Abbildung 44: Häufigkeitsverteilung Tumorlokalisation (Resektion). Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisation (in Prozent) bei Patientinnen und Patienten mit Resektion ohne primäre Rekonstruktion. Die meisten Tumore waren im Bereich des Fußes (19%, absolut 5, türkis) lokalisiert.

Über alle Tumorlokalisationen gesehen gab es keine Dominanz einer Körperhälfte (jeweils 50%, absolut jeweils 13 Patientinnen und Patienten).
Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wiesen 23% der Patientinnen und Patienten (absolut 6) Metastasen auf.

88% der Patientinnen und Patienten (absolut 23) diese Patientenkollektivs erhielten eine Chemotherapie, wovon 38% (absolut 10 Patientinnen und Patienten) eine kombinierte Strahlen- und Chemotherapie erhielten. Bei einem Patienten konnten keine Angaben bezüglich einer Chemo- beziehungsweise Strahlentherapie gefunden werden.

In dieser Patientengruppe war bei 31% der Patientinnen und Patienten (absolut 8) primär nur eine R1-Resektion möglich. Aufgrund der Tumorlokalisation und der Gesamtkonstellation war dies bei 8% der Patientinnen und Patienten (absolut 2) bereits vor der Operation erwartet worden.
Zudem benötigten 12% der Patientinnen und Patienten (absolut 3) nach Resektion für die Deckung eines Weichteildefektes eine Lappenplastik, welche meist als Gastrocnemius-Lappenplastik durchgeführt wurde.

Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum benötigten die Patientinnen und Patienten dieser Patientengruppe gemäß der erweiterten Henderson-Klassifikation im Durchschnitt 2,2 Revisionen [0 - 13] mit einer durchschnittlichen Zeitdauer von 233,4 Tagen [1 Tag - 4,8 Jahre] bis zu einer ersten Revision nach primärer Resektion. 35% der Patientinnen und Patienten (absolut 9) benötigten nach alleiniger primärer Resektion keine Revisionen.
Betrachtet man die Komplikationsrate unter Berücksichtigung der ursprünglichen Henderson-Klassifikation, entwickelten die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt 1,2 Komplikationen, wobei 42% der Patientinnen und Patienten (absolut 11 Patientinnen und Patienten) keine Komplikationen entwickelten.

Den häufigsten Grund für eine Revision stellte in dieser Patientengruppe mit 28% Typ V (Tumorprogress) dar, gefolgt von Typ IX (unvermeidbare Folge-Operation) mit 16%. Mit 14% stellte Typ XI (geplante Folge-Operation) den dritthäufigsten Grund für eine Revision dar (*Abbildung 45*). Der Grund für eine unvermeidbare Folge-Operation war in allen Fällen ein Weichteilversagen.

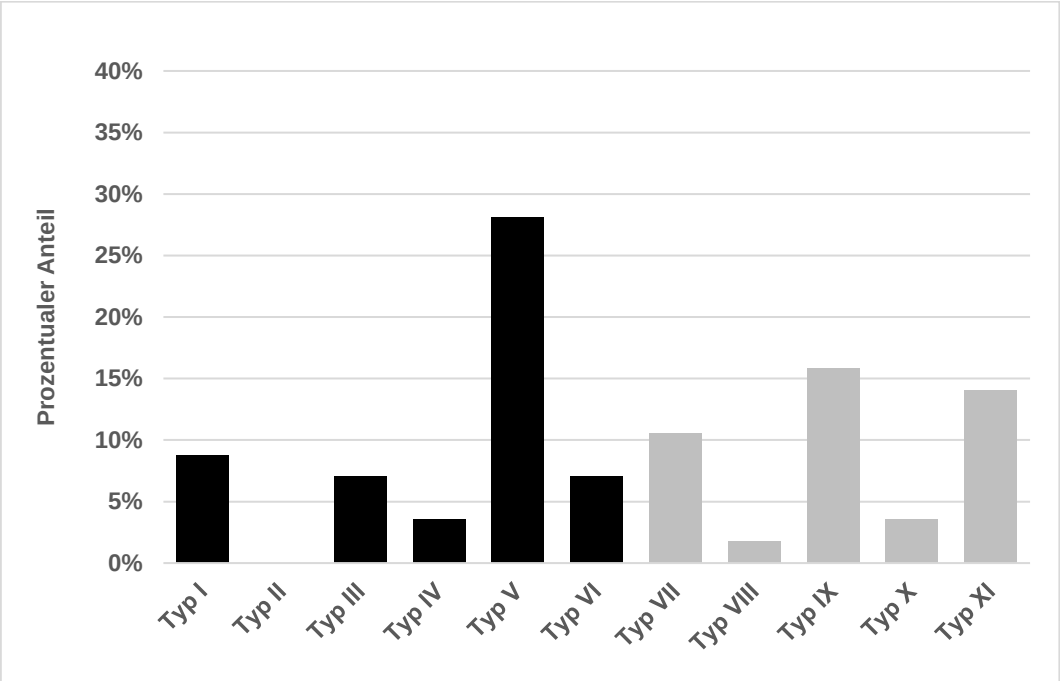

Abbildung 45: Häufigkeitsverteilung Revisionsgründe (Resektion). Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der Revisionsgründe (in Prozent) gemäß der in dieser Studie erstellten erweiterten Henderson-Klassifikation bei Patientinnen und Patienten mit Resektion ohne primäre Resektion. In schwarz sind die Komplikationstypen nach der ursprünglichen Henderson-Klassifikation dargestellt, während in grau hinterlegt die in dieser Studie neu eingeführten Revisionstypen dargestellt sind. Mit 28% stellte Typ V (Tumorprogress) den häufigsten Grund für eine Revision dar.

Von den 26 Patientinnen und Patienten benötigten 5 (19%) in dem weiteren Nachbeobachtungszeitraum eine sekundäre Amputation. In vier Fällen (80%) war eine primäre nicht-erwartete R1-Resektion der Grund, in einem Fall (20%) ein Rezidiv.
Insgesamt entwickelten 19% der Patientinnen und Patienten (absolut 5), die primär nur mit einer Resektion behandelt worden waren, im Verlauf ein Lokalrezidiv. Dieses trat im Mittel nach 3,0 Jahren [1,5 - 4,4 Jahren] auf.

Drei Patientinnen und Patienten (12%), bei welchen der Tumor primär nur reseziert wurde, erhielten im weiteren Nachbeobachtungszeitraum aufgrund von Lokalrezidiven und Rezidiven in der gleichen Extremität eine MUTARS-Tumorendoprothese, wovon ein Patient aufgrund einer Infektion einen Wechsel auf eine silberbeschichtete MUTARS-Tumorendoprothese erhielt.
Zudem benötigten zwei andere Patientinnen und Patienten (8%) im weiteren Verlauf eine biologische Rekonstruktion.

Bei Betrachtung der Funktion wiesen von den 19 Patientinnen und Patienten mit einem Tumor im Bereich der unteren Extremität 26% (absolut 5) im gesamten Nachbeobachtungszeitraum eine Beinlängendifferenz auf. Von diesen 5 Patientinnen und Patienten benötigten 2 Patientinnen und Patienten (40%) aufgrund der Beinlängendifferenz eine Revision.
Zudem entwickelten 21% der Patientinnen und Patienten (absolut 4) dieser Patientengruppe nach Resektion ohne Rekonstruktion eine Peroneusparese. Von diesen 4 Patientinnen und Patienten benötigte ein Patient (25%) aufgrund der Peroneusparese eine Revision.

Zum jeweils letzten Nachbeobachtungszeitpunkt - durchschnittlicher Zeitpunkt 5,4 Jahre [268 Tage - 17,0 Jahre] - konnte bei 46% der Patientinnen und Patienten (absolut 12) mit primärer Resektion ohne Rekonstruktion keine Daten zur Funktion erhoben werden. 12% der Patientinnen und Patienten (absolut 3) waren zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt verstorben.
Insgesamt wiesen 23% der Patientinnen und Patienten (absolut 6) eine Funktionseinschränkung auf, während bei 19% (absolut 5 Patientinnen und Patienten) die Funktion nicht eingeschränkt war (*Abbildung 46*).

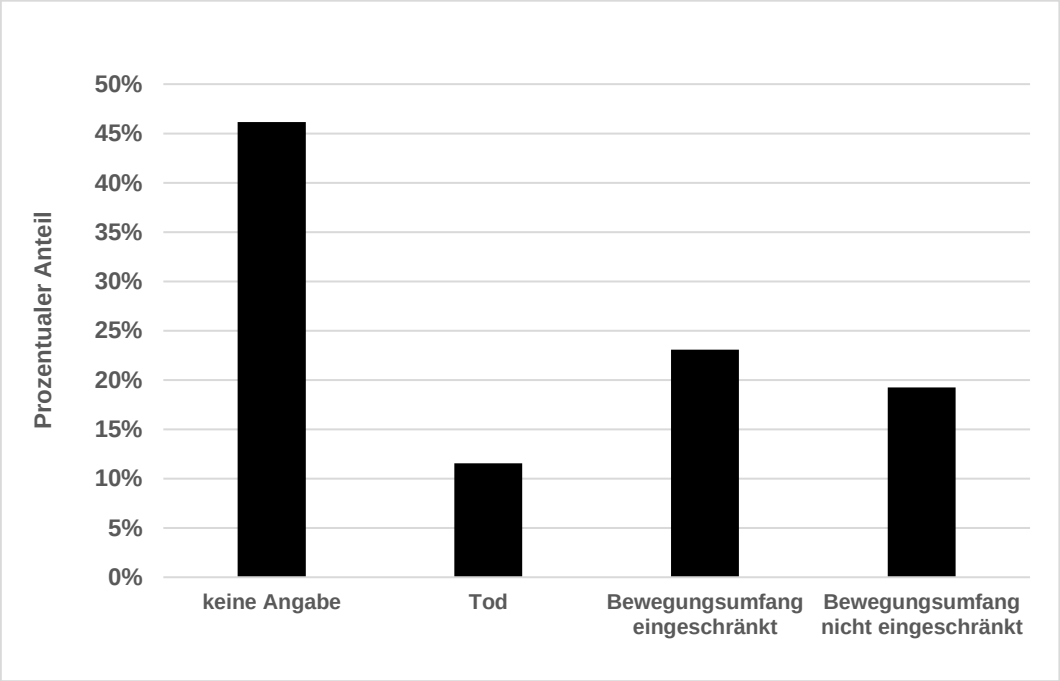

Abbildung 46: Letzter Nachbeobachtungszeitpunkt (Resektion). Dargestellt ist der jeweils letzte individuelle Nachbeobachtungszeitpunkt. Während zu diesem Zeitpunkt bereits 12% der Patientinnen und Patienten (absolut 3) verstorben waren, wiesen 23% der Patienten/-innen (absolut 6) eine Einschränkung der Beweglichkeit auf.

4 Diskussion

4.1 Gesamte Studienpopulation

4.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der ersten Operation in dieser Studienpopulation bei 14,6 Jahren lag und damit, mit Ausnahme von ein paar wenigen Ausreißern, vergleichbar ist mit Altersangaben zum Diagnosezeitpunkt, welche man der aktuellen Literatur entnehmen kann [17][33][39][42].

Während in der Literatur bei primär malignen Knochen- und Weichteiltumoren aber eine Dominanz des männlichen Geschlechts vorliegt, lag in dieser Studie eine leichte Dominanz des weiblichen Geschlechts vor (55% zu 45%), wobei hieraus keine relevanten wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen werden können [11][17][39].

Betrachtet man das Merkmal Todesrate genauer, lag in dieser Studie eine Todesrate von 13% bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 5,9 Jahren vor. Eisenhart-Rothe et al. beschreiben beim Osteosarkom eine 5-Jahres-Überlebensrate von 70%, beziehungsweise eine 5-Jahres-Überlebensrate von 75% beim Ewing-Sarkom, sodass in dieser Studie im Vergleich zur Literatur eine erhöhte 5-Jahres-Überlebensrate vorhanden war [26]. Einer der Gründe für eine geringere Todesrate innerhalb dieses Patientenkollektivs könnte sein, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Durchschnitt ein niedrigeres Tumorstadium als die Vergleichspopulation aufwiesen. Diese These konnte aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie als auch aufgrund unzureichender Daten nicht verifiziert werden.
Ein weiterer Grund für die Diskrepanz der Todesraten könnte ein prinzipiell „fitteres“ Patientenkollektiv sein, welches gegenüber der eigentlichen Tumorerkrankung als auch gegenüber operativen Eingriffen resilienter war und dadurch eventuell auch weniger Revisionen benötigte.

4.1.2 Tumorcharakteristika

Die zwei häufigsten Diagnosen in dieser Studie waren, wie auch in der Literatur angegeben, das Osteo- (57%) sowie das Ewing-Sarkom (26%) [83].
Auch die häufigsten primären Tumorlokalisationen im Bereich des Femurs (37%) und der Tibia (25%) sind mit den Angaben in der Literatur vergleichbar [17][42][51].

Die Rate an primärer Metastasierung von 26% erscheint jedoch im Vergleich zu anderen epidemiologischen Daten erhöht (20%; [26]). Während im *Kapitel 4.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika* bei einer Todesrate von 13% argumentiert wurde, dass es sich um ein „fitteres“ Patientenkollektiv beziehungsweise um Patienten mit einem niedrigen initialen Tumorstadium handeln könnte, stellt hier nun eine erhöhte primäre Metastasierungsrate von 26% einen negativ-prädiktiven Faktor und damit einen Widerspruch dar.

Zudem bekamen in dieser Studie 38% der Patientinnen und Patienten ein Rezidiv beziehungsweise 9% ein Lokalrezidiv. Während Dickmann et al. ein Lokalrezidiv als schwerwiegendste Komplikation bei Extremitäten-erhaltenden Operationen beschreiben und eine Rate an Lokalrezidiven von 1% - 9% angeben, muss die Rate an Lokalrezidiven (9%) in dieser Studie im oberen Bereich angesiedelt werden [23].

Gleichzeitig führte das Lokalrezidiv in dieser Studie allerdings nur in einem von zehn Fällen zu einer sekundären Amputation. Picci et al. geben bei Patientinnen und Patienten mit Osteosarkom eine durchschnittliche Zeit von 13 Monaten [2 - 56 Monate] bis zu einem ersten Lokalrezidiv an, sodass eine durchschnittliche Zeit von 3 Jahren bis zu einem Lokalrezidiv in dieser Studie als lang angesehen werden kann [80].

4.1.3 Operative Therapie

Die operative Therapie primär maligner Knochen- und Weichteiltumore hat sich in den letzten Jahrzehnten von ablativen Verfahren hin zu Extremitäten-erhaltenden Verfahren entwickelt [5][14]. Dieser Trend zeigte sich auch in dieser Studie mit einem Anteil von nur 4% an primär ablativen Verfahren.

Für eine erfolgreiche operative Therapie ist eine weite Resektion nach Enneking von essenzieller Bedeutung, sodass eine primäre R0-Resektionsrate von 90% in dieser Arbeit als gute Basis für eine erfolgreiche operative Therapie angesehen werden kann [42].
Im Rahmen der Resektion des primären Tumors erhielten zudem 17% der Patientinnen und Patienten dieser Studie für eine Weichteildeckung eine Lappenplastik, welche meist als Gastrocnemius-Lappen durchgeführt wurde. Für diese Lappenplastik konnten andere Forschungsgruppen zeigen, dass ihre Verwendung im Rahmen der Implantation einer modularen Tumorendoprothese das Risiko eine Infektion im weiteren Verlauf zu entwickeln, reduzieren kann [25].

Diese hohe Rate (17%) an Lappenplastiken könnte entsprechend einen Einfluss auf die in dieser Studie ermittelte Infektionsrate gehabt haben (siehe *Kapitel 4.1.4 Komplikationen und Revisionen*).

Während die Verfahren MUTARS-Tumorendoprothese mit 46%, die Resektion ohne Rekonstruktion mit 26% und biologische Rekonstruktionen mit 17% in dieser Studie in der Mehrheit des Patientenkollektivs angewandt wurden, erhielten jeweils nur 4 Patientinnen und Patienten eine primäre Amputation (<5%) beziehungsweise innere Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik (<5%), sodass die beiden letztgenannten Verfahren unterrepräsentiert Anwendung fanden. Entsprechend müssen die Ergebnisse bei den Patientinnen und Patienten mit Amputation sowie mit innerer Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik kritisch betrachtet werden.
Die Ergebnisse können zudem dahingehend interpretiert werden, dass in diesem Studienzeitraum eine Expertise der Operateurinnen und Operateure am Olgahospital Stuttgart im Bereich der MUTARS-Tumorendoprothese vorlag und zudem, dass das Patientenkollektiv gut für den Einbau einer MUTARS-Tumorendoprothese geeignet erschien.

4.1.4 Komplikationen und Revisionen

Trotz deutlicher Fortschritte in den operativen Techniken, der verbesserten präoperativen und intraoperativen Bildgebung, den verbesserten Prothesen und den biologischen Implantaten stellen Komplikationen und die dadurch notwendigen Revisionsoperationen weiterhin Probleme im Rahmen der Rekonstruktion bei primär malignen Knochen- und/oder Weichteiltumoren dar [8].

Über alle Rekonstruktionsverfahren betrachtet, benötigten in dieser Studie gemäß der erweiterten Henderson-Klassifikation 65% der Patientinnen und Patienten im Nachbeobachtungszeitraum eine Revision. Betrachtet man die ursprüngliche Henderson-Klassifikation, entwickelten 56% der Patientinnen und Patienten eine Komplikation. Henderson et al. weisen in ihrer Studie mit 24,5% eine deutlich niedrigere Komplikationshäufigkeit auf, sodass in dieser Studie eine verhältnismäßig hohe Komplikationsrate vorlag [53].

Diese offensichtliche Diskrepanz lässt sich wie man sieht aber leider nicht nur durch die Tatsache erklären, dass die erweiterte Henderson-Klassifikation verwendet wurde (*Kapitel 2.5.2 Erweiterung der Klassifikation nach Henderson*), da auch der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Komplikationen gemäß der ursprünglichen Henderson-Klassifikation deutlich höher lag.
Einer der möglichen Gründe für eine erhöhte Revisions- beziehungsweise Komplikationsrate könnte sein, dass auch kleinere Eingriffe (beispielsweise VAC-Wechsel) im Rahmen dieser Studie als Revision angesehen wurden, während sie bei Henderson et al. keine Beachtung fanden [53].
In der Studie von Kinkel et al. wurde eine Komplikationsrate von 58% für Tumorendoprothesen im Bereich des Kniegelenks ermittelt, wobei in dieser Studie lediglich Komplikationsgründe der nicht-erweiterten Henderson-Klassifikation verwendet wurden, sodass diese Komplikationsrate vergleichbar mit der Komplikationsrate gemäß der ursprünglichen Henderson-Klassifikation in dieser Studie war [61].

Im Durchschnitt benötigten die Patientinnen und Patienten dieser Studie in ihrem jeweiligen Nachbeobachtungszeitraum 2,5 Revisionen gemäß der erweiterten Henderson-Klassifikation beziehungsweise entwickelten sie 1,2 Komplikationen gemäß der ursprünglichen Henderson-Klassifikation. Für biologische Rekonstruktionsverfahren geben Streitbürger et al. eine Komplikationsrate von 3 Komplikationen pro Patientin beziehungsweise Patient an, sodass sich die hier vorliegende Revisionsrate von 2,5 vergleichbar darstellt beziehungsweise die eigentlich zu vergleichende Komplikationsrate von 1,2 sehr niedrig erscheint [89]. Capanna et al. zeigen für Tumorendoprothesen eine Komplikationsrate von 1,2 auf mit einer Prothesenlebensdauer von 72% nach 5 Jahren, welche der Komplikationsrate dieser Studie entspricht, sodass die durchschnittliche Komplikations- beziehungsweise Revisionsrate in dieser Studie mit dem Durchschnitt der Literatur vergleichbar erscheint [18].
Die jeweils erste Revision einer Patientin beziehungsweise eines Patienten fand im Mittel nach 1,8 Jahren statt. Es konnten in der Literatur keine vergleichbaren Daten für die zeitliche Einordnung der ersten Revision beziehungsweise Komplikation gefunden werden, wobei 1,8 Jahre in Anbetracht der Revisionsrate einen langen Zeitraum darstellen. Capanna et al. zeigen für alle Komplikationen eine durchschnittliche Auftretenszeit zwischen 1,3 Jahren und 4,2 Jahren auf [18].

Den häufigsten Revisionsgrund unabhängig von dem Rekonstruktionsverfahren stellte in dieser Studie Typ IX (unvermeidbare Folge-Operation) nach der erweiterten Henderson-Klassifikation mit 26% dar, während Typ IV (Infektionen) mit 8% nur den 6. häufigsten Grund darstellte. Damit zeigt sich in dieser Studie im Vergleich zu anderen wissenschaftlichen Arbeiten eine sehr niedrige Infektionsrate, da Streitbürger et al. beispielsweise für die biologische Rekonstruktion eine revisionsbedürftige Infektionsrate von 24% angeben [89].
Für Tumorendoprothesen geben Schremper et al. eine Infektionsrate von 5% - 36% an, während Gosheger et al. von einer Infektionsrate von 11% - 47% für nicht-invasive Tumorendoprothesen sprechen [87][46]. Generelle Gründe für eine Infektionsrate stellen dabei unter anderem eine lange Operationszeit, die oft schwierig vorliegende Weichteilsituation sowie die Applikation einer Chemo- beziehungsweise Strahlentherapie dar [103]. Eine der Gründe für eine niedrigere Infektionsrate in dieser Studie könnte wie bereits in *Kapitel 4.1.3 Operative Therapie* erwähnt die häufige Anwendung einer Lappenplastik gewesen sein.
Nichtsdestotrotz darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die meisten unvermeidbaren Folge-Operationen (Typ IX) aufgrund einer Infektion (63%) stattgefunden haben, sodass die Rate an Infektionen unter Berücksichtigung dieser unvermeidbaren Folge-Operationen vermutlich als deutlich höher angesehen werden sollte.

Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum benötigten 10% der Patientinnen und Patienten eine sekundäre Amputation. In den wissenschaftlichen Kontext eingeordnet, zeigen Jeys et al. mit 8,9% eine ähnliche Amputationsrate nach Megaprothesen-Implantation mit einem Lokalrezidiv als primäre Ursache einer sekundären Amputation [58]. Streitbürger et al. weisen in ihrer Studie eine Amputationsrate von 16% auf, wovon die meisten der sekundären Amputationen auf eine Infektion zurückzuführen sind [89]. Den häufigsten Grund für eine sekundäre Amputation in dieser Studie stellte hingegen eine primäre R1-Resektion (40%) dar, sodass auch hier der Einfluss von Infektionen geringer zu sein scheint.

4.1.5 Funktionelles Outcome

Das durchschnittliche Alter von Patientinnen und Patienten mit einem primär malignen Knochen- und/oder Weichteiltumor ist zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oft sehr gering, weshalb für die Auswahl eines adäquaten Rekonstruktionsverfahrens neben Patienten-, Tumorcharakteristika und Komplikationsraten auch das funktionelle Outcome eine wichtige Rolle spielt.
Im Rahmen dieser Studie wurde zur Analyse des funktionellen Outcomes die Rate an Patientinnen und Patienten mit Beinlängendifferenz sowie Peroneusparese näher betrachtet. Zudem erfolgte eine grobe Betrachtung des Bewegungsumfangs.

Die Einordnung der Gesamtergebnisse der Patientinnen und Patienten mit Beinlängendifferenz und/oder Peroneusparese dieser Studie in den Kontext anderer Studien stellte sich als schwierig heraus, da die meisten Studien bei der Analyse des funktionellen Outcomes Scores wie den MSTS-Score (Musculoskeletal Tumor Society-Score) oder den SF36-Score (Short Form-36 Score) verwenden. Mit Hilfe dieser Scores ist es möglich neben dem Bewegungsumfang auch Aussagen über die emotionale Akzeptanz sowie vorhandene Schmerzen zu machen [29].
Auch in dieser Studie war die Verwendung einheitlich international verfügbarer Scores vorgesehen gewesen. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und fehlender Datenlage, musste die Analyse des funktionellen Outcomes stark vereinfacht dargestellt werden.

Die so in dieser Studie ermittelte Beinlängendifferenz bei 51% der Patientinnen und Patienten im gesamten Nachbeobachtungszeitraum erscheint auf den ersten Blick sehr hoch. Betrachtet man aber beispielweise Daten aus anderen Studien, so weisen 60% der Patientinnen und Patienten nach biologischer Rekonstruktion in der Studie von Abed et al. eine Beinlängendifferenz zum letzten Nachbeobachtungszeitraum auf [1]. Zudem wiesen zwar die 51% der Patientinnen und Patienten im Verlauf eine Beinlängendifferenz auf, wovon wiederum aber lediglich 26% revisionsbedürftig waren. Nichtsdestotrotz kann anhand dieser Daten keine Aussage über eine mögliche Einschränkung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten mit Beinlängendifferenz getroffen werden.

Zudem entwickelten in dieser Studie 26% der Patientinnen und Patienten mit einem primär malignen Knochen- und/oder Weichteiltumor an der unteren Extremität eine Peroneusparese, wovon jedoch lediglich 14% revisionsbedürftig waren. Zur quantitativen Einordnung kann zumindest teilweise die Studie von Levin et al. herangezogen werden. In dieser Studie wird gezeigt, dass 36% der Patientinnen und Patienten nach Autograft-Entnahme Probleme an der Entnahmestelle beispielsweise in Form einer Peroneusparese oder in Form von Krallenzehen aufweisen, sodass eine Rate von 26% vergleichbar erscheint [70]. Auch in diesem Fall ist keine Aussage über die Einschränkung der Lebensqualität aufgrund einer Peroneusparese möglich.

Neben den oben dargestellten Faktoren, wird üblicherweise die Analyse des Bewegungsumfangs in vergleichbaren Studien anhand des MSTS-Scores durchgeführt. Die in dieser Studie stark vereinfachte Darstellung der Bewegungseinschränkung zeigte aber, dass insgesamt 34,3% der Patientinnen und Patienten nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 5,9 Jahren immer noch Bewegungsdefizite nach dem jeweiligen Rekonstruktionsverfahren und trotz oft nachfolgender Revisionsoperationen aufwiesen.
Da die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der ersten Operation ein Durchschnittsalter von 14,6 Jahren hatten, kann eine Bewegungseinschränkung bei etwa einem Drittel der Patientinnen und Patienten nach knapp 6 Jahren als auffällig betrachtet werden, da eine Bewegungseinschränkung einen großen Einfluss auf das weitere Leben und die Lebensqualität haben kann.

4.2 Einzelne Rekonstruktionsverfahren

4.2.1 Allgemeine Patientencharakteristika und Tumorcharakteristika

Bezüglich des mittleren Alters zum Zeitpunkt der ersten Operation fiel auf, dass Patientinnen und Patienten mit biologischer Rekonstruktion (12,5 Jahre) und Resektion (12,9 Jahre) zum Zeitpunkt der primären Operation im Durchschnitt jünger waren als Patientinnen und Patienten mit MUTARS-Tumorendoprothese (16,4 Jahre), Amputation (16,0 Jahre) und Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik (15,5 Jahre).
Aus diesen Ergebnissen könnte entsprechend geschlossen werden, dass die Berücksichtigung des Alters bei der Auswahl des jeweiligen Rekonstruktionsverfahrens mitberücksichtigt werden sollte. Bei jüngeren Patientinnen und Patienten sollte dabei die biologische Rekonstruktion priorisiert Anwendung finden, während hingegen bei Jugendlichen eine MUTARS-Tumorendoprothese priorisiert werden sollte.

Im direkten Vergleich der einzelnen Rekonstruktionsverfahren untereinander stellte bei Patientinnen und Patienten mit MUTARS-Tumorendoprothese (76%), Amputation (75%) und Resektion ohne Rekonstruktion (35%) das Osteosarkom die häufigste Tumorentität dar. Bei Patientinnen und Patienten mit biologischer Rekonstruktion waren das Osteosarkom (47%) und das Ewing-Sarkom (47%) gleich häufig vertreten, während bei Patientinnen und Patienten mit Hemipelvektomie und Hüftverschiebeplastik (75%) das Ewing-Sarkom aufgrund der Lokalisation am häufigsten vorkam. Diese Ergebnisse zeigen, dass auch die Tumorentität bei der Auswahl des jeweiligen Rekonstruktionsverfahrens Berücksichtigung finden sollte.

Femur, Tibia und Becken stellten die häufigsten Lokalisationen bei den meisten Rekonstruktionsverfahren dar, mit Ausnahme der Resektion ohne Rekonstruktion, bei welcher der Fuß als häufigste Lokalisation vorkam. Diese Datenlage zeigt, dass Knochen- und/oder Weichteiltumore, die distal an der Extremität gelegen sind, häufig ohne Rekonstruktionsverfahren reseziert werden können.

Patientinnen und Patienten nach Implantation einer MUTARS-Tumorendoprothese (9%) sowie nach Resektion ohne Rekonstruktion (19%) entwickelten häufiger ein Lokalrezidiv als Patientinnen und Patienten nach biologischer Rekonstruktion (0%), Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik (0%) und Amputation (0%), was unter anderem an der radikaleren Entfernung umgebender Strukturen liegen könnte. Entsprechend zeigt sich damit ein klarer Vorteil für die Verwendung biologischer Rekonstruktionen, einer Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik sowie einer Amputation.

Auch die Veröffentlichung von Zhao et al. zeigt, dass die Lokalrezidivrate nach Extremitäten-erhaltenden Verfahren (9,7%) höher ist als nach Amputation (0%), sodass wie bereits in *Kapitel 1.4.4 Amputation* beschrieben, primäre Amputationen nicht gänzlich außer Acht gelassen werden sollten [107].

4.2.2 Operative Therapie

Bei Implantation einer MUTARS-Tumorendoprothese benötigten in dieser Studie mehr Patientinnen und Patienten zur Defektdeckung eine Lappenplastik (29%), welche meist als Gastrocnemius-Lappen durchgeführt wurde, im Vergleich zu den Patientinnen und Patienten mit anderen Rekonstruktionsverfahren (Resektion ohne Rekonstruktion (12%), biologische Rekonstruktion (6%), Amputation (0%) und innere Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik (0%)). Dies scheint einerseits ein Vorteil für die Verwendung einer MUTARS-Tumorendoprothese zu sein, da die Infektionsrate durch Anwendung einer Lappenplastik reduziert werden kann (siehe *Kapitel 4.1.3 Operative Therapie*).

Andererseits findet eine Lappenplastik nur bei unzureichender Weichteildeckung Anwendung, sodass dies ein Vorteil der anderen Rekonstruktionsverfahren darstellen könnte, da dies für eine schonendere Resektion sprechen könnte.

Wurde primär der maligne Tumor nur reseziert, ohne dass ein Rekonstruktionsverfahren notwendig wurde, war sowohl die Häufigkeit an R1-Resektionen (31% zu 25%, 6%, 0%), die Rate an sekundärer Amputation (19% zu 9%, 6%, 0%) sowie die Lokalrezidivrate (19% zu 9%, 0%, 0%) höher als bei der Verwendung eines Rekonstruktionsverfahrens.

Einer der Gründe dafür könnte zum einen an einer weniger radikalen Operation zur Schonung umliegender Strukturen liegen, sodass grundsätzlich eine primäre Resektion nur in Einzelfällen Anwendung finden sollte und Rekonstruktionsverfahren zur Vermeidung oben genannter Komplikationen primär verwendet werden sollten.
Zudem zeigen diese Ergebnisse wie wichtig eine adäquate weite Resektion ist, um später auftretende Folgen und Folgeoperationen minimieren zu können, sodass auch eine adäquate Diagnostik inklusive Ausbreitungsdiagnostik und Biopsie vor operativer Therapie von entscheidender Bedeutung ist, um die Rate an R0-Resektionen so hoch wie möglich zu halten.

Des Weiteren konnte bei 25% der Patientinnen und Patienten mit Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik der Tumor nur R1 reseziert werden. Diese hohe R1-Resektionsrate spiegelt die schwierige anatomische Situation im Bereich des Beckens mit wichtigen großen Gefäßen und Nerven wider, die eine Resektion erschweren kann.
Diese hohe R1-Resektionsrate könnte zudem auch ein Grund für die hohe Todesrate (25% zu 16%, 12%, 0%) in diesem Patientenkollektiv sein. Nichtsdestotrotz sollte bedacht werden, dass es sich bei den Patientinnen und Patienten des Kollektivs mit Hemipelvektomie um ein sehr kleines Studienkollektiv handelt und die Prozentzahlen überbewertet werden könnten.

4.2.3 Komplikationen und Revisionen

Bei weiterem Vergleich der einzelnen Rekonstruktionsverfahren untereinander fällt auf, dass primäre Amputationen (0,8 Revisionen) sowie die innere Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik (1) im Verlauf weniger Revisionen pro Patientin beziehungsweise Patient benötigten als nach Einbau einer MUTARS-Tumorendoprothese (3,2), nach biologischer Rekonstruktion (2,6) oder Resektion ohne Rekonstruktion (2,2).

Zudem war die Rate an Patientinnen und Patienten ohne Revision in dem Patientenkollektiv primäre Amputation (50%) sowie innerer Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik (50%) höher als bei den anderen drei Rekonstruktionsverfahren (35%, 33%, 24%). Diese beiden Ergebnisse zeigen erneut, dass eine Amputation als primäres Verfahren nie ganz außer Acht gelassen werden sollte.
Die Ergebnisse müssen jedoch kritisch betrachtet werden, da beispielsweise die mittlere Nachbeobachtungszeit nach Amputation nur zwei Jahre betrug, was im Vergleich zu den anderen Rekonstruktionsverfahren (6,5 Jahre; 5,4 Jahre) einer geringeren Nachbeobachtungszeit entspricht.

Auch bei den Gründen für eine Revision zeigten sich bei den verschiedenen Rekonstruktionsverfahren Unterschiede auf.
Während beispielsweise für Tumorendoprothesen bei Ewing-Sarkom Afieh et al. ein Weichteilversagen (Typ I) als häufigsten Revisionsgrund angeben, war ein Weichteilversagen in dieser Studie nur als 9. häufigster Revisionsgrund zu finden.
Eine Infektion (Typ IV) stellt in der Studie von Afieh et al. den zweithäufigsten Revisionsgrund dar, was vergleichbar mit den Daten dieser Studie erscheint [2].
Wie bereits in *Kapitel 4.1.4 Komplikationen und Revisionen* beschrieben, geben Schremper et al. für Tumorendoprothesen eine Infektionsrate von 5% - 36% an, während Gosheger et al. von einer Infektionsrate von 11% - 47% für nicht-invasive Tumorendoprothesen sprechen [87][46], sodass die Infektionsrate von 12% für MUTARS-Tumorendoprothesen in dieser Studie als vergleichbar angesehen werden kann.

Nach biologischer Rekonstruktion stellt in der Studie von San-Julian et al. die häufigste Komplikation mit 16,2% eine ausbleibende Frakturheilung („Non-Union“, Typ II), gefolgt von einer Infektion mit 11,8% (Typ IV) dar [86]. Demzufolge sind für biologische Rekonstruktionen bezüglich der häufigsten Komplikation beziehungsweise des häufigsten Revisionsgrunds (Typ II) Überschneidungen mit dieser Studie erkennbar.

Gleichzeitig fällt auf, dass der durchschnittliche Zeitpunkt nach der ersten Operation bis zu der ersten Revision nach Amputation (215,5 Tage) und nach Resektion ohne Rekonstruktion (233,4 Tage) kürzer ausfiel als bei Patientinnen und Patienten nach Tumorendoprothese (2,5 Jahre), innerer Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik (2,8 Jahre) beziehungsweise biologischer Rekonstruktion (1,6 Jahre).

Daraus kann geschlussfolgert werden, dass die Verwendung einer Tumorendoprothese oder einer biologischen Rekonstruktion primär eine adäquate Versorgung darstellt und vor allem erst im weiteren Verlauf zu Komplikationen führt, was einen großen Vorteil vor allem für die noch sehr jungen Patientinnen und Patienten darstellt.

Des Weiteren zeigt sich, dass in dem Patientenkollektiv „Amputation“ niemand gestorben war, obwohl bereits bei Diagnosestellung 75% der Patientinnen und Patienten Metastasen aufwiesen.
Zu beachten gilt aber, dass zum einen insgesamt nur 4 Patientinnen und Patienten eine primäre Amputation erhielten und zum anderen, dass der Beobachtungszeitraum nach Amputation im Durchschnitt nur zwei Jahre betrug und sich entsprechend deutlich zu kurz darstellt.

4.2.4 Funktionelles Outcome

Bei Betrachtung des funktionellen Outcomes fällt auf, dass nach biologischer Rekonstruktion (75%) sowie nach innerer Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik (100%) die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Beinlängendifferenz höher war als bei den anderen verwendeten Rekonstruktionsverfahren (58%, 26%), was einen klaren Vorteil bezüglich der Funktionalität für die MUTARS-Tumorendoprothese im Vergleich zu einer biologischen Rekonstruktion darstellt.
Nichtsdestotrotz benötigten nur 11% der Patientinnen und Patienten mit biologischer Rekonstruktion aufgrund der Beinlängendifferenz eine Revision (26% revisionsbedürftige Beinlängendifferenz mit MUTARS-Tumorendoprothese; 40% mit Resektion ohne Rekonstruktion, 50% mit innerer Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik), sodass der zunächst scheinbar klare Vorteil zugunsten der MUTARS-Tumorendoprothese direkt wieder relativiert werden kann.

Interessanterweise konnte aber in dieser Studie festgestellt werden, dass die Rate an Peroneusparese bei allen Patientinnen und Patienten nach den jeweiligen Rekonstruktionsverfahren (Amputation ausgenommen) in etwa gleich hoch war (30%, 33%, 25%, 21%). Dennoch benötigten Patientinnen und Patienten mit MUTARS-Tumorendoprothese (17%) und nach Resektion ohne Rekonstruktion (25%) häufiger eine Revision aufgrund einer Peroneusparese als andere Rekonstruktionsverfahren (0%, 0%, 0%), was als Nachteil für die Verwendung einer MUTARS-Tumorendoprothese angesehen werden kann.

Bei näherer Betrachtung der funktionellen Einschränkung ist festzuhalten, dass Patientinnen und Patienten nach Implantation einer MUTARS-Tumorendoprothese (44,4%) zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt häufiger Probleme im Bewegungsumfang aufwiesen als Patientinnen und Patienten der übrigen Rekonstruktionsverfahren (35,3%; 25%; 25%; 23,1%).
In Gesamtbetrachtung des funktionellen Outcomes schneidet folglich die Verwendung einer MUTARS-Tumorendoprothese weniger optimal als die anderen Rekonstruktionsverfahren ab.
Zudem konnten Zhao et al. zeigen, dass prinzipiell gesehen das funktionelle Outcome nach Extremitäten-erhaltender Rekonstruktion besser ist als nach Amputation und dass biologische Verfahren im Vergleich zu Tumorendoprothesen einen höheren MSTS-Score aufweisen, was sich mit den Ergebnissen dieser Studie bestätigen ließ [107].

4.3 Limitationen der Studie

4.3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt konnten 99 Patientinnen und Patienten mit einem primär malignen Knochen- und/oder Weichteiltumor in diese Studie eingeschlossen werden.
Auf den ersten Blick erscheint diese Zahl im Kontext der generell niedrigen Inzidenzzahlen primär maligner Knochen- und/oder Weichteiltumore hoch [5]. Dennoch waren manche Rekonstruktionsverfahren in dieser Studie unterrepräsentiert vorhanden im Vergleich zu anderen. Während die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit MUTARS-Tumorendoprothese (45), mit Resektion ohne Rekonstruktion (26) und mit biologischer Resektion (17) verhältnismäßig hoch waren, konnten nur jeweils 4 Patientinnen und Patienten mit primärer Amputation und innerer Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik in die Studie eingeschlossen werden.
Unter anderem aufgrund dieser Tatsache war nur eine rein deskriptiv statistische und keine induktiv statistische Auswertung möglich.

4.3.2 Datenerhebung und Studiendesign

Aufgrund des Studiendesigns kamen in dieser Studie auch die allgemeinen Limitationen einer retrospektiven Studie zum Tragen. Beispielsweise konnten fehlende Daten retrospektiv nicht generiert werden und zudem lag ein inhomogenes Patientenkollektiv vor, da klare Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterien fehlten [63].

Zudem wurden wie bereits in dem *Kapitel 2.2 Studiendesign und Datenerhebung* erwähnt, die Daten ausschließlich anhand von digitalisierten und archivierten Patientenakten erhoben. Entsprechend wurden die Rohdaten von verschiedenen Ärztinnen und Ärzten und anderen Berufsgruppen erfasst, sodass nicht von einer einheitlichen Datenerhebung ausgegangen werden konnte.
Aufgrund der Tatsache, dass es keinen standardisierten Fragebogen und/oder keine standardisierte Eingabemaske für Nachuntersuchungen gab, war es allein von der jeweiligen Ärztin beziehungsweise dem jeweiligen Arzt und anderen Berufsgruppen abhängig, welche Informationen der Untersuchung schriftlich dokumentiert wurden, sodass von einer subjektiven Datenerhebung ausgegangen werden musste.

Neben den Komplikations- und Revisionsraten ist im Vergleich verschiedener Rekonstruktionsverfahren vor allem auch die Funktion nach Rekonstruktion von entscheidender Bedeutung. Dafür wird in der Literatur wie bereits in *Kapitel 4.1.5 Funktionelles Outcome* erwähnt häufig der MSTS-Score oder der SF-36 bestimmt.
Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung ohne Datenneugenerierung, beispielsweise in Form von Interviews oder Fragebögen, war es mit den vorhandenen Daten leider nicht möglich einen in der Literatur etablierten Score berechnen zu können, da hierfür viele der notwendigen Angaben in den Patientenakten nicht vorhanden waren.
Entsprechend konnte nur eine Aussage über die vorhandenen Daten gemacht werden. Dadurch war es nur möglich Aussagen über eine vorhandene Beinlängendifferenz, eine auftretende Peroneusparese sowie über eine allgemeine Funktionseinschränkung zu treffen.
Aufgrund der oft nicht ausreichenden Informationen war deshalb eine genaue funktionelle Auswertung beispielsweise durch Angabe des Bewegungsumfangs in Neutral-Null-Stellung nach Rekonstruktion nicht möglich.

Außerdem, wie in *Kapitel 2.1 Auswahl des Patientenkollektivs* erwähnt, wurden in dieser Studie Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die von 2006 bis 2022 aufgrund eines primär malignen Knochen- und/oder Weichteiltumors im Olgahospital in Stuttgart behandelt oder nachgesorgt wurden.

Im Laufe dieses Zeitraums entwickelte sich die Medizin, in diesem Fall insbesondere die systemische als auch die operative Therapie inklusive Rekonstruktion eines primär malignen Knochen- und/oder Weichteiltumors, stetig voran, sodass dies bei dem Vergleich der Patientendaten zueinander bedacht werden sollte und ein Ergebnisvergleich innerhalb eines so großen Zeitraums sich als schwierig erachtet werden sollte. Hätte man im Rahmen der Studienplanung aber einen geringeren Zeitraum gewählt, wäre die Studienpopulation zu gering gewesen.

Des Weiteren ist eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 5,9 Jahren zur Analyse des jeweiligen Rekonstruktionsverfahren als kurz zu betrachten, da die meisten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der ersten Operation sehr jung sind und entsprechend über einen sehr langen Zeitraum ein adäquates Rekonstruktionsverfahren benötigen. Um Langzeitdaten verschiedener Rekonstruktionsverfahren vergleichen zu können, sind Studien mit einer längeren Nachbeobachtungszeit notwendig.

4.3.3 Komplikations- und revisionsgründe

Bereits Henderson et al. merken in ihren Publikationen an [53][54], dass die Einteilung der Komplikationsgründe in die verschiedenen Typen nicht immer ganz trivial erscheint. Auch in dieser Studie gab es einige Fälle, die nicht eindeutig nur einem Typen zuzuordnen gewesen wären. Beispielsweise könnte eine periprothetische Fraktur durch eine bereits vorhandene Lockerung entstanden sein, wobei diese Lockerung aber weder klinisch noch in der Bildgebung darstellbar war beziehungsweise ist. Folglich könnte diese Komplikationsursache fälschlicherweise als periprothetische Fraktur und entsprechend als Typ III anstatt als Typ II klassifiziert werden.

4.4 Ausblick

Zusammenfassend betrachtet ist es schwierig ein Rekonstruktionsverfahren als das bestgeeignete zu deklarieren, da jedes einzelne Verfahren seine Vor- und Nachteile aufweist.

Während Patientinnen und Patienten mit MUTARS-Tumorendoprothese beispielsweise im Vergleich zu den anderen Rekonstruktionsverfahren die höchste Komplikations- beziehungsweise Revisionsrate, die meisten Bewegungseinschränkungen zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt sowie die höchste Infektionsrate aufweisen, weisen Patientinnen und Patienten nach biologischer Rekonstruktion und Hemipelvektomie häufiger Beinlängendifferenzen sowie Patientinnen und Patienten nach Resektion ohne Rekonstruktion häufiger Lokalrezidive und R1-Resektionen im Nachbeobachtungszeitraum auf.

Zudem sollte bedacht werden, dass die jeweiligen Rekonstruktionsverfahren unterschiedlich hohe Anforderungen an das Operationsteam stellen, sodass selbst bei adäquater Auswahl eines Rekonstruktionsverfahren für die jeweilige Patientin beziehungsweise den jeweiligen Patienten die Expertise des Operationsteams nicht außer Acht gelassen werden darf.
Indes sollte bei jedem Rekonstruktionsverfahren darauf geachtet werden, die Rate an Komplikationen und entsprechend notwendigen Revisionsoperationen niedrig zu halten, da jede erneute Revision das Risiko für eine Infektion erhöht und zu einem weiteren Krankenhausaufenthalt führt, sodass die oft in jungen Lebensjahren betroffenen Patientinnen und Patienten in ihrer Lebensqualität eingeschränkt werden und beispielsweise häufig für die Schule freigestellt werden müssen [12].

Unabhängig von den Rekonstruktionsverfahren wäre es für die Zukunft hilfreich die Dokumentation der orthopädischen Nachsorgeuntersuchungen in Anlehnung an etablierte Scores zu standardisieren und erweitern, sodass auch häufiger Daten zur emotionalen Zufriedenheit und anderen Parametern der in der Literatur bereits etablierten Scores miterfasst werden, um Patientendaten schneller und einfacher vergleichen und vor allem objektivieren zu können.

5 Zusammenfassung

Primär maligne Knochen- und Weichteiltumore sind seltene Erkrankungen. Im Kindes- und Jugendalter machen sie nur 3% - 5% aller malignen Erkrankungen aus. Die zwei häufigsten primär malignen Knochen- und Weichteiltumore stellen im Kindes- und Jugendalter das Osteo- und das Ewing-Sarkom dar.

Neben einer frühzeitigen Diagnosestellung spielt die Auswahl einer adäquaten Therapie eine entscheidende Rolle für das weitere Überleben der Patientinnen und Patienten.

Die Therapie setzt sich dabei meist aus einer Chemo- und/oder Strahlentherapie sowie einer operativen Therapie zusammen.

Diese operative Therapie erfuhr Ende des 20. Jahrhunderts einen Wandel. Während früher vor allem ablative Verfahren zur Tumorresektion angewandt wurden, stehen heutzutage Extremitäten-erhaltende Operationen im Vordergrund. Während zu den Extremitäten-erhaltenden Verfahren Tumorendoprothesen und biologische Rekonstruktionen, wie beispielsweise Autografts und Allografts, gezählt werden können, umfassen ablative Verfahren unter anderem Amputationen sowie Umkehrplastiken.

Bei primär malignen Knochen- und Weichteiltumoren beinhaltet die chirurgische Therapie zum einen die Resektion des Tumors mit dem Ziel weite Resektionsränder zu erreichen. Zum anderen muss der durch die Resektion entstandene Knochen- und/oder Weichteildefekt wieder rekonstruiert und der Patientin beziehungsweise dem Patienten eine hohe Funktionalität ermöglicht werden, sodass im Anschluss an die Resektion meist verschiedene Rekonstruktionsverfahren zum Einsatz kommen.

Bei der Auswahl des adäquaten Rekonstruktionsverfahrens müssen eine Reihe von Faktoren betrachtet werden. Neben der ossären und extraossären Ausdehnungen, dem Vorhandensein von Metastasen sowie der Nähe zu anatomisch wichtigen Strukturen, müssen auch die persönliche Präferenz der Patientin beziehungsweise des Patienten und die Expertise des Operationsteams berücksichtigt werden.

Deshalb stellt die Auswahl des passenden Rekonstruktionsverfahrens bis heute eine individuelle Entscheidung dar, welche im Rahmen einer Tumorkonferenz in Zusammenarbeit verschiedener Fachdisziplinen getroffen wird.

Vor diesem Hintergrund wurde diese Studie initiiert, um verschiedene Rekonstruktionsverfahren bezüglich postoperativer Komplikationen, Revisionsraten und -gründen sowie des funktionellen Outcomes vergleichen zu können.

Dabei wurden 99 Patientinnen und Patienten nach Tumorresektion und Rekonstruktion eines primär malignen Knochen- und/oder Weichteiltumors retrospektiv betrachtet.

Die Rekonstruktionsverfahren, welche in dieser Studie eingeschlossen wurden, waren MUTARS-Tumorendoprothesen (45 Patientinnen und Patienten), biologische Rekonstruktion (17), Amputation (4), Hemipelvektomie mit Hüftverschiebeplastik (4) sowie Resektion ohne primäre Rekonstruktion (26).
Das durchschnittliche Alter der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der ersten Operation betrug 14,6 Jahre und die Patientinnen und Patienten wurden im Mittel 5,9 Jahre nachbeobachtet.
Im Durchschnitt benötigte das gesamte Patientenkollektiv 2,5 Revisionen, wobei eine unvermeidbare Folge-Operation, Typ IX nach der in dieser Studie eingeführten erweiterten Henderson-Klassifikation, den häufigsten Grund für eine Revision darstellte. Die höchste Revisionsrate wiesen dabei Patientinnen und Patienten mit MUTARS-Tumorendoprothese auf (3,2), während Patientinnen und Patienten mit biologischer Rekonstruktion und Resektion ohne Rekonstruktion nur eine Revisionsrate von 2,6 zeigten. Den häufigsten Grund einer Revision stellte in dem Patientenkollektiv MUTARS-Tumorendoprothese mit 32% eine unvermeidbare Folge-Operation dar (Typ IX).
Patientinnen und Patienten mit biologischer Rekonstruktion benötigten am häufigsten aufgrund einer aseptischen Lockerung (23%, Typ II) eine Revision, während das Patientenkollektiv Resektion ohne Rekonstruktion vor allem aufgrund eines Tumorprogresses (28%, Typ V) revidiert werden musste.
Für die Auswahl eines adäquaten Rekonstruktionsverfahrens spielt neben den postoperativen Komplikationen und der Revisionsrate auch das funktionelle Outcome eine entscheidende Rolle.
In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Patientinnen und Patienten mit MUTARS-Tumorendoprothese zum jeweils letzten Nachbeobachtungszeitpunkt in 44% der Fälle eine Einschränkung des Bewegungsumfangs aufwiesen, während Patientinnen und Patienten nach biologischer Rekonstruktion in 35% der Fälle und Patientinnen und Patienten nach Resektion ohne Rekonstruktion in nur 23% der Fälle Bewegungseinschränkungen zeigten.

Zusammengefasst konnte diese Studie für ein inhomogenes Patientenkollektiv fünf verschiedene Rekonstruktionsverfahren vergleichend darstellen. Dabei fiel auf, dass die Patientinnen und Patienten mit MUTARS-Tumorendoprothese die höchste Revisionsrate und meisten Einschränkungen im Bewegungsumfang aufwiesen.
Nichtsdestotrotz müssen diese Daten kritisch betrachtet werden und bei der Auswahl des adäquaten Rekonstruktionsverfahrens weitere Faktoren, vor allem auch die Expertise des Operationsteams und des Tumorzentrums sowie die Präferenz der Patientin beziehungsweise des Patienten, berücksichtigt werden.

6 Summary

Primary malignant bone and somatic soft tissue tumors are rare diseases which account for only 3-5% of all malignancies in children and adolescents.

The two most common primary malignant bone and somatic soft tissues tumors in children and adolescents are osteosarcoma and Ewing's sarcoma.

When it comes to overall survival an early diagnosis as well as an individual therapy suitable for each patient is important. The individual therapy for primary tumors mostly consists of a chemotherapy, radiotherapy and/or surgery with continuous improvement over the years.

At the end of the 20th century surgery underwent a major development. While in the past amputation were used for tumor resection, limb-preserving operations are primarily used today.

While limb-preserving procedures include tumor endoprostheses and biological reconstructions such as autografts and allografts, ablative procedures include amputation and rotationplasty.

In the case of primary malignant bone and somatic soft tissue tumors, surgery includes resection of the tumor with the aim of achieving wide resection margins. On the other hand, bone and soft tissue defects created by the resection have to be reconstructed to give patients a high level of functionality.

Several factors have to be considered while choosing the appropriate reconstruction procedure. Factors which must be considered are osseous and extra-osseous extent, presence of metastases and proximity to anatomically important structures, the patient's personal preference but also the expertise of the surgical team.

Because of these reasons, the selection of the appropriate reconstruction procedure is today still an individual decision made in a tumor conference where multiple different disciplines are working together.

Against this background, this study was initiated to compare various reconstruction procedures regarding postoperative complications, revision rate, reasons for revision as well as functional outcome.

A total of 99 patients after tumor resection and reconstruction of a primary malignant bone and somatic soft tissue tumor were retrospectively examined.

The reconstruction procedures that were included in this study were MUTARS tumor endoprosthesis (45 patients), biological reconstruction (17), amputation (4), hemipelvectomy (4) and resection without any primary reconstruction procedure (26).

On average patients required 2,5 revisions with an unavoidable follow-op operation (type IX according to the in this study newly implemented extended Henderson classification) as the most common reason for a revision.
Patients with a MUTARS tumor endoprosthesis had the highest revision rate (3,2), while patients with biological reconstruction and resection without reconstruction only had a revision rate of 2,6. The most common reason for a revision in the MUTARS tumor endoprosthesis patient group was an unavoidable follow-up operation (type IX) at 32%. Patients with biological reconstruction most frequently required revision due to aseptic loosening (23%, type II), while patients with resection without reconstruction mainly required revision due to tumor progression (28%, type V).

In addition to postoperative complications and revisions rate, functional outcome after reconstruction also plays an important role in the selection of an appropriate reconstruction procedure.

This study showed that 44% of patients with a MUTARS tumor endoprosthesis had a restricted range of motion at the last follow-up, while 35% of patients with biological reconstruction and only 23% of patients after resection without reconstruction had a restricted range of motion.

In summary, this study was able to compare five different reconstruction procedures in an inhomogeneous patient population. Within this study it was found that patients with a MUTARS tumor endoprosthesis had the highest revision rate and most restrictions in range of motion.

Nevertheless, these data must be viewed critically and other factors, especially the expertise of the surgical team and the tumor center as well as patient preference must be taken into account when selecting the appropriate reconstruction procedure for each individual patient.

7 Literaturverzeichnis

[1] Abed, Y. Y., Beltrami, G., Campanacci, D. A., Innocenti, M., Scoccianti, G. & Capanna, R. (2009). Biological reconstruction after resection of bone tumours around the knee: long-term follow-up. *The journal of bone and joint surgery*, British volume, *91* (10), 1366-372.

[2] Abu El Afieh, J., Gray, M., Seah, M., & Khan, W. (2022). Endoprosthetic Reconstruction in Ewing's Sarcoma Patients: A Systematic Review of Postoperative Complications and Functional Outcomes. *Journal of clinical medicine*, *11*(15), 4612.

[3] Ahlmann, E. R., Menendez, L. R., Kermani, C., & Gotha, H. (2006). Survivorship and clinical outcome of modular endoprosthetic reconstruction for neoplastic disease of the lower limb. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, *88*(6), 790-795.

[4] 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., Hardes, 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. *Annals Of Oncology*, *22* (5), 1228-1235.

[5] Andreou, D., Hardes, J., Gosheger, G., Henrichs, M. P., Nottrott, M., & Streitbürger, A. (2015). Die interdisziplinäre Diagnostik und Therapie von Knochensarkomen der Extremitäten und des Rumpfes [Interdisciplinary diagnostic and treatment of bone sarcomas of the extremities and trunk]. *Handchirurgie, Mikrochirurgie, plastische Chirurgie, 47*(2), 90-99.

[6] Andreou, D., Ranft, A., Gosheger, G., Timmermann, B., Ladenstein, R., Hartmann, W., Bauer, S., Baumhoer, D., van den Berg, H., Dijkstra, P. D. S., Dürr, H. R., Gelderblom, H., Hardes, J., Hjorth, L., Kreyer, J., Kruseova, J., Leithner, A., Scobioala, S., Streitbürger, A., Tunn, P. U., Wardelmann E., Windhager R., Jürgens H., Dirksen U. & GPOH-Euro-EWING99 consortium. (2020). Which Factors Are Associated with Local Control and Survival of Patients with Localized Pelvic Ewing's Sarcoma? A Retrospective Analysis of Data from the Euro-EWING99 Trial. *Clinical orthopaedics and related research*, *478*(2), 290-302.

[7] Andritsch, E., Beishon, M., Bielack, S., Bonvalot, S., Casali, P., Crul, M., Delgado Bolton, R., Donati, D. M., Douis, H., Haas, R., Hogendoorn, P., Kozhaeva, O., Lavender, V., Lovey, J., Negrouk, A., Pereira, P., Roca, P., de Lempdes, G. R., Saarto, T., van Berck, B., Vassal G., Wartenberg M., Yared W., Costa A. & Naredi, P. (2017). ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Soft Tissue Sarcoma in Adults and Bone Sarcoma. A critical review. *Critical reviews in oncology/hematology*, *110*, 94-105.

[8] Arndt, C. A.S., Rose, P. S., Folpe, A. L., & Laack, N. N. (2012). Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *Mayo Clinic proceedings*, *87*(5), 475-487.

[9] Asmus, A., Kim, S., Höpfner, J.-I., Vogel, A., Vogel, K., Eichenauer, F. & Eisenschenk, A. (2018). Freie Fibulatransplantation zur knöchernen Rekonstruktion an der oberen Extremität. *Handchirurgie Scan*, *07*, 215–229.

[10] Asmus, A., Kim, S., Höpfner, J.-I., Vogel, A., Vogel, K., Eichenauer, F. & Eisenschenk, A. (2018). Freie Fibulatransplantation zur knöchernen Rekonstruktion an der oberen Extremität. *Handchirurgie Scan*, *07*, 231–242.

[11] Assenmacher, S., Voggenreiter, G., Schütte, H. J., & Nast-Kolb, D. (1999). Maligne Knochentumoren. Epidemiologie, Klassifikation, Diagnostik und multimodale Therapiekonzepte [Malignant bone tumors. Epidemiology, classification, diagnosis and multimodality treatment concepts]. *Der Unfallchirurg*, *102*(9), 716-732.

[12] Balke, M., Ahrens, H., Streitbürger, A., Gosheger, G., & Hardes, J. (2009). Modular endoprosthetic reconstruction in malignant bone tumors: indications and limits. *Recent results in cancer research, 179*, 39-50.

[13] Bernd, L. & Ewerbeck, V. (2000). Die operative Therapie von primär malignen Knochentumoren. *Onkologe*, *6*, 730-737.

[14] Bielack, S. S., Hecker-Nolting, S., Blattmann, C., & Kager, L. (2016). Advances in the management of osteosarcoma. *F1000Research*, *5*, 2767.

[15] Bielack, S., von Kalle, T. & Wirth, T. (2019). Gutartige Knochentumoren bei Kindern und Jugendlichen. *Pädiatrie. Springer Reference Medizin,* 1-5.

[16] Bockholt, S. & Budny, T. (2020). Hüftexartikulation und Hemipelvektomie. *Orthopädie und Unfallchirurgie. Springer Reference Medizin, 1-9.*

[17] Brookes, M. J., Chan, C. D., Baljer, B., Wimalagunaratna, S., Crowley, T. P., Ragbir, M., Irwin, A., Gamie, Z., Beckingsale, T., Ghosh, K. M., & Rankin, K. S. (2021). Surgical Advances in Osteosarcoma. *Cancers*, *13*(3), 388.

[18] Capanna, R., Scoccianti, G., Frenos, F., Vilardi, A., Beltrami, G., & Campanacci, D. A. (2015). What was the survival of megaprostheses in lower limb reconstructions after tumor resections? *Clinical orthopaedics and related research*, *473*(3), 82-830.

[19] CELLS + TISSUEBANK AUSTRIA GMBH (2003). Der ALLOTEC® Prozess. URL: https://www.ctba.at/de/Transplantate/C-TBA-Prozess (Abrufdatum: 12.05.2024)

[20] Choi, J. H., & Ro, J. Y. (2021). The 2020 WHO Classification of Tumors of Bone: An Updated Review. *Advances in anatomic pathology*, *28*(3), 119-138.

[21] Dantonello, T. M., Int-Veen, C., Harms, D., Leuschner, I., Schmidt, B. F., Herbst, M., Juergens, H., Scheel-Walter, H. G., Bielack, S. S., Klingebiel, T., Dickerhoff, R., Kirsch, S., Brecht, I., Schmelzle, R., Greulich, M., Gadner, H., Greiner, J., Marky, I., Treuner, J., & Koscielniak, E. (2009). Cooperative trial CWS-91 for localized soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young adults. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *27*(9), 1446-1455.

[22] Delattre, O., Zucman, J., Melot, T., Garau, X. S., Zucker, J. M., Lenoir, G. M., Ambros, P. F., Sheer, D., Turc-Carel, C., & Triche, T. J. (1994). The Ewing family of tumors--a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *The New England journal of medicine*, *331*(5), 294-299.

[23] Dieckmann, R., Streitbürger, A., Balke, M., Henrichs, M.-P., Nottrott, M., Gosheger, G. & Hardes, J. (2010). Modulare endoprothetische Rekonstruktion bei malignen Knochentumoren. *OP-Journal*, *26* (03), 186–190.

[24] Dirksen, U., Brennan, B., Le Deley, M. C., Cozic, N., van den Berg, H., Bhadri, V., Brichard, B., Claude, L., Craft, A., Amler, S., Gaspar, N., Gelderblom, H., Goldsby, R., Gorlick, R., Grier, H. E., Guinbretiere, J. M., Hauser, P., Hjorth, L., Janeway, K., Juergens, H., Judsons, I., Krailo, M., Kruseova, J., Kuehne, T., Ladenstein, R., Lervat, C., Lessnick, S.L., Lewis, I., Linassier, C., Marec-Berard, P., Marina, N., Morland, B., Pacquement, H., Paulussen, M., Randall, R.L., Ranft, A., Le Teuff, G., Wheatley, K., Whelan, J., Womer, R., Oberlin, O., Hawkins, D.S. & Euro-E.W.I.N.G. 99 and Ewing 2008 Investigators. (2019). High-Dose Chemotherapy Compared With Standard Chemotherapy and Lung Radiation in Ewing Sarcoma With Pulmonary Metastases: Results of the European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups, 99 Trial and EWING 2008. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *37*(34), 3192–3202.

[25] Ebeid, W. A., & Hassan, M. H. A. (2023). Functional Outcome Following Proximal Tibial Osteosarcoma Resection and Reconstruction by Modular Endoprosthesis. *Annals of surgical oncology*, *30*(3), 1914-1925.

[26] Eisenhart-Rothe, R., Toepfer, A., Salzmann, M., Schauwecker, J., Gollwitzer, H., & Rechl, H. (2011). Primär maligne Knochentumoren [Primary malignant bone tumors]. *Der Orthopade*, *40*(12), 1121-1142.

[27] Engel, N. M., Streitbürger, A., Nottrott, M., Podleska, L., Guder, W.K., Hardes, J. & Röder, J. (2022). Tumorprothesenversorgung der unteren Extremität inklusive Wachstumsprothesen bei Jugendlichen bis 16 Jahren. *Onkologie*, *28*, 578-588.

[28] Enneking W. F. (1986). A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clinical orthopaedics and related research*, (204), 9-24.

[29] Enneking, W. F., Dunham, W., Gebhardt, M. C., Malawar, M., & Pritchard, D. J. (1993). A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clinical orthopaedics and related research*, (286), 241-246.

[30] Erdmann F., Kaatsch P., Grabow D. & Spix C. (2020). German childhood cancer registry—annual report 2019 (1980–2018). *Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University, Mainz.*

[31] ESMO/European Sarcoma Network Working Group. (2014). Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Of Oncology*, *25 Suppl 3*, iii102-iii112.

[32] Farei-Campagna, J.M., Toepfer, A., Potocnik, P. & Schubert, T. (2023). Prinzipien der Defektrekonstruktion nach weiter Resektion primärer maligner Knochentumoren des Fersenbeins. *Fuß & Sprunggelenk*, *21* (1), 3-26.

[33] Ferguson, J. L., & Turner, S. P. (2018). Bone Cancer: Diagnosis and Treatment Principles. *American family physician*, *98*(4), 205-213.

[34] Ferrari, S., Bielack, S. S., Smeland, S., Longhi, A., Egerer, G., Sundby Hall, K., Donati, D., Kevric, M., Brosjö, O., Comandone, A., Werner, M., Monge, O., Palmerini, E., Berdel, W. E., Bjerkehagen, B., Paioli, A., Lorenzen, S., Eriksson, M., Gambarotti, M., Tunn, P. U., Jebsen, N.L., Cesari, M., Thekla von Kalle, T., Virginia Ferraresi, V., Schwarz, R., Bertulli, R., Kasparek, A.K., Grignani, G., Krasniqi, F., Benjamin, S., Hecker-Nolting, S., Picci, P. & Reichardt, P. (2018). EURO-B.O.S.S.: A European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: Outcome in primary high-grade osteosarcoma. *Tumori*, *104*(1), 30-36.

[35] Flege, S., Kuhlen, M., Paulussen, M., Bielack, S. & Jürgens, H. (2003). Operative Therapie primär maligner Knochentumoren [Surgery of primary malignant bone tumors]. Der Orthopäde 32(11), 940-948.

[36] Fletcher, C. D. M., Unni, K. K. & Mertens, F. (2002). Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. *IARC Press*.

[37] Fritzsche, H., Hofbauer, C. & Schaser, K.-D. (2016). Tumorendoprothetik am distalen Femur: Indikationen und operative Technik. *OP-Journal, 32 (03),* 221-230.

[38] Fuchs, J. (2019). Weichteiltumoren bei Kindern und Jugendlichen. *Kinderchirurgie, Springer Reference Medizin.*

[39] Gazouli, I., Kyriazoglou, A., Kotsantis, I., Anastasiou, M., Pantazopoulos, A., Prevezanou, M., Chatzidakis, I., Kavourakis, G., Economopoulou, P., Kontogeorgakos, V., Papagelopoulos, P., & Psyrri, A. (2021). Systematic Review of Recurrent Osteosarcoma Systemic Therapy. *Cancers*, *13*(8), 1757.

[40] Gebert, C., Wessling, M., Götze, C., Gosheger, G., & Hardes, J. (2010). The Modular Universal Tumour And Revision System (MUTARS®) in endoprosthetic revision surgery. *International orthopaedics*, *34*(8), 1261-1265.

[41] Gebert, C., Wessling, M., Hoffmann, C., Roedl, R., Winkelmann, W., Gosheger, G., & Hardes, J. (2011). Hip transposition as a limb salvage procedure following the resection of periacetabular tumors. *Journal of surgical oncology*, *103*(3), 269-275.

[42] Gösling, T., Brunnemer, U., Länger, F., Rosenthal, H. & Krettek, C. (2010). Primäre Knochentumoren - allgemeine Grundlagen. *OP-Journal*, *26 (3),* 162-170.

[43] Gösling, T., Probst, C., Länger, F., Rosenthal, H., Brunnemer, U., & Krettek, C. (2010). Diagnostik und Therapie primärer Knochentumoren [Diagnostics and treatment of primary bone tumors]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen*, *81*(7), 657-680.

[44] Gosheger, G., & Winkelmann, W. (2000). Mutars--ein modulares Tumor- und Revisionssystem. Erfahrungen am Tumorzentrum Münster [Mutars--a modular tumor- and revision system. Experiences at the Münster Tumor Center]. *Der Orthopäde*, *29 Suppl 1*, S54-S55

[45] Gosheger, G., Gebert, C., Ahrens, H., Streitbuerger, A., Winkelmann, W., & Hardes, J. (2006). Endoprosthetic reconstruction in 250 patients with sarcoma. *Clinical orthopaedics and related research*, *450*, 164-171.

[46] Gosheger, G., Schulze, M., Mathilda de Vaal, M., Theil, C., Schneider, K., & Laufer, A. (2022). MUTARS® Humero pro Femur replacement: A novel reconstructive procedure after malignant bone tumor resection of the femur in young children. *Journal of bone oncology*, *35*, 100444.

[47] Grimer, R., Judson, I., Peake, D., & Seddon, B. (2010). Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Sarcoma*, *2010*, 506182.

[48] Grünewald, T. G., Bernard, V., Gilardi-Hebenstreit, P., Raynal, V., Surdez, D., Aynaud, M. M., Mirabeau, O., Cidre-Aranaz, F., Tirode, F., Zaidi, S., Perot, G., Jonker, A. H., Lucchesi, C., Le Deley, M. C., Oberlin, O., Marec-Bérard, P., Véron, A. S., Reynaud, S., Lapouble, E., Boeva, V., Rio Frio, T., Alonso, J., Bhatia, S., Pierron, G., Cancel-Tassin, G., Cussenot, O., Cox, D.G., Morton, L.M., Machiela, M.J., Chanock, S.J., Charnay, P., Delattre, O. (2015). Chimeric EWSR1-FLI1 regulates the Ewing sarcoma susceptibility gene EGR2 via a GGAA microsatellite. *Nature genetics*, *47*(9), 1073-1078.

[49] Grünewald, T. G., Cidre-Aranaz, F., Surdez, D., Tomazou, E. M., De Álava, E., Kovar, H., Sorensen, P.H., Delattre O., Dirksen, U. (2018). Ewing Sarcoma. *Nature Reviews Disease Primers*, *4* (1).

[50] Hankemeier, S., Bastian, L., Gosling, T., & Krettek, C. (2004). Prinzipien der Kallusdistraktion [Principles of callus distraction]. *Der Unfallchirurg*, *107*(10), 945-959.

[51] Hecker-Nolting, S. & Bielack, S.S. (2021). Leukämien und maligne Knochentumoren bei Kindern und Jugendlichen. *Pädiatrische Rheumatologie. Springer Reference Medizin,* 1-10.

[52] Heise U., Minet-Sommer S. (1993). Die Umkehrplastik nach Borggreve - Eine Operationsmethode bei der Therapie maligner Knochentumoren und deren funktionelle Ergebnisse*. Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie, 131(5),* 452-460.

[53] Henderson, E. R., Groundland, J. S., Pala, E., Dennis, J. A., Wooten, R., Cheong, D., Windhager, R., Kotz, R. I., Mercuri, M., Funovics, P. T., Hornicek, F. J., Temple, H. T., Ruggieri, P., & Letson, G. D. (2011). Failure mode classification for tumor endoprostheses: retrospective review of five institutions and a literature review. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, *93*(5), 418-429.

[54] Henderson, E. R., O'Connor, M. I., Ruggieri, P., Windhager, R., Funovics, P. T., Gibbons, C. L., Guo, W., Hornicek, F. J., Temple, H. T., & Letson, G. D. (2014). Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours: a modified system Including biological and expandable reconstructions. *The bone & joint journal*, *96-B*(11), 1436-1440.

[55] Hillmann, A., von Kunow, F., Gösling, T. (2018). Benign bone tumors. *OUP 2018, 7,* 073-082.

[56] Hwang, J. S., Mehta, A. D., Yoon, R. S., & Beebe, K. S. (2014). From amputation to limb salvage reconstruction: evolution and role of the endoprosthesis in musculoskeletal oncology. *Journal of orthopaedics and traumatology: official journal of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology*, *15*(2), 81-86.

[57] 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*(18), 4597-4605.

[58] Jeys, L. M., Grimer, R. J., Carter, S. R., & Tillman, R. M. (2003). Risk of amputation following limb salvage surgery with endoprosthetic replacement, in a consecutive series of 1261 patients. *International orthopaedics*, *27*(3), 160-163.

[59] Kager, L., & Bielack, S. (2014). Chemotherapeutische Konzepte bei Knochensarkomen [Chemotherapeutic concepts for bone sarcomas]. *Der Unfallchirurg*, *117*(6), 517-522.

[60] Kapalschinski, N., Goertz, O., Harati, K., Kueckelhaus, M., Kolbenschlag, J., Lehnhardt, M., & Hirsch, T. (2015). Plastic Surgery in the Multimodal Treatment Concept of Soft Tissue Sarcoma: Influence of Radiation, Chemotherapy, and Isolated Limb Perfusion on Plastic Surgery Techniques. *Frontiers in oncology*, *5*, 268.

[61] Kinkel, S., Lehner, B., Kleinhans, J. A., Jakubowitz, E., Ewerbeck, V., & Heisel, C. (2010). Medium to long-term results after reconstruction of bone defects at the knee with tumor endoprostheses. *Journal of surgical oncology*, *101*(2), 166-169.

[62] Knobloch, K. (2011). Amputationen an der oberen Extremität. *Praxis der Plastischen Chirurgie,* 245-251

[63] Krause, R. (2008). Retrospektive und prospektive Studien. *Deutsche Zeitschrift für Osteopathie, 6(2),* 35.

[64] Kraywinkel, K. (2018). Faktenblatt Epidemiologie Bösartiger Knochentumoren in Deutschland. *Onkologe, 24*, 192-198.

[65] Krepler, P., Dominkus, M., Toma, C. D. & Kotz, R. (2003). Die endoprothetische Versorgung an den Extremitäten bei Kindern nach Resektion primär maligner Knochentumoren. *Orthopäde 32,* 1013-1019.

[66] Krieg, A. H. (2017). Die extrakorporale Bestrahlung. *Orthopäde*, *46* (8), 681–687.

[67] Ladenstein, R., Pötschger, U., Le Deley, M. C., Whelan, J., Paulussen, M., Oberlin, O., van den Berg, H., Dirksen, U., Hjorth, L., Michon, J., Lewis, I., Craft, A., & Jürgens, H. (2010). Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *28*(20), 3284-3291.

[68] Lahat, G., Lazar, A., & Lev, D. (2008). Sarcoma epidemiology and etiology: potential environmental and genetic factors. *The Surgical clinics of North America*, *88*(3)

[69] Lenze, U., Knebel, C., Rechl, H. & Von Eisenhart-Rothe, R. (2018). Diagnostik und Therapie primärer Knochentumoren. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date*, *13* (04), 403–422.

[70] Levin, A. S., Arkader, A., & Morris, C. D. (2017). Reconstruction Following Tumor Resections in Skeletally Immature Patients. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, *25*(3), 204-213.

[71] Lodwick G. S. (1964). Radiographic diagnosis and grading of bone tumors, with comments on computer evaluation. *Proceedings National Cancer Conference*, *5*, 369-380.

[72] Longhi, A., Ferrari, S., Tamburini, A., Luksch, R., Fagioli, F., Bacci, G., & Ferrari, C. (2012). Late effects of chemotherapy and radiotherapy in osteosarcoma and Ewing sarcoma patients: the Italian Sarcoma Group Experience (1983-2006). *Cancer*, *118*(20), 5050-5059.

[73] Lübben, T., Deventer, N. & Gosheger, G. (2022). Knieendoprothetik bei Tumoren. *AE-Manual der Endoprothetik. Springer Reference Medizin,* 1-12

[74] Meyers P. A. (2015). Systemic therapy for osteosarcoma and Ewing sarcoma. *American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting*, e644-e647.

[75] 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. *Journal of the National Cancer Institute*, *107*(7), djv101.

[76] Nottrott, M., Streitbürger, A., Gosheger, G., Dieckmann, R., Gebert, C., Henrichs, M.P. & Hardes, J. (2010). Hemipelvektomie: Worauf kommt es an? *OP-Journal*, *26* (3), 192-195.

[77] Nystrom, L. M., & Morcuende, J. A. (2010). Expanding endoprosthesis for pediatric musculoskeletal malignancy: current concepts and results. *The Iowa orthopaedic journal*, *30*, 141-149.

[78] Olgahospital Klinikum Stuttgart (unbestimmt). Bildarchiv.

[79] Paulussen, M., Bielack, S., Jürgens, H., Casali, P. G., & ESMO Guidelines Working Group (2009). Ewing's sarcoma of the bone: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, *20 Suppl 4*, 140-142.

[80] Picci, P., Sangiorgi, L., Rougraff, B. T., Neff, J. R., Casadei, R., & Campanacci, M. (1994). Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *12*(12), 2699-2705.

[81] Pollheimer, M. J. & Langner, C. (2017). Pathologie der R1-Klassifikation in der viszeralonkologischen Chirurgie. *Der Chirurg, 88,* 731-739.

[82] Rajani, R., & Gibbs, C. P. (2012). Treatment of Bone Tumors. *Surgical pathology clinics*, *5*(1), 301-318.

[83] Reed, D. R., Hayashi, M., Wagner, L., Binitie, O., Steppan, D. A., Brohl, A. S., Shinohara, E. T., Bridge, J. A., Loeb, D. M., Borinstein, S. C., & Isakoff, M. S. (2017). Treatment pathway of bone sarcoma in children, adolescents, and young adults. *Cancer*, *123*(12), 2206-2218.

[84] Ruchholtz, S. & Wirtz, D. C. (2021). *Orthopädie und Unfallchirurgie essentials: Intensivkurs zur Weiterbildung*, 189-217

[85] Salzer-Kuntschik, M., Delling, G., Beron, G., & Sigmund, R. (1983). Morphological grades of regression in osteosarcoma after polychemotherapy - study COSS 80. *Journal of cancer research and clinical oncology*, *106 Suppl*, 21-24.

[86] San-Julian, M., & Vazquez-Garcia, B. (2016). Biological Reconstruction in Bone Sarcomas: Lessons from Three Decades of Experience. *Orthopaedic surgery*, *8*(2), 11-121.

[87] Schremper, L., Hardes, J., Gosheger, G., Henrichs, M.-P., Streitbürger, A. & Nottrott, M. (2013). Operative Techniken in der Tumororthopädie. *Onkologe*, *19* (8), 642-651.

[88] Sewell, M. D., Hanna, S. A., McGrath, A., Aston, W. J., Blunn, G. W., Pollock, R. C., Skinner, J. A., Cannon, S. R., & Briggs, T. W. (2011). Intercalary diaphyseal endoprosthetic reconstruction for malignant tibial bone tumours. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, *93*(8), 1111-1117.

[89] Streitbürger, A., Gosheger, G., Dieckmann, R., Nottrott, M., Ahrens, H., & Hardes, J. (2014). Rekonstruktion knöcherner Defekte in der Knochensarkomchirurgie: Tumorendoprothese vs. biologische Rekonstruktion [Bone defect reconstruction in bone sarcoma surgery: tumour endoprosthesis versus biological reconstruction]. *Der Unfallchirurg*, *117*(7), 600-606.

[90] Taeger, G., Ruchholtz, S., Schütte, J. & Nast-Kolb, D. (2004). Diagnostik und Therapiestrategie bei Weichteilsarkomen. *Unfallchirurg*, *107*, 601-618.

[91] Telos GmbH. Marburger Knochenbank-System. URL: https://www.telos-marburg.de/kontakt (Abrufdatum: 12.05.2024)

[92] Thornley, P., Vicente, M., MacDonald, A., Evaniew, N., Ghert, M., & Velez, R. (2019). Causes and Frequencies of Reoperations After Endoprosthetic Reconstructions for Extremity Tumor Surgery: A Systematic Review. *Clinical orthopaedics and related research*, *477*(4), 894-902.

[93] Traub, F., Andreou, D., Niethard, M., Tiedke, C., Werner, M., & Tunn, P. U. (2013). Biological reconstruction following the resection of malignant bone tumors of the pelvis. *Sarcoma*, *2013*, 745360.

[94] Tsuchiya, H., Nishida, H., Srisawat, P., Shirai, T., Hayashi, K., Takeuchi, A., Yamamoto, N., & Tomita, K. (2010). Pedicle frozen autograft reconstruction in malignant bone tumors. *Journal of orthopaedic science: official journal of the Japanese Orthopaedic Association*, *15*(3), 340-349.

[95] Tunn, P., Kakkassery, M., & Reichardt, P. (2021). Osteosarkom - Diagnostik, Therapie, Prognose. *Onkologe*, *27*, 79–94.

[96] Whelan, J., Le Deley, M. C., Dirksen, U., Le Teuff, G., Brennan, B., Gaspar, N., Hawkins, D. S., Amler, S., Bauer, S., Bielack, S., Blay, J. Y., Burdach, S., Castex, M. P., Dilloo, D., Eggert, A., Gelderblom, H., Gentet, J. C., Hartmann, W., Hassenpflug, W. A., Hjorth, L., Jimenez, M., Klingebiel, T., Kontny, U., Kruseova, J., Ladenstein, R., Laurence, V., Lervat, C., Marec-Berard, P., Marreaud, S., Michon, J., Morland, B., Paulussen, M., Ranft, A., Reichardt, P., van den Berg, H., Wheatley, K., Judson, I., Lewis, I., Craft, A., Juergens, H., Oberlin, O. & Euro-E.W.I.N.G.99 and EWING-2008 Investigators (2018). High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *36*(31)

[97] WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2020). WHO Classification of Tumours: Soft Tissue and Bone Tumours. *World Health Organization,* 5th Edition

[98] Windhager, R., Funovics, P., Panotopoulos, J., Hobusch, G., & Schinhan, M. (2019). Wachstumsprothesen nach Sarkomresektionen im Kindes- und Jugendalter [Growing prostheses after sarcoma resection in children and adolescents]. *Der Orthopäde*, *48*(7), 563-571.

[99] Windhager R. (2021). Tumorendoprothetik [Tumour arthroplasty]. *Der Orthopäde*, *50*(10), 839-842.

[100] Winkelmann W. (1999). Extremitätenerhalt bei malignen Knochentumoren. *Deutsches Ärzteblatt, 96 (19),* A-1270-1274

[101] Winkelmann, W. (2010). Proximaler Femurersatz mit dem MUTARS®-System. *Der Orthopäde, 39 (10),* 942–948.

[102] Wirganowicz, P. Z., Eckardt, J. J., Dorey, F. J., Eilber, F. R., & Kabo, J. M. (1999). Etiology and results of tumor endoprosthesis revision surgery in 64 patients. *Clinical orthopaedics and related research*, (358), 64-74.

[103] Wirth, C.J., Mutschler, W., Neu, J. (2016). Komplikationen Kompakt: Orthopädie und Unfallchirurgie, *Thieme Verlag*, 76-78

[104] Wirtz, D. C. & Stöckle, U. (2018). Hüfte. *Expertise Orthopädie und Unfallchirurgie,* 409-432

[105] Worch, J., Matthay, K. K., Neuhaus, J., Goldsby, R., & DuBois, S. G. (2010). Ethnic and racial differences in patients with Ewing sarcoma. *Cancer*, *116*(4), 983-988.

[106] Zarghooni, K., Bratke, G., Landgraf, P., Simon, T., Maintz, D., & Eysel, P. (2023). The Diagnosis and Treatment of Osteosarcoma and Ewing's Sarcoma in Children and Adolescents. *Deutsches Arzteblatt international*, *120*(24), 405-412.

[107] Zhao, Z., Yan, T., Guo, W., Yang, R., Tang, X., & Wang, W. (2018). Surgical options and reconstruction strategies for primary bone tumors of distal tibia: A systematic review of complications and functional outcome. *Journal of bone oncology*, *14*, 100209.

[108] Zitate-Fibel. Marcus Tullius Cicero. URL: https://zitate-fibel.de/zitate/marcus-tullius-cicero-keine-schuld-ist-dringender-als-die-dank-zu-sagen (Abrufdatum 20.06.2024)

[109] Zöllner, S. K., Amatruda, J. F., Bauer, S., Collaud, S., de Álava, E., DuBois, S. G., Hardes, J., Hartmann, W., Kovar, H., Metzler, M., Shulman, D. S., Streitbürger, A., Timmermann, B., Toretsky, J. A., Uhlenbruch, Y., Vieth, V., Grünewald, T. G. P., & Dirksen, U. (2021). Ewing Sarcoma-Diagnosis, Treatment, Clinical Challenges and Future Perspectives. *Journal of clinical edicine*, *10*(8), 1685.

8 Anhang

8.1 Lebenslauf

8.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrenden waren in Würzburg**:**

Asan, Esther; Bley, Thorsten; Böck, Markus; Brack, Alexander; Brath, Ralph; Buck, Andreas; Bohnert, Michael; Deckert, Jürgen; Dölken, Lars; Döring, Frank; Faller, Hermann; Frantz, Stefan; Friebe, Andreas; Gallant, Peter; Gaubatz, Stefan; Geier, Andreas; Germer, Christoph-Thomas; Gohla, Antje; Goebeler, Mattthias; Heckmann, Manfred; Hebestreit, Helge; Hamm, Henning; Hartmann, Stefan; Hackenberg, Stephan; Hagen, Rudolf; Heuschmann, Peter; Jansen, Hendrik; Jakubietz, Rafael; Jahns, Roland; Jentschke, Elisabeth; Kaulitz, Stefan; Klinker, Hartwig; Kübler, Hubert; Kurzai, Oliver; Liese, Johannes; Meffert, Rainer; Müller, Justus; Nentwich, Martin; Ohnheiser, Gerd; Raab, Peter; Rak, Kristen; Reininger, Monika; Rittner, Heike; Roewer, Norbert; Rudert, Maximilian; Rückl, Kilian; Schlegelmilch, Sabine; Scheich, Matthias; Scheuerlen, Michael; Schönleben, Frank; Schmalzing, Marc; Schöpfel, Andreas; Schuh, Kai; Stopper, Helga; Stolberg, Michael; Speer, Christian; Sommer, Claudia; Volkmann, Jens; Vogel, Jörg; Vogel, Ulrich; Wöckel, Achim; Wurmb, Thomas; von Oorschot, Birgitt; Zernecke-Madsen, Alma.

8.3 Danksagung

„Keine Schuld ist dringender als die, Danke zu sagen“ [108].

Mit diesem Zitat möchte ich allen danken, die mich auf dem Weg von der Findung über die Erstellung bis hin zur Vollendung meiner Dissertation begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt dabei zunächst meinem Doktorvater Herrn Professor Doktor Wirth, der mir von Beginn an Vertrauen entgegengebracht, mich bei der Durchführung und Betreuung meiner Dissertation inspiriert und dabei jederzeit unterstützt sowie wertvollen Input beigesteuert hat.

Ein weiterer Dank gilt Frau Doktor Stefanie Geßner, die mich vor allem bei der Wahl einer geeigneten und spannenden Dissertation unterstützt hat und mir auch im Nachgang stets für weitere Fragen zur Verfügung stand.

Zudem möchte ich meiner Familie von Herzen danken, die mir in meinem Leben immer bedingungslos zur Seite steht, mich in all meinen Aktivitäten bekräftigt und die für mich die größte Stütze während meines Studiums und der Zeit der Dissertation war.

Und zuletzt möchte ich meinem Freund danken, ohne den die Vollendung dieser Arbeit vermutlich nie stattgefunden hätte.

8.4 Ehrenwörtliche Erklärung