

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Winkelmann –

**Therapie und Rekonstruktion maligner Knochenläsionen mittels Knochenallografts an
der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie der Universitätsklinik Münster
von 1990 bis 2000**

INAUGURAL DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:
Tobias Biermann
aus Steinheim
2004

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan:

Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. J. Steinbeck

2. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. med. N. Lindner

Tag der mündlichen Prüfung:

05.07.2004

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Winkelmann –

Referent: Prof. Dr. med. J. Steinbeck

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. N. Lindner

Zusammenfassung

Therapie und Rekonstruktion maligner Knochenläsionen mittels Knochenallografts an der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie der Universitätsklinik Münster von 1990 bis 2000

Tobias Biermann

Zwischen 1990 und 1995 wurden an der Universitätsklinik Münster 109 an Knochentumoren leidende Patienten mit einem Allograftspenderknochen versorgt und postoperativ nachuntersucht. Diese Studie vergleicht die Standzeiten einzelner Allograftarten, führt die Vor- und Nachteile operativer Fixationsverfahren auf und beschäftigt sich mit aufgetretenen postoperativen Komplikationen.

Die meisten Patienten litten an Osteo-, Ewing- sowie Chondrosarkomen. Insgesamt überlebten 79,8% der Patienten, wobei die Überlebenschance erheblich von zum Diagnosezeitpunkt bestehenden Metastasen beeinflusst wird.

Die bei der Tumorsektion entstandenen Defekte wurden durch Allograftspenderknochen überbrückt, von denen die osteoartikulären und interkalaren Hemigrafts sowie die Allograftarthrodesen die höchsten Erfolgsquoten erreichten. Bezüglich der operativen Allograftfixierung werden die intramedulläre Nagelung, die Schrauben- und Plattenosteosynthese, die autologe Fibulatransposition sowie die Spongiosanlagerung empfohlen; auf eine Fixierung mittels Cerclage und Zementierung sollte jedoch verzichtet werden. Ferner wurde von 1990 bis 1995 eine stetige Zunahme der Allografthaltbarkeit festgestellt, was vorwiegend auf die Verbesserung operativer Techniken und der Nachsorge zurückgeführt werden kann.

Am 31.12.2000 befanden sich 71 von 109 Allografts in situ; die Hauptursachen für eine Entfernung waren Frakturen, Infekte und Tumorrezidive. Postoperativ traten vor allem wachstumsbedingte Beinlängenverkürzungen, Pseudarthrosen und Wundinfektionen auf, wogegen intraoperative Komplikationen weitestgehend vermieden werden konnten.

Tag der mündlichen Prüfung: 05.07.2004

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	4
1.1. DIE GESCHICHTE DER ORTHOPÄDISCHEN ONKOLOGIE	5
1.2. KNOCHENTUMORE	11
1.2.1. OSTEOSARKOM	11
1.2.2. CHONDROSARKOM	12
1.2.3. EWING-SARKOM	13
1.3. ALLOGRAFTARTEN	15
1.3.1. INTERCALARY ALLOGRAFT	15
1.3.2. OSTEOARTIKULÄRER ALLOGRAFT	15
1.3.3. ALLOGRAFTARTHRODESE	15
1.3.4. CORTICAL ONLAY	16
2. ALLGEMEINER TEIL	17
2.1. ALLOGRAFTVORBEREITUNG	18
2.2. OPERATIVE TECHNIKEN	18
2.2.1. INTRAMEDULLÄRER NAGEL	18
2.2.2. ZEMENTIERUNG	18
2.2.3. PLATTENOSTEOSYNTHESE	19
2.2.4. SCHRAUBENOSTEOSYNTHESE	19
2.2.5. CERCLAGE	19
2.2.5. GEFÄßGESTIELTE FIBULATRANSPOSITION	19
2.2.6. ANLAGE AUTOLOGER SPONGIOSA	20
2.2.7. MUSKELLAPPENDECKUNG	20
2.3. ALLOGRAFTDURCHBAU	21
2.4. CHEMOTHERAPIE	22
2.4.1. CHEMOTHERAPIE DES OSTEOSARKOMS	23
2.4.2. CHEMOTHERAPIE DES EWING-SARKOMS	23
2.5. RADIATIO	24
2.5.1. STRAHLENTHERAPIE DES EWING-SARKOMS	24
2.5.2. STRAHLENTHERAPIE DES OSTEOSARKOMS	25
2.6. ANTIBIOTIKA	26
2.6.1. PENICILLINE	26
2.6.2. CEPHALOSPORINE	27
2.6.3. CARBAPENEME	27
2.6.4. GLYCOPEPTIDE	27
2.6.5. NITROIMIDAZOLE	27
2.6.6. COTRIMOXAZOL	27
2.6.7. AMINOGLYCOSIDE	28
2.6.8. CLINDAMYCIN	28
2.6.9. GYRASEHEMMER	28
2.7. KOMPLIKATIONEN	29
2.7.1. OSTEOPOROSE DES EIGENKNOCHENS UND ALLOGRAFTFRAKTUR	29
2.7.2. INAKTIVITÄTSATROPHIE	29
2.7.3. OSTEOSYNTHESEVERZÖGERUNG	30
2.7.4. PSEUDARTHROSE	30
2.7.5. BEINLÄNGENDIFFERENZ	31

2.7.6. ARTHROSE	32
2.7.7. WEICHTEILVERKALKUNG	34
2.7.8. INFEKTIONEN DER WUNDE UND DES ALLOGRAFTS.....	34
2.7.9. LYMPHÖDEME UND THROMBOSEN	34

3. MATERIAL UND METHODEN..... 36

3.1. PATIENTEN	37
3.2. DATENERFASSUNG UND DATENSPEICHERUNG.....	38
3.3. DATENAUSWERTUNG	38

4. ERGEBNISSE 39

4.1. PATIENTEN UND HISTOLOGISCHER TUMORTYP	40
4.2. PATIENTEN	42
4.3. TUMORLOKALISATION	45
4.4. TUMORRESEKTION	47
4.5. BODY MASS INDEX (BMI)	48
4.6. PATIENTENALTER ZUM TRANSPLANTATIONSZEITPUNKT.....	49
4.7. SPENDERALTER UND ALLOGRAFTLÄNGE.....	50
4.8. BESTRAHLUNG	51
4.9. LAGERUNGSDAUER	52
4.10. ALLOGRAFTART.....	53
4.10.1. ALLOGRAFTARTHRODESEN	53
4.10.2. CORTICAL ONLAY	53
4.10.3. INTERCALARY TOTALGRAFT	53
4.10.4. OSTEOARTIKULÄRER TOTALGRAFT	54
4.10.5. OSTEOARTIKULÄRER HEMIGRAFT	54
4.10.6. INTERCALARY HEMIGRAFT	54
4.11. OPERATIVE TECHNIKEN.....	56
4.11.1. INTRAMEDULLÄRER NAGEL	56
4.11.2. CERCLAGE	57
4.11.3. ZEMENTIERUNG	57
4.11.4. PLATTENOSTEOSYNTHESE	58
4.11.5. SCHRAUBEN	60
4.11.6. OPERATIVE BESONDERHEITEN: FIBULATRANSPOSITION, SPONGIOSAANLAGERUNG, TEP.....	62
4.11.7. INTRAOPERATIVE KOMPLIKATIONEN	62
4.12. CHEMOTHERAPIE UND RADIATIO.....	63
4.13. POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN.....	68
4.13.1. ALLOGRAFTFRAKTUR.....	68
4.13.2. INFEKTIONEN	73
4.13.3. PSEUDARTHROSEN.....	78
4.13.4. DEMINERALISIERUNG DES EIGENEN KNOCHENS	78
4.13.5. ZWEITER ALLOGRAFT	79
4.13.6. BEINLÄNGENDIFFERENZ.....	79
4.13.7. WUNDREVISION UND WUNDINFEKTION	80
4.13.8. SONSTIGE KOMPLIKATIONEN	80

4.14. ALLOGRAFTS IN SITU	82
<u>5. DISKUSSION</u>	84
5.1. ALLOGRAFTVORBEREITUNG UND PATIENTENKOLLEKTIV	85
5.2. TUMOREN, CHEMOTHERAPIE UND RADIATIO	87
5.3. ALLOGRAFTTYPEN.....	91
5.4. OPERATIVE TECHNIKEN.....	93
5.5. POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN.....	101
5.6. ABSCHLIEßENDE BEURTEILUNG	106
<u>6. LITERATURVERZEICHNIS</u>	108
<u>7. LEBENS LAUF</u>	112

1. Einleitung

1.1. Die Geschichte der orthopädischen Onkologie

Die Wurzeln der orthopädischen Onkologie liegen in Europa: Der Begriff „Sarkom“, der aus dem Griechischen übersetzt etwa „feste, fleischige Wucherung“ bedeutet, wurde zum ersten Mal 1804 von John Abernethy in einem Skript namens „Attempts to form a classification of tumours according to their anatomical structure“ verwendet (Abernethy 1804). Seine Klassifikation beruhte auf den charakteristischen Merkmalen verschiedener Läsionen und grenzte Sarkome von Tuberkulose oder Exostosen durch ihre feste, fleischige Beschaffenheit ab. 1805 wurde von Alexis Boyer der Begriff „Osteosarkom“ eingeführt (Boyer 1805), welches Guillaume Dupuytren näher untersuchte (Dupuytren 1847). Astley Cooper überarbeitete 1818 diese Klassifikationen und berichtete, daß Tumore in anderen Regionen des Körpers manchmal ihnen verwandte Strukturen hervorriefen; ihm fiel zum Beispiel auf, daß nach Amputation von tumorösen Extremitäten ähnliche Tumoren lebenswichtige Organe wie die Lunge befallen können. Damit beschrieb Cooper als Erster das Auftreten von Fernmetastasen (Cooper 1818). Der Begriff „Metastase“ wurde allerdings erst 1829 von Joseph Recaimier erwähnt. Ferner erklärte er den Unterschied zwischen primären Sarkomen und Fernmetastasen (Recaimer 1829).

Die bis dahin gewonnenen Erkenntnisse faßte Jean Cruveilhier 1829 in seinem Werk „Pathologic anatomy“ zusammen (Cruveilhier 1829).

Die erste umfassende Tumorklassifikation schuf Rudolf Virchow 1867 (Virchow 1867). In seinem Werk fügte er auch die Erkenntnisse der mikroskopischen Tumormerkmale ein, die seit der Einführung der Mikroskopie der Geschwülste durch Herbert Lebert aus Zürich gewonnen wurden. Trotz aller neuen Erkenntnisse konnte die verzweifelte Prognose von Tumorpatienten nicht verbessert werden; die meisten Patienten verstarben durch Folgen des Tumors. Deshalb forderte Samuel W. Gross 1879 in einer Studie über 165 Sarkome der langen Röhrenknochen trotz einer Operationsmortalität von 30% die vollständige Amputation der Extremität, da sonst Rezidive und Tod eintreten (Gross 1879). Dies verbesserte die Überlebensrate allerdings nicht wesentlich.

1883 fiel William B. Coley vom New York Hospital auf, daß bei einem seiner Patienten ein inoperables Riesenzellsarkom des Halses nach einem Erysipel, das durch versehentliche Infektion entstanden war, verschwand und daß dieser Patient nach sieben Jahren wohlauf war. Coley gewann aus den Streptokokken, die das Erysipel hervorgerufen hatten, das „Coley toxin“, mit dem Sarkompatienten zur Tumorregression behandelt wurden (Coley 1914). Auf seinen Erkenntnissen basiert die heutige Erforschung der Tumor Nekrose Faktoren (TNF).

Ein weiterer Meilenstein in der Tumorbekämpfung war die Entdeckung der Röntgenstrahlen 1895, die sich sehr schnell in der Diagnostik etablierte.

Ernest Codman beschrieb 1909 die periostale Reaktion des Knochens auf maligne Tumoren. Ferner untersuchte er das Chondroblastom und war einer der Gründer des „Bone and soft tissue sarcoma registry“, in dem Diagnosemöglichkeiten und Behandlungsformen der einzelnen Knochtumoren gesammelt und ausgewertet wurden (Codman 1909).

Zur selben Zeit sammelte James Ewing Erkenntnisse über Knochtumoren und beschrieb eine Tumorform, die heute noch seinen Namen trägt. Ewing gründete die American Cancer Society und erhielt für seine Forschungserkenntnisse vom Time Magazine den Titel „Man of the year 1931“. Entgegen der damals immer noch geltenden Meinung, bei Tumorbefall die Extremität zu amputieren, vertrat Ewing die Meinung, daß der Tumor auch mit Radium bestrahlt werden könne (Ewing 1922). Daraufhin wurde von den Radiotherapeuten Albert Ferguson und Sir Stafford Cade das erste präoperative Bestrahlungsprotokoll ausgearbeitet (Ferguson 1940).

In den vierziger Jahren des letzten Jahrhunderts wurde die Tumorforschung durch den zweiten Weltkrieg erheblich erschwert. Trotzdem gelang es Henry Jaffe und Lewis Lichtenstein vom Hospital for joint disease in New York durch ihre intensiven pathologischen Studien eine Einteilung der benignen und malignen Tumorarten nach ihren diagnostischen Erscheinungen und ihrer Entstehung zu entwerfen. Diese Klassifikation mit dem Titel „Tumor and tumorous conditions of bones and joints“ wurde zum Standard für die damaligen orthopädischen Onkologen (Jaffe 1958).

In den fünfziger Jahren wurden vor allem pathomechanische Details der beschriebenen Tumoren erforscht. Es folgten genaue Richtlinien zur Behandlung der einzelnen Läsionen, die unter anderem die extremitätenerhaltende Therapie möglich machten. Zum Ende des letzten Jahrhunderts ermöglichten vor allem neue Techniken wie der Einsatz von histochemischen Markern, die Rasterelektronenmikroskopie oder verschiedene biochemische Verfahren Einblicke in die immunologischen Interaktionsweisen der Tumoren.

Die operative Entfernung von Tumoren begann trotz all dieser Fortschritte erst im letzten Viertel des neunzehnten Jahrhunderts mit dem Ausschaben der Läsion (Kürettage): Krause berichtete 1889 über verbesserte Operationsergebnisse, wenn man jodierte Gaze in die durch die Ausschabung entstandene Knochenhöhle legte (Krause 1889). Hinds führte 1898 Kürettagen in Verbindung mit Kauterisation durch Zinkchlorid durch (Hinds 1898). Joseph Bloodgood schlug 1912 vor, die Ausschabungshöhle mit autogenem Knochen anzufüllen, da er mit dieser Technik bisher sehr erfolgreich war (Bloodgood 1912). Diese Behandlungsart

war bis Mitte der 60er Jahre weit verbreitet, bis 1970 ein Bericht von Goldenberg zeigte, daß die Kürettage mit einer sehr hohen Rezidivrate einherging (Goldenberg 1970). Pearson und Wouters füllten die Knochenhöhlen mit Methylmethacrylat (MMA), was die Rezidivrate erheblich sinken ließ (Pearson 1976). Hierzu trugen auch Verbesserungen allgemeiner chirurgischer Techniken, der Diagnostik und die stadiengerechte Tumorbehandlung bei. Die Technik der Kürettage löste allmählich das Amputieren der Extremitäten bei gewissen Läsionen ab.

1908 beschrieb Lexer die Technik, durch Tumorsektion entstandene osteoartikuläre Defekte durch Einbringen von homologem Material zu rekonstruieren (Lexer 1908). Ein Jahr später führte Tikoff aufgrund eines Skapulatumors eine Resektion von Skapula und proximalem Humerus durch, anstelle den Arm zu amputieren. 1922 stellte Sauerbruch die revolutionäre Umkipplastik vor, die der Vorläufer der noch heute verwendeten Rotationsplastik war: Zum Ausgleichen eines Defektes, der durch Femurresektion entstanden war, wird die Tibia umgedreht als Ersatz des Femurs eingesetzt. Der nun fehlende Unterschenkel wird durch eine Prothese ersetzt (Sauerbruch 1922). Dies alles mag heute als völlig normal und als Standard angesehen werden; wenn man aber an die damaligen medizinisch-technischen Begebenheiten denkt, so waren dies Meilensteine in der Tumorthherapie.

1929 beschrieb Juvara erstmals, daß man mittels autogenen Knochengrafts funktionelle Beinlängendefekte nach Resektion einer distalen Femurläsion ausgleichen könne (Juvara 1929).

Die vereinzeltten Ergebnisse von autogenen Knochentransplantationen wurden von Pheister zusammengetragen und ausgewertet. Er kam zu dem Ergebnis, daß vor allem Patienten mit niedrigmalignen Tumoren für diese Operationstechnik in Frage kämen (Pheister 1940).

Anfang der siebziger Jahre sorgten vor allem die aufkommende Chemotherapie sowie neue radiologische, radiotherapeutische und chirurgische Verfahren für Veränderungen im Bereich der Behandlung von Knochentumoren:

Seit Mitte der sechziger Jahre war bekannt, daß die postoperative Chemotherapie die Überlebensrate von Tumorpatienten mehr als verdoppeln kann. 1972 beschrieb Cortes vom Roswell Park Cancer Hospital in Buffalo erstmals, daß Adriamycin das Osteosarkomwachstum verzögern kann (Cortes 1974). Daraufhin wurden verschiedene Chemotherapeutika entwickelt, um postoperative Lungenmetastasen zu vermeiden. Durch die Einführung neuer Medikamente und die weiter zunehmende onkologische Erfahrung konnte die Überlebensrate weiter verbessert werden.

In den frühen achtziger Jahren wurde die präoperative bzw. neoadjuvante Chemotherapie eingeführt. Da viele Tumoren durch diese Therapieform in ihrer Progression erheblich eingeschränkt wurden, entwarf man verschiedene Protokolle zur gliedmaßenerhaltenden Tumorthherapie (Enneking 1987).

Durch die Behandlung der Patienten mit Chemotherapeutika wurde eine Verbesserung der Gesamtversagensquote von insgesamt 20% auf 10% erreicht, wie aus einem Bericht über 2500 Tumorresektionen aus St. Malo in Frankreich hervorgeht (Enneking 1987).

In den fünfziger Jahren wurden Knochentumoren zum Großteil durch nativ-radiologische Verfahren diagnostiziert. Die Identifikation eines Tumors führte zur Entnahme einer Biopsie, die histologisch begutachtet wurde und die radiologische Diagnose bestätigen sollte. Sobald die endgültige Diagnose und Tumorklassifikation vorlag, wurde der Tumor operativ entfernt, wobei die Extremität nicht selten amputiert wurde. In den sechziger Jahren ermöglichte die Einführung der Knochenszintigraphie und Angiographie die präoperative Auswahl von Patienten mit niedrig malignen Tumoren zur extremitätenerhaltenden Therapie. Die Diagnose eines Tumors sowie die Beurteilung seiner Ausdehnung wurde in den siebziger Jahren durch Computertomographen und in den Achtzigern mittels Magnetresonanztomographen erheblich verbessert. Tumoren konnten nun im Millimeterbereich diagnostiziert werden, wodurch die Zahl der Lokalrezidive, Amputationen und der Sterbefälle weiter gesenkt werden konnte (Enneking 2000).

Auf dem Gebiet der rekonstruktiven Chirurgie wurden anfangs große Defekte, die durch die Tumorresektionen entstanden waren, mit autologen Knochentransplantaten behoben. So führte Bloodgood 1912 nach einer Riesenzelltumorentfernung der proximalen Tibia eine Translokation der Patella als Gelenkflächenersatz durch (Bloodgood 1912). Die autologe Knochentransplantation erlebte in den Siebzigern durch neue Techniken im Bereich der Mikrochirurgie, die eine Verpflanzung des Knochens unter Schonung seiner Gefäßversorgung ermöglichten, einen erneuten Aufschwung; kurz zuvor war sie durch mangelnde Verfügbarkeit an großen autogenen Knochen zur Deckung großer Defekte etwas ins Abseits geraten. Die Technik der Gefäßstielung bei autogenen Knochentransplantationen war aber nicht ganz neu: Sie wurde von Alexis Carrel eingeführt, der hierfür 1908 den Nobelpreis erhielt. Aber erst die Mikrochirurgie ermöglichte dieser Technik den Durchbruch (Carrel 1908).

Zur gleichen Zeit wie Bloodgood führte Lexer Versuche mit allogenen osteoartikulären Spenderknochen zur Defektbehebung durch (Lexer 1908; Bloodgood 1912). Die ersten allogenen Knochentransplantationen wurden während des zweiten Weltkrieges von Volkov in Rußland durchgeführt (Volkov 1970). Während des zweiten Weltkrieges wurde in den USA eine Knochenbank für große Segmentrekonstruktionen angelegt, während die ersten Allografttransplantationen in den USA 1968 von Frank Parish vom MD Anderson Hospital durchgeführt wurden (Parish 1968). Zunächst setzte sich diese Technik der Knochentransplantation aufgrund der hohen Komplikationsraten wie mangelnde Integration oder Abstoßung durch immunologische Prozesse nicht durch, obwohl in einzelnen Fällen die Ergebnisse äußerst gut waren. Bessere Resultate erreichten die Techniken von Czitrom, der frischen Gelenkknorpel benutzte, und Mankin, der die Knochen in Kälte aufbewahrte (Mankin 1976; Czitrom 1990).

Die Vorteile der Allograftverwendung im Vergleich zu den autolog transplantierten Knochen sind die fehlende Entnahmemorbidität, die größere Verfügbarkeit, kürzere Operationszeiten, niedrige Abstoßungsrate sowie niedrigere Infektionsraten. Auf der anderen Seite haben Autografts den Vorteil der geringeren Immunreaktion.

Neben den autogenen und allogenen Knochentransplantationen wurden auch Prothesen aus Kunststoffen oder Metall zur Behebung von Knochendefekten eingesetzt. 1943 wurde die erste Prothesenimplantation durch Moore und Bohlman zur Rekonstruktion eines Defektes des proximalen Femures durchgeführt (Moore 1943). Seit den siebziger Jahren, in denen die Sterblichkeit der Patienten erheblich abnahm, werden die meisten Defekte bei gliedmaßenerhaltenden Eingriffen durch Prothesen ersetzt. Seitdem wurden Prothesen entwickelt, die wachsen können (sogenannte Expanderprothesen) oder in Knochengrafts eingesetzt werden.

Eine wesentliche Beteiligung an der Entwicklung der Knochentumorthherapie hat die zunehmende orthopädisch-chirurgische Erfahrung. In den sechziger Jahren wurden Knochentumoren von allgemein ausgebildeten Chirurgen behandelt. Dies wurde auch 1970 von Higenbothom, einem anerkannten Tumorchirurgen im Memorial Hospital in New York postuliert (Enneking 2000). Als die ersten Orthopäden ihre Erfahrungen über Knochentumorthapien austauschten, wurde 1977 in Boston die Musculoskeletal Tumor Society gegründet. Als Mitglied mußten Orthopäden eine spezielle onkologische Ausbildung vorweisen, wovon es zum Gründungszeitpunkt nur drei gab. Heute sind es knapp einhundert, und jedes Jahr werden ungefähr zehn neue aufgenommen. Alle zwei Jahre findet ein

Symposium statt, dessen Ergebnisse und Techniken vielfach als Standards in die orthopädische Ausbildung eingehen.

1.2. Knochentumore

Die meisten primären Knochentumore bestehen aus neoplastisch transformierten skelettalen Mesenchymzellen. Diese können sich osteo-, chondro-, oder fibroblastisch differenzieren. Dabei können auch Mischdifferenzierungen vorkommen. Es ergeben sich so benigne und maligne osteogene, chondrogene und fibrogene Tumore (Heberer 1993; Krämer 1996; Schmoll 1999; Schmoll 1999).

1.2.1. Osteosarkom

Das Osteosarkom ist ein maligner Knochentumor mit osteoidartiger Matrixbildung, wobei das intramedulläre hochmaligne Osteosarkom die am häufigsten auftretende Form ist. Prädilektionsorte sind distales Femur, proximale Tibia sowie proximaler Humerus. Das intramedulläre Osteosarkom wird vorwiegend in der zweiten Lebensdekade beobachtet, wobei Männer bevorzugt betroffen sind.

Das Röntgenbild erscheint je nach Ausmaß der Knochenbildung verdichtet oder osteolytisch. Makroskopisch wird die Metaphyse von einem grau-weißen Tumor durchsetzt; oft bestehen extraskelettale Anteile. Histologisch ist das Osteosarkom durch eine Bildung von Osteoid und mineralisiertem Knochengewebe gekennzeichnet. Neben einer osteoblastischen können chondro- und fibroblastische Differenzierungen auftreten; mitunter auch Anteile, die einem Fibrosarkom entsprechen. Eine Variante ist das teleangiektatische hochmaligne Osteosarkom mit zahlreichen blutgefüllten Hohlräumen; diese Unterscheidung hat für die Prognose allerdings keine Bedeutung (Böcker 1996).

Typisch sind Schmerzen des befallenen Knochens. Die Prognose des Osteosarkoms hat sich in den letzten Jahren durch den Einsatz systemischer Chemotherapie entscheidend verbessert. In über 50% der Fälle gelingt es, eine weitgehende Remission mit Devitalisierung des Tumorgewebes zu erzielen. Bei alleiniger chirurgischer Therapie lag die Überlebensrate nach fünf Jahren bei 10-15%, durch Chemotherapie ist sie auf 80% gestiegen (Schmoll 1999; Schmoll 1999).

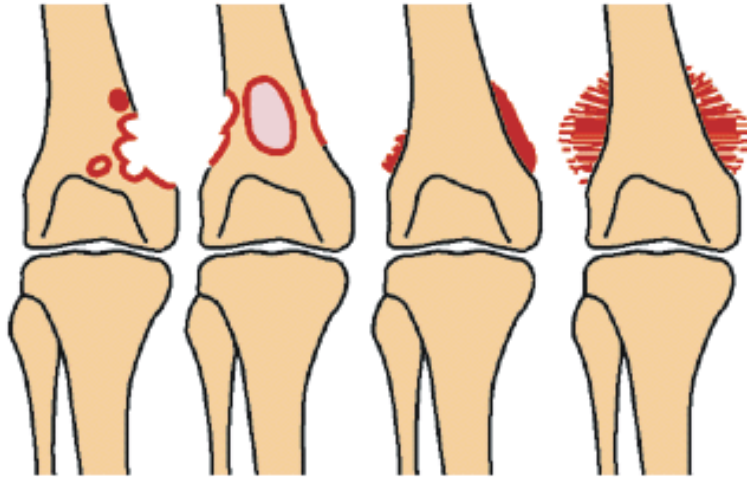


Abb. 1: Typisches radiologisches Erscheinen eines Osteosarkoms mit osteolytischem, osteoklastischem, osteophytischem und kombiniertem Tumorwachstum (Roche 2000)

1.2.2. Chondrosarkom

Das Chondrosarkom ist der zweithäufigste maligne Knochentumor; seine Ätiologie ist bislang unbekannt. Er betrifft vor allem Personen höheren Lebensalters; bei ihnen befällt er vor allem das Becken und das proximale Femur.

Röntgenmorphologisch sind mottenfraßähnliche Osteolysen typisch, die oftmals ausgedehnte Verkalkungen erkennen lassen. Bei Lokalisation in den Röhrenknochen findet sich eine Aufweitung der Markhöhle mit Kortikalisverdünnung. Makroskopisch fällt das grau-bläuliche Knorpelgewebe auf. Histologisch läßt sich das Chondrosarkom von seinem gutartigen Verwandten, dem Chondrom, vor allem durch eine große Zelldichte unterscheiden.

Die meisten Chondrosarkome sind im Vergleich zum Osteosarkom von geringer Malignität.

Die Beschwerden, die ein Chondrosarkom hervorruft, sind uncharakteristisch, wodurch der Tumor meistens relativ spät erkannt wird. Da sie relativ spät metastasieren, besteht die Therapie vor allem in der chirurgischen Entfernung der Tumoren; jedoch werden bei dedifferenzierten Tumoren auch Chemotherapien erprobt. Es treten oft Lokalrezidive auf. Bei Lokalisation im Becken sind die therapeutischen Maßnahmen eingeschränkt (Böcker 1996).



Abb. 2: Makroskopisches Schnittpräparat eines Chondrosarkoms eines 55-jährigen Patienten mit seit der Kindheit bekannten Exostosen

1.2.3. Ewing-Sarkom

Das Ewing-Sarkom ist der dritthäufigste maligne Tumor der Knochen und stammt wahrscheinlich vom Neuroektoderm ab. Betroffen sind vor allem junge Leute zwischen 10 und 30 Jahren. Hauptmanifestationsorte sind die langen Röhrenknochen und das Becken. Zur Familie der Ewing-Sarkome gehört neben dem ossären Ewing-Sarkom die extraossäre Form sowie die peripheren neuroektodermalen Tumoren (PNET). In ihrer Pathogenese spielen Mutationen bestimmter Tumorsuppressorgene (p53, rb-Gen) eine Rolle (Böcker 1996).

Röntgenologisch findet man oft Infiltrate der Diaphysen, die die Kortikalis spindelförmig auftreiben und durchbrechen (Krämer 1996). Der Tumor hebt dabei das Periost ab, wodurch dieses mit einer mehrschichtigen Ossifikation reagiert und das charakteristische Zwiebelschalenmuster entsteht. Histologisch sieht man ein monomorphes Bild aus zahlreichen, dichtgepackten kleinen runden Zellen mit mäßig dichtem Chromatingerüst der

Zellkerne und Glykogenrosetten sowie Vakuolen im Zytoplasma. Eine extrazelluläre Matrix wird nicht gebildet.

Bei alleiniger chirurgischer Therapie beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate ungefähr 5% (Schmoll 1999). Daher wird heute die primäre Chemotherapie, die eine Verkleinerung des Tumors bewirkt, und anschließend die operative Tumorentfernung durchgeführt. So ist häufig eine Extremitätenerhaltende Therapie möglich, mit der die Überlebensrate nach fünf Jahren auf 60 bis 70% gesteigert werden konnte. Das Ewing-Sarkom metastasiert vor allem in das Skelett und die Lunge; unter einer Chemotherapie sind Lungenmetastasen seltener und Metastasen in die Knochen häufiger geworden.

(Böcker 1996)

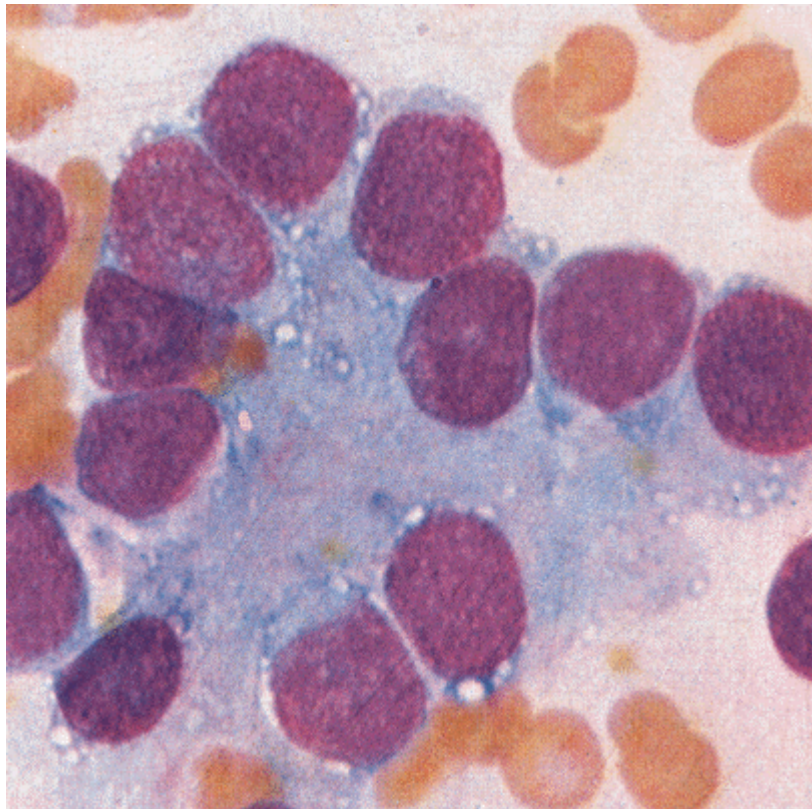


Abb. 3: Tumorzellverband des Ewing-Sarkoms mit Vakuolisierung des Zytoplasmas (Roche 2000)

HE-Färbung, 250-fache Vergrößerung

1.3. Allograftarten

1.3.1. Intercalary Allograft

Der intercalary Graft wird vor allem bei Defekten langer Röhrenknochen verwendet. Muß der Tumor über den ganzen Durchmesser des Knochens reseziert werden, so wird der Defekt durch einen intercalary Totalgraft (**ICT**) ausgeglichen; ein intercalary Hemigraft (**ICH**) wird verwendet, wenn nur ein Teil des Durchmessers entfernt werden muß. Die Indikation zu einer intercalaren Allograftrekonstruktion ist gegeben, wenn der Tumor im Bereich der Dia(meta)physe eines langen Röhrenknochens lokalisiert ist. Sollte die präoperative Diagnose, zum Beispiel durch MRT, ergeben, daß eine weite Exzision des Tumors unter Erhaltung beider benachbarter Gelenke durchgeführt werden kann, so kommt dieses Verfahren in Frage (Häussler 1994; Wuisman 1995).

1.3.2. Osteoartikulärer Allograft

Ein osteoartikulärer Allograft wird transplantiert, wenn eine Gelenkfläche bei der Tumorsektion entfernt werden muß. Auch hier unterscheidet man zwischen Hemigraft (**OAH**) und Totalgraft (**OAT**); je nachdem, ob die ganze Gelenkfläche oder nur ein Teil von ihr entfernt wird. Nachdem der Tumor entfernt wurde, werden sämtliche Weichteile einschließlich des Periosts entfernt, wobei die Kapselanteile erhalten bleiben. Danach werden die verbleibenden Kapselstrukturen und Bänder des betroffenen Gelenks mit den korrespondierenden Strukturen des Allografts rekonstruiert. Auch der osteoartikuläre Allograft kann durch Nagel- oder Plattenosteosynthese fixiert werden (Häussler 1994; Wuisman 1995).

1.3.3. Allograftarthrodese

Sollte der Tumor in das benachbarte Gelenk einbrechen, so daß dieses komplett entfernt werden muß, kann der entstandene Defekt mit einer Allograftarthrodese (**AAD**) rekonstruiert werden. Dieser Allograft kann mit einem Marknagel oder durch Plattenosteosynthese befestigt werden. Dieses Prinzip nutzt man beispielsweise bei der Resektion des Kniegelenkes, des proximalen Femurs und einiger Beckenanteile (Putz 1993; Häussler 1994; Wuisman 1995).

1.3.4. Cortical Onlay

Bei oberflächlichen Läsionen wird der Defekt durch sogenannte cortical Onlays (CO) behoben. Dabei wird die geschädigte Corticalis entfernt und mittels Allograftmaterial ersetzt .

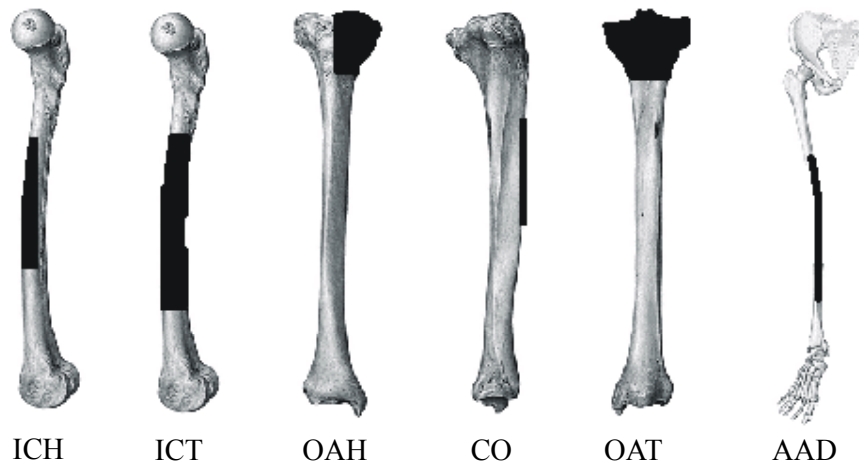


Abb. 4: Allograftarten. Von links nach rechts: Intercalary Hemigraft (ICH), intercalary Totalgraft (ICT), osteoarticular Hemigraft (OAH), cortical Onlay (CO), osteoarticular Totalgraft (OAT), Allograftarthrodese (AAD)

2. Allgemeiner Teil

2.1. Allograftvorbereitung

Die Allografts wurden in der Knochenbank der Universitätsklinik Münster bei –80 Grad Celsius gelagert. Diese Lagerungstechnik soll verhindern, daß sich aus den Wassermolekülen, die sich im Knochen befinden, freie Radikale bilden. Diese können die alpha-Ketten des Knochens zerstören und ihn instabil werden lassen, so daß sich das Frakturrisiko erhöht.

Darüber hinaus wurden einige Allografts mit Gammastrahlung bestrahlt. Die Bestrahlung dient der Sterilisation des Knochens und soll spätere Infektionen vermeiden. Die Bestrahlung findet ebenfalls bei –80 Grad Celsius statt, da sie bei Raumtemperatur zur vermehrten Freisetzung von Radikalen führen kann.

(Hamer 1999)

2.2. Operative Techniken

2.2.1. Intramedullärer Nagel

Der intramedulläre Nagel zur Fixierung von Knochenbrüchen wurde 1940 von Küntscher in Deutschland eingeführt. Er wird als Rohr oder Stab in den Markraum eines langen Röhrenknochens eingeführt und schient diesen von innen. Zur Schienung des Allografts müssen die Marknägel durch Querbolzen proximal und distal verriegelt werden; eine Dynamisierung der Nagelfixation ist unbedingt zu vermeiden, da dies zum Versagen führen würde. Der große Vorteil der Nagelfixation ist die frühe Belastbarkeit aufgrund der günstigen mechanischen Konstellation des Marknagels als innerer Kraftträger. Sie ist jedoch nicht geeignet für Allograftinterpositionen im Bereich der Meta- und Epiphysen der Knochen, da keine ausreichende Fixationsstrecke zur Verriegelung vorliegt (Heberer 1993; Krämer 1996; Siewert 1997).

2.2.2. Zementierung

Der Allograft kann intramedullär mit einem antibiotikahaltigen Zement aufgefüllt und mittels Plattenosteosynthese fixiert werden. Der Zement bietet dem eingesetzten Allograft primäre Stabilität; eine unmittelbare Verbindung mit dem Knochen des Patienten kommt nicht zustande (Heberer 1993; Krämer 1996; Siewert 1997).

2.2.3. Plattenosteosynthese

Zur Ausschaltung sämtlicher sekundär wirkender Biegungs-, Scher- und Torsionskräfte empfiehlt es sich, eine Platte anzubringen, um die Stabilität zwischen Allograft und Eigenknochen zu verbessern. Wird eine Platte zum Beispiel bei einem kurzen Allograft eingesetzt, so muß sie unter axialen Druck gebracht werden und hat dann die Funktion einer **Kompressionsplatte**. Je nach Funktion und Lage in bezug auf Knochenachse und Muskelzug spricht man demnach von Kompressions- oder Neutralisationsplatten. Eine abstützende Funktion kommt den **Winkelplatten** zu, die im metaphysären Bereich bei Tumoren in Gelenknähe, zum Beispiel am proximalen oder distalen Tibia- oder Femurende, eingesetzt werden. Die Platten variieren in der Breite, Dicke und Länge, so daß eine große Auswahl von Implantaten zur Verfügung steht (Heberer 1993; Krämer 1996; Siewert 1997).

2.2.4. Schraubenosteosynthese

Eine Schraubenosteosynthese zwischen Eigenknochen und Allograft wird in der Regel im Bereich der Meta- und Diaphyse angewandt. Die Schrauben müssen die Knochenteile zusammenpressen und werden daher auch als Kompressionsschrauben bezeichnet. Je nach Gewindegröße und Gewindesteigung unterscheidet man Corticalis- und Spongiosaschrauben, wobei dem Knochendurchmesser angepaßte Schrauben verschiedener Dimensionen zur Verfügung stehen. Wird eine Kortikalisschraube als Zugschraube eingesetzt, so muß man berücksichtigen, daß das Gewinde nur im gegenüberliegenden Corticalisbereich fassen darf und die Corticalis, die dem Schraubenkopf anliegt, muß in ihrem Gleitloch den Außendurchmesser der Schraube aufnehmen können.

2.2.5. Cerclage

Eine Draht- oder Kabelcerclage kann vor allem bei Onlaygrafts zusätzlich eingesetzt werden (Clohisy 2000).

2.2.5. Gefäßgestielte Fibulatransposition

Im Falle eines Tumors der Tibia wird als Alternative zur Marknagelung die ipsilaterale Fibula gefäßgestielt medialisiert und im Markraum der verbleibenden Tibia platziert. Anschließend wird in das Allografttransplantat dorsal eine Nut gefräst und dieses dann passgenau eingesetzt. Vorteile dieses Verfahrens sind neben des schnelleren Transplantatdurchbaus an den Überbrückungszonen der Schutz der medialisierten autologen Fibula. Außerdem kann so eine geschützte Hypertrophie der Fibula stattfinden (Donati, 2000).

2.2.6. Anlage autologer Spongiosa

Als Zusatzmaßnahme bei vielen Osteosynthesen wird die Anlage autologer Spongiosa zur Defektauffüllung und Anregung zur Knochenneubildung durchgeführt. Die typische Entnahmestelle ist der Beckenkamm, selten auch das Trochantermassiv oder der Tibiakopf. Sie wird in Form von kleinen Spänen oder schmalen Scheibchen (Chips) transplantiert. Das Transplantatlager muß neben mechanischer Ruhe eine gute Durchblutung haben. Bei gestörter Heilung kann vor der Spongiosaanlage eine Dekortikation durchgeführt werden. Hierbei werden im Bereich der Heilungsverzögerung kleine Kortikalisscheiben abmeißelt, ohne daß ihre Verbindung zu den umgebenden Weichteilen zerstört wird. Man erhält so viele kleine Knochentransplantate und gleichzeitig eine Eröffnung der Havers-Systeme des kortikalen Knochens (Krämer 1996; Siewert 1997).

2.2.7. Muskellappendeckung

Zur Deckung tiefer Defekte dienen ferner Muskeln als Füllmaterial. Man kann durch Austamponierung des Knochendefektes mit gut vaskularisierten Muskeln eine rasche Ausheilung erreichen. Zur Muskellappendeckung werden vor allem folgende Muskeln verwendet: Musculus gastrocnemius, latissimus dorsi, rectus abdominis, quadriceps femoris, iliopsoas und die Musculi tibiales.

(Heberer 1993; Lin 1997; Siewert 1997)

2.3. Allograftdurchbau

Am kortikokortikalen Übergang findet der Durchbau des Allografts durch Bildung des externen Brückenkallus statt, der aus dem Periost des Empfängerknöchens hervorgeht und sich an den Allograftseiten ausbreitet und anlagert (externe Heilung).

Der Osteotomiespalt füllt sich zunächst mit fibrovaskulärem Bindegewebe aus der Umgebung. Dieses wird durch unreife Trabekel ersetzt, die innerhalb eines Jahres zu Haversknöchens ausreifen. Bis das Trabekelwerk im Osteotomiespalt die Struktur des Haversknöchens angenommen hat, kann man radiologisch einen kleinen Osteotomiespalt nachweisen. Während des Umbaus zu kortikalem Knöchens richten sich die Haverssysteme durch das Einwachsen von Blutgefäßen aus der Peripherie des Osteotomiespales langsam in Längsrichtung des Knöchens aus. Diese Vaskularisierungsgrenze, die den Einbau des Allografts darstellt, kann histologisch und radiologisch durch eine feine Linie nachgewiesen werden, an der Frakturen bevorzugt auftreten (interne Heilung).

Im Osteotomiebereich verdickt sich das Trabekelwerk des Allografts durch einströmende Osteoklasten, die es zu resorbieren beginnen. Die Allograftmarkhöhle wird von einem hypovaskulären fibrösen Bindegewebe durchsetzt, das den Durchbau von reparativem fibrovaskulärem Gewebe einschränkt. Dadurch verknöchert die Markhöhle später nicht.

Innerhalb des ersten Jahres werden rund 20 Prozent der Allograftoberfläche mit fibroelastischem Bindegewebe und Osteoklasten bedeckt. Durch die Osteoklasten entstehen kleine erosive Höhlen, die durch Bindegewebe aufgefüllt werden. Im vierten Monat kann man eine 1-2 mm dünne Schicht aus neuem, oberflächlichen Knöchens nachweisen, von der aus Bindegewebe in die von Osteoklasten aufgeweiteten Volkmannkanäle gelangt. Der Durchbau des Allografts beträgt nach einem Jahr etwa 1-2 mm.

Im zweiten Jahr sind rund 40 Prozent der Oberfläche mit Osteoklasten und rund 80 Prozent mit neuem Knöchens bedeckt. In einige erosive Höhlen können sich chronisch inflammatorischen Zellen einlagern, die eine weitere Einheilung behindern können. Der Durchbau des Allografts beträgt nach zwei Jahren etwa 5 mm.

Ab dem dritten Jahr nimmt die Osteoklastenaktivität ab und die Vaskularisierungsrate und Osteoblastenproliferation nehmen zu. Im Laufe dieses Jahres beträgt der Durchbau meistens mehr als 10 mm (Enneking 2001).

Die biomechanische Belastbarkeit des Allografts in vivo sinkt während des Durchbaus, wie Vergleiche zwischen untransplantierten und transplantierten, aber bereits wieder entfernten Grafts gezeigt haben (Wheeler 2001).

2.4. Chemotherapie

Zusätzlich zur reinen operativen Tumorexzision kann eine Chemotherapie durchgeführt werden, die vor der Tumorentfernung als neoadjuvante oder nachher als adjuvante Therapie begonnen werden kann. Die neoadjuvante Chemotherapie soll Mikrometastasen zerstören und die Tumormasse verringern, den Tumor aber auch nekrotisieren, um ihn resektabler zu machen. Die postoperative Therapie hilft, weitere Mikrometastasen und verbleibende Tumorreste zu entfernen.

Bevor die Chemotherapie beginnt, findet ein genaues Staging des Tumorleidens nach dem TNM-System statt.

Aufgrund der aggressiven und komplexen Therapien werden die Patienten im Rahmen von kooperativen Studien an erfahrenen Zentren in interdisziplinärer Zusammenarbeit behandelt. Die Dosis des verwendeten Medikaments wird für jeden Patienten individuell nach dessen Körperoberfläche berechnet. Lediglich Patienten mit Kontraindikationen für eine Chemotherapie oder eine ausdrückliche Entscheidung des Patienten oder dessen Eltern können eine Ausnahme bilden. Die Chemotherapien werden nach verschiedenen Protokollen durchgeführt. Innerhalb eines Protokolls gibt es verschiedene Subtypen, die sogenannten Arme, denen die Patienten je nach Randomisierung, Risikofaktoren oder Vorliegen von Metastasen zugeteilt werden.

Während und nach der Therapie werden Restagings (erneutes Tumorstaging) durchgeführt, um das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie beurteilen zu können.

Die Nekroserate des Tumors im Resektat nach der Chemotherapie kann nach **Salzer-Kuntschik** in sechs Grade eingeteilt werden (Salzer-Kuntschik, 1992):

- Grad 1: Es finden sich im Restagingpräparat keine vitalen Tumorzellen.
- Grad 2: Es sind einzelne vitale Tumorzellen oder ein vitaler Zellcluster von weniger als einem halben Zentimeter Durchmesser vorhanden.
- Grad 3: Der vitale Tumor beträgt weniger als 10% der Gesamttumormasse.
- Grad 4: Der vitale Tumor beträgt 10-50% der Gesamttumormasse.
- Grad 5: Der vitale Tumor beträgt mehr als 50% der Gesamttumormasse.
- Grad 6: Es besteht kein Effekt der Chemotherapie auf das Tumorwachstum.

2.4.1. Chemotherapie des Osteosarkoms

Beim Osteosarkom ist die Therapie mit mehreren Chemotherapeutika (Polychemotherapie) der Monotherapie überlegen. Daher erfolgt die Chemotherapie des Osteosarkoms nach dem **COSS**-Studienprotokoll (**C**ooperative **O**steosarcoma **S**tudy **G**roup). Als wirksamste Substanzen gelten hier:

- Hochdosiertes Methotrexat (**hdMTX**) ist ein Folsäureantagonist, dessen toxische Nebenwirkungen vor allem das Knochenmark, das Immunsystem und den Gastrointestinaltrakt betreffen. Seine vergleichbare geringe Toxizität macht hdMTX zu einem wertvollen Chemotherapiebestandteil für junge Leute, während es bei Patienten, die älter als 40 Jahre sind, oft schlecht toleriert wird.
- Doxorubicin (**DOX**) schiebt sich zwischen zwei Basenpaare der DNS-Helix und verhindert so die zur Replikation erforderliche Trennung. Als Hauptnebenwirkung tritt die Alopezie und glykosidrefraktäre Kardiomyopathie auf. Es scheint unentbehrlich für die Therapie zu sein und muß daher früh gegeben werden.
- Cisplatin (**DDP**) alkyliert die DNA und führt so zu abnormen Basenpaarungen, Strangbrüchen oder Quervernetzungen der DNA-Stränge. Die Nachteile in der alleinigen Gabe von Cisplatin liegen in seiner Nephro- und Ototoxizität.
- Ifosphamid (**IFO**) ist wie Cisplatin ein Alkylans. Aufgrund der Nephrotoxizität dieser beiden Medikamente sollten sie nicht zusammen verabreicht werden.

2.4.2. Chemotherapie des Ewing-Sarkoms

Auch hier ist die Polychemotherapie wirksamer als die Monotherapie. Sie wird nach dem **EICESS**-Protokoll durchgeführt (**E**uropean **I**ntergroup **C**ooperative **E**wing's **S**arcoma **S**tudy). Dabei sollten bei der Behandlung von Rezidivpatienten die kumulativen spättoxischen Wirkungen der Medikamente bedacht werden. Patienten mit lokalisiertem Tumor und ohne Risikofaktoren werden nach dem VACA-Arm (Vincristin, Actinomycin, Cyclophosphamid und Adriamycin) oder nach dem VAIA-Arm (Ifosphamid anstelle von Cyclophosphamid) behandelt. Patienten mit Risikofaktoren erhalten den Subtyp EVAIA (Etoposid und VAIA), solche mit Metastasen oder schlechtem Ansprechen der Induktiotherapie eine Hochdosistherapie. Die Gesamttherapie dauert in etwa 10 bis 11 Monate; danach ist eine Erhaltungsdosis nicht erforderlich.

Hier die wichtigsten Chemotherapeutika:

- Vincristin ist ein Vinca-Alkaloid, das durch Bindung an den Spindelapparat die Zellteilung hemmt und in höheren Dosierungen zytotoxisch wirkt. Es führt häufig zur Neurotoxizität, seltener zur Knochenmarkstoxizität.
- Actinomycin D schiebt sich zwischen zwei Basenpaare der DNS-Helix und verhindert so die zur Replikation erforderliche Trennung. Als Hauptnebenwirkung tritt die Alopezie und glykosidrefraktäre Kardiomyopathie auf.
- Adriamycin gehört wie Actinomycin D zu den zytostatischen Antibiotika.
- Cyclophosphamid wird in der Leber zu N-Lothosphorsäurediamid umgewandelt. Um Schäden des Urogenitaltraktes bei der Ausscheidung zu vermeiden, wird es mit dem uroprotektiven MESNA verabreicht.
- Ifosphamid ist ein Alkylans mit hoher Nephrotoxizität.
- Etoposid wirkt wie die Vinca-Alkaloide als Mitosegift und kann Funktionsstörungen der Leber, der Niere, des ZNS und einen Blutdruckabfall auslösen.

(Estler 1999; Schmoll 1999; Schmoll 1999; Roth 2000)

2.5. Radiatio

Die Radiotherapie wird vor allem in Kombination mit einer Chemotherapie durchgeführt. Auch sie soll präoperativ den Tumor in seinem Wachstum hindern und sein Volumen verringern; postoperativ wird sie zur Bekämpfung von eventuellen Tumorresten und Metastasen eingesetzt.

2.5.1. Strahlentherapie des Ewing-Sarkoms

Ewing-Sarkome sind sehr strahlensensibel. Ebenso wie die alleinige chirurgische Operation reicht auch die alleinige Strahlentherapie nicht zur Behandlung aus, so daß sie daher durch eine systemische Chemotherapie ergänzt wird. Das Risiko eines Lokalrezidivs liegt zwischen 10 und 40%.

Zur Therapie des Ewing-Sarkoms wird eine Gesamtstrahlendosis von 55 Gy angestrebt, wobei sich das Bestrahlungsfeld mit einem Sicherheitsabstand von 2 bis 5 cm um den Tumor befinden sollte. Eine postoperative Bestrahlung kommt vor allem dann in Betracht, wenn der

Tumor nicht im Gesunden entfernt wurde oder wenn Metastasen vorliegen. Bei primär metastasierten Erkrankungen wird oft eine Ganzlungenbestrahlung von 14 bis 18 Gy durchgeführt.

Der optimale Zeitpunkt zur Durchführung einer Strahlentherapie ist bisher noch nicht in Studien belegt worden. Theoretische Erwägungen sprechen für einen präoperativen Einsatz, da möglicherweise das Risiko einer intraoperativen Tumorverschleppung vermindert werden kann. Ferner sollte sie parallel zur Chemotherapie betrieben werden.

Die präoperative Radiotherapie in Kombination mit einer Chemotherapie wird vor allem dann durchgeführt, wenn der Tumor schlecht auf die alleinige Chemotherapie anspricht oder er aufgrund seiner Lokalisation operativ schwer zu entfernen ist. Sie wird in der Regel mit einer täglichen Dosis von 2 mal 1,6 Gy durchgeführt, um eine Verkürzung der Bestrahlungszeit und dadurch eine unbeeinträchtigte Durchführung der Chemotherapie zu erzielen.

2.5.2. Strahlentherapie des Osteosarkoms

Die lokale Kontrolle des Tumors ist durch eine Bestrahlung des Osteosarkoms, auch in Kombination mit einer Chemotherapie, geringer als nach einer Operation. Außerdem sind bei kombinierten Radiochemotherapien erhebliche Strahlenfolgen beobachtet worden, die oft zu einer Amputation der betroffenen Extremität führten. Daher wird die Radiotherapie bei einem Osteosarkom, das operativ entfernt werden kann, nicht verwendet. Sie wird jedoch eingesetzt, wenn der Tumor aufgrund seiner Lage schlecht zu entfernen ist oder eine palliative Therapie angestrebt wird.

2.6. Antibiotika

Um eine spätere Infektion der Operationswunde und ein Übergreifen des Infektes auf den transplantierten Allograft zu vermeiden, kann man eine intraoperative oder postoperative Antibiotikaphylaxe durchführen. Um ein möglichst breites Erregerspektrum abzudecken, kommen verschiedene Antibiotika zum Einsatz:

2.6.1. Penicilline

Die Penicilline gehören zur Gruppe der β -Lactam-Antibiotika, sind im allgemeinen gut verträglich und können als häufigste Nebenwirkung allergische Reaktionen auslösen. Ihr Wirkungsmechanismus basiert auf der Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese, so daß die Zellen weder wachsen noch sich vermehren können und schließlich absterben. Einige Bakterien können das Enzym β -Lactamase bilden, das an den β -Laktamring der Antibiotika dockt und diese unwirksam macht. Daher verabreicht man oft β -Laktam-Antibiotika mit β -Laktamaseinhibitoren wie die Clavulansäure.

Eingesetzte Penicilline sind:

- Penicillin G ist sehr säurelabil und kann daher nicht oral verabreicht werden. Es penetriert sehr gut in entzündliche Flüssigkeiten, schlecht in die nichtentzündeten Meningen. Ferner ist es nicht β -Lactamase stabil. Es ist vor allem wirksam gegen grampositive Erreger wie Streptokokken, Pneumokokken, einige Staphylokokken, aber auch gegen Gonokokken, Meningokokken, Clostridien, Anthrax, Spirochäten sowie die meisten Anaerobier. Es ist unter dem Namen **Penicillin®** erhältlich.
- Amoxicillin ist ebenfalls β -Lactamase empfindlich und hat zusätzlich zum Penicillin G eine erhöhte Wirksamkeit gegen gramnegative Stäbchen wie E. coli, Proteus mirabilis und Haemophilus influenzae. Es wird in Verbindung mit dem β -Laktamaseinhibitor Clavulansäure als **Augmentan®** vertrieben.
- Flucloxacillin besitzt eine lange Seitenkette, die das Andocken der β -Laktamase erschwert und somit β -laktamasestabil ist. Es hat die gleiche Wirksamkeit wie das Penicillin G mit Ausdehnung auf β -laktamaseproduzierende Staphylokokken und wird als **Staphylex®** vertrieben.

2.6.2. Cephalosporine

Cephalosporine zählen wie die Penicilline zu den β -Laktamantibiotika. Ihr Wirkspektrum entspricht dem des Amoxicillins; zusätzlich wirken sie gegen Klebsiellen, jedoch nicht gegen Enterokokken und Listerien. Sie werden in verschiedene „Generationen“ eingeteilt:

1. Generation: Sie sind aktiv gegen grampositive, auch penicillinaseproduzierende Kokken und gramnegative Stäbe wie *E. coli*, *Proteus* oder *Klebsiella*.
2. Generation: Sie sind zusätzlich aktiv gegen *Hämophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *E. coli* sowie *Proteus*. Vertreter sind Cefamandol (**Mandocef®**), Cefuroxim (**Elobact®**)
3. Generation: Sie sind sehr gut wirksam gegen viele gramnegative nosokomiale Problemkeime sowie Streptokokken. Gegen *Pseudomonas* ist vor allem das Ceftazidim (**Fortum®**) wirksam. Ein weiterer Vertreter dieser Gruppe ist das Cefotaxim (**Claforan®**).

2.6.3. Carbapeneme

Carbapeneme (**Zienam®**) gehören ebenfalls zur Gruppe der β -Laktamantibiotika und werden hauptsächlich zur Behandlung von nosokomialen und polymikrobiellen Infektionen wie der Peritonitis eingesetzt.

2.6.4. Glycopeptide

Glycopeptide wie das **Vancomycin®** bilden ein abnormes Mureinmolekül, welches zu Zellwandschäden der Bakterien führt. Sie sind ausschließlich gegen grampositive Erreger wirksam und besitzen eine Nephro- und Ototoxizität.

2.6.5. Nitroimidazole

Nitroimidazole werden vor allem zur Trichomonadenprophylaxe, aber auch zur Therapie anderer Protozoeninfekte wie Amöbenruhr oder Lambliasis eingesetzt. Ferner sind sie gegen anaerobe Bakterien wirksam. Bekanntester Wirkstoff ist das Metronidazol (**Clont®**).

2.6.6. Cotrimoxazol

Cotrimoxazol ist ein Mischprodukt aus den Substanzen Trimethoprim und Sulfonamiden, die in Bakterien den Folsäurestoffwechsel hemmen und bakteriostatisch wirken. Nebenwirkungen treten vor allem als Hepatitiden, allergische Reaktionen und Blutbildveränderungen auf. Cotrimoxazol wird zur Prophylaxe von Harnwegsinfekten, chronischer Bronchitis, Otitis media, PCP und gramnegativen Bakterien eingesetzt und unter dem Namen **Bactrim®** vertrieben.

2.6.7. Aminoglycoside

Aminoglycoside hemmen die Proteinbiosynthese der Bakterien durch Interaktion mit den 30S-Ribosomuntereinheiten und wirken bakterizid. Sie zeichnen sich durch eine schmale therapeutische Breite aus und haben als Nebenwirkungen vor allem die Nephro- und Ototoxizität. Oral werden sie nicht resorbiert und penetrieren nicht in das ZNS. Das Gentamicin als bekanntestes Aminoglycosid wirkt vor allem gegen gramnegative Stäbchen, Staphylokokken, Pseudomonas sowie Mycobakterien und ist als **Refobacin®**, **Refosporin®** und **Sulmycin®** erhältlich.

2.6.8. Clindamycin

Clindamycin (**Sobelin®**) hat dieselbe Wirkungsweise wie Makrolidantibiotika, die in der Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese durch Inaktivierung der 50S-Ribosomen besteht. Es wirkt bakteriostatisch gegen Staphylokokken und Anaerobier, gelangt aber schlecht in das ZNS.

2.6.9. Gyrasehemmer

Gyrasehemmer wie das Ciprofloxacin (**Ciprobay®**) hemmen die bakterielle DNS-Replikation und wirken somit bakterizid. Sie sind sehr gut einsetzbar gegen gramnegative Erreger, Pseudomonas, Salmonellen und als Reserveantibiotikum gegen grampositive Erreger.

(Estler 1999; Roth 2000)

2.7. Komplikationen

2.7.1 Osteoporose des Eigenknochens und Allograftfraktur

Unter einer Osteoporose versteht man einen krankhaften Schwund an Knochenmasse, der im Vergleich zur Osteomalazie aber nicht zu einer Alteration des Knochengewebes führt. Die Osteoporose kann einerseits durch vermehrten Knochenabbau durch die Osteoklasten oder andererseits durch mangelnden Knochenaufbau durch Osteoblastenschwäche entstehen. Im Rahmen der Allograftknochen transplantation ist als Ursache der Osteoporose im Eigenknochen des Patienten vor allem die Ruhigstellung des Knochens und die damit verbundene muskuläre Mangelfunktion zu nennen, die zu einer **Inaktivitätsosteoporose** führt. Die Osteoporose wird vor allem über das Röntgenbild diagnostiziert: Hier zeigt sich ein Abbau des spongiösen Knochens, aber erst dann, wenn seine Dichte um etwa 30% reduziert ist. Es besteht eine allgemeine Strahlendurchlässigkeit, und die Knochenkontur erscheint wie mit einem spitzen Bleistift nachgezogen. Die Therapie der Osteoporose besteht in der Mobilisation des Knochens, der Substitution von Kalzitinin und Natriumfluorid zur Anregung der Osteoblastentätigkeit und zielt auf die Reduktion des Risikos der allograftnahen Fraktur im Eigenknochen ab.

Neben der Osteoporose können auch die Osteosynthese, hohe Allograftbelastungen, Heilungsverzögerungen, Pseudarthrosen und vieles mehr zur Fraktur des Allografts führen.

2.7.2. Inaktivitätsatrophie

Durch die Ruhigstellung des Knochens kommt es neben der Osteoporose zur Atrophie der Muskeln, da diese nicht ausreichend belastet werden. Zunächst findet ein Volumen- und Leistungsverlust der Muskelfasern im Sinne einer Inaktivitätsatrophie statt, später kann ein numerischer Verlust der Fibrillen eintreten. Im weiteren Verlauf und bei länger dauernder Inaktivität kann eine wachstartige Degeneration mit Verlust der Kontraktilität sowie eine bindegewebige Vernarbung eintreten. Einfache Inaktivitätsatrophien bilden sich bei zunehmender Belastung wieder zurück; ist es allerdings schon zu morphologischen Veränderungen gekommen, so ist eine Restitution nur bedingt oder auch gar nicht zu erreichen. Bei notwendiger Ruhigstellung kann man einer Inaktivitätsatrophie durch frühzeitige Krankengymnastik zuvorkommen. Darüber hinaus treten bei Tumorresektionen Muskelminderungen auf, da mit der Entfernung maligner Tumoren gesundes Gewebe zu entfernen ist.

2.7.3. Osteosyntheseverzögerung

Wenn eine Knochenheilung zwischen Allograft und ursprünglichen Eigenknochen nach 4 Monaten noch nicht stattgefunden hat, spricht man von einer verzögerten Heilung. Im Röntgenbild macht sie sich durch einen persistierenden Osteotomiespalt oder fehlende Kallusbildung bemerkbar. Zur Ausheilung dieser Situation wird der Knochen entweder weiterhin ruhig gestellt, es kann Spongiosa angelagert werden (**autologe Spongiosaanfrischung**) oder eine **Reosteosynthese** durchgeführt werden.

2.7.4. Pseudarthrose

Eine Pseudoarthrose tritt ein, wenn die Knochenheilung nicht stattgefunden hat und die Osteotomie eine Beweglichkeit aufweist. Für die Pseudoarthrose kommen zwei Pathomechanismen in Betracht: Einmal wird die mechanische Unruhe im Osteotomiegebiet weder durch eine solide Kallusbrücke noch durch die ursprüngliche Osteosynthese neutralisiert (vitale Pseudoarthrose); zum anderen steht der Knochen unter einer schlechten Blutversorgung (devitale Pseudoarthrose). Bei der vitalen Pseudoarthrose findet man im Osteotomiespalt eine breite Zone an Faserknorpel, der nicht vaskularisiert wird. Solange eine mechanische Unruhe besteht, kann dieser Knorpel nicht verknöchern oder von Gefäßen durchsetzt werden. In diesem Fall führt man eine stabilisierende Reosteosynthese durch, die eine schon bestehende Pseudoarthrose beseitigen kann. Die avitale Pseudoarthrose fällt radiologisch durch abgerundete Knochenenden auf. Sie ist viel seltener als die vitale, und eine alleinige Stabilisierung reicht zur Beseitigung oft nicht aus. Oftmals muß die Knochennekrose reseziert und vitales Knochengewebe in Form von Spongiosa angelagert werden (**Pseudoarthrosenanfrischung**).

Bei instabilen Osteosynthesen wird die direkte Frakturheilung unterbunden. Röntgenologisch kann eine wolkige Kallusmasse nachgewiesen werden. Durch die Instabilität unterliegen die Platten, intramedulläre Nägel, Schrauben und die Allografts einer Biegebelastung, wodurch sie brechen können. Therapeutisch kann dies durch äußere Stabilisierung oder einer **Orthese** verbessert werden.

2.7.5. Beinlängendifferenz

Tumoren und der Ersatz des betroffenen Knochenteiles durch Allografts können zu einer Beinlängendifferenz führen, da Tumoren die Wachstumsfuge des Knochens schädigen und diese bei wachsenden Patienten nicht mitwachsen können. Beinlängendifferenzen bleiben meistens unbemerkt, wenn sie weniger als 1 cm betragen. Darüber hinausgehende Unterschiede führen zu einem Absinken des Beckens zur verkürzten Seite, zu kompensatorischen Abweichen der Wirbelsäule zur Seite und zum sogenannten Verkürzungshinken. Bei stärkerer Ausprägung kommt es auf Dauer zu Fehlbelastungsschäden an Gelenken, Wirbelsäule und Kreuzbein-Darmbein-Fugen. In den meisten Fällen kommt es zur absoluten Beinlängenverkürzung, bei der Substanzdefekte des Knochens bestehen; es können sich aber auch funktionelle Differenzen ausbilden, wenn sich zum Beispiel durch eine Allograftarthrodese das Bein infolge der Bewegungseinschränkung eines Gelenkes nicht entfalten kann. Der Organismus kompensiert dieses Defizit, wenn es mehr als 3 cm beträgt, durch Ausbildung eines Spitzfußes. Das Ausmaß einer Beinlängenverkürzung kann man durch Messen per Bandmaß, Unterlage verschieden dicker Brettchen unter den Fuß oder Röntgenaufnahmen bestimmen. Längendifferenzen von bis zu 4 cm lassen sich durch Anbringen von Fersenkeilen, höheren Absätzen, Sohlenrollen oder niedrigeren Absätzen auf der Seite des längeren Beines ausgleichen. Bei größeren Differenzen kommen Fußersatzstücke sowie operative Maßnahmen in Betracht:

- Verkürzungsosteotomie des längeren Beines
- Bei der Auswechslungsosteotomie wird am längeren Bein ein Knochenzylinder des Femurs von der Größe der halben Beinlängendifferenz entnommen und auf der kürzeren Seite in die Tibia eingesetzt.
- Bei der protrahierten Beinverlängerung wird der Knochen der kürzeren Seite osteotomiert; in die beiden Frakturrenden wird ein Fixateur externe eingebracht, der über ein Schraubengewinde über mehrere Wochen bis zum Erreichen der gewünschten Länge auseinandergezogen wird. Die Osteosynthese erfolgt dabei durch Kallusbildung, wodurch diese Technik auch Kallusdistraktionsverfahren genannt wird und Beinlängendifferenzen von über 10 cm Länge ausgeglichen werden können.

(Berchtold 1990; Krämer 1996; Siewert 1997)

2.7.6. Arthrose

Die fehlende Propriozeption des Allografts, aber auch dessen Überbelastung, der Bewegungsmangel durch zu lange Ruhigstellung oder aber Formveränderungen der Gelenkflächen können zum Auftreten einer Arthrose führen. Die Arthrose ist durch chronischen Ab- und Umbau des Gelenkknorpels gekennzeichnet, worauf später Veränderungen an der Kapsel, des Bandapparates und der Muskulatur folgen können. Damit der Zustand der Gelenkflächen intakt bleibt, muß eine normale Struktur des Knorpels, der Gelenkkapsel, eine ausreichende Blutzufuhr wie Synoviaproduktion und eine unbeeinträchtigte Diffusion zwischen Synovialgefäßen und Chondrozyten gewährleistet sein. Sind die Chondrozyten geschädigt, so produzieren sie weniger Proteoglykane, wodurch der Anteil an Kittsubstanz abnimmt. Ferner werden vermehrt Enzyme freigesetzt, die Kollagen und extrazelluläre Matrix abbauen; der Knorpel verliert seine Elastizität. Bei Belastung wird die Knorpelschicht dünner, es bilden sich Risse und Spalten, die im Röntgenbild nachweisbar sind. Die nun steif gewordene Gelenkfläche übt einen Reiz auf die subchondrale Spongiosa aus, der sich klinisch durch fortschreitende Schmerzen und Funktionseinbußen bemerkbar macht. Aus der Markhöhle dringen nun vermehrt Gefäße in die Knorpelschicht ein, subchondral liegende Fibroblasten produzieren Bindegewebsstränge, wodurch die Destruktion fortgesetzt wird. Die Zellproliferation unterhalb des Knorpels führt zu einer subchondralen Sklerose, die im Röntgenbild schon bei früher Arthrose sichtbar ist. Durch fortschreitenden Knorpel- und Knochenabrieb entsteht eine Verbindung zwischen Spongiosa und der Gelenkhöhle. Synovia tritt in die Spongiosa ein und wird resorbiert, wodurch eine mit Detritus gefüllte Geröllzyste mit harter Wandung entsteht. Zur Therapie der Arthrose werden krankengymnastische Übungen, Wärme- und Kältebehandlungen, Analgetika, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Antiphlogistika, Corticoide oder Glucosaminsulfate als knorpelschützende Substanz eingesetzt. Operativ führt man Korrekturosteotomien, Resektionsarthroplastiken mit Entfernung von Gelenkanteilen und Neuformung oder Ersatz des Gelenkkörpers sowie Versteifungen durch.

(Berchtold 1990; Krämer 1996; Siewert 1997)

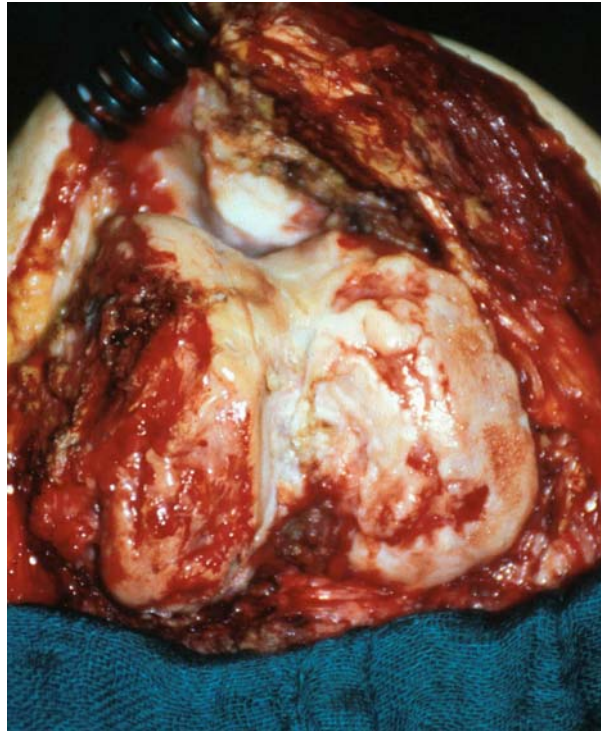


Abb. 5: Intraoperatives Bild eines arthrotisch veränderten osteochondralen Femurallografts einer 16 jährigen Patientin sechs Jahre nach der Implantation. Die Patientin litt an einem Osteosarkom (Lokalisation K12A); nach der Tumorresektion wurde ein 17 cm langes Allograft zur Defektüberbrückung eingesetzt und mit zwei Kompressionsplatten fixiert. Das Allograft mußte nach 80 Monaten in situ aufgrund einer Fraktur wieder entfernt werden.

2.7.7. Weichteilverkalkung

Eine weitere Komplikation, die bei der Allografttransplantation auftritt, ist die Weichteilverkalkung, die in eine Weichteilverknöcherung (**heterotope Ossifikation**) übergehen kann. Im Röntgenbild fällt die Weichteilverkalkung durch eine wolkige oder streifenförmige Verschattung im Muskelverlauf auf. Während der Entstehung sollte der Muskel weitestgehend geschont werden, da Übungen, Massagen und Mobilisation die Weichteilverkalkung in ihrem Auftreten begünstigen. Als Prophylaxe gilt atraumatisches Operieren sowie die postoperative Antiphlogistikagabe und Röntgenbestrahlung (Heberer 1993; Krämer 1996; Hildebrandt 1997).

2.7.8. Infektionen der Wunde und des Allografts

Eine Wundinfektion kann durch die großen Operationsschnitte und langen OP-Zeiten sehr leicht auftreten. Als Erreger kommen hier vor allem Keime der Hautflora wie *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus* und *S. saprophyticus*, Enterokokken, Kolibakterien sowie alpha-hämolyisierende Streptokokken in Betracht. Seltener finden sich *Candida*, Mycobakterien aerobe Sporenbildner oder gramnegative Stäbchen als Infektionsauslöser. Eine Wundinfektion geht mit typischen Infektionszeichen wie Rötung (Rubor), Wärmeentwicklung (Calor), Schmerzempfindlichkeit (Dolor), eingeschränkte Beweglichkeit (Functio laesa) und den systemischen Komponenten wie der Leukozytose oder Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und des C-reaktiven Proteins (CRP) einher. Sie breitet sich zunächst phlegmonös aus und kann dabei auf den transplantierten Allograft übergreifen, was dessen Einheilung erschwert und zum Allograftverlust führen kann. Die Erreger können hämatogen verstreut werden, was zu einer Sepsis führen kann und die an sich problematische Lage zusätzlich verschlechtert. Um einer Infektion vorzubeugen, wird oft während der Allografttransplantation und postoperativ ein Antibiotikum gegeben. Im Falle einer Wundinfektion wird der infizierte Bereich operativ mit einer sterilen Flüssigkeit ausgewaschen (**Lavage**), reseziert (**Débridement**), vernäht und steril verbunden. Zusätzlich kann man vor dem Wundverschluß in die Wunde ein Antibiotikum eingeben, wodurch eine hohe lokale Antibiotikakonzentration erreicht wird (Heberer 1993; Krämer 1996; Hildebrandt 1997).

2.7.9. Lymphödeme und Thrombosen

Durch Schädigung von lymphatischen und venösen Gefäßen können postoperativ Lymphödeme und Thrombosen entstehen. Um eine Thrombembolie zu vermeiden, wird

frühzeitig nach dem Erkennen einer Thrombose eine Lysetherapie mittels Streptokinase oder Heparin durchgeführt. Heparin kann auch zur Prophylaxe einer Thrombose eingesetzt werden, allerdings steigt damit das Risiko einer verlängerten Blutungszeit. Darüber hinaus hat sich das Anlegen eines Kompressionsstrumpfes bewährt, der sowohl dem Lymphödem als auch der Thrombose vorbeugt.

(Berchtold 1990; Heberer 1993; Krämer 1996; Siewert 1997)

3. Material und Methoden

3.1. Patienten

Zwischen dem 01.01.1990 und 31.12.1995 wurde in der Klinik und Poliklinik für allgemeine Orthopädie des Universitätsklinikums Münster bei 109 Patienten ein Knochentumor entfernt und der entstandene Defekt mit einem Allograftspenderknochen versorgt. Von den 109 Patienten waren 61 männlich und 48 weiblich. Zum Zeitpunkt der Allografttransplantation waren sie zwischen 8 und 72, im Durchschnitt 24,8 Jahre alt.

Die Nachsorgeuntersuchungen, die in diese Arbeit eingehen, fanden bis zum 31.12.2000 statt. Sie lagen bei den Patienten zwischen 2 und 106 Monaten, im Mittel betragen sie 61 Monate.

Zur Erstellung des Patientenkollektivs dienten die Akten der Knochenbank der Universitätsklinik Münster. Aus ihnen gehen Spender und Empfänger des Allograftknochens hervor.

Mit Hilfe der so erstellten Patientenkartei wurden die Patientenakten und Operationsberichte aufgesucht. Diese befanden sich zum Großteil im Zentralarchiv des Universitätsklinikums Münster und lagen hier entweder als Originalakten oder mikroverfilmt vor. Nicht vorliegendes Material konnte mittels Suchauftrag geordert werden. Weiterhin dienten das Präsenzarchiv und die Tumorsprechstunde der orthopädischen Ambulanz sowie die orthopädischen Stationen der Aktenauffindung.

Bei einigen Patienten mußte der Allograft wieder entfernt werden. Die Ursachen hierfür ging aus den Akten hervor; sie wurden durch zusätzliche Auswertung der Röntgenbilder, die während der Nachsorgeuntersuchungen angefertigt wurden, bestätigt.

Bei einigen Patienten fanden die Nachsorgeuntersuchungen in anderen Krankenhäusern oder Praxen statt. Hier baten wir, soweit dies möglich war, die behandelnden Ärzte und Ärztinnen um Zusendung von Kopien der Patientenakten, so daß diese Patienten ebenfalls in die Auswertung eingingen.

3.2. Datenerfassung und Datenspeicherung

Mit Hilfe eines Erfassungsbogens, der mittels Microsoft Excel 97 erstellt wurde, wurden unter anderem folgende Daten erhoben:

Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht, histologische Tumorart, Tumorlokalisation, Auftreten von Metastasen und Lokalrezidiven, Ausmaß der Tumorexzision, Überlebensstatus am Ende der Nachsorgeuntersuchungen, postoperative Komplikationen, Daten der Chemotherapie und Radiatio, Daten zur Operationstechnik und Osteosynthese, Allograftentfernung und deren Ursache.

Probleme bei der Datenerfassung fanden sich bei fehlenden bzw. unvollständigen Akten sowie Archivierungsfehlern.

Um die Daten geschützt weiterverarbeiten zu können, erhielt jeder Patient einen Code aus einer Zahl und einem Buchstaben, der die Tumorlokalisation beschreibt.

3.3. Datenauswertung

Die erhobenen und verarbeiteten Daten wurden mit Hilfe der Programme SPSS 10.0 und Microsoft Excel 97 untersucht. Zur Anwendung kamen dabei Methoden der deskriptiven Statistik wie absolute und relative Häufigkeiten, Minimal- und Maximalwerte, Mittelwerte, Standardabweichungen sowie der Chi²-Test auf Unabhängigkeit.

Die Röntgenbilder einiger Patienten wurden eingescannt und mit Hilfe des Programmes Corel Photo-Paint 10 weiterverarbeitet.

4. Ergebnisse

4.1. Patienten und histologischer Tumortyp

Zwischen dem 01.01.1990 und 31.12.1995 wurden in der orthopädischen Universitätsklinik Münster 109 Patienten mit einem Allograftspenderknochen versorgt und bis zum 31.12.2000 nachuntersucht. Von diesen 109 Patienten waren 61 männlichen und 48 weiblichen Geschlechts; bei 38 Patienten mußte der Allograft wieder entfernt werden.

Der häufigste Tumor war das Osteosarkom (OS 38,5 %, 42 Patienten), gefolgt vom Ewing-Sarkom (ES 34,9 %, 38 Patienten) und Chondrosarkom (CS 12,8 %, 14 Patienten); die übrigen 15 Patienten (AT 13,8 %) wiesen Tumoren wie Adamantinode, Leiomyosarkome, Riesenzelltumore, fibröse Dysplasien, Synovialsarkome oder Metastasen eines Prostata- bzw. Schilddrüsenkarzinomes auf. Es traten 7 benigne und 102 maligne Tumoren auf.

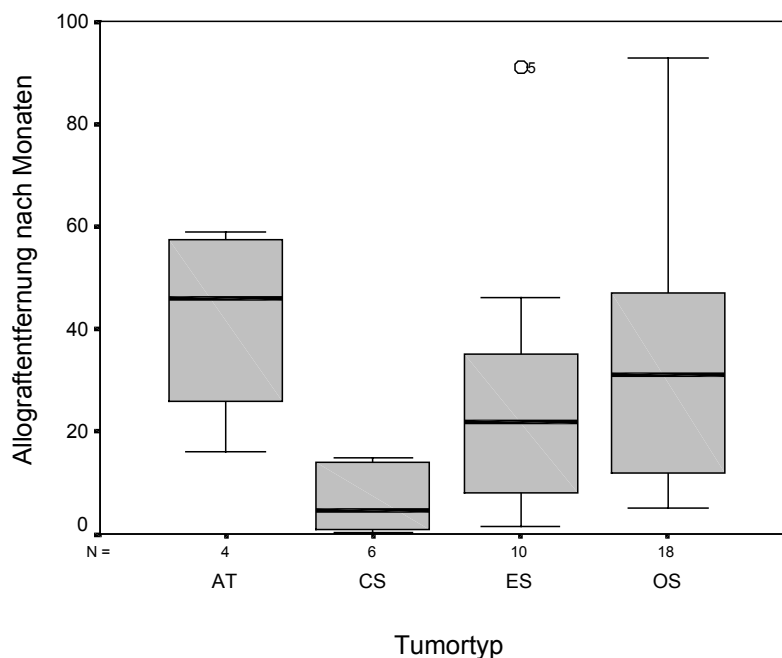


Abb. 6: Allograftentfernung in Abhängigkeit vom Tumortyp nach Monaten. Von links nach rechts: Andere Tumoren (AT), Chondrosarkom (CS), Ewing-Sarkom (ES), Osteosarkom (OS)

Von den 14 Patienten, bei denen ein Chondrosarkom diagnostiziert wurde, wurde bei 6 (42,9%) der Allograft nach durchschnittlich 4 Monaten wieder entfernt. In der Gruppe der 38 Ewingsarkompatienten fanden 10 Resektionen (26,3%) nach durchschnittlich 22 Monaten statt; in der aus 42 Patienten bestehenden Osteosarkomgruppe wurden bei 18 Patienten (42,9%) die Allografts nach durchschnittlich 32 Monaten wieder entfernt.

Präoperativ wurde ebenfalls die Dignität des Tumors bestimmt. Insgesamt ergab sich folgendes Staging:

Von 109 Patienten hatten drei (2,8%) einen benignen Tumor, 99 einen malignen (90,8%). Die malignen Tumoren verteilten sich nach dem Stagingsschema nach Enneking folgendermaßen:

- Grad Ia und Ib: 21 Patienten (19,3%), davon 3 Allograftentfernungen (14,3%)
- Grad IIa und IIb: 41 Patienten (37,6%), davon 20 Allograftentfernungen (48,8%)
- Grad III: 36 Patienten (33,0%), davon 15 Allograftentfernungen (41,7%)

Bei sieben Patienten (6,4%) blieb die Dignität des Tumors unbekannt.

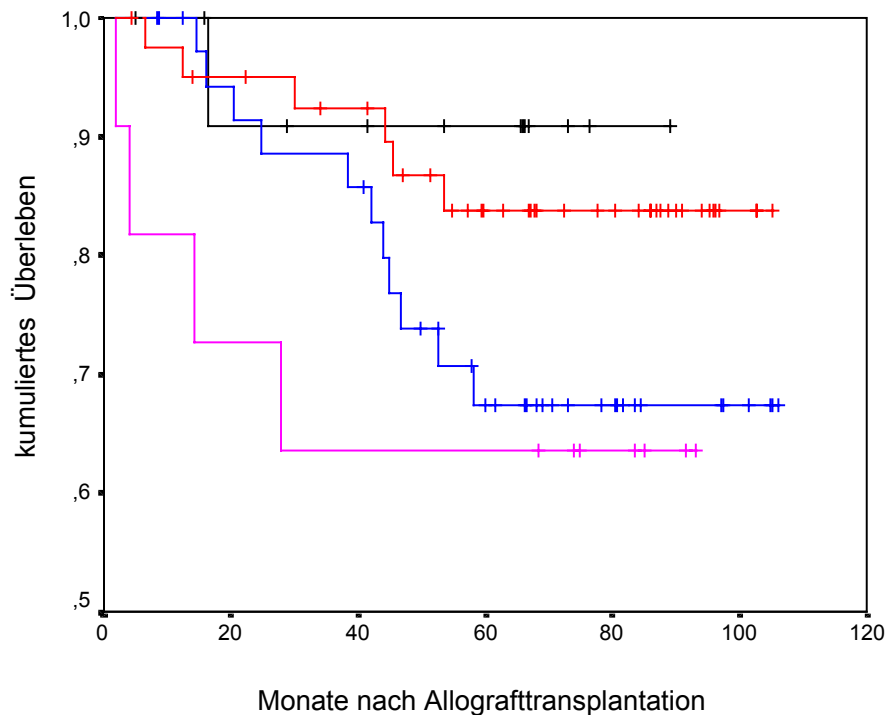


Abb. 7: Kumulierte Überlebensrate der Patienten mit metastasierungsfähigen Tumoren nach Monaten in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumortyp: Osteosarkome (rot), Ewing-Sarkome (blau), Chondrosarkome (schwarz) und anderen Tumoren wie Leiomyosarkome, Synovialsarkome oder Metastasen eines Prostata- bzw. Schilddrüsenkarzinomes (lila).

Hier zeigt die Chondrosarkom-Gruppe die größte Überlebensrate mit 92,3% (12 von 13 Patienten). In dieser Gruppe fand sich allerdings auch kein Patient mit Primärmetastasen. Von den 42 Patienten mit einem Osteosarkom überlebten 36 (85,7%). Bei ihnen traten Primärmetastasen zu 9,5% auf. Die geringste Überlebensrate besaßen Patienten mit dem Ewingsarkom (71,1%, 27 von 38 Patienten). Dies ist vor allem auf die hohe Quote von Ewing-Sarkom-Patienten mit synchronen Metastasen zurückzuführen (81,8%).

Da Tumoren einen unterschiedlichen Metastasierungscharakter aufweisen, ist ihre Bedeutung für das Überleben nicht von der Hand zu weisen (Hildebrandt 1997).

So zeichnet sich das Ewingsarkom durch eine frühe hämatogene Metastasierung aus, während vor allem Chondrosarkome und auch die Osteosarkome seltener metastasieren. Dies spiegelt sich in der oben abgebildeten Grafik wider.

4.2. Patienten

Zum Ende der Nachsorgeuntersuchung wurden die Patienten einem erneuten Tumorstaging unterzogen. Die Nachsorgeuntersuchungen fanden im Durchschnitt über einen Zeitraum von 61 Monaten nach der Allografttransplantation statt. Die Patienten wurden auf die Funktion des Allografts untersucht; ferner wurden Röntgenaufnahmen des Allografts, die Aussagen über den Durchbau und eventuelle Lokalrezidive zuließen, und der Lungen zum Metastasenscreening angefertigt. Einige Patienten kommen über den 31.12.2000 zu den Nachsorgeuntersuchungen, allerdings gehen ihre Daten nur bis zum obigen Datum in die Auswertung ein.

59 Patienten erreichten den Status CDF (continously disease free); das bedeutet, daß der Tumor vollständig entfernt wurde und kein Rezidiv aufgetreten ist. NED, no evidence of disease, besagt, daß aufgrund des vorliegenden Befundes ein Rezidiv vorlag, das erfolgreich behandelt wurde. Diesen Status erreichten 23 Patienten. AWD (alive with disease) besagt, daß ein Lokalrezidiv oder dessen Metastasen momentan vorhanden sind, was bei 4 Patienten der Fall war. Somit überlebten 86 Patienten (78,9%). 22 Patienten verstarben an ihrem Tumorleiden und erhielten so den Status DOD, died of disease. Bei einem Patienten war der Status am Ende der Nachsorgeuntersuchungen unbekannt.

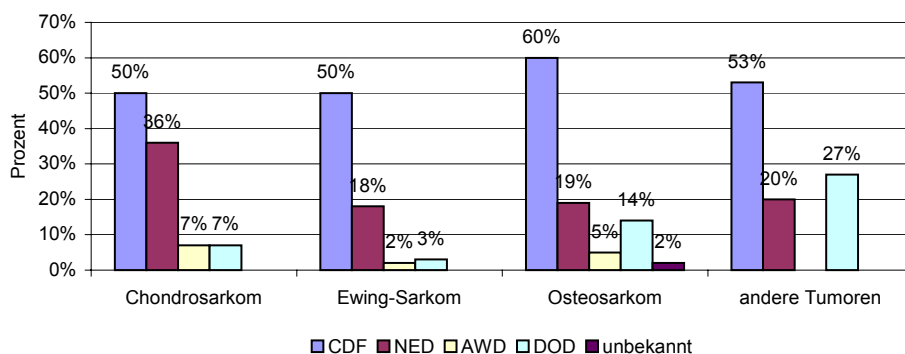


Abb. 8: Patientenstatus am 31.12.2000, nach Tumortyp aufgeteilt. CDF continously disease free, NED no evidence of disease, AWD alive with disease, DOD died of disease

Status am 31.12.2000	Chondrosarkom	Ewing-Sarkom	Osteosarkom	andere Tumoren
CDF	7	19	25	8
NED	5	7	8	3
AWD	1	1	2	0
DOD	1	11	6	4
unbekannt	0	0	1	0

Tab. 1: Patientenstatus am 31.12.2001 in absoluten Fällen.

Das folgende Diagramm zeigt die kumulierte Gesamtüberlebenskurve der Patienten mit metastasierungsfähigen Tumoren. Nicht metastasierende Tumoren wie fibröse Dysplasien, Riesenzelltumoren, Adamantinome, wurden nicht aufgeführt. Von 104 Patienten mit malignen Tumoren, die metastasieren können, überlebten 81 (bei einem war der Status unbekannt); dies entspricht einer Überlebensrate von 77,9%. Im Durchschnitt verstarben die Patienten nach 30 Monaten.

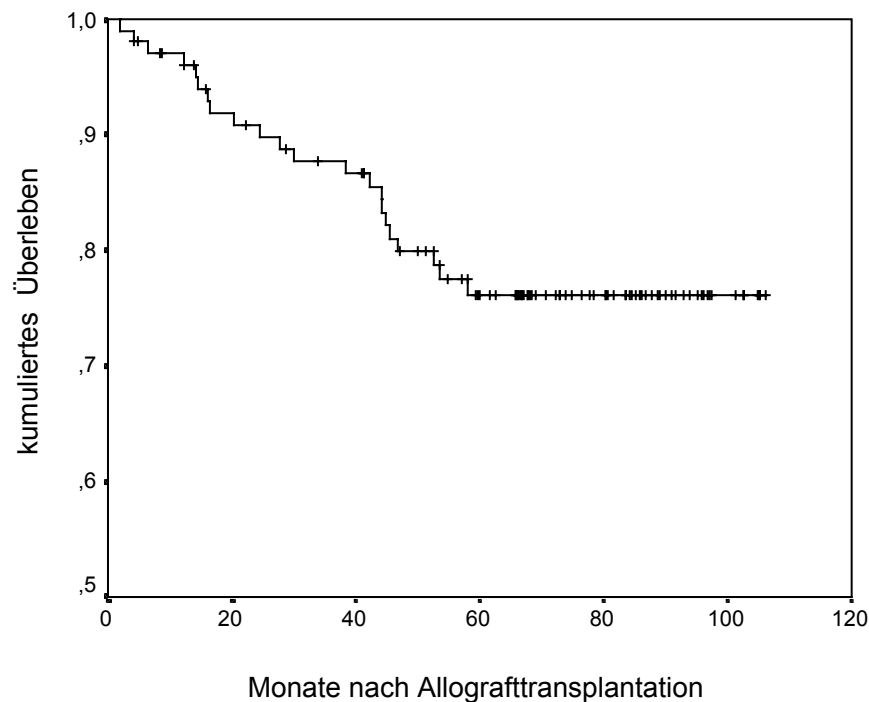


Abb. 9: Kumulierte Überlebensrate der Patienten mit metastasierungsfähigen Tumoren nach Monaten

Im folgenden Diagramm werden die Überlebensraten der Patienten mit malignen, metastasierungsfähigen Tumoren ohne Metastasen bei Diagnosestellung (schwarz) mit denen der Patienten verglichen, bei denen schon vor der Allografttransplantation Tumormetastasen bekannt waren (rot). Von den 79 Patienten ohne Primärmetastasen überlebten 67 (84,8%).

Patienten mit Primärmetastasen wiesen eine deutlich geringere Überlebensrate von 33,3% auf (5 von 15). Bei insgesamt 10 Patienten war das Vorliegen von Primärmetastasen nicht bekannt; von diesen Patienten verstarb während des Untersuchungszeitraumes niemand.

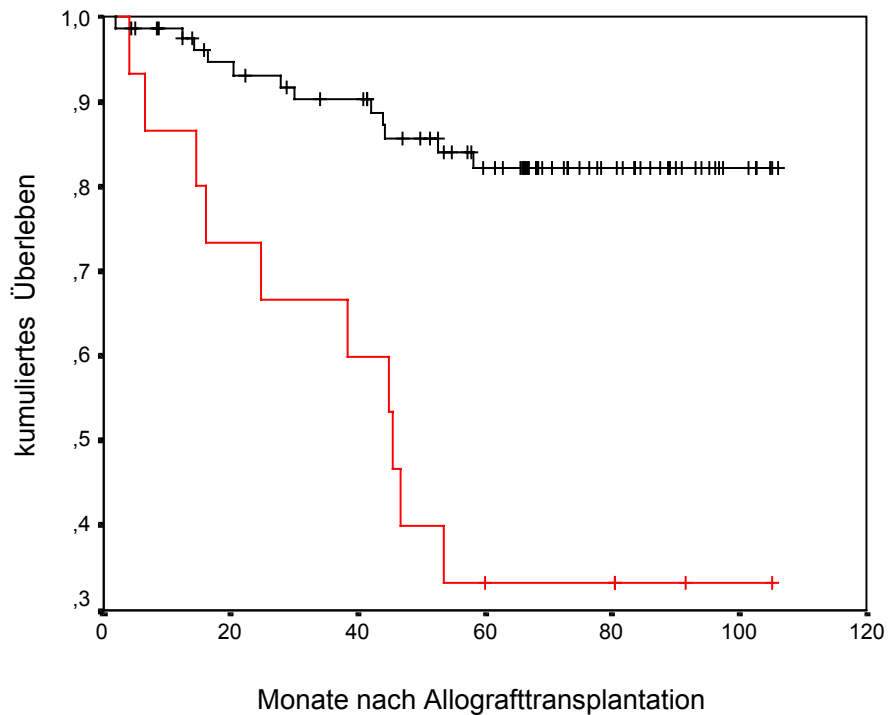


Abb. 10: Kumulierte Überlebensraten der Patienten mit malignen, metastasierungsfähigen Tumoren ohne Metastasen bei Diagnosestellung (schwarz) verglichen mit denen der Patienten, bei denen schon vor der Allografttransplantation Tumormetastasen bekannt waren (rot).

Von 15 Patienten mit Metastasen zum Diagnosezeitpunkt hatten 13 ein Sarkom (Ewingsarkom, Osteosarkom) und 2 ein Karzinom (Schilddrüsen- sowie Prostatakarzinommestastasen).

Tumortyp	mit Metastasen	davon verstorben
Ewingsarkom	9	6 (66,7%)
Osteosarkom	4	3 (75%)
Thyroidea-Ca-Metastase	1	0 (0%)
Prostata-Ca-Metastase	1	1 (100%)

Tab. 2: Patienten mit Metastasen bei Diagnosestellung

4.3. Tumorlokalisation

Die Lokalisation des Tumors konnte aus den Operationsberichten nach dem „System for the classification of skeletal resections“ klassifiziert werden (Enneking 1990). Da hierbei allerdings bei 109 Patienten 64 verschiedene Lokalisationsorte auftraten, wurden sie zugunsten einer besseren statistischen Auswertbarkeit auf sieben reduziert.

Die Tumoren zeigten folgende Lokalisation:



Abb. 11: Auftreten der Tumoren am Skelett in absoluten Werten

In der Gruppe „Andere“ wurden Patienten mit Tumoren am Humerusschaft, Radiuschaft und oberem Sprunggelenk zusammengefaßt.

Bei den 19 Patienten mit einem Tumor im Femurschaft wurden insgesamt 47,3% (9/19) der Allografts durchschnittlich nach 27 Monaten wieder entfernt, wobei hierfür die Ursachen in vier Fällen eine Fraktur des langen Röhrenknochens, in je zwei Fällen Rezidive und Infekte sowie in einem Fall die Durchbauverzögerung waren.

Allografts im Bereich des Hüftgelenks wurden zu 35,3% nach durchschnittlich 5 Monaten entfernt. Die Hauptursache hierfür war in 5 von 6 Fällen eine Infektion, die die kurze Haltbarkeitsdauer erklärt. Ein Allograft wurde wegen eines Lokalrezidivs entfernt. Die 5 infizierten Grafts befanden sich in vier Fällen im Bereich des Acetabulums, in einem Fall im

proximalen Femur. Somit mussten 4 von 13 Acetabulumgrafts (30,8%) und einer von 4 Grafts im proximalen Femur (25,0%) wegen einer Infektion entfernt werden.

Bei 43,2% der Patienten mit einem Tumor im Bereich des Knies mußte der Allograft nach durchschnittlich 36 Monaten entfernt werden. Die Ursachen waren hier vor allem die Fraktur (8/16) und die Infektion (6/16). Infektionen traten durchschnittlich 25 Monate und Frakturen 50 Monate postoperativ auf, was den großen Interquartilsabstand in der unten stehenden Grafik erklärt.

Bei 2 von 6 (33,3 %) Schulterpatienten mußte der Allograft wegen einer Fraktur entfernt werden.

Nur 20% der Patienten mit einem Tumor im Bereich der Tibia benötigten eine Allograftresektion. Ursache hierfür war vor allem ein früher Infekt 5 Monate und eine späte Fraktur 56 Monate postoperativ.

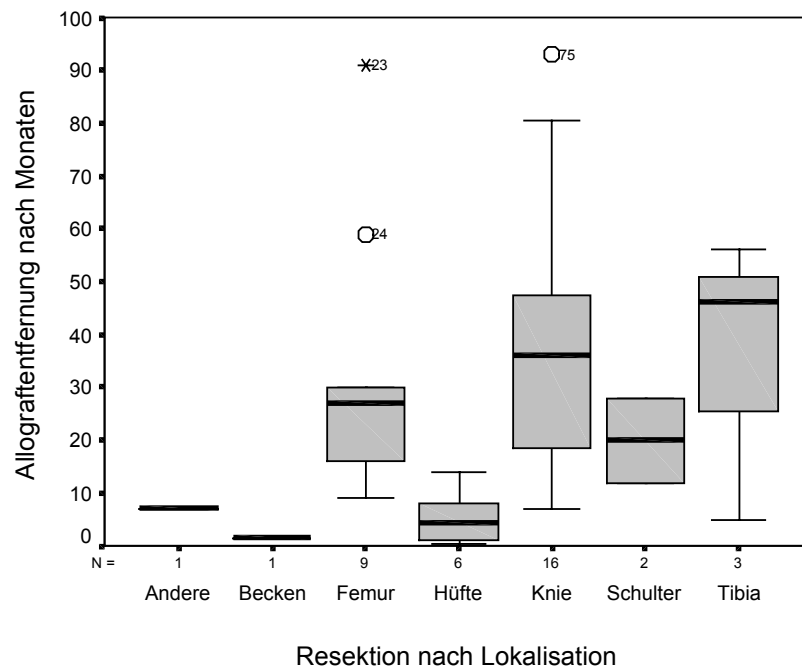


Abb. 12: Allografterfernung nach Monaten in Abhängigkeit vom Tumorresektionsort.

4.4. Tumorresektion

Das folgende Diagramm zeigt das Ausmaß der Tumorresektion bei den 102 Patienten mit malignen Tumoren (laut Bericht der Pathologie) und das Auftreten von Tumorrezidiven in diesen Gruppen:

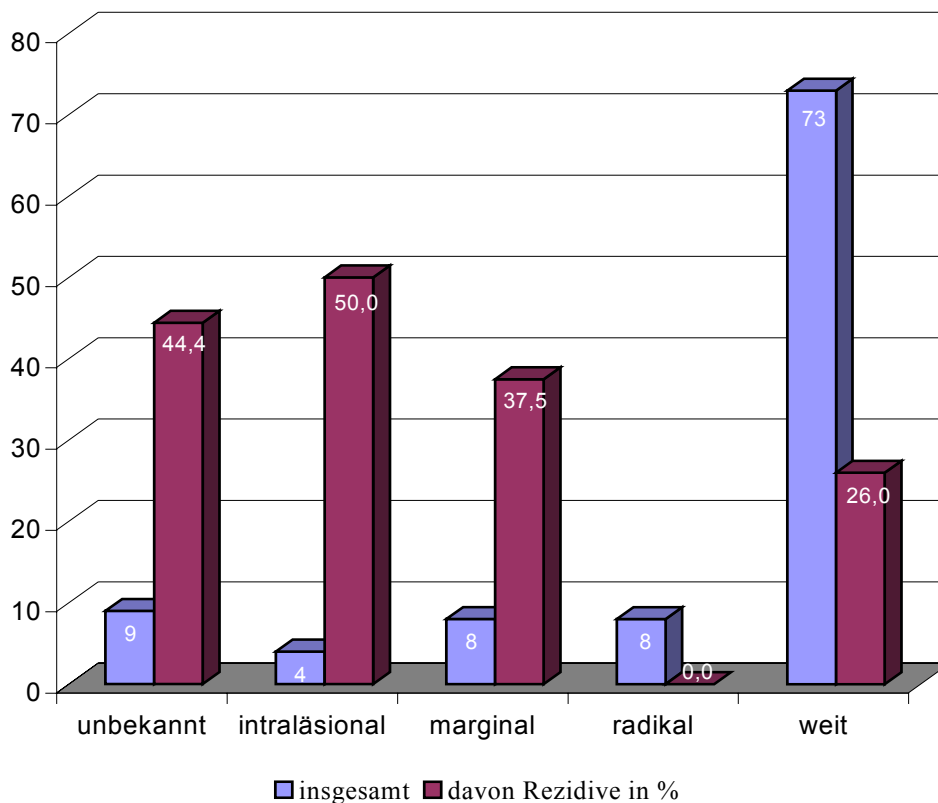


Abb. 13: Ausmaß der Tumorresektion in absoluten Zahlen und das Auftreten von Lokalrezidiven in Prozent

Bei vier (3,9%) Patienten fand eine intraläsionale Tumorresektion mit makroskopisch sichtbaren Tumorresten statt, so daß der Tumor nicht vollständig entfernt wurde. In acht (7,8%) Fällen wurde die Tumorresektion marginal durchgeführt (durch die Reaktionszone ohne sichtbare Tumorreste). Bei 81 Patienten wurde der Tumor komplett entfernt; insgesamt wurden bei 7,8% der Patienten die Tumoren radikal (extrakompartimental) und 71,6% weit (außerhalb der Reaktionszone) entfernt.

In der Gruppe der intraläsionalen Tumorresektion traten 2 Tumorrezidive auf (50,0%), während bei der marginalen Resektion 37,5% der Patienten (3 von 8) ein Rezidiv erlitten. Bei keinem von 8 Patienten (0,0%) rezidierte der Tumor in der Gruppe der radikalen Exzision; in 26,0% der Fälle (19/73) bei weiter Resektion. Bei 9 Patienten (8,8%) war das Resektionsausmaß unbekannt; hier erlitten 44,4% (4/9) der Patienten ein Rezidiv.

Ein Rezidiv wurde bei intraläsionaler Resektion nach durchschnittlich 11,9 Monaten, bei marginaler Resektion im Mittel nach 16,1 Monaten festgestellt. Rezidive, die nach weiter Resektion auftraten, fielen nach durchschnittlich 24,6 Monaten auf.

4.5. Body Mass Index (BMI)

Der Body Mass Index, der auch als Quetelet-Index bekannt ist, ist definiert als Quotient des Körpergewichtes (in kg) und dem Quadrat der Körperlänge (in m²) und stellt eine Verhältniszahl zur Beurteilung des Körpergewichts dar. Der Normalbereich liegt zwischen 20 und 25 kg/m² (Hildebrandt 1997).

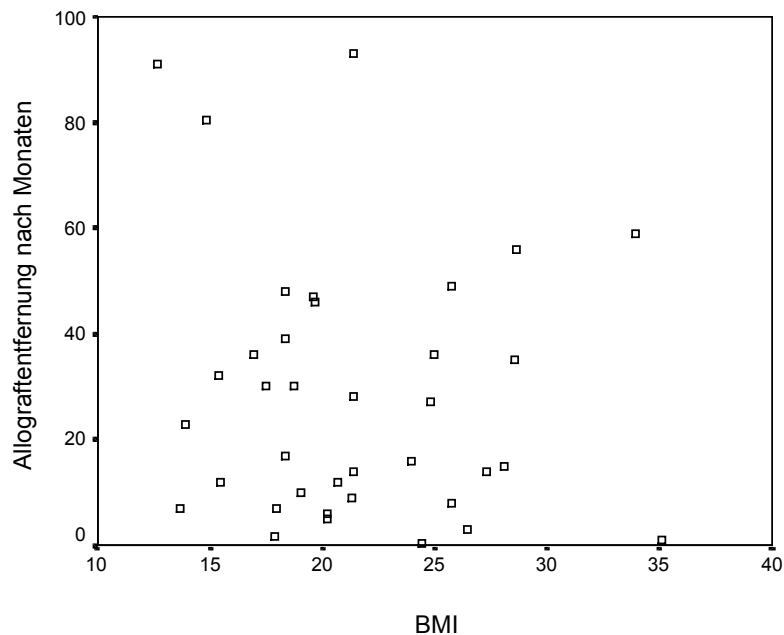


Abb. 14: Allograftentfernung nach Monaten in Abhängigkeit vom BMI des Patienten zum Transplantationszeitpunkt

Aus der oben abgebildeten Grafik geht hervor, daß der BMI nicht die Haltbarkeitsdauer des Allografts beeinflusst. Von den 36 Patienten, die einen optimalen BMI zwischen 20 und 25 kg/m² hatten, mußten sich 11 (30,6%) einer Allograftentfernung unterziehen. Bei den 22 Patienten mit einem BMI von mehr als 25 kg/m² wurden 40,9% der Allografts reseziert, während die Zahl der Allograftentfernungen in der BMI-Gruppe unter 20 kg/m² (43 Patienten) mit 39,5% ähnlich hoch lag. Bei 8 Patienten konnte der BMI nicht bestimmt werden.

4.6. Patientenalter zum Transplantationszeitpunkt

Zum Zeitpunkt der Transplantation waren die Patienten zwischen 8 und 72 Jahren, im Mittel 24,8 Jahre alt. Das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation ist für die Haltbarkeitsdauer des Allografts ohne Bedeutung.

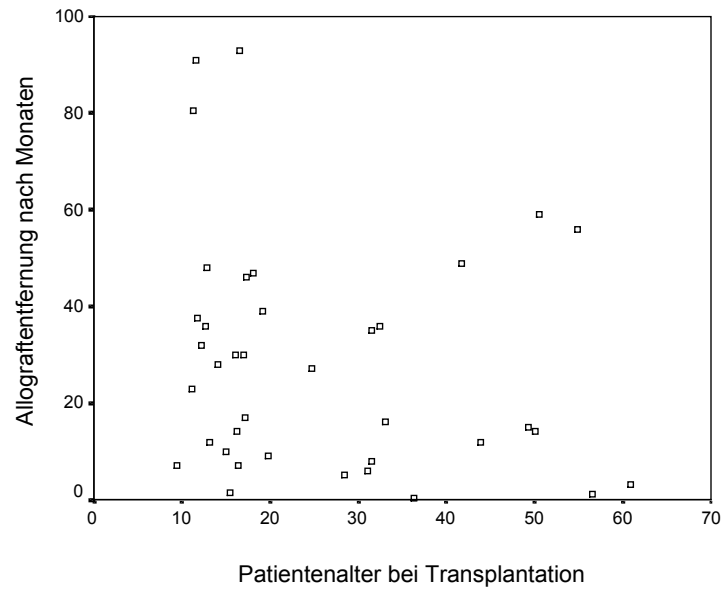


Abb. 15: Allograftentfernung nach Monaten in Abhängigkeit vom Alter der Patienten zum Transplantationszeitpunkt

4.7. Spenderalter und Allograftlänge

Die Allograftspender waren zwischen 12 und 70, im Mittel 38 Jahre alt (Standardabweichung 15,3). Da mit zunehmendem Alter das Skelettsystem osteoporotischen und degenerativen Veränderungen unterliegt, wurde ein Zusammenhang zwischen Spenderalter, Frakturzeitpunkt und Haltbarkeit des Allografts vermutet, der statistisch jedoch nicht festzustellen war.

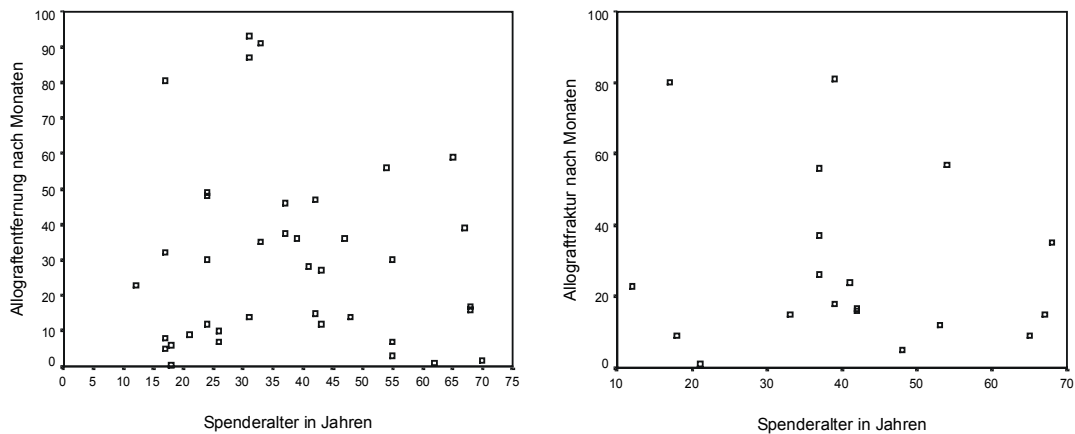


Abb. 16 (links): Allograftentfernung in Abhängigkeit vom Spenderalter

Abb. 17 (rechts): Allograftfraktur in Abhängigkeit vom Spenderalter

Die durchschnittliche Länge eines Allografts betrug 16,6 cm (4-30). Ebenso wie das Spenderalter hat die Länge eines Allografts keinen Einfluß auf dessen Haltbarkeit.

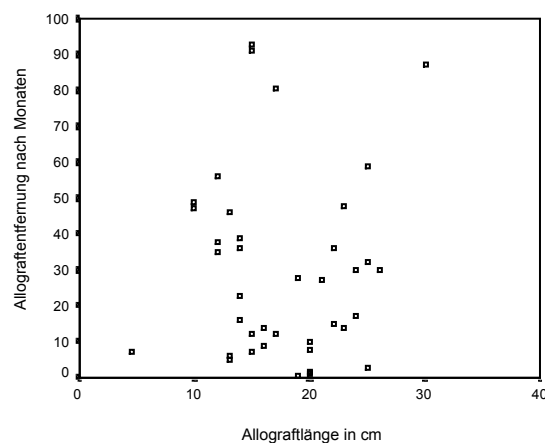


Abb. 18: Allograftentfernung in Abhängigkeit von dessen Länge

4.8. Bestrahlung

Alle Allografts wurden bei einer Temperatur von -80 Grad Celsius tiefgefroren gelagert. Darüber hinaus wurden von den insgesamt 109 transplantierten Allograftknochen 88 mittels Gammastrahlung bestrahlt (80,7%), die restlichen 21 (19,3%) nativ belassen.

Von allen Allografts mußten 38 wieder entfernt werden. Von diesen wurden 32 vor der Transplantation bestrahlt, die anderen 6 nativ verpflanzt. Die unten stehende Grafik zeigt eine längere Haltbarkeit der nativ belassenen Allografts im Vergleich zu den Bestrahlten (Chi²-Test auf Unabhängigkeit, $p < 0,05$).

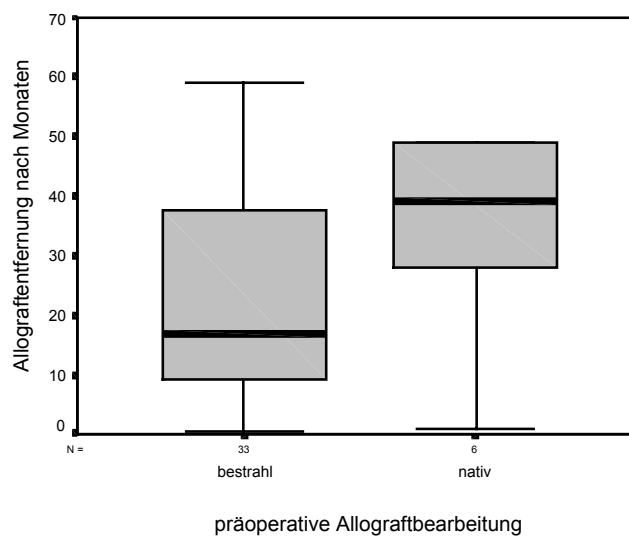


Abb. 19: Allograftentfernung nach Art der präoperativen Allograftbearbeitung (bestrahl/nativ)

		bestrahl	nativ	Gesamt
Allograftentfernung	nein	56	15	71
	ja	32	6	38
	gesamt	88	21	109

Tab. 3: Allograftentfernung nach Art der präoperativen Allograftbearbeitung (bestrahl/nativ)

Von den 38 resezierten Allografts wurden 30 aufgrund von Infektionen und Frakturen entfernt.

	bestrahl	nicht bestrahlt
Allograftfraktur	13	2
Allograftinfektion	12	3

Tab. 4: Allograftfraktur und Graftinfektion nach Art der präoperativen Allograftbearbeitung

4.9. Lagerungsdauer

Die einzelnen Allografts wurden in der Knochenbank unterschiedlich lange gelagert, weil erst ein passender Empfänger für das Transplantat gefunden werden mußte. Die Lagerungszeit betrug im Mittel 11,9 Monate (1-51).

Von insgesamt 109 transplantierten Allografts mußten 38 wieder entfernt werden, worauf die Lagerungsdauer allerdings keinen Einfluß hat, wie folgendes Diagramm zeigt:

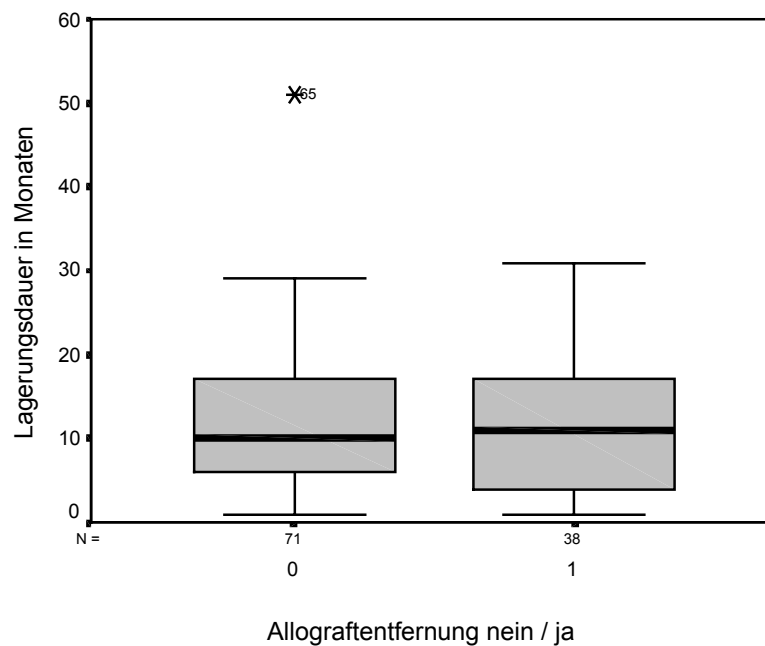


Abb. 20: Allograftentfernung in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer

4.10. Allograftart

Wie oben erwähnt, kann man bei der Allografttransplantation verschiedene Allograftarten voneinander unterscheiden: Den intercalary Totalgraft (ICT), den intercalary Hemigraft (ICH), das cortical Onlay (CO), die Allograftarthrodese (AAD) sowie den osteoartikulären Hemi- und Totalgraft (OAH und OAT).

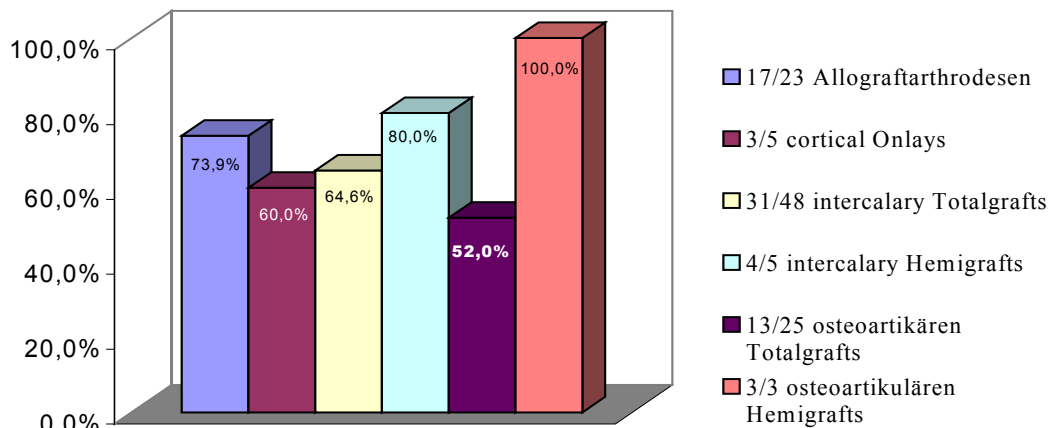


Abb. 21: Allografts in situ am Ende der Nachsorgeuntersuchungen (31.12.2000)

4.10.1. Allograftarthrosen

Allograftarthrosen wurden bei 23 Patienten eingesetzt, wovon 17 bis jetzt in situ sind (73,9%). Sechs mußten wieder entfernt werden (26,1%). Im Durchschnitt erfolgte die Resektion nach 27,4 Monaten (6-48). Die Hauptursache für die Entfernung war in 5 von 6 Fällen (83,3%) der Infekt, in einem Fall die Allograftfraktur.

4.10.2. Cortical Onlay

Fünf Patienten wurden mit einem cortical Onlaygraft versorgt, der bei 60% der Patienten (3/5) nicht entfernt wurde; bei 2 von 5 Patienten (40%) mußte es jedoch nach durchschnittlich 11,5 Monaten reseziert werden. In einem Fall infizierte es sich nach 16 Monaten; bei dem anderen Patienten bestand nach 7 Monaten eine Pseudarthrose.

4.10.3. Intercalary Totalgraft

Ein intercalary Totalgraft wurde bei 48 Patienten transplantiert; bei 31 von ihnen ist es optimal eingeeilt (64,6%). 17 Grafts mußten nach durchschnittlich 27,9 Monaten reseziert werden. Bei 8 Patienten (47,1%) erfolgte die Resektion in Folge einer Infektion, die bei 6

dieser acht Patienten (75%) innerhalb der ersten acht Monate nach der Operation erfolgte. Vier Patienten (23,5%) erlitten eine Allograftfraktur nach durchschnittlich 39,3 Monaten (15-59); bei zwei (11,8%) Patienten war die Ursache der Allograftentfernung ein Lokalrezidiv. Bei den übrigen drei Patienten wurde der Allograft wegen je einer Durchbauverzögerung, Pseudarthrose und Allograftlockerung entfernt.

4.10.4. Osteoartikulärer Totalgraft

Bei 25 Patienten wurde der Allograft in Form eines osteoartikulären Totalgrafts transplantiert, der bei 52% der Patienten in situ ist (13/25). Zur Defektüberbrückung wurde er fünfmal am distalen Femur, jeweils einmal am proximalen Femur und distalen Radius, achtmal an der proximalen Tibia, viermal im Hüftpfannenbereich und sechsmal am proximalen Humerus verwendet.

Dieser Allografttyp mußte bei 12 Patienten (48,0%) wieder entfernt werden. Dabei war bei 75% (9 von 12) der Patienten die Allograftfraktur, die im Mittel nach 44 Monaten (12-93) auftrat, die Hauptursache der Resektion. Diese neun Allografts befanden sich in sieben Fällen an der unteren und in zwei Fällen an der oberen Extremität.

4.10.5. Osteoartikulärer Hemigraft

Drei Patienten erhielten osteoartikuläre Hemigrafts, von denen keiner entfernt werden mußte. Sie wurden zweimal im Bereich der proximalen Tibia und einmal am distalen Femur verwendet

4.10.6. Intercalary Hemigraft

Fünf Patienten wurden mit einem intercalary Hemigraft versorgt. Die Quote der erfolgreichen Allograftversorgungen beträgt hier 80% (4/5), da nur ein Graft nach 9 Monaten wegen einer Fraktur wieder entfernt werden mußte (20%).

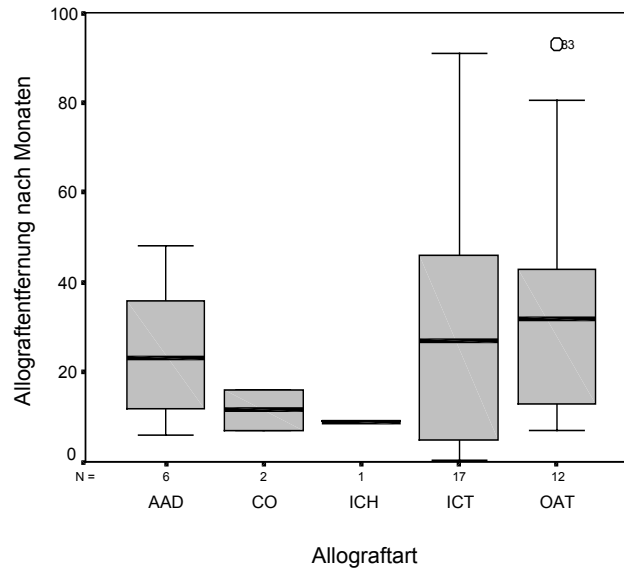


Abb. 22: Allograftentfernung in Abhängigkeit von der Allograftart. Von links nach rechts: Allograftarthrodese (AAD), cortical Onlay (CO), intercalary Hemigraft (ICH), intercalary Totalgraft (ICT) sowie osteoartikulärer Totalgraft (OAT).

Die höchsten Erfolgsquoten weisen die osteoartikulären Hemigrafts, die intercalaren Hemigrafts und die Allograftarthrodesen auf.

Die postoperative Infektion spielt somit vor allem bei den Allograftarthrodesen und intercalary Totalgrafts eine große Rolle, da sie bei 83,3% der AAD und 47,1% der ICT die Ursache für eine Allograftresektion war. Die osteoartikuläre Totalgraft mußten zu 75% wegen einer Fraktur entfernt werden.

4.11. Operative Techniken

Das folgende Diagramm zeigt die Allografts, die am 31.12.2000 in situ waren, in Abhängigkeit vom Operationsjahr.

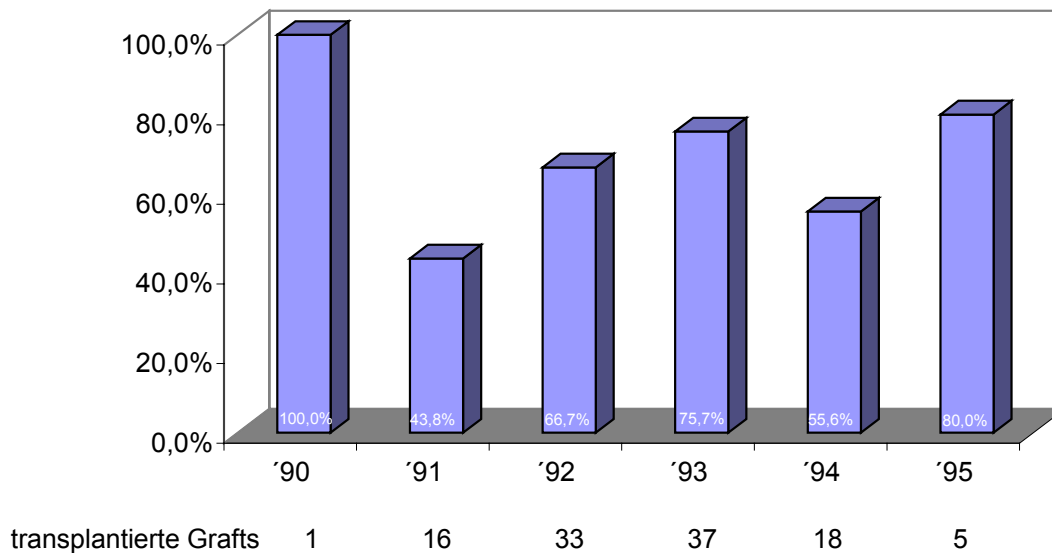


Abb. 23: Allografts in situ am 31.12.2000 in Abhängigkeit von den insgesamt transplantierten Grafts im jeweiligen Jahr (1990-1995)

1990 wurde ein Allograft transplantiert, der nicht entfernt werden musste. 1991 wurden insgesamt 16 Allografts transplantiert (7 in situ; 43,8%), 1992 waren es 33 Grafts (22 in situ; 66,7%), 1993 erhielten 37 Patienten ein Allograft (28 in situ; 75,7%), 1994 waren es 18 (10 in situ; 55,6%), und 1995 wurden 5 Grafts transplantiert (4 in situ; 80,0%).

4.11.1. Intramedullärer Nagel

Von den insgesamt 109 transplantierten Patienten wurde bei 15 (13,8%) der Allografts mittels eines intramedullären Nagels befestigt. Bei einem Patienten blieb dieser Nagel dynamisch, bei den übrigen 14 wurde er mit einer Verriegelungsschraube fixiert, um eine Rotation zu vermeiden. Von diesen 15 mittels IM-Nägeln versehenen Allografts befanden sich 10 zum Ende der Nachsorgeuntersuchungen in situ, was einer hohen Erfolgsquote von 66,7% entspricht. Allerdings mußten 5 Allografts (33,3%) wieder entfernt werden, wobei hier die Ursache in 3 Fällen (60%) eine Infektion war. Bei den übrigen zwei Patienten wurde der Allograft einmal aufgrund einer Fraktur nach Durchbauverzögerung entfernt; beim anderen Mal lag ein Lokalrezidiv vor. Insgesamt wurde kein Allograft wegen Osteosyntheseversagens des intramedullären Nagels entfernt.

4.11.2. Cerclage

Bei einem Patienten wurde der überbrückende Allograft mit einer Cerclage befestigt; dieser Allograft brach aufgrund mangelhafter Fixation und mußte nach 9 Monaten entfernt werden.

4.11.3. Zementierung

Eine Einzementierung des Allografts erfolgte bei 51 Patienten; die übrigen 58 Allografts wurden nicht zementiert.

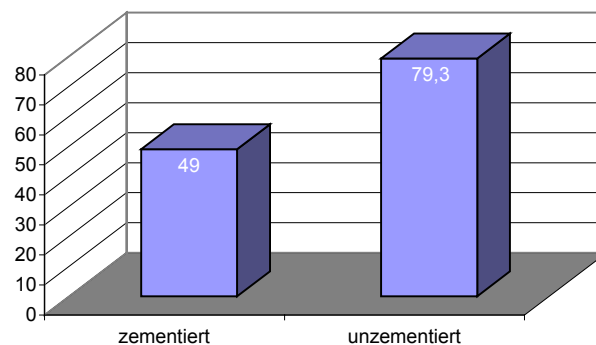


Abb. 24: Zementierte und unzementierte Allografts in situ am 31.12.200 (in Prozent)

46 von 58 unzementierten Allografts sind noch in situ, was einer hohen Erfolgsquote von 79,3% entspricht. Sie wurden vor durchschnittlich 50,3 Monaten transplantiert (2-99).

Von den 51 zementierten Allografts waren am 31.12.2000 noch 25 in situ (49,0%). Die durchschnittliche Standzeit betrug bei ihnen 66 Monate (4-106).

Von den 51 zementierten Allografts mußten 26 (51,0%) reseziert werden; bei den unzementierten waren es lediglich 20,7% (12 von 58).

Die zementierten Allografts mußten zu 34,6% (9/26) wegen eines Infektes nach durchschnittlich 23,4 Monaten (1-91) entfernt werden. Bei 11 Patienten (42,3%) erfolgte die Resektion im Mittel nach 40,4 Monaten (12-93) aufgrund einer Allograftfraktur. Zwei Patienten erlitten ein Lokalrezidiv, welches zur Allograftresektion zwang.

Die unzementierten Allografts mußten zu 20,7% (12/58) entfernt werden. 50% (6/12) der Resektionen sind dabei auf Infektionen zurückzuführen, die im Mittel nach 11,9 Monaten (0,3-32) auftraten. Frakturen zwangen bei 33,3% (4 von 12) der unzementierten Allografts zur Resektion, wobei diese im Durchschnitt nach 32 Monaten (9-56) auftraten.

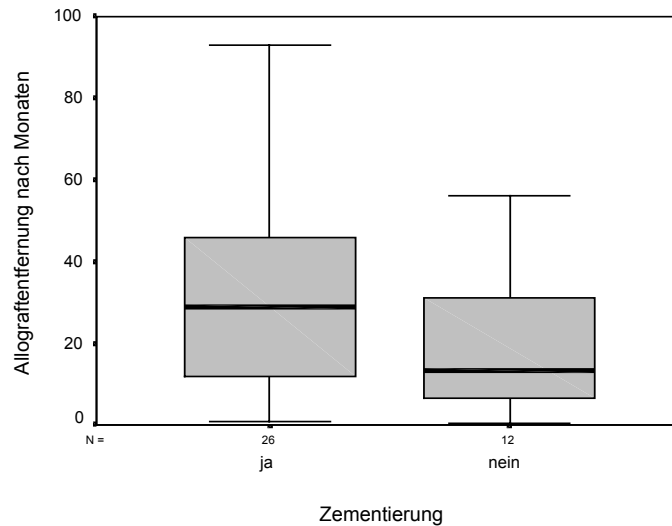


Abb. 25: Allograftentfernung bei Zementierung und Nichtzementierung

Die zementierten Allografts wurden im Vergleich zu den unzementierten (26/51 gegen 12/58) fast 2,5 mal häufiger entfernt. Die infektbedingten Resektionen der unzementierten Grafts erfolgten im Mittel nach 11,9 Monaten, wogegen zementierte Grafts erst später infizierten (23,4 Monate).

Frakturen traten bei 42,3% der entfernten zementierten und bei 33,3% der entfernten unzementierten Allografts auf, wobei die Haltbarkeitsdauer der beiden Gruppen sehr eng zusammenliegt.

4.11.4. Plattenosteosynthese

Von den insgesamt 109 mit einem Allograft versehenen Patienten wurde der Allograft in 60 Fällen mit Platten stabilisiert. Dabei unterscheidet man die Winkelplatten, die insgesamt bei 14 Patienten zur Osteosynthese dienten, von den geraden Platten, die bei 48 Patienten Anwendung fanden, wobei ein Patient beide Plattentypen erhalten konnte.

Bei 49 Patienten fielen postoperativ weder in den radiologischen noch klinischen Kontrolluntersuchungen irgendwelche Plattenschäden (Lockerungen, Plattenbrüche) auf, sodaß die Verwendung einer Plattenosteosynthese in 81,7% der Fälle keine Komplikationen bereitet.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Verteilung der Platten:

Platten insgesamt	Patientenzahl	Winkelplatten	Patientenzahl	gerade Platten	Patientenzahl
keine	49 (45%)	keine	95 (87%)	keine	61 (56%)
1	36 (33%)	1	12 (11%)	1	28 (26%)
2	23 (21%)	2	2 (1,8%)	2	20 (18%)
3	1 (0,9%)	3	0 (0%)	3	0 (0%)
	109 (100%)		109 (100%)		109 (100%)

Tab. 5: Absolute und prozentuale Verteilung der verschiedenen Platten

Die geraden Platten wurden zu 75% (36/48) unter Kompression und 14,6% (7/48) unter Neutralisation eingesetzt; fünf Fälle gingen aus den Akten und Operationsberichten nicht hervor. Bei den 48 Patienten, die eine gerade Platte zur Osteosynthese erhielten, brachen diese in sechs Fällen (12,5%) im Mittel nach 41,8 Monaten (18-99), ohne daß vorher radiologisch eine Lockerung festgestellt werden konnte. Bei einem Patienten (1/48; 2,1%) führte der Plattenbruch zur Fraktur des Allografts, so daß dieser ebenfalls entfernt werden mußte. Ob es sich bei der Osteosynthese um Kompressions- oder Neutralisationsplatten handelt, ist in Bezug auf die Haltbarkeit der Platte statistisch nicht berechenbar, obwohl 75% der gebrochenen geraden Platten unter Kompression eingesetzt wurden.

Die Winkelplatten wurden alle unter Kompression eingesetzt. Bei den 14 Patienten, die eine Winkelplatte erhielten, brach diese in drei Fällen (21,4%) jeweils nach 5, 12 und 56 Monaten, so daß sie entfernt oder ausgewechselt werden mußte. In zwei Fällen (14,3%) wurde nach 32 und 39 Monaten radiologisch eine Plattenlockerung nachgewiesen, ohne daß die Platte wieder ausgebaut wurde. Bei einem Patienten (1/14; 7,1%) war der Bruch der Winkelplatte, die nicht optimal angepaßt worden war, Indikation zur Allograftresektion, da dieser ebenfalls brach.

Insgesamt brach bei 9 von 60 Patienten eine Platte; bei zwei von ihnen führte der Plattenbruch zur Allograftfraktur mit anschließender Allograftentfernung, wobei hier in einem Fall die Platte zu kurz war. Bei zwei Patienten war die eingesetzte Platte zu kurz, wodurch sich eine Pseudarthrose entwickelte, die zur Allograftentfernung zwang. Bei einem Patienten war die Platte ebenfalls zu kurz; ferner lag bei ihm eine Ruptur der Allograftepiphyse vor. Auch dieser Allograft mußte entfernt werden.

Somit mußte bei fünf von sechzig Patienten, deren Allografts mittels Platten befestigt wurden, der Allograft entfernt werden, wobei ein Plattenosteosyntheseversagen die Ursache war. Damit ergibt sich eine Versagensquote von 8,3%.

4.11.5. Schrauben

Die Platten wurden mit Schrauben am Allograft und am gesunden Eigenknochen befestigt. Von den 109 Patienten wurden 90 mit Schrauben versorgt. Die Zahl der eingesetzten Schrauben beträgt zwischen 1 und 33, im Mittel 7,3. Allografts, die mit einem intramedullären Nagel befestigt wurden, erhielten zusätzlich bis zu fünf Schrauben; eine Platte wurde mit durchschnittlich 8 Schrauben befestigt.

Bei 78 Patienten konnte während der Nachsorgeuntersuchungen kein Schraubenversagen nachgewiesen werden, so daß die Stabilisierung des Allograft mittels Schrauben in 86,7% der Fälle keine Komplikationen mit sich bringt.

Bei 9 von 90 Patienten konnte radiologisch nach durchschnittlich 17,9 Monaten (2,5-56) eine Lockerung nachgewiesen werden. Bei 12 von 90 Patienten (13,3%) brach eine Schraube im Mittel nach 30,1 Monaten (10-73); bei zwei Patienten wurde vorher eine Schraubenlockerung nachgewiesen.

Bei 5 Patienten war ein Schraubenversagen die Ursache der Allograftentfernung (5/90; 5,6%). Bei drei Patienten wurde der Allograft mit sehr vielen Schrauben fixiert, bei einem Patienten wurde ein Beckenalograft mit relativ kurzen Schrauben befestigt, und bei einer Patientin brach eine Schraube im Schraubenloch der Platte. In allen fünf Fällen führte der Schraubenbruch zu einer Allograftfraktur, die die Indikation zur Entfernung gab.



Abb. 26: Beckenallograft einer 33 jährigen Patientin nach Resektion eines Ewingsarkoms und Hüft-TEP mit zementierter Pfanne und zementfreier Prothese. Nach einer Allograftinfektion wurde dieser nach 8 Monaten entfernt und der Defekt erneut mit einem zweiten Allograft gedeckt; jedoch mußte auch dieser aufgrund einer Infektion nach 11 Monaten entfernt werden. Danach wurde die Patientin mit einer Endoprothese versorgt.

4.11.6. Operative Besonderheiten: Fibulatransposition, Spongiosaanlagerung, TEP

Bei zwölf Patienten (11,0%) wurde eine autologe Fibulatransposition durchgeführt; sieben davon (58,3%) gefäßgestielt, die übrigen fünf (41,6%) frei. Transpositionsort war in acht Fällen (66,6%) der Tibiaallograft und in jeweils zwei Fällen Humerus und Femur (je 16,7%). Elf dieser Allografts verursachten keine Komplikation, die eine Graftentfernung erzwungen hätte. Somit liegt die Erfolgsquote bei Allografts, die mit einer Fibulatransposition versehen wurden, insgesamt bei 91,7% (11/12). Es mußte lediglich ein Tibiagraft, der mit einer freien Fibula versehen wurde, nach 56 Monaten wegen einer Fraktur entfernt werden (1/5; 20%). Von den Allografts, die mit einer gefäßgestielten Fibula versehen wurden, mußte keiner entfernt werden (Erfolgsquote 100%). Insgesamt wurde bei 43 Patienten ein langer Röhrenknochen durch einen Allograft ersetzt, wobei hier die Resektionsrate durch Frakturen bei 16,3% lag (7 von 43).

Bei 5 Patienten wurde autologe Spongiosa an den Allograft angelagert (4,6%), dreimal an einen Femurgraft und zweimal an einen Tibiagraft. Vier dieser Grafts befinden sich heute noch in situ (80,0%). Ein Femurallograft wurde nach 15 Monaten aufgrund einer Fraktur entfernt.

Zwölf von 109 Patienten (11,0%) erhielten neben einem Allograft auch eine Totalendoprothese (TEP); neun von ihnen als Hüft-TEP und drei als Knie-TEP. Bei vier Patienten mußten die Grafts wegen eines Infektes und einer wegen eines Lokalrezidivs entfernt werden. Ein Patient mit einer Knie-TEP verlor seinen Allograft durch Lockerung.

4.11.7. Intraoperative Komplikationen

Die folgende Tabelle gibt Aufschluß über die laut Operationsbericht aufgetretenen intraoperativen Komplikationen, wobei bei 97 von den insgesamt 109 Patienten keine intraoperativen Komplikationen auftraten.

<i>intraoperative Komplikation</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
keine	97	89,0%
Fraktur	1	0,9%
Gefäßperforation	4	3,7%
Nervenläsion	6	5,5%
Fehlstellung	1	0,9%

Tab. 6: Übersicht der intraoperativ aufgetretenen Komplikationen

4.12. Chemotherapie und Radiatio

Bei der Durchführung der Chemotherapie kann man zwischen der präoperativen Therapie, die bereits vor der chirurgischen Tumorexzision begonnen wird, der adjuvanten Form, die erst nach der Resektion beginnt, und der neoadjuvanten Therapie, einer Mischung aus den ersten beiden Formen, unterscheiden.

	präoperativ	postoperativ	neoadjuvant
COSS 86	31	26	28
COSS 91	26	23	22
EICESS	23	21	20
andere	5	5	3
keine	24	34	0
Summe	109	109	73

Tab. 7: Übersicht der durchgeführten Chemotherapien

Diese Tabelle zeigt die durchgeführten Chemotherapien im Detail, da zum Teil vor der Tumorresektion eine andere Therapie durchgeführt wurde als postoperativ:

präoperativ		postoperativ		adjuvant
COSS 86	31	COSS 86	23	23
		COSS 91	4	4
		andere	1	1
		keine	3	
COSS 91	26	COSS 86	3	3
		COSS 91	19	19
		keine	4	
EICESS	23	EICESS	20	20
		keine	3	
andere	5	andere	3	3
		keine	2	
keine	24	keine	22	
		EICESS	1	
		andere	1	

Tab. 8: Durchgeführte Chemotherapien im Detail

Insgesamt wurde bei 78,0% der Patienten eine präoperative, bei 68,9% eine postoperative und bei 67,0% eine neoadjuvante Therapie durchgeführt. Von den 85 Patienten, bei denen eine präoperative Chemotherapie eingeleitet wurde, wurde das Therapiekonzept bei 65 Personen (76,5%) beibehalten, bei 8 Personen (9,4%) durch ein anderes Therapieprotokoll ersetzt und bei 12 Patienten (14,1%) nicht weiter fortgesetzt.

Obwohl die Dauer der Chemotherapie im jeweiligen Studienprotokoll vorgeschrieben ist, zeigten sich in jeder Gruppe Schwankungen:

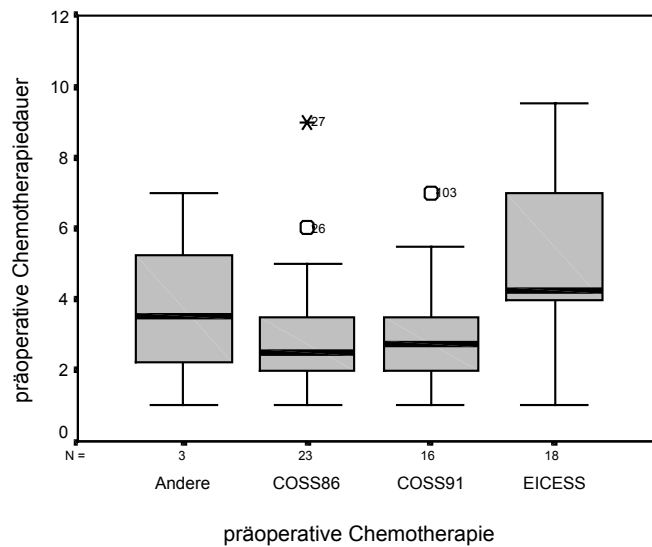


Abb. 27: Präoperative Chemotherapiedauer in Monaten nach Art der durchgeführten Chemotherapie (nach Patientenzahl)

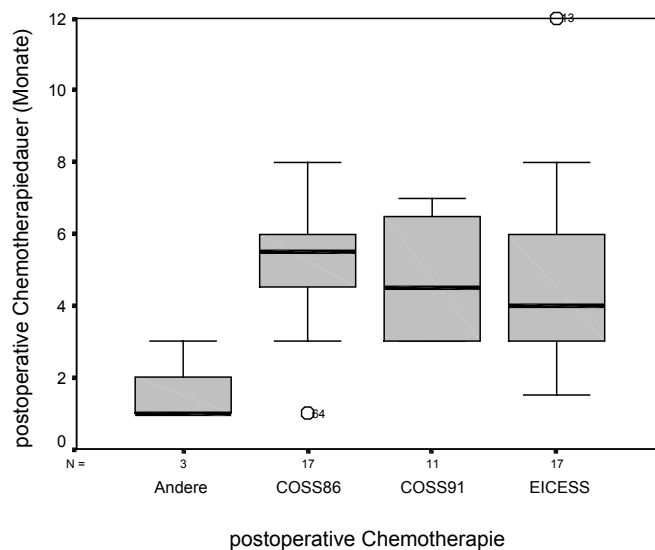


Abb. 28: Postoperative Dauer der jeweiligen Chemotherapien (nach Patientenzahl)

Laut den Studienprotokollen beträgt die gesamte (prä- und postoperative) Dauer der COSS-Therapie zwischen 5 und 12 Monate, die der EICESS-Therapie 10 bis 11 Monate.

Die Dauer der präoperativen Chemotherapie lag bei COSS 86 im Mittel bei 2,8 Monaten (1-9), bei COSS 91 ähnlich bei 3,0 Monaten (1-7), in der EICESS-Gruppe bei 5,1 Monaten (1-9,5) und bei den anderen Therapieformen bei 4,2 Monaten (1-7).

Die postoperative Chemotherapie dauerte bei COSS 86 durchschnittlich 5,5 Monate (1-13), bei COSS 91 6,7 Monate (3-21), bei EICESS 4,8 Monate (1,5-12) und bei den übrigen Formen 1,7 Monate (1-3).

Zusätzlich zur reinen Chemotherapie wurden von 109 Patienten insgesamt 31 (28,4%) vor und 8 (7,3%) nach der Tumorexzision bestrahlt. Bei 6 Patienten (5,5%) wurde die Radiatio vor der Tumorentfernung begonnen und danach weiter fortgeführt.

Die mittlere Strahlendosis lag bei präoperativer Bestrahlung bei 49,1 Gray (26-68), bei postoperativer Radiatio bei 29,9 Gray (10-58).

Das strahlensensible Ewing-Sarkom, welches bei insgesamt 38 Patienten auftrat, wurde in 26 Fällen (68,4%) präoperativ und 9 Fällen (23,7%) postoperativ bestrahlt. Von den übrigen fünf präoperativ bestrahlten Patienten hatten zwei ein malignes Histiocytom und je einer ein Osteosarkom, Leiomyosarkom und Thyroidmetastasen. Die restlichen fünf Patienten mit postoperativer Bestrahlung wiesen in drei Fällen ein Osteosarkom, das allerdings kaum strahlensensibel ist, und je eine Metastase eines Schilddrüsen- und Prostatakarzinoms auf.

Ein Lokalrezidiv des Tumors trat bei 28 von 109 Patienten (25,7%) nach durchschnittlich 21,8 Monaten (2-64) auf. Zu Rezidiven kam es bei 12 von 42 Osteosarkomen (28,6%), bei 11 von 38 Ewing-Sarkomen (28,9%), bei 3 von 14 Chondrosarkomen (21,4%) und je einem Synovialkarzinom und Leiomyosarkom wieder. Von diesen 28 Patienten starben 16 (57,1%).

Von den 12 Patienten mit Osteosarkomrezidiv wurde einer postoperativ bestrahlt. Elf Patienten wurden präoperativ, zehn postoperativ durch eine Chemotherapie behandelt; drei wiesen schon vor der Chemotherapie Fernmetastasen auf. Ein Patient mit Tumorbestrahlung wurde weder durch Chemo- noch durch Strahlentherapie behandelt. Die elf Patienten, bei denen ein systemisches Rezidiv eines Ewing-Sarkoms auftrat, erhielten alle eine neoadjuvante Chemotherapie. Drei dieser elf Patienten wurden nicht bestrahlt; nur zwei Patienten wurden postoperativ bestrahlt.

Von den insgesamt 109 Patienten entwickelten 81 kein Tumorrezidiv (30 Osteo-, 27 Ewing-, 11 Chondrosarkompatienten und 13 Patienten mit anderen Tumoren). Sechs dieser Patienten verstarben an ihrem Tumorleiden (ein Osteo-, 3 Ewingsarkompatienten sowie 2 Patienten mit anderen Tumoren); somit erlagen 7,4% der rezidivfreien Patienten ihrem Tumorleiden.

Metastasen traten bei 33 von 109 Patienten auf (30,3%), wobei diese schon bei 13 Personen (39,4%) vor der Chemotherapie und Bestrahlung bestanden. Von diesen 33 Patienten starben 21 (63,6%), bezogen auf das Gesamtkollektiv 19,3%.

Metastasen, die nach der Allografttransplantation auftraten (20 Personen), wurden im Mittel nach 27,5 Monaten nachgewiesen (0,1-91,5); 45% hiervon innerhalb des ersten postoperativen Jahres.

Sieben Patienten mit einem ursprünglichen Osteosarkom wiesen Metastasen auf (16,7%); wobei bei 6 Patienten zur gleichen Zeit ein Lokalrezidiv auftrat. Alle 7 Patienten erhielten eine präoperative Chemotherapie, die bei 6 postoperativ weitergeführt wurde. Ein Patient wurde zusätzlich postoperativ bestrahlt.

Ebenfalls sieben Patienten mit einem Ewing-Sarkom entwickelten postoperativ Metastasen (18,4%), wobei ebenfalls bei 6 Patienten gleichzeitig ein Lokalrezidiv auftrat. Alle erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie, jedoch wurden nur 4 Patienten präoperativ und keiner postoperativ bestrahlt. Bei einem Patienten, der postoperativ nicht bestrahlt wurde, fand eine marginale Tumorresektion statt.

Drei Patienten mit einem Chondrosarkom wiesen ein Tumorrezidiv auf (21,4%). Bei einem von ihnen fand eine neoadjuvante Chemotherapie und eine marginale Tumorresektion statt; es fand sich zur selben Zeit ein Lokalrezidiv. Die anderen beiden erhielten keine Chemotherapie; einer von ihnen hatte zur selben Zeit Tumormetastasen. Bei 82,4% der aufgetretenen Metastasen lag gleichzeitig ein Lokalrezidiv vor.

Auf das Frakturrisiko hatte die Durchführung einer Chemotherapie keinen Einfluß. Von den 15 Patienten, deren Allograft wegen einer Fraktur entfernt werden musste, erhielten 13 (86,7%) eine präoperative und 12 (80,0%) eine postoperative Chemotherapie. Bei den 75 Patienten, die eine postoperative Chemotherapie erhielten, mußten 9 Allografts aufgrund einer Infektion entfernt werden (12,0%), während es bei den 34 Patienten ohne postoperative Chemotherapie 6 waren (17,6%). Somit besteht für Patienten mit postoperativer Chemotherapie ein geringeres Infektrisiko, das statistisch allerdings nicht signifikant ist.

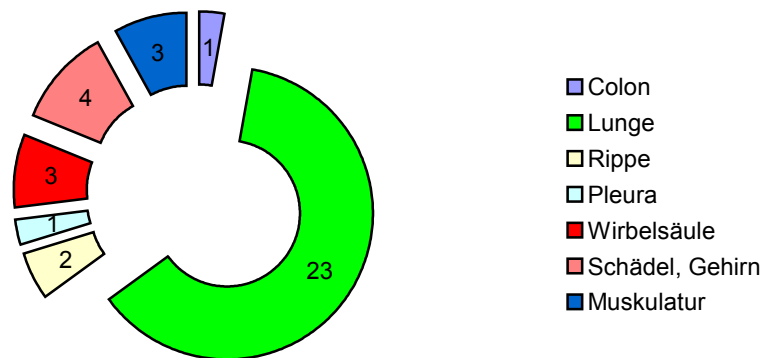


Abb. 29: Metastasen nach Lokalisation (in absoluten Fällen), wobei bei einem Patienten mehrere Lokalisationen auftreten können.

4.13. Postoperative Komplikationen

Bei insgesamt 22 Patienten konnte während der Nachsorgeuntersuchungen keine der nun folgenden Komplikationen gefunden werden (20,2%). Da allerdings ein nachgewiesenes Lymphödem nicht zwangsläufig mit einer Allograftentfernung einhergeht, muß zwischen ernsthaften und unbedeutsamen Komplikationen unterschieden werden. Dies ergibt sich allerdings nur aus dem Zusammenhang der Patientengeschichte.

Insgesamt blieben 71 Patienten von Komplikationen verschont, die eine Allograftresektion nach sich gezogen hätte (70,3%). Bei 49 Patienten traten zwar Komplikationen auf (Lymphödem, Thrombose, Beinlängenverkürzungen, Knochendemineralisationen, Weichteilverkalkungen), die auf den Allografteinbau allerdings keine prognostisch bedeutsamen Auswirkung hatten.

4.13.1. Allograftfraktur

Die Fraktur des Allografts wurde schon an verschiedenen Stellen erwähnt und beschrieben. Da sie allerdings bei 15 von 38 entfernten Allografts (39,5%) die Ursache der Resektion war, werden die Ergebnisse an dieser Stelle noch einmal zusammengefaßt.

<i>Lokalisation</i>	<i>Resektionen / gesamte Grafts</i>	<i>Resektionen / entfernte Grafts</i>	<i>nach Monaten (Mittel)</i>
Femurschaft	4 / 20 (20,0%)	4 / 9 (44,4%)	25,3
Hüftgelenk	0 / 17 (0,0%)	0 / 6 (0,0%)	
• Acetabulum	0 / 13 (0,0%)		
• prox. Femur	0 / 4 (0,0%)		
Kniegelenk	8 / 37 (21,6%)	8 / 16 (50,0%)	50
• dist. Femur	3 / 17 (17,6%)	3 / 7 (42,9%)	
• prox. Tibia	5 / 20 (25,0%)	5 / 9 (55,5%)	
Becken	0 / 8 (0,0%)	0 / 1 (0,0%)	
Schulter	2 / 6 (33,3%)	2 / 2 (100,0%)	20
Tibiaschaft	1 / 15 (6,7%)	1 / 3 (33,3%)	56
andere	0 / 6 (0,0%)	0 / 1 (0,0%)	

Tab. 9: Allograftresektionen durch Fraktur in Abhängigkeit von der Allograftlokalisierung.

Frakturen treten vor allem im Bereich langer Röhrenknochen auf (Femur, Tibia, Humerus (Schulter)), wobei die Tibia und der Femur durch die Gewichtsbelastung besonders häufig betroffen sind. Insgesamt stellt die Allograftfraktur eine späte Komplikation dar.

Allograftart	Grafts in situ	Resektionen / gesamte Grafts	Resektionen / entfernte Grafts	nach Monaten
AAD	22 / 23 (95,7%)	1 / 23 (4,3%)	1 / 6 (16,6%)	48
ICH	4 / 5 (80,0%)	1 / 5 (20,0%)	1 / 1 (100%)	9
ICT	44 / 48 (91,7%)	4 / 48 (8,3%)	4 / 17 (23,5%)	39,3
OAH	3 / 3 (100,0%)	0 / 3 (0,0%)	0 / 0 (0,0%)	
OAT	16 / 25 (64,0%)	9 / 25 (36,0%)	9 / 12 (75,0%)	44
CO	5 / 5 (100,0%)	0 / 5 (0,0%)	0 / 2 (0,0%)	

Tab. 10: Resektionen nach Allograftfraktur in Abhängigkeit von der Allograftart: Allograftarthrose (AAD), intercalary Hemigraft (ICH) sowie Totalgraft (ICT), osteoartikulärer Hemigraft (OAH) sowie Totalgraft (OAT), cortical Onlay (CO)

Die wenigsten Frakturen traten bei den Allograftarthrosen (AAD) auf. Die osteoartikulären Hemigrafts (OAH) brachen im Vergleich zu den Totalgrafts (OAT) überhaupt nicht. In der Gruppe der intercalary Grafts verhält es sich genau umgekehrt: 20% der Hemigrafts mußten nach einer Fraktur reseziert werden, aber nur 8,3% der Totalgrafts. Jedoch wurden nur insgesamt fünf ICH eingesetzt, von denen einer brach.

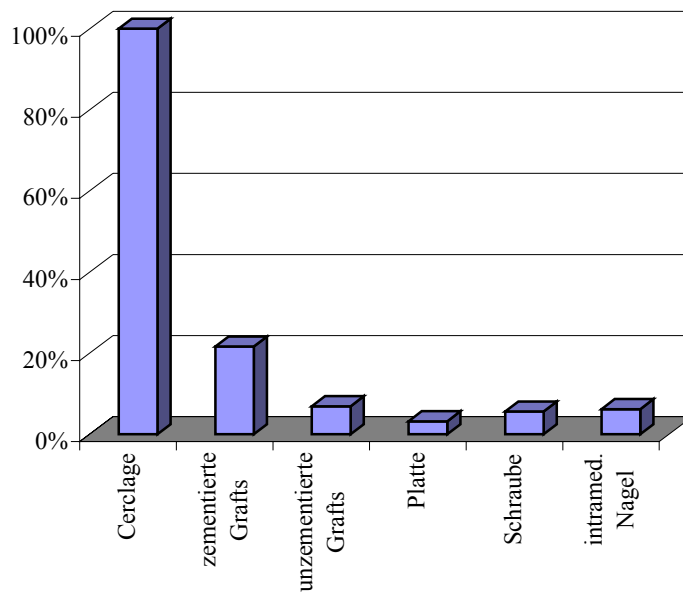


Abb. 30: frakturbedingte Allograftresektionen nach Fixationstechnik in Prozent

Wurde ein Allograft mittels Cerclage fixiert, so stellt dies eine nicht überbrückende Fixierung dar. Die schwache Osteosynthese durch Cerclage bedingte eine von 15 Allograftfrakturen (6,7%).

Elf von 51 zementierten Allografts frakturierten (21,6%), während es bei den unzementierten Grafts nur vier von 58 waren (6,9%).

Von den 15 Allografts, die durch einen intramedullären Nagel fixiert wurden, musste einer wegen einer Fraktur entfernt werden (6,2%).

Von 62 eingesetzten Platten brachen zwei, die eine Allograftfraktur nach sich zogen (3,2%).

In einem Fall war die Platte relativ kurz, im anderen nicht optimal angepaßt. Diese Plattenlagen verursachten 13,3% der Allograftfrakturen (2 von 15).

Von den Schrauben, die bei 90 Patienten eingesetzt wurden, verursachten fünf eine Allograftfraktur. Bei drei Patienten wurde der Allograft durch zu viele Schrauben fixiert, bei jeweils einem waren sie zu kurz oder brachen im Schraubenloch und zogen so eine Instabilität nach sich. Fünf der 15 Allografts, die wegen einer Fraktur entfernt werden mußten, brachen aufgrund einer Schraubenmalpositionierung (33,3%).

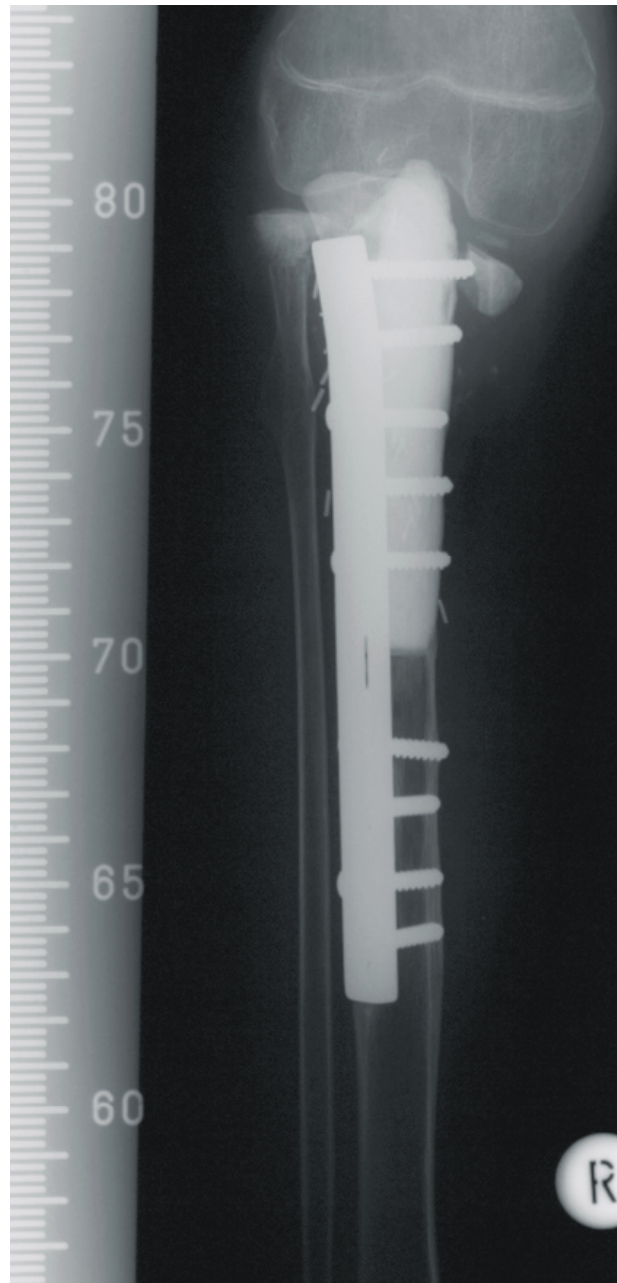


Abb. 31: Bei diesem 13 jährigen Jungen heilte die Osteotomie (Röntgenbild zeigt den Graft 23 Monate nach der Transplantation). Es kam zum Versagen der artikulären Komponente trotz Zementierung. Der Patient litt an einem Osteosarkom der proximalen Tibia (Lokalisation K34A). Nach Allograftentfernung wurde der Patient mit einer Wachstumsendoprothese versorgt.



Abb. 32: Bei dieser Patientin wurde im Alter von 24 Jahren ein Ewingsarkom des distalen linken Femurs diagnostiziert. Sie erhielt einen Allograft mit Winkelplattenosteosynthese, die der Dauerbelastung nicht ausreichend standhielt und nach 12 Monaten brach. Der Allograft musste nach 27 Monaten ebenfalls aufgrund einer Fraktur entfernt werden. Daraufhin wurde sie mit einem zweiten Allograft versorgt, der sich bislang in situ befindet.

4.13.2. Infektionen

Die Infektion war neben der Fraktur die häufigste Indikation zur Allograftentfernung. Sie trat unter den Patienten, deren Allograft entfernt werden mußte, zu 39,5% auf (15 von 38). Bezogen auf das Gesamtkollektiv von 109 Patienten erlitten 13,8% eine Infektion, die zur Resektion zwang.

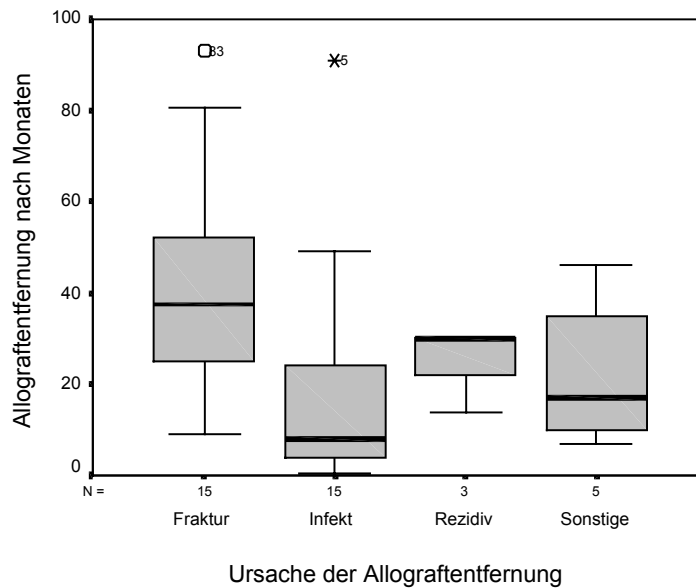


Abb. 33: Allograftentfernungen nach Ursachen

Eine Infektion führte zwischen 0,3 und 91 Monaten, im Mittel nach 18,8 Monaten zur Allograftresektion. 60% der infizierten Grafts wurden innerhalb eines Jahres wieder entfernt. Um Infektionen zu vermeiden, versucht man, ihnen durch möglichst kleine und schonende operative Zugänge, ausreichende Weichteildeckung und eine postoperative Antibiose zuvorzukommen. Es finden sich Auffälligkeiten in der Lokalisation der Allografts, die einer Resektion infolge Infektion zum Opfer fielen:

<i>Lokalisation</i>	<i>Gesamtgrafts</i>	<i>Infektresektion</i>	<i>gesamte Graflänge</i>	<i>Infektgraflänge</i>
Tibia	15	1 (6,7%)	13,4 cm	13 cm
Femur	20	2 (10%)	18,9 cm	14,5 cm
Becken	8	1 (12,5%)	14 cm	20 cm
Knie	37	6 (16,2%)	15,7 cm	18,3 cm
• dist. Femur	17	2 (11,8%)		
• prox. Tibia	20	4 (20,0%)		
Hüfte	17	5 (29,4%)	18,5 cm	19,4 cm
• Acetabulum	13	4 (30,8%)		
• prox. Femur	4	1 (25,0%)		

Tab. 11: Allograftresektionen durch Allograftinfektion. Die gesamte Graflänge stellt die durchschnittliche Länge aller Grafts dar, die Infektgraflänge die der entfernten Allografts.

Von den Hüftallografts mußten fast 30% wieder entfernt werden, wobei hier vor allem die Allografts im Acetabulumbereich betroffen waren; von den Allografts im Bereich der Diaphyse der langen Röhrenknochen wie Tibia und Femur lediglich zwischen 7% und 10%.

Von den 15 Patienten, deren Allografts wegen Infekten entfernt werden mußten, wurde bei 9 (60%) eine Weichteildeckung mittels Muskellappen durchgeführt, bei 6 (40%) nicht. Von den 2 Patienten mit einem infizierten Femurgraft und dem Patienten mit dem infizierten Tibiagraft wurde keiner mit einer Muskellappendeckung versorgt; von den 5 Patienten mit infizierten und dadurch entfernten Hüftallograft (4 Acetabulumgrafts, 1 proximaler Femurgraft) erhielten 2 eine Lappendeckung mittels Musculus gluteus maximus und M. rectus abdominis.

Die 6 Patienten mit infektionsbedingt resezierten Knieallografts (proximale Tibia, distales Femur) erhielten alle eine Schwenkplastik.

Bei 66 von 109 Patienten wurde eine Muskellappendeckung durchgeführt. In dieser Gruppe mußten 10 Allografts wegen eines Infektes wieder entfernt werden (15,2%). Bei den übrigen 43 Patienten wurde keine zusätzliche Muskellappendeckung vorgenommen; hier mußten 5 Allografts wegen einer Infektion wieder entfernt werden (11,6%).

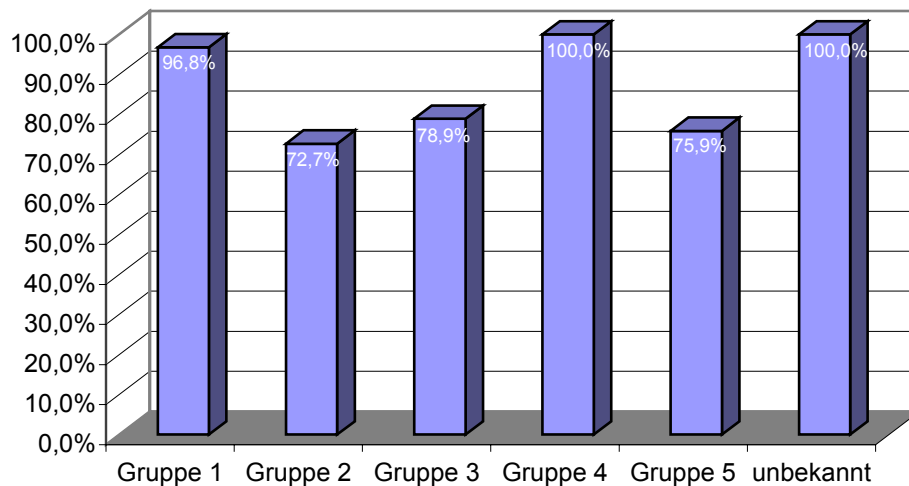


Abb. 34: Allografts, die nicht durch Infektionen entfernt werden mussten und bislang in situ sind
(nach der Gruppe der postoperativen Antibiotikasubstitution)

Gruppe 1 Mandocef®, Elobact®, Clont®

Gruppe 2 Mandocef®, Clont®

Gruppe 3 Mandocef®, Elobact®

Gruppe 4 Mandocef® und irgendein anderes Antibiotikum

Gruppe 5 Antibiotika außer Mandocef®

Bei fünf Patienten war nicht bekannt, ob sie postoperativ Antibiotika bekamen; sie wurden der Gruppe „unbekannt“ zugeordnet.

Die übrigen Patienten wurden je nach Antibiotikakombination auf fünf Gruppen verteilt:

- Patienten der Gruppe 1 (31 Personen) erhielten eine postoperative Antibiose aus den Cephalosporinen Mandocef®, Elobact® und dem Nitroimidazol Clont®.
- Patienten der Gruppe 2 (11 Personen) bekamen eine Antibiose aus dem Cephalosporin Mandocef® und dem Nitroimidazol Clont®.
- Patienten der Gruppe 3 (19 Personen) erhielten eine Antibiose, die aus den Cephalosporinen Mandocef® und Elobact® bestand.
- Die 14 Patienten, die eine Kombination aus Mandocef® und irgendeinem anderen Antibiotikum erhielten, wurden der Gruppe 4 zugeordnet.
- Die Gruppe 5 bestand aus 29 Patienten, die eine Kombination aus Antibiotika außer Mandocef® erhielten.

In der Gruppe 1 hatte ein Patient (3,2%) eine Infektion; in Gruppe 2 waren es drei (27,3%), in der Gruppe 3 vier Patienten (21,1%), in Gruppe 4 kein (0%) und in der Gruppe 5 sieben (24,1%) Patienten, deren Allograft wegen einer Infektion entfernt werden mußte.

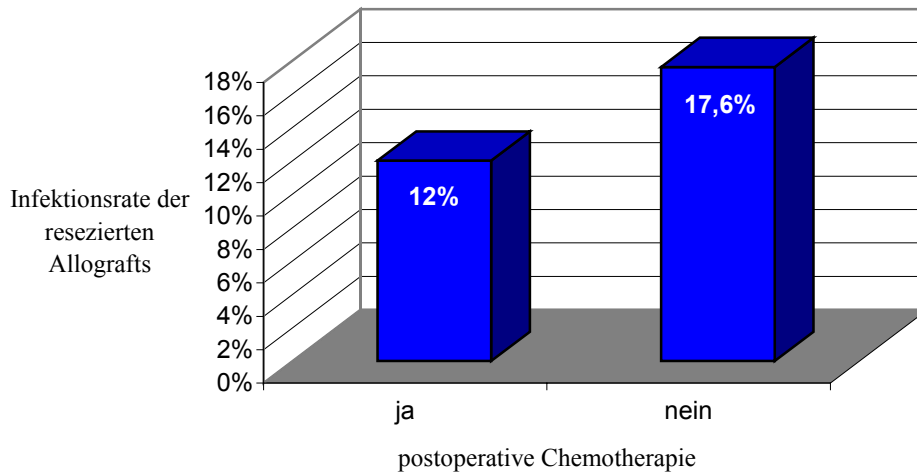


Abb. 35: Durch Infektionen resezierte Allografts in Abhängigkeit von der postoperativen Chemotherapie.

Bei den 75 Patienten, die eine postoperative Chemotherapie erhielten, mußten 9 Allografts aufgrund einer Infektion entfernt werden (12,0%), während es bei den 34 Patienten ohne postoperative Chemotherapie 6 waren (17,6%). Somit besteht für Patienten mit postoperativer Chemotherapie ein geringeres Infektrisiko, das statistisch allerdings nicht beweisbar ist.



Abb. 36: Diese Patientin erhielt mit 16 Jahren eine Allograftarthrodese (links) wegen eines Osteosarkoms in der rechten Tibia (Lokalisation K12348). Diese mußte nach 14 Monaten wegen eines tiefen Infekts entfernt werden. Die Infektion wurde durch die Einlage antibiotikahaltiger Ketten bekämpft (rechtes Bild), anschließend wurde die Patientin mit einem zweiten Allograft versorgt.
Drei Jahre später erlag sie ihren Lungenmetastasen.

4.13.3. Pseudarthrosen

Bei insgesamt 29 Patienten wurde eine Pseudarthrose oder eine verzögerte Knochenheilung festgestellt (26,6%). Diese wurde in 19 Fällen mittels autologer Spongiosaanlage angefrischt, in 10 Fällen blieb sie bestehen. Die Pseudarthrose ist eine Komplikation, die bei 12 Patienten im Kniebereich (41,4%), hier in 7 Fällen am distalen Femur und in 5 Fällen an der proximalen Tibia, bei 8 am Tibiaschaft (27,6%) und bei fünf am Femurschaft (17,2%) auftrat und somit vorwiegend am durch das Körpergewicht belasteten Bein lokalisiert ist.

Die Pseudarthrosenanfrischung fand im Mittel nach 18,2 Monaten statt (3,5-56,5). Sechs Patienten erlitten aufgrund einer bestehenden Pseudarthrose eine Fraktur und das Allograft mußte daraufhin entfernt werden. Damit war die Pseudarthrose bei sechs von insgesamt 38 entfernten Grafts (15,8%) und von 15 wegen Fraktur entfernten Grafts (40%) die Ursache der Allograftresektion.

Diese sechs Patienten hatten in 3 Fällen Allografts im Bereich des proximalen Femur, in 2 Fällen im Kniebereich und in einem Fall einen proximalen Tibiaallograft.

4.13.4. Demineralisierung des eigenen Knochens

Eine Demineralisierung wurde während der Verlaufskontrollen radiologisch bei 64 Patienten festgestellt (58,7%). Diese war nach durchschnittlich 14,9 Monaten im Röntgenbild nachweisbar (1-106). Bei 6 Patienten mit nachgewiesener Demineralisierung brach der Allograft und mußte entfernt werden. Die Zeit zwischen Demineralisierungsnachweis und Allograftfraktur lag zwischen 14,5 und 88,5 Monaten, so daß eine Vorhersage des Frakturzeitpunktes nicht möglich ist. Von den sechs Patienten, bei denen eine Demineralisierung und eine Resektion nach Fraktur vorlag, besaßen 5 einen Graft im Bereich des Knies und einer einen Tibiaallograft.

4.13.5. Zweiter Allograft

Neun Patienten erhielten einen zweiten Allograft, da der erste entfernt werden mußte (8,3%). Bisher befinden sich von den 9 ausgewechselten Allografts 8 in situ, wobei hier die durchschnittliche Standzeit 55 Monate beträgt und bei sieben von ihnen keine weiteren Komplikationen (Frakturen, Infektionen, Pseudarthrosen, Lokalrezidive) auftraten. Von diesen neun Allografts brach einer nach elf Monaten, ohne daß er entfernt wurde; ein weiterer mußte aufgrund einer tiefen Infektion nach elf Monaten reseziert werden.

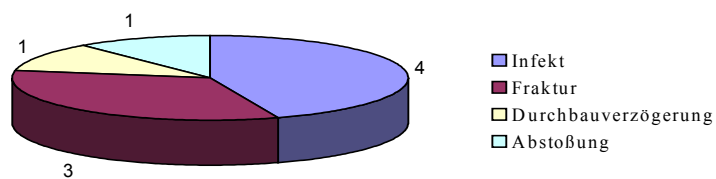


Abb. 37: Indikationen zum Wechsel des ersten Allografts

Die Infektion trat im Mittel nach 10,6 Monaten auf (8-16) und stellt eine recht frühe Komplikation dar, während die Fraktur als späte Komplikation erst durchschnittlich 31,7 Monate (12-56) nach der Allograftimplantation auftrat. Die Abstoßung erfolgte nach 19 Monaten, die Durchbauverzögerung führte nach 17 Monaten zum Graftwechsel.

4.13.6. Beinlängendifferenz

Zum Ende der Nachsorgeuntersuchungen lag bei 34 Patienten eine Beinlängendifferenz von durchschnittlich 3,9 cm (1 bis 13) vor. Diese trat damit bei 38,2% der insgesamt 89 mit einem Allograft am Bein Versorgten auf.

Bei 31 Patienten (91,2%) wurde die Beinlängendifferenz durch eine Schuherhöhung wieder ausgeglichen. Bei einem Patienten mußte der Allograft entfernt und der entstandene Defekt durch eine Tumorprothese überbrückt werden. Da sich der Junge zu der Zeit noch im Körperwachstum befand, wurde die Prothese zur Behebung des Längendefekts zweimal verlängert.

4.13.7. Wundrevision und Wundinfektion

Bei 26 Patienten (23,9%) mußte postoperativ eine Wundrevision durchgeführt werden. Die Gründe hierfür waren im einzelnen:

- Bei 15 Patienten trat eine allgemeine, nicht näher beschriebene Heilungsstörung der Wunde auf (57,7%).
- Sieben Patienten hatten eine Wundrandnekrose (26,9%).
- Bei vier Patienten lag eine oberflächliche Wundinfektion vor (15,4%).

Die Revision der Wunde mußte im Mittel nach 5,9 Monaten (0-25) durchgeführt werden und stellt somit eine recht frühe Komplikation dar.

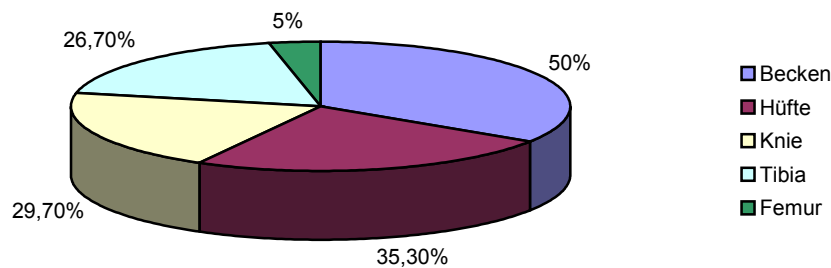


Abb. 38: Anteil der Wundrevisionen der insgesamt transplantierten Grafts nach Region

Hier verhält es sich ähnlich wie bei der Infekthäufigkeit der Allografts: In Bereichen großer operativer Zugänge müssen Wunden häufiger revidiert werden.

Bei zwei Patienten (1,8%) trat nach 18 bzw. 66 Monaten ein oberflächlicher Wundinfekt auf, ohne daß dieser revidiert wurde. Diese Infekte breiteten sich jedoch nicht in die Tiefe aus und führten nicht zu einer Allograftinfektion.

4.13.8. Sonstige Komplikationen

Durch die postoperative Ruhigstellung der Extremität wird die Muskulatur nicht trainiert, so daß sich eine Muskelatrophie einstellen kann. Diese ließ sich bei insgesamt 17 Patienten (15,6%) nachweisen. Durch den Einbau des Allografts kann es zu Weichteilverkalkungen kommen; dies geschah bei 13 Patienten (11,9%).

Eine Arthrose trat bei 13 Patienten (11,9%) im Mittel nach 39 Monaten (2-67) auf. Sieben dieser Patienten hatten die Arthrose im Hüftgelenk, sechs im Kniegelenk.

Zwölf Personen gaben bleibende Sensibilitätsstörungen (11%) an; neun hatten bleibende Paresen (8,3%), wovon drei laut Operationsbericht durch eine intraoperative Nervenläsion bedingt waren.

Ein abnorm lange anhaltendes Lymphödem (zwischen 4 und 78 Monaten) trat bei 7 Patienten (6,4%) auf, eine Thrombose bei fünf (4,6%).

Bei sechs Patienten, von denen vier einen Knie- (jeweils 2 distale Femur- und proximale Tibiagrafts) und zwei einen Tibiaschaftallograft erhielten, wurde eine Amputation des Ober- bzw. Unterschenkels durchgeführt (6/109; 5,5%). Die Indikation hierfür war in 4 Fällen ein Infekt und in einem Fall eine Fraktur des Allografts; bei einem Patienten lagen Unterschenkelnekrosen vor. Nach der Amputation wurden alle sechs Patienten mit einer unterschenkel- oder Oberschenkelumfassenden Prothese versorgt; bei einem wurde zusätzlich operativ eine Umkehrplastik angelegt.

Nachträglich erhielten drei Patienten (2,8%) einen Fixateur externe, da bei zweien der gebrochene Allograft fixiert werden mußte und bei einem eine instabile Pseudarthrose vorlag. Elf Personen erhielten nach der Allograftentfernung in einer Wechseloperation eine Endoprothese (10,1%). Diese elf Allografts mußten in sechs Fällen wegen einer Fraktur, in drei Fällen wegen eines Infekts und in je einem Fall wegen Lockerung und Abstoßung entfernt werden. Bei vier Patienten lockerte sich die Prothese wieder. Eine Entfernung oder ein Wechsel der Prothese fand bis zum 31.12.2000 nicht statt.

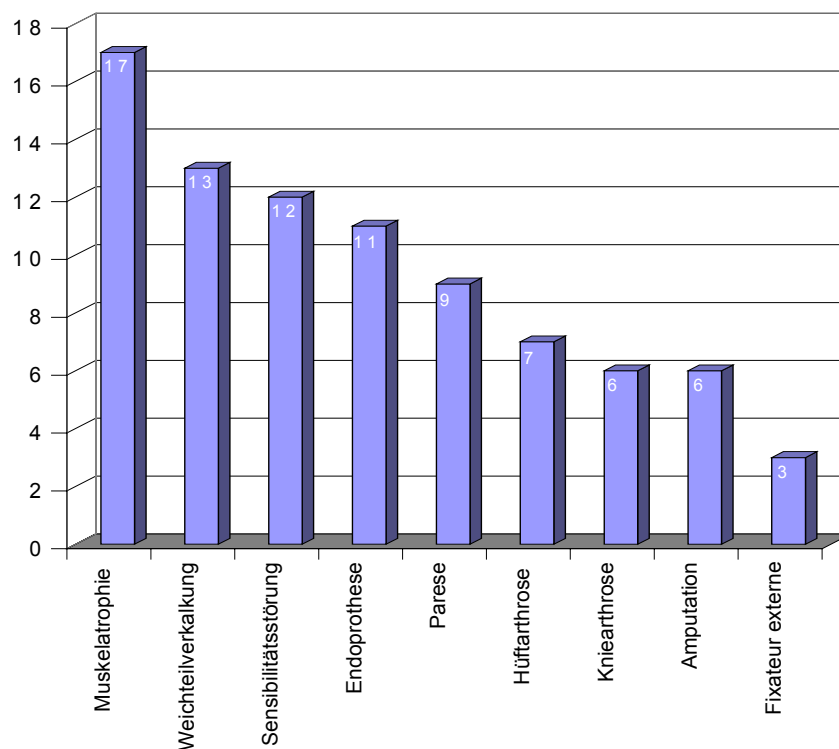


Abb. 39: Sonstige Komplikationen (absolutes Auftreten)

4.14. Allografts in situ

Bei 71 von 109 Patienten (65,1%) wurden die Allografts nicht entfernt. Durchschnittlich sind sie 55 Monate (1,9-106) mit einem Allograft versehen. Diese große Spannweite läßt sich dadurch erklären, daß einige Patienten kurz nach der Allografttransplantation verstorben sind, zum Großteil durch das Vorliegen von synchronen Metastasen.

Von diesen 71 Patienten lebten am 31. Dezember 2000 einundfünfzig mit einem Allograft. Bei ihnen lag die durchschnittliche Allografthaltbarkeit Ende Dezember bei 65,8 Monaten (4,3-106). Hier läßt sich der untere Wert von knapp 5 Monaten dadurch erklären, daß Patienten aus Rußland oder den arabischen Emiraten für die Allografttransplantation nach Münster gekommen sind, die Nachsorgeuntersuchungen aber im Heimatland durchgeführt wurden und diese Daten somit aus den Akten im Archiv der Uniklinik Münster nicht hervorgehen.

Von den 51 Patienten, deren Allograft am 31.12.2000 in situ war, hatten 46 keine Allograftfraktur (90,2%); 42 Patienten entwickelten kein Lokalrezidiv (82,4%), 43 Patienten blieben von Metastasen verschont (84,3%). Bei keinem dieser Patienten trat eine Infektion des Allografts oder der Operationswunde auf.

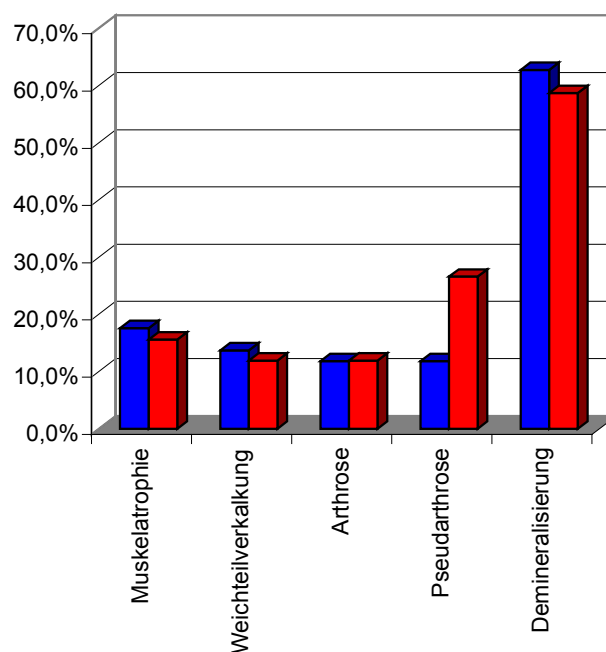


Abb. 40: Die häufigsten Komplikationen der Patienten mit dem Allograft in situ (Stand: 31.12.2000) (blau) im Vergleich zum Gesamtkollektiv (rot).

Die Komplikationen unterscheiden sich außer der Pseudarthrose nicht sehr voneinander, so daß Patienten, deren Allograft lange in situ bleibt und nicht entfernt werden mußte, keinen Schutz vor postoperativen Komplikationen erhalten. Da die Pseudarthrose eine Hauptursache der Allograftentfernung durch Fraktur ist, weisen die 51 Patienten, deren Allografts nicht entfernt wurden, mit 11,8% eine deutlich geringere Pseudarthroserate auf als das Gesamtkollektiv (26,6%).

Am Ende der Nachsorgeuntersuchungen befanden sich alle osteoartikulären Hemigrafts, 80,0% der intercalary Hemigrafts, 73,9% der Allograftarthrodesen, 64,6% der intercalaren Totalgrafts, 60,0% der corticalen Onlays und 52,0% der osteoartikulären Totalgrafts in situ.

5. Diskussion

5.1. Allograftvorbereitung und Patientenkollektiv

Hamer konnte in Experimenten zeigen, daß sich aus den Wassermolekülen, die sich im Allograft befinden, freie Radikale bilden können, die die alpha-Ketten des Kollagens zerstören können und den Knochen instabil werden lassen. Um dies zu vermeiden, wurden in Münster alle Allografts in der Knochenbank bei -80 Grad Celsius tiefgefroren gelagert. Darüber hinaus wurden von den insgesamt 109 transplantierten Allograftknochen 88 mittels Gammastrahlung bestrahlt (80,7%), die restlichen 21 (19,3%) nativ belassen. Die Bestrahlung dient der Sterilisation des Knochens und soll spätere Infektionen vermeiden. Allerdings führt die Bestrahlung bei Raumtemperatur zur vermehrten Radikalbildung, die das Kollagen denaturiert. Hamer kam zu dem Ergebnis, daß das Kollagen bei Bestrahlung in Raumtemperatur zu 57%, bei -78 Grad Celsius aber nur zu 41% denaturiert (Hamer 1999). Der Einsatz von Kryoprotektoren wie Dimethylsulfoxid zum Chondrozytenschutz während der Tiefkühlagerung ist umstritten: Während Delloye keinen Effekt nachweisen konnte, stellte Malinin ein Zellwachstum fest (Malinin 1985; Delloye 1991).

Von den 38 resezierten Allografts wurden 32 bestrahlt und 6 nativ verpflanzt. Auffällig ist, daß bestrahlte Allografts im Vergleich zu nativ transplantierten eine deutlich kürzere Haltbarkeitszeit hatten. In Anlehnung an Hamer legt dies die Vermutung nahe, daß die Infektion bestrahlter Grafts nicht von Keimen aus der Knochenbank ausgeht, sondern postoperativ durch den operativen Eingriff entstand.

Von den Allografts, die wegen einer Fraktur reseziert werden mußten, wurden 86,6% bestrahlt (13/15) und 13,3% nativ verpflanzt (2/15). Hier zeigt sich eine erhöhte Frakturgefahr der bestrahlten Grafts (Chi²-Test, $p < 0,05$), da die Bestrahlung zu einer vermehrten Kollagendestruktion führt, auch wenn diese bei -78 Grad Celsius stattfindet (Lietman 2000).

Bei der Lagerungsdauer oder der Graftlänge konnte kein Effekt in Bezug auf die Haltbarkeit des Allografts festgestellt werden. Einige Autoren empfehlen, nicht mehr als ein Drittel des ursprünglichen Knochens zu resezieren, da hier die Grenze zur stark erhöhten Frakturgefahr liegt (Gebhardt ; Bell 1997). Sorger sieht als maximale Graftlänge 15,5 cm an, da Patienten mit längeren Allografts deutlich schlechtere Ergebnisse aufweisen als Patienten mit kurzen Grafts (Sorger 2001).

Das Skelettsystem der Allograftspender unterliegt mit zunehmendem Alter osteoporotischen und degenerativen Veränderungen, die jedoch keinen Einfluß auf die Allografthaltbarkeit des Empfängers haben. Es konnte auch kein Zusammenhang zwischen dem Patientenalter zum

Transplantationszeitpunkt und der Haltbarkeit des Allografts gefunden werden, so daß im Prinzip Patienten und Allografts jedes Alters für eine Transplantation in Frage kommen.

Erhöhte oder verminderte Body Mass Indizes können zu einer erhöhten Infektanfälligkeit des Patienten führen (Roche 2000). Dies wirkte sich jedoch nicht auf die Allografthaltbarkeit aus, wobei diese Aussage differenziert betrachtet werden muß, da der BMI vor der Allografttransplantation gemessen wurde. Da die Patienten nach einer Chemotherapie allerdings wieder an Körpergewicht zunehmen, und Patienten mit einem hohen BMI durch die Strapazen der Operation schnell an Körpergewicht verlieren können, unterliegt der BMI großen Schwankungen und kann daher nicht als Prognosefaktor herangezogen werden.

5.2. Tumoren, Chemotherapie und Radiatio

Die folgende Tabelle gibt an, welchem Status die Patienten zum Ende der Nachsorgeuntersuchungen am 31.12.2000 zugeordnet wurden:

Status	Münster	Literatur	Literaturquellen
CDF, NED	75%	71,4% - 87,5%	(Wang 1997; Getty 1999)
AWD	4%	5,2%	(Yoshida 2000)
DOD	20%	5,3% - 26,7%	(Heare 1991; Yoshida 2000)
unbekannt	1%		

Tab. 12: Patientenstatus am 31.12.2000 (Ende der Nachsorgeuntersuchungen)

Die geringe Todesrate von 5,3% bei Yoshida kann dadurch zustande kommen, daß er nur 19 Patienten mit Chondrosarkomen (7 Patienten), Osteosarkomen (5 Patienten) und anderen Tumoren (7 Patienten) untersuchte, die alle mit hemipelvinen Allografts versorgt wurden. Dieses Kollektiv ist zu klein, um genaue statistische Aussagen treffen zu können. Ferner geben Wang, Yoshida, Heare und Getty nicht an, wie hoch der Anteil der Patienten mit synchronen Metastasen war. Darüber hinaus hängt die Überlebensrate auch von der Dauer der Nachsorgeuntersuchung ab; diese betrug in Münster im Mittel 61 Monate (2-106), bei Heare maximal 70 Monate und bei Getty im Durchschnitt 47 Monate. Betrachtet man das Überlebensdiagramm der Münsteraner Patienten, so liegt die mittlere Überlebensrate nach 47 Monaten bei etwa 80%, was annähernd mit dem Ergebnis von Getty vereinbar ist. Das Überleben hängt auch von der Qualität und der Durchführung einer Chemotherapie ab; diese wird in Deutschland nach anderen Protokollen durchgeführt als in den USA.

Ein eindeutiger Zusammenhang in bezug auf das Überleben besteht im Vorliegen von Metastasen. Patienten ohne Metastasen überlebten zu 84,8%, diejenigen mit Metastasen zu 33,3%. Patienten ohne Metastasen haben somit eine 2,5-fach höhere Überlebenswahrscheinlichkeit.

Der am häufigsten auftretende Tumor war das Osteosarkom (38,5%), wobei hier 9,5% (4/42) der Patienten synchrone Metastasen aufwiesen. Bei der Diagnose waren die Patienten im Schnitt 19,7 Jahre alt (11-69). Bis Ende 2000 überlebten 85,7% dieser Patienten. In der Vergleichsliteratur werden Überlebensraten zwischen 33,3% (Bechler 1992) und 80% (Winkler 1993) angegeben.

Die niedrige Rate bei Bechler kommt dadurch zustande, daß die Patienten bei ihm durch eine alleinige Radiatio des Tumors behandelt wurden. Aufgrund dieses Ergebnisses lehnt Bechler die Bestrahlung des Osteosarkoms zur Therapie ab. Kirova fand heraus, daß eine Radiatio in einigen Fällen neue Osteosarkome hervorbringen kann, was ebenso gegen die alleinige Bestrahlung dieses Tumors spricht (Kirova 2000).

Die hohe Überlebensrate bei Winkler ergibt sich aus der Polychemotherapiebehandlung seiner Patienten nach dem COSS 86-Protokoll. Jedoch werden befriedigende Ergebnisse nur in Verbindung mit einer chirurgischen Tumorresektion erlangt (Bielack 1999). Die Chemotherapie sollte möglichst neoadjuvant durchgeführt werden, um die Tumorresektion zu erleichtern und die Überlebensquote zu erhöhen (Bacci 2000). Bei Patienten, deren Osteosarkom keine Reaktion auf die Chemotherapie zeigt, sollte diese abgebrochen werden und der Tumor nur chirurgisch entfernt werden (Bacci 2000).

Im Vergleich zur oben genannten Referenzliteratur haben Osteosarkompatienten, die an der Uniklinik Münster behandelt wurden, sehr gute Überlebenschancen. Dies ist vor allem durch die steten Aktualisierungen der COSS-Protokolle und die Optimierung chirurgischer Techniken, die in den meisten Fällen weite Resektionsränder ermöglichen, zu begründen. So wurden einerseits die Überlebensraten erhöht, andererseits die Nebenwirkungen verringert.

Von den 42 Patienten mit einem Osteosarkom erhielten drei eine postoperative Bestrahlung des Tumors. Zwölf Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv. Von ihnen erhielt einer weder eine prä- noch postoperative Chemotherapie.

Als zweithäufigster Tumor trat das Ewing-Sarkom auf (34,9% der Patienten). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren sie im Durchschnitt 16,3 Jahre alt (8-32). In dem nach dem histologischen Tumortyp aufgeteilten Kaplan-Meier-Überlebensdiagramm zeigt sich, daß Patienten mit diesem Tumor die niedrigste Überlebensrate aufweisen (71,1%). Dies liegt darin begründet, daß die Patienten mit einem Ewing-Sarkom zu 81,8% synchrone Metastasen aufwiesen. Diese haben deutlich schlechtere Überlebensraten als solche ohne Metastasen (Cotterill 2000). In der Vergleichsliteratur wird je nach Therapie eine Überlebensrate zwischen 48% (Paulussen 1998) und 60% (Schuck 1998) angegeben, sodaß die Überlebensrate der Münsteraner Patienten bei vergleichbarer Therapie überdurchschnittlich gut ist.

Da die verschiedenen Tumoren unterschiedliche Metastasierungscharaktere aufweisen, ist ihre Bedeutung in bezug auf das Überleben der Patienten nicht von der Hand zu weisen. So

zeichnet sich das Ewing-Sarkom durch eine frühe hämatogene Metastasierung aus, während Chondrosarkome und auch die Osteosarkome kaum metastasieren (Hildebrandt 1997).

Um das Ewing-Sarkom und dessen Metastasen effektiv zu bekämpfen, wurde es bei 26 Patienten (68,4%) präoperativ und bei 9 Patienten (23,7%) postoperativ bestrahlt. Das Ewing-Sarkom gilt als sehr strahlensensibel (Schmoll 1999); allerdings sollte die Bestrahlung nur in Verbindung mit einer chirurgischen Tumorentfernung (Schuck 1998) und im Rahmen einer neoadjuvanten Polychemotherapie nach dem (EI)CESS-Protokoll durchgeführt werden. Dieses Studienprotokoll wurde im Laufe der Jahre immer wieder verändert. So treten zum Beispiel bei der Verwendung des CESS 86-Protokolls im Vergleich zu CESS 81 weniger Lokalrezidive auf (Dunst 1988).

Von den 38 Ewingsarkompatienten trat bei 27 kein weiteres Tumorrezidiv auf (71,0%). Im Vergleich mit den Veröffentlichungen von Frohlich (60,3%) und Schuck (55,4%) ist dies ein sehr gutes Ergebnis (Schuck 1998; Frohlich 1999), zumal die Patienten ebenfalls nach den (EI)CESS-Protokollen behandelt wurden. Elf Patienten entwickelten jedoch ein Lokalrezidiv; sie erhielten alle eine Chemotherapie nach dem EICES-Protokoll. Allerdings wurden drei dieser Patienten nicht bestrahlt. Bei einem Patienten traten postoperativ Metastasen auf; bei ihm wurde eine marginale Tumorsektion durchgeführt, so daß er an den Folgen seines Tumors starb. Darüber hinaus kam Paulussen in seiner Studie zu dem Ergebnis, daß eine zusätzliche Bestrahlung der Lunge die Überlebensrate verbessern kann (Paulussen 1998).

Das Chondrosarkom trat bei 12,8% der Patienten auf. Hier waren die Patienten zum Diagnosezeitpunkt durchschnittlich 44 Jahre alt (28-61). Mit 92,9% weist es die größte Überlebensrate der Patienten auf, was unter anderem darin begründet liegt, daß niemand Metastasen aufwies.

78,6 % der Chondrosarkompatienten blieben rezidivfrei; Lokalrezidive traten bei 21,4% der Patienten auf. Bei einem von ihnen (Staging G3, T2M0N0) wurde die oben genannte Chemotherapie durchgeführt, um eventuelle Tumorreste nach marginaler Resektion zu eliminieren.

Bei 57,1% der Chondrosarkompatienten ist der Allograft bislang seit durchschnittlich 58,4 Monaten in situ.

Bei den übrigen 42,9% der Patienten mußte der Allograft wieder entfernt werden. Hier fällt auf, daß die Allografts bei Chondrosarkompatienten im Durchschnitt nach 4 Monaten entfernt werden mußten; dies ist deutlich früher als bei den anderen Tumoren. Jedoch ist die Ursache

hierfür nicht im Tumortyp zu suchen, sondern beruht zu 60% auf Infekten, die als frühe Komplikation auftreten.

Letztendlich hat der diagnostizierte Tumortyp keinen Einfluß auf die Haltbarkeit des Allografts; aufgrund des Metastasierungsverhalten der Tumoren und ihr Ansprechen auf Chemotherapie und Radiatio wohl aber auf die Überlebensrate der Patienten.

Das Auftreten von Lokalrezidiven und Metastasen ist sehr eng miteinander vergesellschaftet, da bei 82,4% der Patienten mit Metastasen gleichzeitig ein Lokalrezidiv vorlag. Insgesamt traten bei 25,7% der Patienten Lokalrezidive und bei 30,3% Fernmetastasen auf. In der Vergleichsliteratur schwanken diese Werte erheblich; so treten Lokalrezidive zwischen 1,9% (Ortiz-Cruz 1997) und 17,6% (Bell 1997) auf, Fernmetastasen zwischen 4,9% (Mankin 1982) und 55% (Hohenberger 1999). Alle Autoren geben an, daß Metastasen und Rezidive weitestgehend durch Verbesserungen in der operativen Tumorentfernung, Chemotherapie sowie Radiatio und eine engmaschige Nachsorge vermieden werden können.

5.3. Allografttypen

Die höchsten Erfolgsquoten weisen die osteoartikulären Hemigrafts, die intercalaren Hemigrafts und die Allograftarthrodesen auf.

Drei Patienten erhielten osteoartikuläre Hemigrafts, von denen keiner entfernt werden mußte. Allograftarthrodesen wurden bei 23 Patienten eingesetzt, von denen bis jetzt 73,9% in situ sind. Dies ist im Vergleich zu Weiss ein gutes Ergebnis; bei ihm verblieben nach einem durchschnittlichen Nachsorgezeitraum von 37 Monaten lediglich 62,1% der Grafts in situ (Weiss 1997).

Fünf Patienten wurden mit einem intercalary Hemigraft versorgt. Die Quote der erfolgreichen Allograftversorgungen beträgt hier 80% und ist mit den Ergebnissen von Ortiz-Cruz (84,0%) vergleichbar (Ortiz-Cruz 1997).

Bei 25 Patienten wurde der Allograft in Form eines osteoartikulären Totalgrafts transplantiert, der bei 52% der Patienten in situ ist. Auch dieses Ergebnis ist im Literaturvergleich gut; bei Roedl verblieben nur 41,2% in situ (Roedl 2000). Die Hauptresektionsursachen waren hier vor allem die Fraktur und Allograftinfektion.

Ein intercalary Totalgraft wurde bei 48 Patienten transplantiert, der bei 64,6% eingeheilt ist. Die Haltbarkeit der Allograftarthrodesen, den intercalaren sowie osteoartikulären Hemigrafts entspricht somit den internationalen Vergleichszahlen.

Die postoperative Infektion und die Allograftfraktur waren die Hauptursachen einer Allograftresektion.

So wurden die resezierten osteoartikulären Totalgrafts zu 75% wegen einer Fraktur entfernt, während von den osteoartikulären Hemigrafts keiner entfernt werden mußte. Dies läßt sich dadurch erklären, daß die Hemigrafts durch den verbleibenden Eigenknochen eine höhere Stabilität erreichen als die Totalgrafts; ferner wird der Allograft durch die relativ größere Kontaktfläche zum Eigenknochen besser durchbaut. Insgesamt wurden von den 28 osteoartikulären Allografts 9 wegen einer Fraktur entfernt (32,1%). In der Vergleichsliteratur liegt die Resektionsrate der osteoartikulären Grafts zwischen 13,3% und 31,3% (Heare 1991; Clohisy 1994; Mnaymneh 1994; Getty 1999). Die vergleichsweise geringe Frakturrate von 13,3% bei Heare läßt sich dadurch erklären, daß nur die späten Frakturen in die Studie aufgenommen wurden. Ferner wurden die Patienten maximal 70 Monate nachuntersucht, während die Patienten in der Studie von Clohisy im Mittel 9 Jahre zur Nachuntersuchung kamen. Während eines längeren Nachsorgezeitraums treten mehr Komplikationen auf, die bei

kürzeren Zeiträumen nicht in die Statistik eingehen. An der Universitätsklinik Münster wurden die Patienten bis zum 31.12.2000 im Mittel 61 Monate nach der Transplantation betreut, so daß die Resektionsrate der frakturierten osteoartikulären Allografts mit der Studie von Clohisy vergleichbar ist.

In der Gruppe der intercalary Allografts zeigte sich, daß die resezierten Totalgrafts zu 23,5% und die Hemigrafts zu 20% aufgrund einer Fraktur entfernt werden mußten. Da allerdings nur 5 ICH transplantiert wurden, von denen einer reseziert wurde, ist dieses Ergebnis nicht mit dem des ICT zu vergleichen, der bei immerhin 48 Patienten verwendet wurde. Insgesamt liegt die Resektionsquote durch Fraktur für intercalary Grafts bei 9,4%, also deutlich unter den vergleichbaren Raten der osteoartikulären Allografts. Ähnliche Ergebnisse erhielten auch Ortiz-Cruz, Aho, Wang und Sorger (Aho 1994; Ortiz-Cruz 1997; Wang 1997; Sorger 2001), in denen sich die geringere Anfälligkeit der intercalary Grafts im Vergleich zu den osteoartikulären Allografts zeigte. Als Ursache hierfür kommt vor allem die höhere Belastung in Gelenknähe in Betracht, die auf die osteoartikulären Grafts einwirkt. So vertritt Ortiz-Cruz die Meinung, daß vor allem intercalary Grafts durch ihre geringe Frakturneigung gut für die extremitätenerhaltende Tumorresektion geeignet sind.

Bei den 23 transplantierten Allograftarthrosen, von denen 14 mit einer zusätzlichen Platte stabilisiert wurden, mußte nur eine (4,3%) aufgrund einer Fraktur entfernt werden. Hier wurde keine Plattenosteosynthese durchgeführt. Diese geringe Resektionsquote ist dadurch begründet, daß der intramedulläre Nagel den Großteil der Belastungsenergie aufnimmt, die sonst dem Allograft zugeführt wird. Neben der geringen Frakturanfälligkeit der Arthroese bietet sie den Vorteil der sofortigen Belastbarkeit und Stabilität (Gebhardt 1995).

Bei 8 von 53 Patienten (15,1%) mit einem intercalary Allograft und 5 von 23 Patienten mit einer Allograftarthrose (21,7%) mußte dieser wegen einer Infektion entfernt werden. Infektionen entstehen vor allem durch Keimkontaminierung während der Transplantation (Aho 1994). Die Infektionsrate kann vor allem durch Gabe von Antibiotika, verbesserte chirurgische Techniken und einen guten Wundverschluß gesenkt werden (Mnaimneh 1985).

Demnach spielt die postoperative Infektion vor allem bei den Allograftarthrosen und intercalary Allografts eine große Rolle, während osteoartikuläre Grafts vor allem nach Frakturen reseziert werden müssen. Neben der Verbesserung chirurgischer Techniken sollte auch eine gute Nachsorge der Patienten gewährleistet sein, damit die Komplikationsrate weiter gesenkt werden kann (Mnaimneh 1985).

5.4. Operative Techniken

Das folgende Diagramm zeigt die in-situ-Allografts in Abhängigkeit vom Operationsjahr:

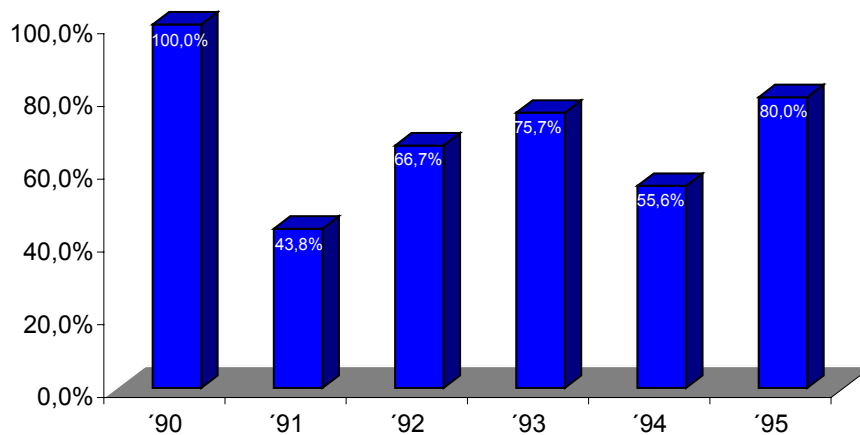


Abb. 41.: Allografts in situ in Abhängigkeit von den insgesamt transplantierten Grafts (1990-1995)

Die hohe Erfolgsquote im Jahr 1990 ist darauf zurückzuführen, daß nur ein Patient in diesem Jahr mit einem Allograft versorgt wurde. Der Einbruch im Jahr 1994 ist darauf zurückzuführen, daß hier besonders viele osteoartikuläre Totalgrafts, bei denen Komplikationen vermehrt auftreten, entfernt wurden (37,5%). In den anderen Jahren lag ihr Anteil zwischen 0% und 27,5%. Beachtet man diese zwei Punkte, so läßt sich in diesem Diagramm eine stete Verbesserung der Allografthaltbarkeit erkennen, die vor allem auf die Verbesserung der Transplantationstechniken und die Nachsorge zurückzuführen ist.

Bei den meisten Patienten wurde die operative Tumorsektion mit der Allografttransplantation verbunden. Das Ausmaß der Tumorsektion (intraläsional, marginal, weit, radikal) wurde den Berichten der pathologischen Institute entnommen. Diese gaben an, daß bei neun Patienten eine radikale Tumorsektion vorlag. Da das Auftreten von Lokalrezidiven bei zunehmender Resektionsweite in der Häufigkeit abnimmt und in bezug auf die Zeit später stattfindet, läßt es sich in dieser Studie durch eine weite Tumorsektion auf eine Restwahrscheinlichkeit von 26,0% absenken; es tritt dann durchschnittlich 24,6 Monate nach der Operation auf. Dies erscheint im ersten Augenblick relativ hoch, entspricht aber in etwa den Angaben in der Vergleichsliteratur: 24% (Thrall 1990); 39,7% (Frohlich 1999); 23,3% (Bielack 1999); 16% (Aho 1994).

Die Synthese zwischen Allograft und dem verbleibenden Eigenknochen des Patienten kann auf unterschiedliche Art und Weise erfolgen:

So wurden in der Universitätsklinik Münster 47% der Allografts auszementiert, die übrigen 53% ohne Zementierung befestigt. Von den unzementierten Allografts sind noch 79,3% in situ, von den zementierten Allografts waren am 31.12.2000 noch 49,0% in situ.

Es zeigen sich deutliche Unterschiede in den resezierten Allografts dieser beiden Gruppen: Die zementierten Grafts mußten zu 51% wieder reseziert werden, wobei hier die Hauptursachen zu 34,6% Infektionen und 42,3% Frakturen waren. Die unzementierten Allografts wurden nur zu 20,7% wieder entfernt; hier waren die Hauptursachen zu 50% Infektionen und 33,3% Frakturen. Die zementierten Grafts werden somit häufiger entfernt als unzementierte; ferner treten bei ihnen auch Frakturen häufiger auf. Der Grund hierfür ist, daß ein unzementierter Allograft biomechanisch physiologischer ist und sich so Kraft- und Druckeinwirkungen besser verteilen. Die zementierten Allografts wiesen eine geringere Infektionsrate als unzementierte Grafts. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Ozaki; in seiner Studie wurden zementierte Grafts zu 3,8% wegen eines Infektes, unzementierte zu 21,1% entfernt. Das Frakturrisiko war in beiden Gruppen allerdings gleich (Ozaki 1997). Dies läßt sich dadurch erklären, daß dem Zement oftmals ein Antibiotikum beigemischt wird. Hierdurch entsteht im Vergleich zur alleinigen postoperativen systemischen Antibiotikagabe eine größere lokale Verfügbarkeit des Wirkstoffes. Wunder befürwortet die Allograftzementierung, da hierdurch die Rate der Nichteinheilung der Allografts (Non-Union) gesenkt werden kann (Wunder 1995). Allerdings hindert die Auszementierung die Resorption durch empfängereigene Osteoklasten, die Revaskularisierung und den bindegewebigen Durchbau sowie die damit verbundene architektonische Neugestaltung des Allografts (Enneking 2001).

Von einer Zementierung des Allografts ist nach den vorliegenden Daten dieser Studie abzusehen, da die Resektionsrate im Vergleich zur Gruppe der unzementierten Grafts in Münster doppelt so hoch ist und Non-Union der Allografts in dieser Studie nicht nachgewiesen werden konnten. Die Non-Union von Allografts tritt besonders bei gesteigerter Osteoklastenaktivität, vermindertem Bindegewebsdurchbau und geringer Vaskularisierung auf; ihr Auftreten kann durch kleine Osteotomiespalte verringert werden (Enneking 2001).

Bei einem Patienten wurde der Allograft mit einer Cerclage befestigt; dieser Allograft brach und mußte entfernt werden, weil die Osteosynthese der Belastung nicht standhielt. Clohisy beobachtete acht Patienten, die zusätzlich zur Cerclage eine Plattenosteosynthese erhielten. Er lehnt die Fixation mittels Cerclage ab, da diese zu schlechten Ergebnissen führt, wenn das Ziel dieser Technik eine Osteosynthese ist (Clohisy 2000).

Bei den meisten Patienten wurde der Allograft mittels Plattenosteosynthese fixiert. Bei 49 von 60 Patienten fielen postoperativ weder in den radiologischen noch klinischen Kontrolluntersuchungen Plattenschäden (Lockerungen, Brüche) auf, sodaß die Verwendung einer Plattenosteosynthese in 81,7% der Fälle keine Komplikationen bereitet. Leider konnten in der Vergleichsliteratur keine Angaben zu Plattenschäden gefunden werden; subjektiv scheint es sich unter Berücksichtigung der Schwere der operativen Eingriffe um ein gutes Ergebnis zu handeln.

Ein Plattenbruch wurde bei 15% der Patienten festgestellt (9/60) und war bei 3,3% von ihnen Ursache einer Allograftentfernung, da dieser ebenfalls brach. Besonders die Winkelplatten neigten zur Fraktur (21,4%), während das Frakturrisiko bei geraden Platten mit 12,5% deutlich geringer war. Von den wegen eines Plattenbruchs entfernten Allografts wurde je einer mit Winkelplatte und gerader Platte entfernt. Die Ursache der erhöhten Bruchgefahr der Winkelplatten ist die gleiche wie die der osteoarikulären Grafts: Winkelplatten werden vorwiegend an der Epi- und Metaphyse, also am Ende eines langen Röhrenknochens, befestigt. Durch die Lage in Gelenknähe werden sie stärker belastet als gerade Platten (und intercalary Grafts), die vorwiegend in die Diaphyse eingesetzt werden. Ob es sich nun um Kompressionsplatten oder Neutralisationsplatten handelt, ist in Bezug auf die Bruchgefahr der Platte in dieser Studie ohne Bedeutung. Eine Lockerung der Platten, die später brachen, konnte radiologisch nur bei zwei Patienten nachgewiesen werden. Laut Exner eignen sich Titanplatten besonders gut zur radiologischen Verlaufskontrolle (Exner 1996).

Bei 78 von 90 Patienten konnten während der Nachsorgeuntersuchungen keine Schraubenprobleme nachgewiesen werden, so daß die Stabilisierung des Allograft mittels Schrauben in 86,7% der Fälle keine Komplikationen mit sich bringt. Auch hier konnten keine vergleichenden Literaturangaben gefunden werden, sodaß die Bewertung dieses Ergebnisses lediglich subjektiver Natur sein kann.

Eine Schraubenmalposition war bei fünf Patienten die Ursache einer Allograftentfernung (5/90; 5,6%), wobei bei drei Patienten der Graft mit relativ vielen Schrauben befestigt wurde;

die Schraubenlöcher im Allograft heilten nicht und stellten so Schwachpunkte dar. In allen fünf Fällen kam es zur Allograftfraktur. Die Allografts wurden mit einer unterschiedlichen Anzahl an Schrauben befestigt. Es wurde die Schraubendichte (Schrauben / cm Allograft) bestimmt, die Auskunft geben sollte, ab welcher Dichte es vorwiegend zu Allograftfrakturen kommt und durch die man vielleicht einen optimalen Dichtebereich definieren könnte. Leider schlug dieser Versuch fehl, da nur fünf Allografts aufgrund von Schraubenfehlern entfernt werden mußten. Van der Griend rät zur internen Allograftfixierung durch einen intramedullären Nagel, da hier eine geringere Frakturneigung besteht als bei plattenfixierten Grafts. Ist der Allograft allerdings weitestgehend durchbaut, so finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Nagel- und Plattenfixierung (Griend 1994).

Eine weitere Möglichkeit der Allograftfixierung bietet der Einsatz eines intramedullären Nagels. Dieser wird, wie die gerade Platte, vorwiegend eingesetzt, wenn ein Allograft in die Diaphyse eines langen Röhrenknochens transplantiert werden soll. Der intramedulläre Nagel bietet wie die Allograftarthrodese den Vorteil der sofortigen Belastbarkeit und geringen Frakturanfälligkeit (Gebhardt 1995; Siewert 1997). Um eine optimale Einheilung marknagelfixierten Allografts zu erreichen, sollte laut San-Julian zusätzlich eine autologe Spongiosaanlage durchgeführt werden (San-Julian 1998). Von den 109 Patienten wurden 13,8% mit einem intramedullären Nagel versorgt.

Zum Ende der Nachsorgeuntersuchungen befanden sich 10 von 15 Grafts in situ, was einer Erfolgsquote von 66,7% entspricht. Diese Allografts befinden sich seit durchschnittlich seit 38,5 Monaten in situ.

Bei diesen Patienten mußten 30% der Allografts entfernt werden; allerdings keiner wegen Osteosyntheseversagens, sondern zum Großteil nach einer Infektion. Marknagelfixierte Grafts mußten zu 4,3% (1/23) wegen einer Fraktur im Vergleich zu plattenfixierten intercalaren Total- oder Hemigrafts (5/56; 8,9%) entfernt werden, so daß der Einsatz eines intramedullären Nagels zur Fixierung eines Allografts der Diaphyse das Mittel erster Wahl darstellt. Ein ähnliches Ergebnis erhielt auch Muir; in seinem Vergleich zwischen marknagelfixierten und plattenfixierten Allografts traten Frakturen bei ersteren zu 12,5%, bei zweiteren zu 16% auf (Muir 1995). Bezüglich der Einheilungsqualität, die radiologisch beurteilt werden kann, ergeben sich allerdings keine Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Fixationstechniken (Muir 1995). Sollte sich intraoperativ eine Instabilität des marknagelfixierten Grafts ergeben, so ist es sinnvoll, diesen zusätzlich durch Plattenosteosynthese zu fixieren (Scott 1996).



Abb. 42: Im linken Beispiel wurde die plattenfixierte Allograftarthrodese, die zur Defektüberbrückung nach Entfernung eines malignen fibrösen Histiocytems bei einem 32 jährigen Mann verwendet wurde, durch die vielen Schraubenlöcher geschwächt. Nach der Allograftentfernung wurde das Bein amputiert. Im rechten Bild liegt keine überbrückende Osteosynthese vor. Es stammt von einem 55 jährigen Patienten, bei dem ein fibröses Histiozytom diagnostiziert wurde. Der erste Allograft frakturierte und wurde durch einen zweiten ersetzt, der nach 16 Monaten aufgrund einer Infekt pseudarthrose ebenfalls entfernt werden musste. Anschließend wurde der Unterschenkel amputiert und mit einer Prothese versorgt.

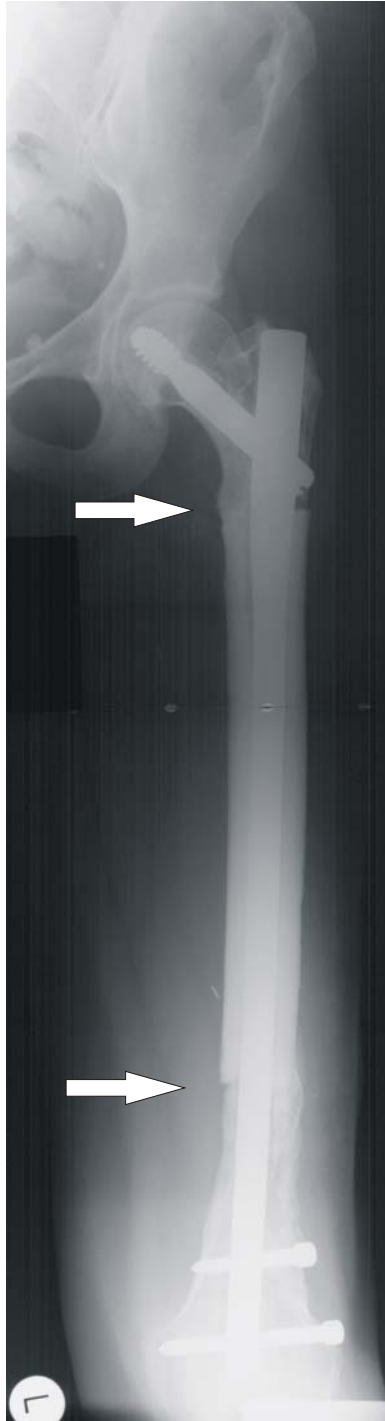


Abb. 43: Optimal eingeeilter Allograft, der mittels eines intramedullären Nagels fixiert wurde. Das Bild stammt von einer 25-jährigen Patientin mit einem Ewingsarkom im linken Femurschaft (Lokalisation H3A). Die Pfeile markieren die Allograftgrenzen.

Bei zwölf Patienten wurde die Allografttransplantation mit einer zusätzlichen Transposition der autologen Fibula durchgeführt. Diese Technik kommt vor allem dann zum Einsatz, wenn ein Eingriff an den langen Röhrenknochen (besonders Humerus und Tibia) durchgeführt werden soll. Sie bietet den Vorteil, daß neben der schnelleren Einheilung des Allografts die Fibula geschützt wird und sie so hypertrophieren kann. Von diesen zwölf Allografts mußte lediglich einer mit freier Fibulatransposition (8,3%) wegen einer Fraktur entfernt werden; von den mit gefäßgestielten Fibulatransplantaten versehenen Grafts sind bislang alle in situ. Im Vergleich dazu liegt die Resektionsrate der Allografts, die ohne autologe Fibula transplantiert wurden, fast doppelt so hoch (16,3%). Dies läßt die Aussage zu, daß die Transposition der autologen gefäßgestielten Fibula in den Allograft eines langen Röhrenknochens dessen Haltbarkeit (vor allem in Bezug auf dessen Fraktur) entscheidend verbessern kann. Durch die gefäßgestielte Fibulatransposition scheint es zu weniger Allograftinfektionen zu kommen; dies läßt sich durch die höhere und schnellere Verfügbarkeit an Makrophagen und Granulozyten erklären, die durch die Gefäßversorgung am Ort sind (Böcker 1996).

Ähnliches wie bei der autologen Fibulatransposition gilt auch für die Anlagerung körpereigener Spongiosa an den Allograft. Dies setzt allerdings eine gute Blutversorgung des Operationsgebietes voraus. Bei fünf Patienten wurde bei der Allografttransplantation autologe Spongiosa angelagert. Nach 15 Monaten mußte bei einem Patienten (20%) der Allograft wegen einer Fraktur entfernt werden. Um eine Aussage treffen zu können, ob die Spongiosaanlage Vorteile bringt oder nicht, müßte ein größeres Patientenkollektiv untersucht werden. Beim Auftreten von Pseudarthrosen werden diese entfernt und der Defekt zur besseren Heilung mit Spongiosa angefrischt. Dies bringt deutliche Vorteile im Vergleich zu Operationen ohne Anfrischung (Siewert 1997). Ob sich hieraus auch Vorteile für die Spongiosaanlage bei Allografttransplantation ergeben, kann in diesem Patientenkollektiv nur vermutet werden. San-Julian veröffentlichte 1998 eine Studie, in der Allografts mit Spongiosaanlage zu deutlich weniger Frakturen und Infektionen neigten und im Mittel nach nur 7 Monaten komplett eingeheilt waren (San-Julian 1998); Scott konnte 1996 keine Vorteile der autologen Spongiosaanlagerung erkennen (Scott 1996).

Von 109 Patienten erhielten zwölf (11,0%) zusätzlich zum Allograft eine totale Endoprothese (composite Grafttechnik), die in neun Fällen als Hüft-TEP und in drei Fällen als Knie-TEP eingesetzt wurde. Eine zusätzliche Prothese bietet den Vorteil der stabilen Gelenkbeweglichkeit. Ferner können die Patienten die Extremität frühzeitig belasten (Babin 1996). Babin beschrieb ferner, daß sich durch eine Prothesenversorgung auch die postoperativen Komplikationen verringern lassen. Bei sechs der zwölf Patienten (50%) wurde

der Allograft wieder entfernt, wobei die Ursachen hierfür vor allem in Infektionen, aber auch in Lokalrezidiven und Allograftlockerung zu suchen sind. In Bezug auf die Haltbarkeit des Allografts bietet die zusätzliche Versorgung mit einer totalen Endoprothese in dieser Studie keine Vorteile. Um zu prüfen, ob die postoperativen Komplikationen bei einer alleinigen Prothesenversorgung hätten vermindert werden können, bedarf es eines Vergleiches zwischen Patientengruppen, die einerseits nur mit einem Allograft, andererseits nur mit einer Prothese versorgt wurden.

In dieser Studie traten vor allem Nervenläsionen, Gefäßperforationen, Frakturen und Fehlstellungen als intraoperative Komplikation auf. Bei 89% der Patienten traten jedoch keine intraoperativen Komplikationen auf.

In der internationalen Literatur finden sich über intraoperative Komplikationen kaum Vergleichsdaten; lediglich Scott beschrieb 1996 eine Nervenläsionsrate von 7,7%, die mit der der Uniklinik Münster (5,5%) vergleichbar ist (Scott 1996).

Komplikation	Uniklinik Münster	Vergleichsliteratur
Fraktur	0,9%	
Gefäßperforation	3,7%	
Nervenläsion	5,5%	7,7%
Fehlstellung	0,9%	

Tab. 13: Rate intraoperativer Komplikationen des Universitätsklinikums Münster verglichen mit einer Studie von Scott (Scott 1996).

Bei 89% der Patienten traten keine intraoperative Komplikation auf. Abschließend sollte erwähnt werden, daß sich bei der Durchtrennung der Kortikalis zur Osteosynthese das Frakturrisiko erhöht (Thompson 2000). Ferner verschlechtert sich das Endergebnis, je mehr chirurgische Eingriffe durchgeführt werden (Hornicek 2001).

5.5. Postoperative Komplikationen

Bei insgesamt 22 Patienten konnten während der Nachsorgeuntersuchungen keine Komplikationen gefunden werden (20,2%). Da allerdings ein nachgewiesenes Lymphödem nicht zwangsläufig mit einer Allograftentfernung einhergeht, muß zwischen ernsthaften und unbedeutsamen Komplikationen unterschieden werden. Dies ergibt sich allerdings nur aus dem Zusammenhang der Patientengeschichte.

Insgesamt blieben 71 Patienten von Komplikationen verschont, die eine Allograftresektion nach sich gezogen hätten (70,3%). Bei 49 Patienten traten zwar Komplikationen auf (Lymphödem, Thrombose, Beinlängenverkürzungen, Knochendemineralisationen, Weichteilverkalkungen), die auf den Allografteinbau allerdings keine prognostisch bedeutsamen Auswirkung hatten.

Die Fraktur trat bei 15 von 38 entfernten Allografts auf und stellt mit einer Gesamtrate von 13,8% (15 von 109) eine häufige Komplikation dar. Die wichtigsten Ursachen sind eine gesteigerte Resorption sowie verminderter Durchbau und Revaskularisierung des Grafts, die häufig im zweiten postoperativen Jahr zu Ermüdungsbrüchen führen können (Enneking 2001). In der Vergleichsliteratur liegt die beobachtete Frakturrate zwischen 3,6% bei Muscolo, der 55 Patienten mit Allograftversorgung nach Resektion eines Riesenzelltumors beobachtete, und 54% bei Alman, der 26 Patienten mit diversen Tumoren mit einem Allograft versorgte (Muscolo 1993; Alman 1995).

Die Allograftfraktur tritt vor allem im Bereich der langen Röhrenknochen auf, wobei hier die Tibia und der Femur durch die Gewichtsbelastung besonders häufig betroffen sind. Ferner ist sie als Spätkomplikation einzustufen, da sie im Mittel zwischen 25,3 Monaten am Femurschaft und 56 Monaten am Tibiaschaft auftritt. Vergleicht man die Frakturaten der einzelnen Allograftarten, so fällt auf, daß die wenigsten Frakturen bei den Allograftarthrodesen auftraten (4,3%). Scott bevorzugt die Arthrodesese mittels Allograft vor allem im Kniebereich, da sie neben der geringen Frakturrate Vorteile in der Verfügbarkeit sowie der dauerhaften Stabilität bieten und den Patienten in seiner Bewegung kaum einschränken (Scott 1996).

Die osteoartikulären Hemigrafts brachen im Vergleich zu den osteoartikulären Totalgrafts überhaupt nicht, was sich durch den Verbleib des körpereigenen Knochens erklären läßt, der die Einheilung der OAH beschleunigt. Daher sollten osteoartikuläre Hemigrafts bevorzugt transplantiert werden, wenn zwischen OAH und OAT gewählt werden kann. Gebhardt sieht den osteoartikulären Hemigraft vor allem für den Einsatz im Kniegelenk als geeignet an

(Gebhardt 1991). Der osteoartikuläre Graft eignet sich nach Heare ebenso für den Einsatz im Schulterbereich, da dieser eine größere Bewegungsfreiheit erlaubt als Arthrodesen (Heare 1991). Durch den Erhalt des Musculus deltoideus und der Rotatorenmanschette kann der Bewegungsfreiraum weiter erhöht werden (Heare 1991; Gebhardt).

In der Gruppe der intercalaren Grafts verhält es sich genau umgekehrt; da aber nur fünf intercalary Hemigrafts transplantiert wurden, scheint dieses Ergebnis im Vergleich zu den 48 eingesetzten intercalary Totalgrafts statistisch wenig aussagekräftig.

Durch die größere mechanische Belastung in Gelenknähe ergibt sich bei den osteoartikulären Allografts eine höhere Frakturrate (32,1%; 9/28) als bei den intercalaren Grafts (9,4%; 5/53). Zu demselben Ergebnis kam auch Sorger sowie Wang, der bei intercalaren Allografts auch bessere funktionelle Ergebnisse feststellen konnte (Wang 1997; Sorger 2001).

Wie in der Diskussion zu den operativen Techniken bereits angesprochen wurde, führt die Fixierung des Grafts durch Cerclage an einem langen Röhrenknochen zu einer erhöhten Frakturrate. Einer erhöhten Frakturgefahr sind auch zementierte Allografts ausgesetzt, da sie sich im Vergleich zu unzementierten Grafts Kraft- und Druckeinwirkungen nicht so gut anpassen können. Ferner führt eine ungenügende Osteosynthese durch nicht optimal angepasste Platten, zu viele oder zu wenige Schrauben zu einer erhöhten Frakturgefahr. Bei Lockerungsanzeichen sollte möglichst früh interveniert werden, um Ermüdungsbrüche, die vor allem am Ende der schwachen Revaskularisierungszone auftreten, zu vermeiden (Scott 1996).

Die Allograftinfektion war neben der Fraktur der häufigste Resektionsgrund. Infektionen hemmen durch die begleitende Entzündungsreaktion die interne und externe Allograftintegration sowie die Weichteilanlagerung durch Kollagen (Enneking 2001). So erlitten 13,8% aller Patienten eine Infektion, und 39,5% der entfernten Allografts wurden wegen ihr reseziert. Vergleicht man die internationale Literatur, so liegt die Infektionsrate zwischen 6% (Mnaimneh 1994) und 54,5% (Muscolo 1993), im Mittel bei 16,1%, was mit der der Universitätsklinik Münster vergleichbar ist. Als Hauptursachen für Allograftinfektionen sind vor allem die intraoperative Keimkontamination (Aho 1994) und die postoperative Chemotherapie (Gebhardt 1991) zu nennen. Bei den Patienten, die in Münster mit einem Allograft versorgt wurden, zeigte sich, daß diejenigen, die eine postoperative Chemotherapie erhielten, ein geringeres Infektionsrisiko hatten als die, die keine erhielten. Dieses Ergebnis ist statistisch allerdings nicht signifikant und läßt sich

allenfalls dadurch begründen, daß durch den Einsatz von Chemotherapeutika Keime in einem gewissen Maß abgetötet werden.

Im Vergleich zur Allograftfraktur ist die Infektion eine frühe Komplikation, die im Mittel nach 18,8 Monaten auftritt. Ferner findet man sie vor allem bei Hüftallografts, was durch die Größe des operativen Zugangs erklärt werden könnte. Dieser ist erfahrungsgemäß größer als in anderen Regionen, wie zum Beispiel am Bein. Ob hier tatsächlich ein statistisch erfaßbarer Zusammenhang besteht, kann nur vermutet werden, da die Größe des operativen Zugangs nicht dokumentiert wurde. Da bei 60% der Patienten mit Hüftgelenkallografts keine zusätzliche Muskellappendeckung durchgeführt wurde, könnte hier eine mangelhafte Weichteildeckung vorgelegen haben.

Um postoperative Allograftinfektionen zu vermeiden, erhielten fast alle Patienten eine Antibiotikasubstitution. Je nach Antibiotikum wurden sie verschiedenen Gruppen zugeordnet und nach dem Infektionsverhalten beobachtet. Die optimale Basisantibiose besteht aus Mandocef®, Elobact® und Clont®. Hierdurch werden grampositive penicillasebildende Kokken, gramnegative Stäbchen (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Hämophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) sowie Trichomonaden und anaerobe Bakterien (Clont®) bekämpft. Um verschiedene, spezielle Erreger zu bekämpfen, sollte Mandocef® mit anderen Antibiotika wie Sobelin®, Bactrim®, Ciprobay®, Penicillin®, Refobacin®, Fortum® oder Clexane® kombiniert werden.

Neben der Antibiotikasubstitution läßt sich das Infektionsrisiko durch die Allograftfixierung mittels antibiotikahaltigem Zement senken, wobei dann allerdings eine erhöhte Frakturgefahr besteht. Ebenso protektiv sind ein guter Wundverschluß sowie Verbesserungen der operativen Techniken (Mnaymneh 1985).

Während der Nachsorgeuntersuchungen wurden bei 29 Patienten (26,6%) Pseudarthrosen festgestellt. Sie traten vor allem im Kniebereich, an der Tibia und am Femur auf und stellen somit eine Komplikation dar, die vorwiegend am Bein durch die Belastung des Körpergewichtes lokalisiert ist. Im Vergleich zu anderen Autoren liegt die Pseudarthrosenrate im Durchschnittsbereich. Diese liegt in der Referenzliteratur zwischen 12% (Mnaymneh 1994) und 57% (Donati 1993), im Mittel bei 25,6%. Donati führt als Ursache für die hohe Pseudarthrosenrate vor allem Fehler bei der operativen Fixierung auf. Die geringe Quote bei Mnaymneh könnte daher rühren, daß er ausschließlich Femurallografts untersucht hat. Betrachtet man nur die Pseudarthrosenrate der Femurallografts der Münsteraner Patienten, so liegt diese bei 4,6% (5/109) und ist somit auch mit Mnaymneh vergleichbar.

Sechs der 38 entfernten Allografts frakturierten aufgrund einer Pseudarthrose, so daß hier ein erhöhtes Frakturrisiko besteht. Zur Vermeidung von Pseudarthrosen ist eine gute Fixierung des Allografts erforderlich, deren Qualität sich schon während der Transplantation ergeben sollte. Um bei aufgetretener Pseudarthrose das Frakturrisiko zu senken, rät San-Julian zur Anfrischung mittels eigener Spongiosa (San-Julian 1998).

Eine Demineralisierung des eigenen Knochens wurde bei 64 Patienten radiologisch festgestellt (58,7%) und ist damit die am häufigsten auftretende postoperative Komplikation. Aho, der 1994 Ergebnisse von 104 Patienten mit intercalary Grafts veröffentlichte, ermittelte eine ähnliche Quote von 51,7% (Aho 1994).

Der Allograft brach bei sechs dieser 64 Patienten, so daß die Demineralisierung insgesamt seltener zur Fraktur führt als die Pseudarthrose. Die Demineralisierung findet sich vor allem im Bereich des Knies und der Tibia, zeigt also wie die Pseudarthrose eine Tendenz zu Gebieten mit hoher Gewicht- und Krafteinwirkung.

Die Zeit zwischen Demineralisierungsnachweis und Allograftfraktur lag zwischen 14,5 und 88,5 Monaten, so daß eine Vorhersage des Frakturzeitpunktes nicht möglich ist.

84 Patienten erhielten einen Allograft am Bein. Bei 34 von ihnen (38,2%) konnte während der Nachsorgeuntersuchungen eine Beinlängendifferenz von durchschnittlich 3,9 cm nachgewiesen werden. Diese wurde vor allem durch eine Schuherhöhung ausgeglichen. Alman sieht in Allografts eine Alternative zu herkömmlichen Prothesen, vorausgesetzt, man bietet den Patienten Therapiemöglichkeiten der Beinlängenverkürzung (Alman 1995). Ferner fand er heraus, daß Patienten mit Beinlängenverkürzungen von mehr als 3 cm signifikant jünger waren als diejenigen mit maximal 2 cm.

Wenn die Patienten die Phase des Körperwachstums beendet haben und der Allograft gut eingeeilt beziehungsweise durch körpereigenen Knochen ersetzt ist, kann man in ausgewählten Fällen die Beinlängendifferenz durch das Kallusdistraktionsverfahren kompensieren. Eine weitere Möglichkeit zur Beinverlängerung stellt die Versorgung mit einer Wachstumsprothese dar, die vor allem nach einer Allograftresektion zum Einsatz käme. Diese hat jedoch den Nachteil, daß mehrere operative Eingriffe nötig sind.

Wundrevisionen und Wundinfektionen traten bei fast 24% der Patienten auf, wobei die Ursachen vor allem in allgemeinen Wundheilungsstörungen, Wundrandnekrosen und oberflächlichen Wundinfektionen zu finden sind. Am häufigsten waren die Operationsnarben

im Gebiet des Beckens und der Hüfte betroffen, so daß Wundinfekte meistens im Bereich großer operativer Zugänge auftreten. Hier zeigt sich eine Analogie in Bezug auf Allograftinfektionen.

De Groot konnte nachweisen, daß eine vorangegangene Chemotherapie zu einer erhöhten Rate an Wundinfektionen führt; er erhielt eine Quote von 54% (deGroot 2000). Dies konnte in Münster nicht nachgewiesen werden, zumal der Großteil der Patienten eine Chemotherapie erhielt und ein Vergleichskollektiv an Patienten ohne Chemotherapie zu klein ist.

Wundinfektionen lassen sich durch verbesserte chirurgische Techniken, kleinere operative Zugänge, Schonung der Blutversorgung und sterile Wundverbände verringern (Donati 1993).

Für die zweiten Allografts, die neun Patienten erhielten, gilt im Prinzip das Gleiche wie für den ursprünglichen Graft. Die Fraktur trat als Spätkomplikation, die Infektion als Frühkomplikation auf. Hinsichtlich der Komplikationsrate lassen sich bei ihnen keine Vorteile im Vergleich zu ihren Vorgängern erkennen.

Komplikation	Quote Münster	Quote Literatur	Literaturquelle
Arthrose	11,9%	10,5%	(Yoshida 2000)
Sensibilitätsstörung	11,0%	keine Angaben	
bleibende Parese	8,3%	7,7% - 11,0%	(Scott 1996; deGroot 2000)
Thrombose	4,6%	3,0%	(deGroot 2000)
Amputation	5,5%	1,3% - 12,5%	(Gebhardt 1991; Brien 1994; Clohisy 1994; Weiner 1996; Lee 1999; deGroot 2000)

Tab. 14: Seltene Komplikationen

In allen Bereichen sind die Komplikationsraten mit denen der internationalen Literatur vergleichbar. Wie schon an anderen Stellen erwähnt, lassen sich die Komplikationsraten laut obigen Autoren vor allem durch Verbesserungen chirurgischer Techniken und der Nachsorge verbessern.

5.6. Abschließende Beurteilung

Im internationalen Vergleich haben Patienten mit Chondrosarkomen, Osteosarkomen und Ewingsarkomen, die an der Uniklinik Münster behandelt wurden, sehr gute bis überdurchschnittliche Überlebenschancen. Darüberhinaus traten bei den Chondro- und Ewingsarkompatienten seltener Tumorrezidive auf als bei Patienten der Referenzliteratur.

Die höchsten Erfolgsquoten wiesen die osteoartikulären Hemigrafts, die intercalaren Hemigrafts und die Allograftarthrodesen auf. Auch hier sind die Ergebnisse im internationalen Vergleich ausgesprochen gut. Dies ist vor allem durch die sich im Laufe der Zeit verbesserten operativen Techniken und Nachsorge zu begründen, was sich in der abnehmenden Resektionsquote von 1991 bis 1995 zeigt.

Ebenso positiv zu bewerten ist, daß über 80% der Patienten keinerlei Probleme mit Platten und Schrauben hatten. Auch die Allograftfixation mittels eines intramedullären Nagels stellt ein ausgereiftes Verfahren dar, zumal die meisten nagel-fixierten Grafts wegen einer Infektion und nicht wegen einer fehlerhaften Osteosynthese entfernt werden mußten. Bei fast 90% der Patienten traten keine intraoperativen Komplikationen auf, was ebenso als positiv zu werten ist.

Obwohl statistisch kein Zusammenhang zwischen Patientenalter und Allograftresektionen besteht, ist gerade bei Erwachsenen, deren Körperwachstum abgeschlossen ist und bei denen kaum Beinlängendifferenzen auftreten, der Einsatz von Megaprothesen in Gelenknähe eine Alternative zum Allograft.

Bei Patienten im Wachstumsalter, vor allem Kindern, ist gerade die Beinlängendifferenz eine häufig auftretende Komplikation. Diese tritt sowohl bei Allografts als auch bei den Prothesen auf. Zwar gibt es die Möglichkeit, Kinder mit Wachstumsprothesen zu versorgen, allerdings bedarf es zur Verlängerung weiterer operativer Eingriffe. Bei der Verwendung von Allografts können die Knochendefekte klein gehalten werden und spätere Beinlängendifferenzen durch das Kallusdistraktionsverfahren mittels Fixateur externe ausgeglichen werden. Entscheidet man sich bei Kindern für eine Prothese zur Defektüberbrückung, wird sich diese im Laufe des Lebens wahrscheinlich lockern, so daß sie ausgetauscht werden muß. Dies geht meistens mit einer weiteren Resektion des vorhandenen körpereigenen Knochens einher; nach mehreren Wechseln droht die Prothese im Restknochen nicht mehr zu halten. Somit ist der Einsatz von Allografts bei Kindern eine sinnvolle Alternative zu Prothesen.

Dadurch ist das Problem der hohen, wenn auch international vergleichbaren Resektionsrate noch nicht gelöst. Resektionen werden sich wahrscheinlich nie ganz vermeiden lassen, aber sie lassen sich durch verschiedene Maßnahmen in ihrer Häufigkeit verringern.

Der Einsatz von Hemigrafts, besonders im Diaphysenbereich, bietet vor allem in Bezug auf die Frakturanfälligkeit Vorteile gegenüber den Totalgrafts. Hierzu eignen sich auch die Allograftarthrodesen, die darüber hinaus den Vorteil sofortiger Belastungsstabilität bieten.

Zur Fixierung sollten die Allografts nicht zementiert werden, da dies die Frakturrate erhöht; die größere Infektionsgefahr kann durch die postoperative Gabe von ausgewählten Antibiotika sowie Reduzierung der Keimkontamination durch kurze Operationszeiten gesenkt werden. Ferner sollte die Allograftfixierung an belasteten Knochen nicht durch alleinigen Einsatz der Cerclage geschehen, da diese keine ausreichende Stabilität gewährleistet. Desweiteren sollten möglichst Titanimplantate verwendet werden, da sich diese besonders gut zur radiologischen Verlaufskontrolle eignen und eventuellen Lockerungen früher entgegengesteuert werden kann.

Zur besseren Einheilung des Allografts sollte dieser mit autologer Spongiosa im Osteotomiegebiet versorgt werden. Im Bereich langer Röhrenknochen bietet auch die Transposition der eigenen Fibula in Bezug zur Resektionsrate Vorteile.

Allograftentfernungen durch Rezidive können vor allem durch weite Tumorsektion und den Einsatz von Chemotherapie sowie Radiatio (je nach Tumortyp) vermindert werden.

Desweiteren sind engmaschige Nachsorgeuntersuchungen unbedingt durchzuführen, da nur so Komplikationen frühzeitig erkannt und therapiert werden können.

Neben allen Vor- und Nachteilen der unterschiedlichen Allograftarten, Techniken und Alternativen zum Allograft sollten die Wünsche und Ansprüche des Patienten berücksichtigt werden.

Der Orthopäde kann ihm die Vor- und Nachteile der Allografttransplantation aufzeigen. Es ist nicht möglich, sich definitiv für oder gegen die Allografttransplantation auszusprechen. Es können nur Richtlinien gegeben werden, die als Entscheidungshilfen für oder gegen eine Allografttransplantation herangezogen werden sollten.

6. Literaturverzeichnis

1. Abernethy, *Surgical observations on tumors*. Lonman and Rees, 1804.
2. Boyer, *The lectures of Boyer upon diseases of the bones*. James Humphreys, 1805: p. 182-186.
3. Dupuytren, *On injuries and diseases of bones*. Sydenham society, 1847: p. 418.
4. Cooper, *Surgical essays part 1 edition 3*. Cox and son, 1818.
5. Recaimer, *Recherches sur le traitement du cancer par la compression methodique*. Gabon, 1829.
6. Cruveilhier, *Anatomie pathologique*. Kdu corps humaine, 1829.
7. Virchow, *Die krankhaften Gewulste*. Hirschwald, 1867: p. 170-384.
8. Gross, *Sarcoma of the long bones. Based on a study of 165 cases*. Br Med J, 1879. **555**.
9. Coley, *The treatment of malignant inoperable tumors with the mixed toxins of erysipelas and bacillus prodigiosus*. W Eisenbruch, 1914.
10. Codman, *The use of x-ray and radiation in surgery*. WB saunders, 1909. **1170**.
11. Ewing, *An analysis of radiation therapy in cancer*. Trans coll phys Philadelphia, 1922.
12. Ferguson, *Treatment of osteogenic sarcoma*. J Bone Joint Surg, 1940. **22**: p. 92-96.
13. Jaffe, *Tumors and tumorous conditions of the bone and joints*. Lea & Febiger Philadelphia, 1958.
14. Krause, *Über die Behandlung der schaligen myelogenen Sarkome*. Verb Dtsch Ges Chir, 1889. **18**: p. 198-202.
15. Hinds, *Case of myeoid sarcoma of the femur treated by scraping*. Br Med J 1, 1898. **555**.
16. Bloodgood, *The conservative treatment of giant-cell sarcoma with the study of bone transplantation*. Ann Surg, 1912. **56**: p. 210-239.
17. Goldenberg, *Giant cell tumor of the bone. An analysis of 218 cases*. J Bone Joint Surg, 1970. **52a**: p. 619-664.
18. Pearson, *Curettage and acrylic cementation in surgery of giant cell tumors of bone*. Clin Orthop, 1976. **120**: p. 125-133.
19. Lexer, *Die verwendung der freien Knochenplastik nebst Versuchen über Gelenkversteifung und Gelenktransplantation*. Arch Klin Chir, 1908. **86**: p. 939-954.
20. Sauerbruch, *Die Exstirpation des Femur mit Umkippl-Plastik des Unterschenkels*. Dtsch Zeit Chir, 1922. **169**: p. 1-12.
21. Juvara, *Reconstitution de la tige osseuse femoro-tibbiale*. Bull Mem Soc Nat Chir, 1929. **55**: p. 541-556.
22. Phemister, *Conservative surgery in the treatment of bone tumors*. Surg Gynecol Obstet, 1940. **70**: p. 355-364.
23. Cortes, *Amputation and adriamycin in primary osteosarcoma*. N Engl J Med, 1974. **291**: p. 741-757.
24. Enneking, *Limb salvage in musculoskeletal oncology*. Churchill Livingstone, 1987.
25. Enneking, *An abbreviatd history of orthopaedic oncology in north america*. Clin Orthop, 2000. **374**: p. 115-124.
26. Carrel, *Results of transplantation of blood vessels, organs and limbs*. J Am Med Assoc, 1908. **51**: p. 192-167.
27. Volkov, *Allotransplantation of joints*. J Bone Joint Surg, 1970. **52b**: p. 49-53.
28. Parish, *Treatment of bone tumors by total excision and replacement with massive autologous and homologous grafts*. J Bone Joint Surg, 1968. **48a**: p. 968-990.
29. Mankin, *Massive resection and allograft transplantation in the treatment of malignant bone tumors*. N Engl J Med, 1976. **294**(247-255).
30. Czitrom, *The viability of articular cartilage in fresh osteochondral grafts after clinical transplantation*. J Bone Joint Surg, 1990. **72a**: p. 574-581.
31. Moore, *Metal hip joint: A case report*. J Bone Joint Surg, 1943. **25**(88-92).
32. Krämer, *Orthopädie*. Vol. 4. 1996: Springer Verlag.
33. Heberer, *Chirurgie und angrenzende Gebiete*. Vol. 6. 1993: Urban und Schwarzenberg Verlag.
34. Schmoll, H., Possinger, *Kompendium der internistischen Onkologie 2*. Vol. 3. 1999: Springer Verlag.
35. Schmoll, H., Possinger, *Kompendium der internistischen Onkologie 3*. Vol. 3. 1999: Springer Verlag.
36. Böcker, D., Heitz, *Pathologie*. Vol. 1. 1996: Urban und Schwarzenberg Verlag.
37. Roche, *Medizinlexikon*. Vol. 3.5: Urban und Schwarzenberg Verlag.
38. Wuisman, *The use of massive allograft in reconstruction following resection of bone tumors of the extremities*. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1995. **133**(2): p. 166-175.
39. Häussler, *Rekonstruktionsmöglichkeiten nach Resektion maligner muskuloskeletaler Tumoren*. Der Radiologe, 1994. **34**: p. 67-72.
40. Wuisman, *The use of massive allografts for reconstruction after resection of bone tumors of the limb*. Z. orthop., 1995. **133**: p. 166-175.
41. Putz, *Sobotta Anatomie 2*. Vol. 20. 1993: Urban und Schwarzenberg Verlag.
42. Hamer, *Changes in allograft bone irradiated at different temperatures*. British society of bone and joint surgery, 1999: p. 342-344.
43. Siewert, *Chirurgie*. Vol. 6. 1997: Springer Verlag.
44. Clohisy, *Fixation of large segment femoral allografts using plates augmented with cerclages wires*. Clin Orthop, 2000. **371**: p. 198-205.

45. Lin, C.-H., *Free composite serratus anterior and rib flaps for tibial composite bone and soft-tissue defect*. Plastic and reconstructive surgery, 1997. **99**(6): p. 1656-1665.
46. Enneking, *Retrieved human allografts*. J Bone Joint Surg, 2001. **83a**(7): p. 971-986.
47. Wheeler, *Biomechanical evaluation of retrieved massive allografts: preliminary results*. Biomed Sci Instrum, 2001. **37**: p. 251-256.
48. Estler, *Pharmakologie und Toxikologie*. Vol. 5. 1999: Schattauer Verlag.
49. Roth, F., *Arzneistoffe*. Vol. 3. Auflage. 2000: Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart.
50. Berchtold, *Chirurgie*. Vol. 2. 1990: Urban und Schwarzenberg Verlag.
51. Hildebrandt, *Pschyrembel klinisches Wörterbuch*. Vol. 258. 1997: de Gruyter Verlag.
52. Enneking, *A system for the classification of skeletal resections*. Chir Organi Mov, 1990. **75**(1).
53. Malinin, *Banking of massive osteoarticular and intercalary bone allografts-12 years' experience*. Clin Orthop, 1985. **197**: p. 44-57.
54. Delloye, *Organizational and investigational aspects of bone banking in Belgium*. Acta Orthop Belg., 1991. **57**(Suppl 2): p. 27-34.
55. Lietman, *Complications of irradiated allografts in orthopaedic tumor surgery*. Clin Orthop, 2000. **375**: p. 214-217.
56. Bell, *Allograft reconstruction of the acetabulum after resection of stage IIB sarcoma. Intermediate-term results*. J Bone Joint Surg Am, 1997. **79**(11): p. 1663-1674.
57. Gebhardt, *Resection and allograft arthrodesis for malignant bone tumors of the extremity*. : p. 567-582.
58. Sorger, *Allograft fractures revisited*. Clin Orthop, 2001. **382**: p. 66-74.
59. Getty, *Complications and functional outcomes of reconstruction with an osteoarticular allograft after intra-articular resection of the proximal aspect of the humerus*. J Bone Joint Surg Am, 1999. **81**(8): p. 1138-1146.
60. Yoshida, *Hemipelvic allograft reconstruction after peiacetubalr bone tumor resection*. J Orthop Sci, 2000. **5**(3): p. 198-204.
61. Heare, *Limb salvage - major reconstructions in oncologic and nontumoral conditions*. Osteoarticular allograft reconstruction of the proximal humerus following limb-sparing surgery. 1991, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
62. Bechler, *Osteosarcoma as a second malignant neoplasm in children*. J Bone Joint Surg Am, 1992. **74**(7): p. 1079-1083.
63. Winkler, *Treatment of osteosarcoma: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS)*. Cancer Treat Res, 1993. **62**: p. 269-277.
64. Kirova, *Radiation-induced bone sarcoma following total body irradiation: role of additional radiation on localized areas*. Bone Marrow Transplant, 2000. **25**(9): p. 1011-1013.
65. Bielack, *Neoadjuvant therapy for localized osteosarcoma of extremities. Results from the Cooperative osteosarcoma study group COSS of 925 patients*. Klin Padiatr, 1999. **211**(4): p. 260-270.
66. Bacci, *Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the istituto ortopedico rizzoli according to the istituto ortopedico rizzoli/osteosarcoma-2 protocol: an updated report*. J Clin Oncol, 2000. **18**(24): p. 4016-4027.
67. Paulussen, *Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies*. Ann Oncol, 1998. **9**(3): p. 275-281.
68. Schuck, *Radiotherapy in Ewing's sarcoma and PNET of the chest wall: results of the trials CESS 81, CESS 86 and EICESS 92*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **42**(5): p. 1001-1006.
69. Cotterill, *Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group*. J Clin Oncol, 2000. **18**(17): p. 3108-3114.
70. Dunst, *Radiotherapy in Ewing sarcoma: current results of the German Society of Pediatric Oncology studies CESS 81 and CESS 86*. Klin Padiatr, 1988. **200**(3): p. 261-266.
71. Ortiz-Cruz, *The results of transplantation of intercalary allografts after resection of tumors. A long-term follow-up study*. J Bone Joint Surg Am, 1997. **79**(1): p. 97-106.
72. Mankin, *Osteoarticular and intercalary allograft transplantation in the management of malignant tumors of bone*. Cancer, 1982. **50**(4): p. 613-630.
73. Hohenberger, *Results of surgery and multimodal therapy for patients with soft tissue sarcoma invading to vascular structures*. Cancer, 1999. **85**(2): p. 396-408.
74. Mnaymneh, *Massive distal femoral osteoarticular allografts after resection of bone tumors*. Clin Orthop, 1994. **303**(Jun): p. 103-115.
75. Clohisy, *Osteoarticular allografts for reconstruction after resection of a musculoskeletal tumor in the proximal end of the tibia*. J Bone Joint Surg Am, 1994. **76**(4): p. 549-554.
76. Wang, *Limb salvage surgery using massive allografts in malignant bone tumors*. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 1997. **35**(4): p. 200-203.
77. Aho, *Incorporation and clinical results of large allografts of the extremities and pelvis*. Clin Orthop, 1994. **307**: p. 200-213.
78. Mnaymneh, *Massive osteoarticular allografts in the reconstruction of extremities following resection of tumors not requiring chemotherapy and radiation*. Clin Orthop, 1985. **197**(Jul-Aug): p. 76-87.

79. Ozaki, *Intramedullary, antibiotic-loaded cemented, massive allografts for skeletal reconstruction. 26 cases compared with 19 uncemented allografts.* Acta Orthop Scand, 1997. **68**(4): p. 387-391.
80. Wunder, *The effect of intramedullary cement on intercalary allograft reconstruction of bone defects after tumour resection: a pilot study.* Can J Surg, 1995. **38**(6): p. 521-527.
81. Exner, *Titanium implant for the osteosynthesis of massive allograft reconstruction to improve follow-up by magnetic resonance imaging.* Bull Hosp Jt Dis, 1996. **54**(3): p. 140-145.
82. Griend, v.d., *The effect of internal fixation on the healing of large allografts.* J Bone Joint Surg Am, 1994. **76**(5): p. 657-663.
83. San-Julian, *Fractures of allografts used in limb preserving operations.* Int Orthop, 1998. **22**(1): p. 32-36.
84. Muir, *Tibial intercalary allograft incorporation: comparison of fixation with locked intramedullary nail and dynamic compression plate.* J Orthop Res, 1995. **13**(1): p. 132-137.
85. Scott, *Resection arthrodesis of the knee with an intercalary allograft.* The Journal of Bone and Joint Surgery, 1996. **78a**: p. 185-192.
86. Babin, *High grade osteosarcoma of the lower limb. Complications and results of the treatment of 20 patients.* Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot, 1996. **82**(1): p. 14-21.
87. Thompson, *Fractures in large-segment allografts.* Clin Orthop 2000, 2000. **370**: p. 227-235.
88. Hornicek, *factors affecting nonunion of the allograft-host junction.* Clin Orthop, 2001. **382**: p. 87-98.
89. Muscolo, *The use of bone allograft for reconstruction after resection of giant-cell tumor close to the knee.* J Bone Joint Surg Am, 1993. **75**(11): p. 1656-1662.
90. Alman, *Massive allografts in the treatment of osteosarcoma and Ewing sarcoma in children and adolescents.* J Bone Joint Surg Am, 1995. **77**(1): p. 54-64.
91. Gebhardt, *The use of bone allografts for limb-salvage in high-grade extremity osteosarcoma.* Clin Orthop, 1991. **270**: p. 181-196.
92. Gebhardt, *The Use of Bone Allografts for Limb Salvage in High-Grade Extremity Osteosarcoma.* The Journal of Bone and Joint Surgery, 1991. **270**: p. 181-195.
93. Donati, *The use of massive bone allografts for intercalary reconstruction and arthrodeses after tumor resection. A multicentric European study.* Chir Organi Mov, 1993. **78**(2): p. 81-94.
94. deGroot, *Total knee arthroplasty in patients who have massive osteoartivular allografts.* Clin Orthop, 2000. **373**(Apr): p. 62-72.
95. Lee, *Chondrosarcoma of bone: an assessment of outcome.* J Bone Joint Surg Am, 1999. **81**(3): p. 326-338.
96. Brien, *Allograft reconstruction after proximal tibial resection for bone tumors. An analysis of function and outcome comparing allograft and prosthetic reconstructions.* Clin Orthop, 1994. **303**(Jun): p. 116-127.
97. Weiner, *Resection arthrodesis of the knee with an intercalary allograft.* J Bone Joint Surg, 1996. **78a**(2): p. 185-192.
98. Salzer-Kuntschik, *Current classification of primary malignant bone tumors.* Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1992. **130**(4): p. 257-258.

7. Lebenslauf

Tobias Biermann
Königsberger Strasse 9
33014 Bad Driburg

Persönliche Daten

30.03.1977 in Steinheim / Westfalen geboren
Familienstand ledig
Konfession römisch-katholisch

Schulbildung

01.08.1981 – 31.08.1983 Besuch des evangelischen Kindergartens in Bad Driburg
01.09.1983 – 31.08.1987 Besuch der katholischen Grundschule in Bad Driburg
01.09.1987 – 30.06.1996 Besuch des Gymnasiums St. Xaver in Bad Driburg
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Wehrersatzdienst

01.07.1996 – 31.07.1997 Zivildienst auf der Intensivstation des St. Josef Hospitals in Bad Driburg

Hochschulbildung

01.10.1997 – 30.11.2003 Studium der Humanmedizin an der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster
15.09.1999 ärztliche Vorprüfung (Physikum)
20.09.2000 erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (erstes Staatsexamen)
04.09.2002 zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (zweites Staatsexamen)
23.10.2003 dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (drittes Staatsexamen)

Praktisches Jahr

21.10.2002 – 09.02.2003 Innere Medizin am Brüderkrankenhaus in Paderborn (1. Terial)
10.02.2003 – 01.06.2003 Orthopädie am Brüderkrankenhaus in Paderborn (2. Terial)
02.06.2003 – 21.09.2003 Chirurgie am Brüderkrankenhaus in Paderborn (3. Terial)