

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie und Tumororthopädie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Gosheger -

Tumorendoprothetik bei Skelettmetastasen

—

Chancen und Risiken

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Krebs, Juliane
aus Wernigerode

2013

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Harges

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Greitemann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.03.2013

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie und Tumororthopädie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Gosheger -
Referent: Prof. Dr. med. J. Harges
Koreferent: Prof. Dr. med. B. Greitemann

ZUSAMMENFASSUNG

Tumorendoprothetik bei Skelettmetastasen – Chancen und Risiken
Juliane Krebs

Die Möglichkeiten der operativen Versorgung von Skelettmetastasen sind vielfältig und erfordern eine genaue Indikationsstellung. Dabei ist die Wahl eines geeigneten Verfahrens von entscheidender Bedeutung für das onkologische und funktionelle Ergebnis. In den letzten Jahren richtete sich die Aufmerksamkeit zunehmend auf modulare Endoprothesensysteme, die sich durch ihre große Flexibilität auszeichnen.

In der vorliegenden Arbeit werden die Chancen und Risiken des Verfahrens der Tumorendoprothetik diskutiert. Dies erfolgt anhand der Analyse des Patienten- und Prothesenüberlebens, postoperativer Komplikationen, des funktionellen Ergebnisses und subjektiver Kriterien wie beispielsweise Schmerzfreiheit und Zufriedenheit nach Implantation einer MUTARS® Tumorprothese bei 80 Patienten mit Skelettmetastasen.

Als Chancen des Verfahrens können vergleichsweise lange Überlebenszeiten, ein langes revisionsfreies Prothesenüberleben sowie gute funktionelle Ergebnisse und eine hohe Patientenzufriedenheit dokumentiert werden. Die mittlere postoperative Überlebenszeit beträgt 2,9 Jahre. Die Überlebensraten nach einem Jahr und nach fünf Jahren liegen bei 70% und 20%. Das mittlere ereignisfreie Überleben beträgt 2,8 Jahre, die Rezidivrate 11%. Die revisionsfreien Prothesenüberlebensraten nach einem Jahr und nach fünf Jahren betragen 83% und 74%. Bei der Erhebung des Enneking-Scores können in den Bereichen Schmerzlinderung, manuelle Geschicklichkeit (obere Extremität) und Gehstrecke (untere Extremität) die besten Ergebnisse erzielt werden.

Als Risiken des Verfahrens sind das breite Spektrum an möglichen Komplikationen und eine vergleichsweise hohe Revisionsrate zu werten. Dabei zeigt sich ein langes Überleben als wichtigster Einflussfaktor für das Auftreten einer revisionsbedürftigen Komplikation. Unter Berücksichtigung des Patientenguts stellt die Implantation einer Tumorprothese insgesamt eine sichere Therapiemöglichkeit mit einer geringen Rate an systemischen Komplikationen (1%) und einer vertretbaren Revisionsrate (18%) dar.

Tag der mündlichen Prüfung: 21.03.2013

Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

„Tumorendoprothetik bei Skelettm metastasen – Chancen und Risiken“

in der:

Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie und Tumororthopädie

unter der Anleitung von:

Prof. Dr. med. J. Harges

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Ort, Datum

Unterschrift

Meinen Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie von Tumorerkrankungen	1
1.2 Metastasierung in das Skelettsystem	1
1.2.1 Inzidenz und Verteilung ossärer Metastasen.....	1
1.2.2 Symptomatik und Komplikationen ossärer Metastasen	3
1.2.3 Diagnostischer Algorithmus.....	5
1.2.4 Therapieentscheidung	6
1.3 Das MUTARS® Tumorprothesen-System	10
1.3.1 Operative Technik	11
1.3.2 Besonderheiten	12
1.4 Zielsetzung dieser Arbeit	14
2 Material und Methodik	15
2.1 Studiendesign und Methodenkritik.....	15
2.2 Datenerhebung und -auswertung	16
3 Ergebnisse.....	19
3.1 Ausgangsbedingungen der Patienten	19
3.1.1 Geschlecht, Alter und mittleres Follow-up	19
3.1.2 Spektrum an Primärtumoren und mittlere Karzinomanamnese ..	19
3.1.3 Ausmaß und Zeitpunkt der Metastasierung	21
3.1.4 Pathologische Frakturen und voroperierte Skelettabschnitte.....	22
3.1.5 Multimodale Therapie	24
3.1.6 Präoperative Embolisierung von Tumorgefäßen.....	25
3.2 Operative Technik und verwendetes Material.....	25
3.2.1 Verteilung der implantierten Tumorendoprothesen.....	25
3.2.2 Resektionsgrenzen und Resektionslängen.....	26
3.2.3 Silberbeschichtung, Verankerung und weitere Techniken	27

3.3	Gesamtüberleben	28
3.3.1	Überlebenszeiten und Kaplan-Meier-Überlebensfunktion.....	28
3.3.2	Einfluss des Primärtumors und der Lokalisation	29
3.3.3	Einfluss des Metastasierungsstatus und der Resektionsränder..	31
3.4	Rezidivrate und ereignisfreies Überleben	33
3.5	Postoperativ auftretende Komplikationen	35
3.5.1	Wundheilungsstörung.....	36
3.5.2	Lockerung.....	37
3.5.3	Periprothetische Infektion	37
3.5.4	Luxation / Subluxation	38
3.5.5	Sonstige Komplikationen	39
3.5.6	Revisionsrate.....	40
3.6	Revisionsfreies Prothesenüberleben	42
3.7	Enneking-Score: Subjektive Kriterien und Funktion der Extremität	43
4	Diskussion	47
4.1	Chancen	47
4.1.1	Postoperatives Überleben	47
4.1.2	Rezidivrate und ereignisfreies Überleben	54
4.1.3	Revisionsfreies Prothesenüberleben	57
4.1.4	Extremitätenüberleben	58
4.1.5	Subjektive Kriterien und Funktion der Extremität	59
4.1.6	Das Verfahren selbst: Flexibilität und sofortige Stabilität	60
4.2	Risiken.....	61
4.2.1	Postoperativ auftretende Komplikationen	61
4.2.2	Revisionsrate.....	65
4.2.3	Das Verfahren selbst: Invasivität	70
5	Schlussfolgerungen	72
6	Literaturverzeichnis.....	74
7	Danksagung	82
8	Lebenslauf	83

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AWD	Alive with disease
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CUP	Cancer of unknown primary
d.h.	das heißt
et al.	et alii/aliae
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
ID	Identifying Data
k.A.	keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
KMFTR®	Kotz Modular Femur and Tibia Reconstruction®
LISS	Less Invasive Stabilization System
MSRS®	Modular Segmental Replacement System®
MSTS	Muskuloskeletal Tumor Society
MUTARS®	Modular Universal Tumor and Revision System®
NED	No evident disease
OP	Operation
S.	Seite
Tab.	Tabelle
TNM	Tumor, Nodes, Metastases
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verteilung ossärer Metastasen im Skelettsystem	3
Abb. 2: MUTARS® proximaler Femurersatz	12
Abb. 3: MUTARS® proximaler Humerusersatz	12
Abb. 4: Besondere Implantationstechniken des MUTARS® Tumorprothesen- Systems.....	13
Abb. 5: Spektrum an malignen Primärtumoren im Gesamtkollektiv	20
Abb. 6: Ausmaß der Metastasierung im Operationskollektiv	21
Abb. 7: Verteilung der Prothesentypen im Operationskollektiv	26
Abb. 8: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion des Gesamtkollektivs.....	29
Abb. 9: Kaplan-Meier-Überlebensfunktionen für die Metastasen- bzw. Prothesenlokalisationen in der oberen und unteren Extremität.....	30
Abb. 10: Kaplan-Meier-Überlebensfunktionen der Patienten mit und ohne solitäre Spätmetastase.....	32
Abb. 11: Revisionsbedürftige Komplikationen im Operationskollektiv	40
Abb. 12: Kaplan-Meier-Funktionen des Gesamtüberlebens und des revisionsfreien Prothesenüberlebens.....	43
Abb. 13: Röntgenaufnahmen eines Patienten mit solitärer Frühmetastase des distalen Femurs bei Nierenzellkarzinom	67
Abb. 14: Röntgenaufnahmen einer Patientin mit Mammakarzinometastase und pathologischer Fraktur des diaphysären Femurs	67

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Inzidenz ossärer Metastasen bei verschiedenen Primärtumoren.....	2
Tab. 2: Mirels-Score zur Abschätzung des Frakturrisikos	8
Tab. 3: Wahl eines geeigneten Operationsverfahrens unter Berücksichtigung verschiedener Ausgangsbedingungen.....	10
Tab. 4: Ausmaß und Zeitpunkt der Metastasierung im Operationskollektiv	22
Tab. 5: Durchführung einer lokalen Radiatio in Abhängigkeit von den Resektionsrändern im Operationskollektiv.....	24
Tab. 6: Resektionsränder in Abhängigkeit vom Metastasierungsstatus im Operationskollektiv	27
Tab. 7: Überlebenszeiten in Abhängigkeit von den drei häufigsten Primärtumoren im Gesamtkollektiv	30
Tab. 8: Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Metastasierungsstatus im Gesamtkollektiv	31
Tab. 9: Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Metastasierungsstatus und den zugehörigen Resektionsrändern der Skelettmetastase im Gesamtkollektiv.....	33
Tab. 10: Charakteristika der Patienten mit Auftreten eines Lokalrezidivs	34
Tab. 11: Postoperativ auftretende Komplikationen im Operationskollektiv.....	36
Tab. 12: Charakteristika der Patienten mit Auftreten revisionsbedürftiger Komplikationen	41
Tab. 13: Komplikationen in Abhängigkeit von der Prothesenlokalisierung im Operationskollektiv	42
Tab. 14: Charakteristika der befragten Patienten zur Ermittlung des Enneking- Scores	44
Tab. 15: Enneking-Score für die obere und untere Extremität	46

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie von Tumorerkrankungen

Bösartige Neubildungen stellen hierzulande nach der Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache dar. Dabei ist für die Männer das Bronchial- und für die Frauen das Mammakarzinom als am häufigsten zum Tode führende Tumorentität zu nennen [76]. 51% der Männer und 43% der Frauen müssen im Laufe ihres Lebens damit rechnen, an einem Malignom zu erkranken. In den vergangenen 30 Jahren ist die Zahl jährlich neu aufgetretener Tumorerkrankungen bei den Männern um ca. 80%, bei den Frauen um ca. 35% angestiegen. Dies beruht im Wesentlichen auf der Zunahme von bösartigen Neubildungen des Darms, der Niere, der Lunge, der Brustdrüse bei Frauen und der Prostata bei Männern sowie von malignen Melanomen der Haut [75]. Für das Jahr 2012 ist hochgerechnet von knapp 487 000 Neuerkrankungen und einer 5-Jahres-Prävalenz von 1,4 Millionen erkrankten Männern und Frauen auszugehen [76].

Die Gründe für diese deutlich steigende Tendenz sind vielfältig. Auf der einen Seite bewirkt der demographische Wandel in der Bevölkerung die steigende Anzahl an Menschen in Deutschland, die älter als 70, 80 oder 90 Jahre sind. Das fortgeschrittene Lebensalter ist für die meisten Tumorerkrankungen einer der wichtigsten Risikofaktoren. Vergleicht man Angaben zu Krebsneuerkrankungen verschiedener Altersklassen miteinander, fallen auf einen unter 15-Jährigen, der an einem Malignom erkrankt, etwa 200 bis 300 über 80-Jährige [75]. Auf der anderen Seite tragen verbesserte Behandlungsmöglichkeiten bösartiger Erkrankungen im Sinne einer multimodalen Tumortherapie wesentlich zu den steigenden Überlebensraten bei. Dies bedeutet, dass insbesondere die Zahl derer, die im Verlauf ihrer Erkrankung das Stadium der Metastasierung erreichen und damit noch intensiverer therapeutischer Betreuung bedürfen, weiter ansteigen wird [75].

1.2 Metastasierung in das Skelettsystem

1.2.1 Inzidenz und Verteilung ossärer Metastasen

Nach Leber und Lunge stellt das Skelettsystem den dritthäufigsten Manifestationsort von Metastasen dar [79]. Im Skelettsystem selbst sind Knochen-

metastasen die häufigste maligne Tumorentität, gefolgt von den wesentlich seltener auftretenden primären malignen Knochentumoren, die im Erwachsenenalter weniger als 1%, im Kindesalter 3,4% der malignen Neoplasien ausmachen [33].

Der Altersgipfel für das Auftreten von Knochenmetastasen liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr [33]. Die Inzidenz ossärer Metastasen ist steigend, da immer mehr Patienten aufgrund der verbesserten Möglichkeiten der multimodalen Tumorthherapie das Stadium der Skelettmetastasierung erreichen [73, 78]. Mindestens jeder dritte bis fünfte Patient, der an einer bösartigen Neubildung erkrankt, entwickelt letztlich Knochenmetastasen [73].

Das Auftreten ossärer Metastasen ist u.a. abhängig von der primären Tumorentität. Dabei kann man osteophile (Knochenaffinität besitzende) Primärtumoren von weniger osteophilen Tumoren unterscheiden. Zu den osteophilen Tumoren gehören das Mamma-, das Prostata-, das Nierenzell-, das Bronchial- und das Schilddrüsenkarzinom. Osteophobe Primärtumoren metastasieren sehr viel seltener in das Skelettsystem; dazu gehören z.B. Tumore der Haut, der Cervix, des Ösophagus, des Magens und des Dickdarms [56, 68, 73, 95].

Die folgende Tabelle (Tab. 1) gibt eine Übersicht über die differierende Inzidenz von Skelettmetastasen bei verschiedenen zugrundeliegenden Primärtumoren:

Primärtumor	Metastaseninzidenz
Brustdrüse	50-85 %
Prostata	50-85 %
Niere	23-50 %
Lunge	19-50 %
Schilddrüse	19-50 %
Magen	2-17 %
Kolon	9-11 %

Tab. 1: Inzidenz ossärer Metastasen bei verschiedenen Primärtumoren [56, 68]

Zu beachten ist, dass diese Häufigkeitsverteilung maßgeblich von aktuellen Entwicklungen in der Tumorthherapie beeinflusst wird. So bewirkte zum Beispiel die Einführung der Osteoklasten-inaktivierenden Bisphosphonat-Therapie in das Behandlungskonzept des Mammakarzinoms in jüngster Vergangenheit eine sinkende Inzidenz von Knochenmetastasen bei betroffenen Patienten [48].

Die Tumorzellen der verschiedenen Primärtumoren besiedeln auf hämatogenem Metastasierungsweg das Knochenmark und sezernieren humorale Mediatoren, die in unterschiedlichem Ausmaß ortsständige Osteoklasten aktivieren. Demnach sind insbesondere gut durchblutete und blutbildende Abschnitte des Skelettsystems betroffen. Absteigend nach Häufigkeit sind dies die Wirbelsäule (am häufigsten die Lendenwirbelsäule, gefolgt von der Brustwirbelsäule, dem Sakrum und der Halswirbelsäule), das Becken, die Rippen, das Sternum, die langen Röhrenknochen Femur und Humerus sowie der Schädel [95]. Sind die Knochen der Extremitäten von Metastasen befallen, finden sich diese überwiegend in den meta- bzw. epiphysären Bereichen, die eine hohe Konzentration an hämatopoetischem Knochenmark aufweisen. Distal von Knie- bzw. Ellenbogengelenk ist eine Metastasierung seltener [68].

Die prozentualen Häufigkeiten ossärer Metastasen in den verschiedenen Abschnitten des Skeletts werden in der Literatur unterschiedlich angegeben. In der folgenden Abbildung (Abb. 1) soll daher von exakten Werten Abstand genommen werden und die Angabe mit einer gewissen Spannweite erfolgen:

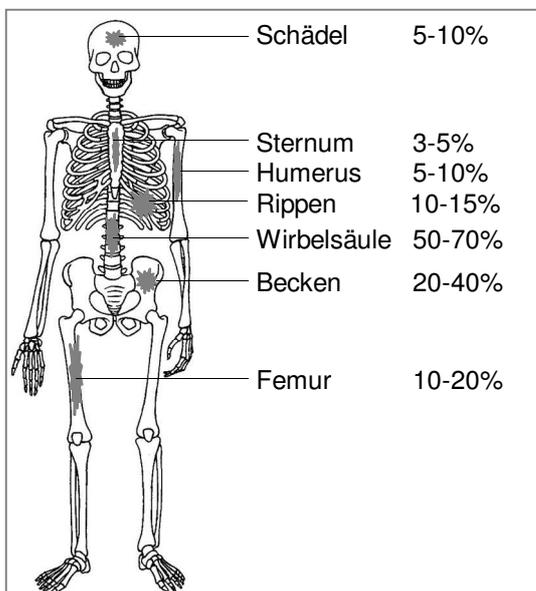


Abb. 1: Verteilung ossärer Metastasen im Skelettsystem (eigene Darstellung nach Daten von [56, 57])

1.2.2 Symptomatik und Komplikationen ossärer Metastasen

Im Frühstadium sind Skelettmetastasen häufig asymptomatisch und daher oftmals ein Zufallsbefund, beispielsweise im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen.

Schmerzen treten in der Regel erst bei Erreichen einer bestimmten Ausdehnung der Metastase auf [57]. Dabei stellen ossäre Metastasen die häufigste Ursache für Tumor-assoziierten Schmerz dar [56]. Mindestens 50% aller Patienten mit einer Karzinomkrankung leiden im Krankheitsverlauf an Knochenschmerzen [83]. Als Auslöser werden u.a. die Produktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, die direkte Infiltration von Nerven und die Stimulation von Ionenkanälen diskutiert [16, 73, 83].

Nach den Auswirkungen auf die Knochenstruktur und -stabilität werden osteolytische (knochendestruierende), osteoplastische (knochenaufbauende) und gemischt osteolytisch-osteoplastische Knochenmetastasen unterschieden. Rein osteolytische Metastasen treten beispielsweise beim Schilddrüsenkarzinom, beim Nierenzellkarzinom und bei malignen Tumoren des Gastrointestinal-Traktes auf. Das Prostatakarzinom dagegen bildet sehr häufig rein osteoplastische Metastasen. Gemischte Metastasen kommen insgesamt am häufigsten vor und sind typisch für das Bronchialkarzinom, das Mammakarzinom und andere gynäkologische Tumoren [57, 73]. Osteolytische Metastasen gehen häufig mit passageren Hyperkalzämien sowie einem ausgeprägten Verlust der Stabilität mit hohem Frakturrisiko und belastungsabhängigen Schmerzen einher. Osteoplastische Metastasen dagegen bewirken eher Kompressionssyndrome, z.B. des Rückenmarks oder der Cauda equina, was häufiger mit bereits in Ruhe auftretenden Schmerzen vergesellschaftet ist [68].

Zu den häufigsten Komplikationen einer Skelettmetastasierung gehört die pathologische Fraktur. Diese ist definiert als eine Fraktur ohne adäquates Trauma mit vergleichsweise geringgradiger Beteiligung der umgebenden Weichteilstrukturen [40]. Als primäre Tumorentitäten, die im Rahmen einer osteolytischen Skelettmetastasierung häufig zu pathologischen Frakturen führen, sind Adenokarzinome der Niere, der Mamma, der Schilddrüse und der Lunge zu nennen [35]. Am häufigsten treten pathologische Frakturen im Bereich des proximalen Femurs auf, zum einen aufgrund der starken Belastung in diesem Bereich, zum anderen, weil es sich um den am häufigsten von Metastasen befallenen Abschnitt des Extremitätenskeletts handelt [15, 43, 60]. Problematisch ist, dass pathologische Frakturen eine massiv verlängerte Heilungszeit benötigen [15, 28]. In einer Studie von Gainor et al. zeigte sich eine durchschnittliche Heilungsrate von nur 35%,

wobei eine Überlebenszeit von mindestens sechs Monaten notwendig war, um überhaupt eine Heilung des Knochens beobachten zu können. Diese war dann vor allem vom operativen Verfahren der Frakturversorgung und von der applizierten Strahlentherapie-Dosis abhängig [28].

In bis zu 15% der Fälle sind pathologische Frakturen bzw. knochenmetastatisch bedingte Beschwerden Erstsymptome einer malignen Erkrankung, die zu weiterführenden Untersuchungen veranlassen und so die Diagnosestellung nach sich ziehen. In diesem Zusammenhang wird auch von sogenannten „Enthüllungsfrakturen“ gesprochen [17].

1.2.3 Diagnostischer Algorithmus

In den letzten Jahrzehnten konnte durch das Zusammenspiel interdisziplinärer Diagnostik und Therapie mit gezielter Chemo- und Hormontherapie sowie Strahlentherapie und Chirurgie eine enorme Verbesserung der Überlebenszeit jener Patienten, bei denen ein ossär metastasierender Tumor festgestellt wurde, erreicht werden [95].

Stellt sich der Verdacht einer Knochenmetastase, ist vor Beginn einer konservativen bzw. operativen Therapie die sichere Diagnosestellung obligat [49]. Dabei stehen eine ausführliche Anamneseerhebung sowie die klinische Untersuchung an erster Stelle. Die Befragung der Patienten sollte das Augenmerk auf mögliche Differenzialdiagnosen richten, wie z.B. Non-Hodgkin-Lymphome (insbesondere das multiple Myelom), primäre Knochentumore, Osteoporose, Hämangiome, postradiogene Knochensarkome oder Knochenmetastasen durch maligne, noch nicht bekannte Zweittumoren [40].

Im Anschluss daran ist der Einsatz bildgebender Verfahren von großer Bedeutung. In der Initialdiagnostik nimmt das konventionelle Röntgenbild des gesamten betroffenen Knochens die zentrale Rolle ein [73]. Beim Screening auf Knochenmetastasen kommt dagegen vor allem die Skelettszintigraphie oder eine Ganzkörper-Magnetresonanztomographie zum Einsatz. Letzteres gilt als das sensitivste Nachweisverfahren einer frühen Skelettmetastasierung [57]. Weiterführend können zum einen die Computertomographie zur genaueren Beurteilung des Ausmaßes der Läsion und der Knochenstabilität, zum anderen die Magnet-

resonanztomographie zur Darstellung der weichgewebigen Tumoranteile und deren Vaskularität den konventionellen Verfahren angeschlossen werden [73, 95].

Steht bei fehlender Malignomanamnese die Suche nach dem Primärtumor im Vordergrund, kommen vor allem die Sonographie, die Endoskopie des Gastrointestinaltraktes und die Computertomographie zum Einsatz. Beim Vorliegen des sogenannten CUP-Syndroms mit unbekanntem Primariusssitz (CUP = Cancer of unknown primary) kann die Durchführung einer PET-CT (Kombination aus Positronenemissionstomographie und Computertomographie) hilfreich sein. Mithilfe dieser Untersuchung ist auch die Unterscheidung zwischen vitalen und avitalen Tumorarealen im Knochen möglich, was zum einen der Kontrolle einer Therapie, zum anderen auch der Diagnose eines Lokalrezidivs dienen kann [33].

Ist die bildgebende Diagnostik der Knochenmetastase(n) bzw. des Primärtumors abgeschlossen, wird zur Diagnosesicherung und zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms die Entnahme einer Gewebeprobe (offen oder perkutan unter Bildgebungskontrollen) angestrebt [95].

Überbrückend bis zum Beginn einer adäquaten Therapie sollte der betroffene Skelettabschnitt weitestgehend ruhig gestellt werden, z.B. mittels Gips, Armschlinge oder Bettruhe. Die Schmerzfreiheit des Patienten mithilfe ausreichender analgetischer Verfahren ist dabei obligat [40].

1.2.4 Therapieentscheidung

Die therapeutische Entscheidung für ein konservatives oder operatives Vorgehen ist von vielen verschiedenen Faktoren abhängig und sollte den Patienten ganzheitlich betrachten. Das bedeutet, dass neben dem Vorhandensein einer pathologischen Fraktur bzw. dem Abschätzen des Frakturrisikos auch der Allgemeinzustand und die Lebenserwartung des Patienten berücksichtigt werden müssen [79]. Unabhängig vom Therapieverfahren selbst stellt die interdisziplinäre Rücksprache zwischen den verschiedenen Fachrichtungen, z.B. in Form von Tumorkonferenzen, eine tragende Säule dar [9, 73, 83].

Für die Beurteilung des Allgemeinzustandes stehen z.B. der Karnofsky-Index, die Einteilung nach der World Health Organization (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status) und die ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists) zur Verfügung.

Zur Einschätzung der Prognose können die Patienten abhängig vom Primärtumor und von bestimmten Laborparametern in die Gruppen Lang- und Kurzzeitüberleber eingeordnet werden. Eine vergleichsweise schlechte Prognose (Kurzzeitüberleber, Lebenserwartung geringer als 12 Monate) haben Patienten mit einem Bronchial- oder einem undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom. Auch ein Hämoglobin-Wert von unter 7 g/dl, ein hoher Wert des C-reaktiven Proteins, das Vorliegen einer pathologischen Fraktur und das Vorliegen einer multiplen Skelettmetastasierung sowie viszeraler Metastasen geht mit einer geringen Lebenserwartung einher. Eine Lebenserwartung von mehr als zwei Jahren (Gruppe der Langzeitüberleber) haben Patienten mit Mamma-, Nierenzell-, Prostata- oder differenziertem Schilddrüsenkarzinom sowie Patienten mit Lymphomen. Zwischen die Gruppen Kurz- und Langzeitüberleber ordnen sich Patienten mit Uterus-, Colon- oder Leberzellkarzinom ein [4, 16, 19, 20, 25, 35, 37, 59, 66, 68, 86, 91, 98, 100].

Wie schwierig die Einschätzung der Prognose sein kann, zeigt eine Studie von Nathan et al.. Trotz der Berücksichtigung zahlreicher Faktoren, wie z.B. des Primärtumors, des Allgemeinzustandes, des präoperativen Stagings und des Hämoglobin-Wertes, wurde retrospektiv nur in 18% der Fälle (mit einer Standardabweichung von 20%) die Prognose der Patienten richtig eingeschätzt. Bei 43% der Patienten wurde die Lebenserwartung zu kurz, bei 39% dagegen zu lang eingeschätzt [66].

Nach der Beurteilung des Allgemeinzustands und der Einschätzung der Prognose ist die weitere Verfahrensweise entscheidend von der Lokalisation der Skelettmetastase und dem Vorliegen einer pathologischen Fraktur abhängig. Liegt eine pathologische Fraktur in der unteren Extremität vor, stellt sich eine absolute Operationsindikation. Eine Operation wird hier auch bei nur kurzen Überlebenszeiten als Schmerztherapie der Wahl angesehen. Als einzige Ausnahme sind präfinale Patienten anzusehen [35, 59, 68, 100]. Pathologische Frakturen der oberen Extremität können abhängig vom Allgemeinzustand und der Lebenserwartung konservativ (beispielsweise bei nicht-dislozierten oder inkompletten Frakturen) oder operativ versorgt werden [21, 78].

Problematischer gestaltet sich die Entscheidung zur prophylaktischen Stabilisierung bei noch nicht eingetretener Fraktur. Eine drohende Fraktur wird in der Literatur oftmals als relative Operationsindikation gelistet, jedoch gibt es keine

einheitliche Definition für eine solche „drohende“ oder „bevorstehende“ Fraktur [21, 91, 100]. Hier wird die Indikation zur prophylaktischen Stabilisierung nicht nur unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, sondern auch der Lokalisation und Größe der Läsion, des Ausmaßes der kortikalen Destruktion sowie der Schmerzsymptomatik gestellt [11, 70, 91, 100]. Eine *genaue* Vorhersage des Frakturrisikos ist generell nicht möglich, sodass die Therapieentscheidung aus radiologischer bzw. klinischer Sicht im Vordergrund steht [11]. In Übereinstimmung mit der Literatur erachten wir das Scoring-System nach Mirels (siehe Tab. 2) als reproduzierbares und hilfreiches Verfahren zur Evaluation des Frakturrisikos bei Metastasen langer Röhrenknochen [35, 43, 54, 61, 67].

Punktwert	1	2	3
Lokalisation der Metastase	obere Extremität	untere Extremität	perthrochantär
Struktur der Metastase	osteoplastisch	gemischt	osteolytisch
Ausdehnung der Metastase	< 1/3 des Knochen-durchmessers	1/3 - 2/3 des Knochen-durchmessers	> 2/3 des Knochen-durchmessers
Schmerz-symptomatik	gering ausgeprägt	mäßig ausgeprägt	stark ausgeprägt

Tab. 2: Mirels-Score zur Abschätzung des Frakturrisikos [61]

Fällt die Entscheidung auf ein (vorerst) konservatives Therapieregime, stellen die Strahlentherapie und die Behandlung mit Osteoklasten-inaktivierenden Bisphosphonaten im palliativtherapeutischen Gesamtbehandlungskonzept ossärer Metastasen wichtige Therapieoptionen dar [9, 48, 73, 83]. Primäre Intention der Strahlentherapie ist die Schmerzlinderung, die in bis zu 70-90% der Fälle erreicht werden kann [9, 79]. Die möglicherweise durch die Bestrahlung eintretende Rekalzifizierung des Knochens, die oft einen Zeitraum von mehreren Jahren in Anspruch nimmt, kann insbesondere bei osteolytischen und solitären Skelettmetastasen auch zur langfristigen Stabilisierung des Knochendefektes beitragen [74]. Darüber hinaus sollte therapeutisch an die Anpassung einer Chemo- oder Hormontherapie sowie den Einsatz von Enzyminhibitoren gedacht werden [73, 83].

Die Möglichkeiten der operativen Versorgung von Skelettmetastasen sind vielfältig und erfordern eine genaue Indikationsstellung. Dabei ist die Wahl eines geeigneten Operationsverfahrens von entscheidender Bedeutung für das onkologische und funktionelle Ergebnis [40]. Auf der einen Seite steht das Konzept, die Zahl

belastender Revisionseingriffe so gering wie möglich zu halten; das Implantat-überleben sollte also das des Patienten übertreffen. Im Gegensatz dazu steht das Bemühen, „unnötiges Übertherapieren“ bei einer kurzen Lebenserwartung und dem Vorliegen vieler Risikofaktoren zu vermeiden.

In den meisten Fällen orientiert sich die operative Versorgung ossärer Metastasen am palliativen Behandlungsziel, d.h. Schmerzlinderung, weitestgehende und vor allem schnelle Wiederherstellung der Funktionalität, eine Verkürzung der Liegedauer und damit die Verbesserung der Lebensqualität des Betroffenen sind von höchster Priorität [9, 35, 43, 73].

Dabei stehen die intraläsionale Resektion und die Wahl eines geeigneten Osteosyntheseverfahrens in Abhängigkeit von der Lokalisation der Fraktur und dem Ausmaß des Knochensubstanzverlustes im Vordergrund. Bei gelenkfernen Läsionen und dem Vorhandensein von ausreichend Knochensubstanz zur Befestigung kann der nach intraläsionaler Resektion entstehende Defekt mit Knochenzement überbrückt werden. Die Stabilisierung erfolgt bei meta-diaphysären Läsionen mittels intramedullärem Kraftträger (Stabilisierung des gesamten Knochens notwendig), bei meta-epiphysären Läsionen mittels Plattenosteosynthese. Bei ausgeprägter Gelenknähe und Instabilität erfolgt in der Regel die Implantation einer Endoprothese, da eine sichere Fixation des Osteosynthesematerials nicht mehr möglich ist [35, 40].

Liegt dagegen eine vergleichsweise gute Prognose vor, ist ein eher kuratives Vorgehen indiziert. Dies ist insbesondere beim Vorliegen einer solitären Knochenmetastase der Fall, die vor allem beim Nierenzell-, Mamma-, Prostata- und Bronchialkarzinom vorkommt [95].

Das Therapieverfahren der Tumorendoprothetik, um das es in dieser Arbeit gehen soll, rückt in den Vordergrund, wenn

- 1) bei einer eher kurzen Lebenserwartung und einer sehr ausgedehnten Osteolyse nach intraläsionaler Resektion weder mittels Osteosynthese noch mittels konventioneller Endoprothese eine ausreichende Stabilität zu erzielen ist oder
- 2) bei einer vergleichsweise langen Lebenserwartung mittels weiter Resektion der Skelettmetastase und Implantation einer Tumorendoprothese eine

stabile Rekonstruktion geschaffen werden kann, die die Lebenszeit des Patienten überdauert [15, 21, 35, 40, 78].

Eine vereinfachte Übersicht über die Wahl des geeigneten Operationsverfahrens unter Berücksichtigung verschiedener Ausgangsbedingungen gibt Tabelle 3:

Verfahren	Resektionsgrenzen	Prognose des Primärtumors	Metastasierung	Lokalisation der Metastase	Ausdehnung der Metastase
Osteosynthese	intraläsional	schlecht	multiple früh	gelenkfern	relativ gering
Endoprothese	intraläsional	schlecht	multiple früh	gelenknah	relativ gering
Tumorprothese	intraläsional	schlecht	multiple früh	gelenknah oder gelenkfern	groß
Tumorprothese	weit/marginal	gut	solitär spät	gelenknah oder gelenkfern	gering oder groß

Tab. 3: Wahl eines geeigneten Operationsverfahrens unter Berücksichtigung verschiedener Ausgangsbedingungen (eigene Darstellung nach Daten von [15, 21, 35, 40, 78])

1.3 Das MUTARS® Tumorprothesen-System

In der orthopädischen Onkologie haben sich bei der Behandlung großer Knochendefekte verschiedene Verfahren etabliert. Vor allem in den letzten Jahren richtete sich die Aufmerksamkeit zunehmend auf modulare Endoprothesensysteme, die sich – im Gegensatz zu den initial eingesetzten „one-piece“-Prothesen (aus nur einer Komponente bestehend) – durch ihre baukastenartige Handhabung und damit ihre große Flexibilität auszeichnen [3, 18].

Das universelle Tumor- und Revisionsprothesensystem MUTARS® (Modular Universal Tumor and Revision System®) der Implantcast GmbH, Buxtehude, das seit 1992 etabliert ist, ermöglicht die individuelle Rekonstruktion knöcherner Defekte von unterschiedlichem Ausmaß sowohl der oberen als auch der unteren Extremität. Auch der Ersatz ganzer Knochen sowie betroffener Gelenke ist möglich [18, 30]. Die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten der einzelnen Bauelemente ermöglichen ein individuell angepasstes Vorgehen, intraoperative Flexibilität und den Ersatz sehr ausgedehnter Knochendefekte. Dabei spielt es keine Rolle, ob diese Defekte durch die Metastasenresektion als solches, eine pathologische Fraktur oder die komplikationsbedingte Entfernung eines alten Implantates hervorgerufen werden.

1.3.1 Operative Technik

Bei der Implantation einer modularen Tumorendoprothese laufen viele operative Schritte standardisiert und routiniert ab. Zusätzlich erfordert natürlich jede Operation individuelles Vorgehen und die Anpassung an die Gegebenheiten. Um die Operationszeit und das Komplikationsrisiko trotzdem so gering wie möglich zu halten, ist ein erfahrenes Operationsteam eine unabdingbare Voraussetzung.

Die Präparation des Operationsgebietes erfolgt in enger Korrelation zur prä- und intraoperativ durchgeführten Bildgebung. Bei einer solitären Skelettmetastase ist eine weite Resektion nach Enneking anzustreben, d.h. der Tumor selbst darf während der Operation nicht eröffnet werden, um eine Tumorzellkontamination zu verhindern [22]. Hierzu muss ein Sicherheitsabstand zum Tumor eingehalten werden, was sowohl für die Weichteilpräparation als auch für die knöcherne Resektion gilt. Ist die weite Resektion aufgrund der Ausdehnung des Tumors, seiner Gefäßbeteiligung oder der anatomischen Verhältnisse nicht möglich bzw. zur Gewährleistung einer akzeptablen Funktion der Extremität nicht geplant, wird die Metastase marginal oder intraläsional entfernt.

Die Verankerung der Prothese kann zementfrei oder zementiert erfolgen. Liegt eine Skelettmetastase vor, lassen die Knochenbeschaffenheit, die Ausdehnung des Defektes, das höhere Alter des Patienten sowie eventuell durchgeführte Vortherapien oftmals nur eine zementierte Verankerung zu [18]. So kann bei fehlender Frakturheilung der Knochen selbst stabilisiert und das Risiko für eine Stressfraktur reduziert werden [35]. Im Falle einer weiten Resektion kann eine zementfreie Verankerung diskutiert werden.

Exemplarisch für den Aufbau modularer Tumorprothesen sollen im Folgenden die zwei im untersuchten Kollektiv am häufigsten implantierten Prothesentypen vorgestellt werden:

Die proximale Femurprothese (siehe Abb. 2) besteht aus einem proximalen Femurimplantat mit Konusanschluss und Retentionsringen zur Befestigung eines Anbindungsschlauches, einem kurvigen Femurschaft in unterschiedlichen Durchmessern und einer Verlängerungshülse (optional). Die Einstellung des Antetorsionswinkels erfolgt in 5°-Schritten und die Rekonstruktionslänge beginnt ab 80 mm. Meist erfolgt die Implantation eines Duokopfes aus Kobalt-Chrom-

Molybdän, alternativ kann zur Rekonstruktion des Hüftgelenkes eine tripolare Pfanne verwendet werden [10].

Die proximale Humerusprothese (siehe Abb. 3) besteht aus einer Kappe (in drei verschiedenen Größen erhältlich), einem Kopfstück, einer Verlängerungshülse (optional), einem Verbindungsstück (optional) und einem hexagonalen Schaft. Die Rekonstruktionslänge beginnt ab 60 mm [10].

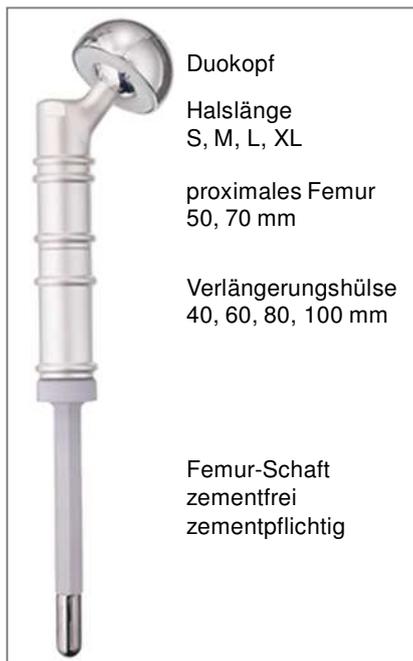


Abb. 2: MUTARS® proximaler Femurersatz [10]

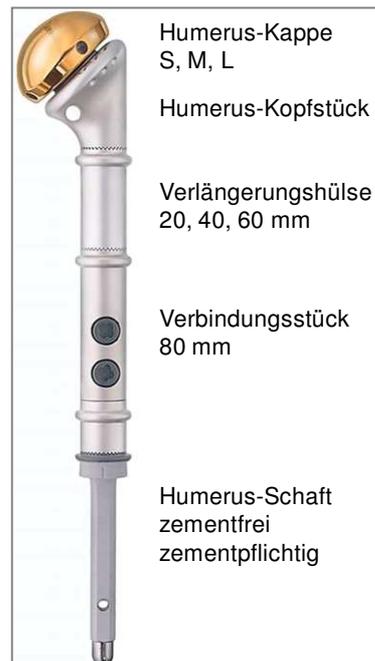


Abb. 3: MUTARS® proximaler Humerusersatz [10]

1.3.2 Besonderheiten

Hexagonal geformte Schäfte gewährleisten eine hohe Rotationsstabilität und damit eine sichere intramedulläre Verankerung (siehe Abb. 4, links). Die Aufbauhöhe der Prothese kann mithilfe von Verlängerungshülsen in 1 cm-Schritten modifiziert und die Rotation im Bereich der unteren Extremität in 5°-Schritten, im Bereich der oberen Extremität in 10°-Schritten eingestellt werden (siehe Abb. 4, Mitte). Dies wird durch eine Stirnverzahnung ermöglicht, die auf allen Komponenten angebracht ist. So können Rotationsfehlstellungen auch nachträglich noch korrigiert werden [18, 32, 94]. Zur Refixation von Weichteilgewebe dient der MUTARS® Anbindungsschlauch aus Polyethylenterephthalat (siehe Abb. 4, rechts), der in zwei verschiedenen Größen erhältlich ist und mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial unter Spannung an der Prothese befestigt wird. Er ermöglicht die Refixation von

Muskulatur (z.B. Gastrocnemius-Schwenklappen beim proximalen Tibia- oder distalen Femurersatz) und Sehnen (z.B. der Patellarsehne beim proximalen Tibiaersatz) sowie die Rekonstruktion des Kapsel- und Bandapparates von Gelenken. So gewährleistet der MUTARS® Anbindungsschlauch insbesondere bei proximalen Versorgungen (Schulter-, Hüftgelenk) zusätzlichen Luxationsschutz [10, 18, 29, 31, 32].

Die folgende Abbildung (Abb. 4) zeigt einen hexagonalen Schaftquerschnitt im Sawbone-Modell (links), die Einstellung des Antetorsionswinkels beim proximalen Femurersatz (Mitte) und den MUTARS® Anbindungsschlauch (rechts):



Abb. 4: Besondere Implantationstechniken des MUTARS® Tumorprothesen-Systems [10]

Eine der häufigsten und gleichzeitig schwersten Komplikationen im Bereich der Tumorendoprothetik ist die periprothetische Infektion, die die Verweildauer der Implantate stark begrenzen kann. Sie wird zum einen durch die langen Operationszeiten mit großem Operationssitus, zum anderen durch die Schwächung des Immunsystems durch Radio- und Chemotherapie begünstigt [1, 46, 51, 55, 82]. In jüngster Vergangenheit wurde diesem Problem mit der Entwicklung einer galvanischen Silberbeschichtung begegnet, die das Ansiedeln von Bakterien auf der Implantatoberfläche verhindern soll. Nutzen und Risiken einer solchen Beschichtung wurden in einigen Studien, in denen bisher nach Implantation silberbeschichteter Tumorprothesen geringere Infektionsraten festgestellt werden konnten, thematisiert [1, 38, 41].

Weitere Komplikationen können sich bei mit Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierung behandelten Gelenkkomponenten ergeben, vor allem bei Patienten mit Nickelallergie. Hierfür wurde eine Titanitrit-Beschichtung entwickelt, die die Abgabe diverser Metallionen und damit das Risiko für eine allergische Reaktion erheblich reduziert [10].

1.4 Zielsetzung dieser Arbeit

Aufgrund der stetig steigenden Inzidenz ossärer Metastasen nimmt die Wahl eines geeigneten Therapieverfahrens sowie dessen Durchführung eine immer wichtigere Stellung ein. Das Behandlungskonzept der Tumorendoprothetik stellt dabei eine tragende Säule dar und soll im Folgenden anhand der Untersuchung eines ausgewählten Patientenkollektivs näher beleuchtet und diskutiert werden.

Zusammenfassend stehen hier zwei zentrale Fragen im Fokus, deren Beantwortung Ziel dieser Arbeit ist:

- In welchem Ausmaß profitiert der Patient von der Implantation einer modularen Tumorendoprothese?
- Rechtfertigen sowohl das funktionelle als auch das onkologische Ergebnis die Entscheidung für die Implantation einer Tumorendoprothese unter Berücksichtigung des gesamten Spektrums an möglichen Komplikationen?

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign und Methodenkritik

Das Studiendesign dieser Arbeit erfüllt die Kriterien einer retrospektiven Erhebung. Die Bearbeitung der Fragestellung erfolgt anhand von Daten, die in der Vergangenheit nicht im Hinblick auf diese Fragestellung, sondern routinemäßig erhoben wurden.

Eine retrospektive Erhebung ist insbesondere auf lückenlose und gewissenhafte Dokumentation angewiesen. Hier ist zu berücksichtigen, dass die analysierten Krankenakten teilweise unvollständig und nicht einwandfrei chronologisch geordnet sind. Dies liegt zum einen an der großen Zeitspanne zwischen dem interessierenden Ereignis und der Analyse, also dem „Alter“ der Dokumentation. Zum anderen scheint aufgrund des für onkologische Patienten charakteristischen großen Umfanges vieler Akten eine lückenlose Dokumentation nicht immer umsetzbar. So kann die Auswertung möglicher Einflussgrößen (z.B. Nikotinkonsum) aufgrund unzureichender Angaben nicht erfolgen.

Da die tumororthopädische Abteilung des Universitätsklinikums Münster ein Zentrum für orthopädisch-onkologische Eingriffe ist, handelt es sich um ein überregionales Patientenkollektiv. Die Patienten müssen in einigen Fällen weite Entfernungen zurücklegen, sodass Nachuntersuchungen und Verlaufskontrollen oftmals nur in der frühen postoperativen Phase in unserem Klinikum stattfinden können und die weiterführende Betreuung durch heimatnahe Kollegen übernommen werden muss. Daher weist die Nachbeobachtungszeit (das Follow-up) der Patienten durch unsere Abteilung eine große Spannweite auf.

Ein Kollektiv von 80 Patienten schafft eine relativ breite Datenbasis und ermöglicht so die rein deskriptive Auswertung der erhobenen Daten. Die statistische Auswertung dagegen gestaltet sich mitunter aufgrund der zum Teil sehr kleinen Größe bestimmter Untergruppen als problematisch.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass Langzeitergebnisse naturgemäß gerade bei onkologischen Patienten in einem palliativen Gesamtbehandlungs-

konzept schwierig zu erhalten sind und daher Spätkomplikationen nicht erfasst werden können.

2.2 Datenerhebung und -auswertung

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasst im Zeitraum von 1993 bis 2008 in der tumororthopädischen Abteilung des Universitätsklinikums Münster versorgte Patienten, die ausgehend von verschiedenen malignen Primärtumoren im Verlauf ihrer Erkrankung Knochenmetastasen entwickelt haben. Die chirurgische Therapieform besteht bei diesen Patienten in einer Resektion der Metastase und einer Rekonstruktion des Defektes mit einer MUTARS® Tumorendoprothese (Implantcast GmbH, Buxtehude). Patienten, deren Skelettmetastasen ausschließlich konservativ oder mit einer anderen chirurgischen Therapieform versorgt wurden, werden aus dem Kollektiv ausgeschlossen.

Das Kollektiv umfasst 80 Patienten (im Folgenden als *Gesamtkollektiv* bezeichnet). Die Zahl der ausgewerteten Operationen beträgt 82 (im Folgenden als *Operationskollektiv* bezeichnet), da bei einem Patienten des Kollektivs insgesamt drei verschieden lokalisierte Tumorprothesen implantiert werden. Für die statistische Auswertung von Überlebenszeiten werden in diesem Fall die Daten der ersten Operation herangezogen.

Zum Zwecke der Datenerhebung und -auswertung werden in Schriftform angelegte sowie elektronische Patientenakten systematisch auf die folgenden Parameter analysiert:

1) Identifikationsgrößen

Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Anschrift und Telefonnummer, behandelnder Haus- und/oder Facharzt

2) Einflussgrößen

Ausgangsbedingungen der Patienten: primäre Tumorentität einschließlich des initialen TNM-Stadiums und der Therapie, Ausmaß und Zeitpunkt der Metastasierung (zeitliche Grenze zwischen Früh- und Spätmetastasierung: zwei Jahre [40]), Lokalisation der Skelettmetastase, Vorliegen einer pathologischen Fraktur, bereits erfolgter Eingriff im Bereich des betroffenen Skelettabschnitts, Alter zum Zeitpunkt der Tumorprothesen-Implantation, Vorliegen weiterer maligner

Tumoren, multimodale Therapie (neoadjuvante und/oder adjuvante Chemotherapie und/oder Radiotherapie), präoperative Embolisierung von Tumorgefäßen

Operative Technik: Resektionsgrenzen und -längen, Rekonstruktion inklusive Weichteilrekonstruktion

Verwendetes Material: Prothesentyp mit Charakteristika wie Silberbeschichtung, Schaftdicke, Duokopf oder tripolarer Pfanne, Verankerung der Prothese mit oder ohne Zement, Einbringen eines MUTARS® Anbindungsschlauches, Einlage von Antibiotika-Trägern (Gentamicin-Schwämmchen)

3) Zielgrößen

Gesamtüberleben: Die Überlebenszeiten der Patienten werden durch Anfragen beim Hausarzt, bei weiter- bzw. nachbehandelnden Einrichtungen und über das entsprechende Einwohnermeldeamt ermittelt. In einem Fall bleibt das genaue Sterbedatum unbekannt.

Rezidivrate und ereignisfreies Überleben

Postoperativ auftretende Komplikationen: Wundheilungsstörungen, periprothetische Infektionen, Lockerungen, Luxationen/Subluxationen, periprothetische oder prothetische Frakturen

Revisionsrate und revisionsfreies Prothesenüberleben

Extremitätenüberleben

Enneking-Score: Die Analyse des funktionellen Ergebnisses sowie subjektiver Kriterien wie Schmerzen, Arbeitsfähigkeit und Zufriedenheit des Patienten nach Tumorprothesen-Implantation erfolgt anhand einer telefonischen oder im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungsterminen persönlich durchgeführten Befragung. Datengrundlage bilden die zum Zeitpunkt des ersten Follow-ups noch lebenden zehn Patienten. Ziel ist die Ermittlung des sogenannten Enneking-Scores (MSTS-Score). Dazu beantwortet jeder Patient insgesamt sechs Fragen, drei allgemeine Fragen und drei spezielle Fragen zur Funktion der Extremität. Die allgemeinen Fragen betreffen die Bereiche Schmerzen bzw. Schmerzmittelbedarf, Behinderung bzw. Arbeitsfähigkeit und die subjektive Zufriedenheit. Die extremitätenspezifischen Fragen erheben für die untere Extremität Informationen über Art und Ausmaß der notwendigen Unterstützung beim Gehen, Gehstrecke sowie Gangbild. Für die

obere Extremität werden Informationen über Handpositionierung, manuelle Geschicklichkeit und Hebemöglichkeiten ermittelt. Jede Frage erhält einen Punktwert zwischen null und fünf, dabei steht die maximale Punktzahl 30 für eine normale Funktion, Schmerzfreiheit und subjektive Zufriedenheit [23]. Andere interessierende Parameter sind der Einsatz sonstiger Hilfsmittel, Art und Dosierung von Schmerzmedikamenten und ggf. Informationen über weitere Eingriffe an der betroffenen Extremität außerhalb unseres Hauses.

Die Verwaltung und deskriptive Auswertung der Daten erfolgt mithilfe des Programms Microsoft® Office Excel 2007 ebenso wie die zur Darstellung der Daten entworfenen Tabellen und Diagramme. Zur statistischen Auswertung der Daten dient das Programm IBM® SPSS® Statistics 19. Die Analyse des Gesamtüberlebens, des ereignisfreien Überlebens und des Prothesenüberlebens wird mithilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Überlebenszeiten werden mit 95%-Konfidenzintervall (95%-KI), Jahresüberlebensraten mit Standardfehler angegeben. Die Prüfung auf statistische Signifikanz mit einem Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,05$ erfolgt mittels logistischer Regression (multivariate Analyse). Das Risiko für das Eintreten eines bestimmten Ereignisses im Beobachtungszeitraum (z.B. revisionsbedürftige Komplikation, Rezidiv, Tod) wird anhand der Hazard Ratio (HR) ausgewertet. Die Angabe relativer Häufigkeiten erfolgt in Form von adjustierten relativen Häufigkeiten, d.h. die Zahl derer, zu denen keine Angabe vorliegt, wird von der betrachteten Grundgesamtheit abgezogen.

3 Ergebnisse

3.1 Ausgangsbedingungen der Patienten

3.1.1 Geschlecht, Alter und mittleres Follow-up

Das Gesamtkollektiv (n=80) setzt sich aus 30 Frauen (37,5%) und 50 Männern (62,5%) zusammen.

Der Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs beträgt bei den Frauen 61 Jahre (738 Monate) und bei den Männern 65 Jahre (774 Monate). Der Gesamtaltersdurchschnitt liegt bei 63 Jahren (761 Monate). Zum Zeitpunkt der Tumorprothesen-Implantation sind 43 Patienten des Operationskollektivs (52,4%) 65 Jahre oder jünger. Dagegen sind 39 Patienten des Operationskollektivs (47,6%) älter als 65 Jahre.

Zum Zeitpunkt des zweiten Follow-ups mit statistischer Auswertung der Überlebenszeiten sind 71 Patienten des Gesamtkollektivs verstorben. In dieser Gruppe beträgt die mittlere Nachbeobachtungszeit durch unsere Abteilung 15 Monate (mindestens 15 Tage, maximal 11 Jahre). Die zum Zeitpunkt des zweiten Nachbeobachtungszeitpunktes noch lebenden sieben Patienten werden im Mittel fünf Jahre (mindestens 30 Tage, maximal neun Jahre) nachbeobachtet. Zu zwei Patienten des Gesamtkollektivs kann ab einem Zeitpunkt von ca. drei Monaten nach Implantation der Tumorprothese und auch zum Zwecke der Datenauswertung kein Kontakt mehr aufgebaut werden (lost to follow-up).

3.1.2 Spektrum an Primärtumoren und mittlere Karzinomanamnese

Das Spektrum an malignen Primärtumoren umfasst 13 verschiedene Tumorentitäten sowie vier Fälle (5%), bei denen Art und Sitz des Primärtumors nicht ausfindig gemacht werden können (CUP-Syndrom).

Dabei sind die häufigsten Tumorentitäten mit 46,3% das Nierenzellkarzinom (n=37), mit 21,3% das Mammakarzinom (n=17), mit 7,5% das Bronchialkarzinom (n=6) sowie mit 5,0% das Prostatakarzinom (n=4). Die verbleibenden Primärtumoren umfassen mit jeweils 2,5% das Ösophaguskarzinom (n=2) und das maligne Melanom (n=2) sowie mit jeweils 1,3% Blasen-, Colon-, Endometrium-,

Larynx-, Leberzell-, Parotis-, Urothel- und Zervixkarzinom (jeweils n=1). Eine Übersicht über das Primärtumorspektrum im Gesamtkollektiv gibt Abbildung 5:

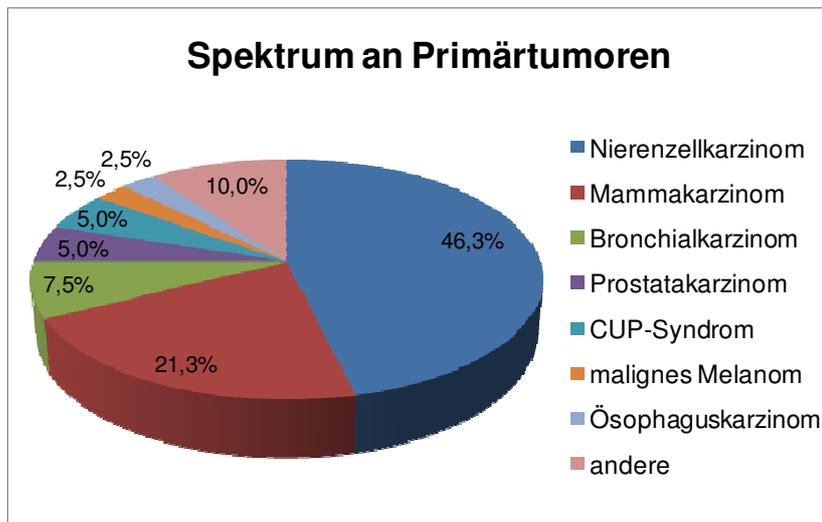


Abb. 5: Spektrum an malignen Primärtumoren im Gesamtkollektiv

Der Zeitraum von der Erstdiagnose des Primärtumors bis zur Implantation der MUTARS® Tumorprothese (mittlere Karzinomanamnese) beträgt vier Jahre (52 Monate). In der Gruppe der Nierenzellkarzinom-Patienten beträgt die mittlere Karzinomanamnese fünf Jahre (mindestens eine Woche, maximal 18 Jahre), in der Gruppe der Mammakarzinom-Patienten sechs Jahre (mindestens zwei Wochen, maximal 23 Jahre) und in der Gruppe der Prostatakarzinom-Patienten ebenfalls sechs Jahre (mindestens sieben Monate, maximal 14 Jahre). In der Gruppe der Bronchialkarzinom-Patienten beträgt die mittlere Zeitspanne von der Erstdiagnose des Primärtumors bis zur Implantation der Tumorprothese sieben Monate (mindestens zwei Wochen, maximal 19 Monate).

Sechs Patienten des Gesamtkollektivs (7,5%) leiden zusätzlich zur hier analysierten, ins Skelettsystem metastasierenden Tumorentität an weiteren malignen Tumoren. Hierbei handelt es sich um histologisch gesicherte Diagnosen, die Versorgung erfolgt leitliniengerecht. In Fällen eines Mantelzelllymphoms, eines Adenokarzinoms des Magens mit simultanem Ovarialkarzinom, eines Adenokarzinoms des Kolons und eines Adenokarzinoms des Sigmas liegt der Erkrankungszeitpunkt vor der Erkrankung an den hier betrachteten Primärtumoren. In einem Fall wird *synchron* zur Erstdiagnose eines Nierenzellkarzinoms ein Nierenzellkarzinom auf der Gegenseite diagnostiziert. Eine andere Patientin

erkrankt ca. zehn Monate *nach* der Diagnose eines knochenmetastasierenden Nierenzellkarzinoms an einem Collumkarzinom.

3.1.3 Ausmaß und Zeitpunkt der Metastasierung

42 Patienten des Operationskollektivs (52,5%) zeigen im Rahmen der präoperativ durchgeführten Staging-Untersuchungen eine multiple ossäre und viszerale Metastasierung. In 26 Fällen zeigt sich eine pulmonale, in 18 Fällen eine lymphogene, in acht Fällen eine hepatische und in vier Fällen eine zerebrale Metastasierung. Weitere Manifestationsorte der multiplen Metastasierung sind der übrige Gastrointestinal-Trakt (Magen, Pankreas), die Nebennieren, die Haut, das Retroperitoneum und die Ovarien. 15 Patienten des Operationskollektivs (18,8%) zeigen präoperativ zwar eine multiple Metastasierung; diese beschränkt sich allerdings nur auf das Skelettsystem. In 23 Fällen (28,8%) handelt es sich um eine Solitärmetastase, also eine einzige Knochenmetastase. In zwei Fällen bleibt das Ausmaß der Metastasierung aufgrund mangelnder Dokumentation unbekannt. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 6:

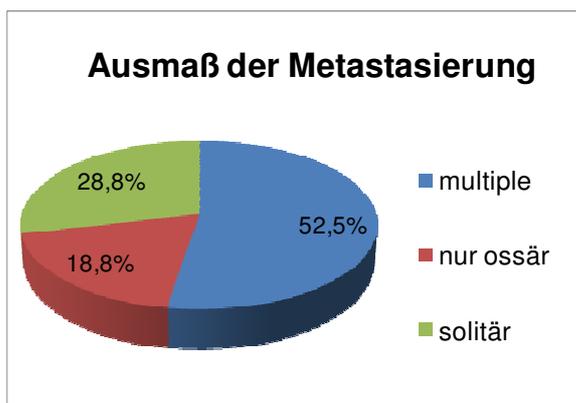


Abb. 6: Ausmaß der Metastasierung im Operationskollektiv

Betrachtet man das Ausmaß der Metastasierung nur von dem Standpunkt aus, dass prognostisch multiple Metastasen von einer solitären Metastase abgegrenzt werden müssen, ergibt sich für das Operationskollektiv ein Anteil von 71,3% (n=57) mit multiplen Metastasen (multiple ossär und viszeral, nur multiple ossär) und ein Anteil von 28,8% (n=23) mit einer Solitärmetastase.

Im Operationskollektiv handelt es sich in 49 Fällen (59,8%) um eine Frühmetastasierung. In 19 dieser 49 Fälle (38,8%) sind die metastatisch-bedingten Beschwerden Erstsymptom des malignen Primärtumors, davon stellen sich zehn

der Patienten mit einer Enthüllungsfaktur vor. Bei den übrigen 33 Fällen (40,2%) handelt es sich um Spätmetastasen (mindestens zwei, maximal 14 Jahre nach Erstdiagnose der primären Tumorentität).

Im Falle einer multiplen Metastasierung handelt es sich bei den mit einer MUTARS® Tumorprothese versorgten Skelettmetastasen in 23 Fällen um Früh-, in 16 Fällen um Spätmetastasen. Liegt eine ausschließlich ossäre Metastasierung vor, zeigen 12 Patienten eine Früh- und sechs Patienten eine Spätmetastase. In 12 Fällen handelt es sich um eine solitäre Frühmetastase. Als besondere Gruppe ist die Kombination aus Solitär- und Spätmetastase hervorzuheben, die 11 Patienten des Operationskollektivs betrifft. Hier handelt es sich bei den Primärtumoren um sechs Nierenzell-, drei Mamma-, ein Prostata- und ein Urothelkarzinom. Zur Veranschaulichung dient folgende Tabelle (Tab. 4):

Metastasierungsart	solitär	nur ossär	multiple
früh	12	12	23
spät	11	6	16

Tab. 4: Ausmaß und Zeitpunkt der Metastasierung im Operationskollektiv

3.1.4 Pathologische Frakturen und voroperierte Skelettabschnitte

Bei einem Anteil von 56,1% (n=46) des Operationskollektivs liegt präoperativ eine pathologische Fraktur vor; zehn dieser Frakturen sind Enthüllungsfrakturen. Dagegen weisen 43,9% (n=36) des Operationskollektivs keine pathologische Fraktur des betroffenen Skelettabschnittes auf. Für die Lokalisation der Knochenmetastase in der oberen Extremität beträgt die Rate an pathologischen Frakturen 76,9%. Für die Lokalisation in der unteren Extremität liegt die Frakturrate bei 44,6%. Für die drei im Operationskollektiv am häufigsten implantierten Prothesentypen ergibt sich für den proximalen Femurersatz präoperativ eine Frakturrate von 59,5%, für den proximalen Humerusersatz von 76,2% und für den distalen Femurersatz von 14,3%.

Eine Voroperation des mit einer Tumorendoprothese versorgten Skelettabschnittes fand bei 30,5% (n=25) des Operationskollektivs statt. Es handelte sich in allen Fällen um eine *einmalige* Voroperation. Die Voroperation betraf in 19 Fällen die untere Extremität (n=15 proximales Femur, n=2 distales Femur, n=1 diaphysäres

Femur, n=1 proximale Tibia) und in sechs Fällen die obere Extremität (n=4 proximaler Humerus, n=1 diaphysärer Humerus, n=1 kompletter Humerus).

Bei 22 der 25 voroperierten Skelettabschnitte ergab sich die erstmalige Operationsindikation aus der Diagnosestellung einer Skelettmetastase. Davon wurden zehn Patienten mit einer Plattenosteosynthese (davon sechs Verbundosteosynthesen), sieben Patienten mit einer Marknagelosteosynthese, zwei Patienten mit einer Hüft-Totalendoprothese, weitere zwei mit einer dynamischen Hüftschraube sowie ein Patient mit einer Zementfüllung nach intraläsionaler Kürettage versorgt. Bei den übrigen drei Voroperationen, die nicht aufgrund einer Skelettmetastasierung stattgefunden haben, handelte es sich um die Implantation von Hüft-Totalendoprothesen. Davon zeigten zwei Patienten eine periprothetische pathologische Fraktur und ein Patient eine Schaftlockerung, die durch eine vermutlich bis dahin unerkannte Knochenmetastase bedingt war.

Der zeitliche Abstand dieser Eingriffe bis zur Implantation der Tumorprothese beträgt im Mittel 28 Monate (mindestens zwei Monate, maximal 13 Jahre). In den vor der Implantation einer MUTARS® Tumorprothese durchgeführten Staging-Untersuchungen zeigt sich in sieben Fällen eine solitäre Metastase, in sieben Fällen eine multiple, nur ossäre Metastasierung und in 11 Fällen eine multiple ossäre und viszerale Metastasierung. Eine frühe Metastasierung liegt in 16 Fällen, eine späte dagegen in neun Fällen vor. In drei Fällen handelt es sich um eine solitäre Spätmetastase.

Für jene Patienten, bei denen sich die erstmalige Operationsindikation aus der Diagnosestellung einer Skelettmetastase ergab, lassen sich die Indikationen zur Re-Operation mit Implantation einer MUTARS® Tumorprothese in drei Gruppen unterteilen (in einem Fall kann die Indikation zur Re-Operation der Akte nicht entnommen werden):

1) Onkologische Gründe: In 11 Fällen (52,4%) ergibt sich die Indikation zur Re-Operation aus onkologischen Gründen. Sechs Patienten zeigen einen ausgeprägten Tumorprogress nach vorheriger intraläsionaler Resektion, fünf Patienten das Auftreten eines Lokalrezidivs nach extraläsionaler Resektion.

2) Mechanisches Versagen: Bei neun Patienten (42,9%) führt mechanisches Versagen des Implantates zur Re-Operation. Hier kann den Patientenakten in nur

drei Fällen eine nähere Beschreibung entnommen werden: Es handelt sich in jeweils einem Fall um die Lockerung einer dynamischen Hüftschraube, um den Bruch einer Plattenosteosynthese und die Lockerung einer Verbundosteosynthese. In vier Fällen ist eine ausgeprägte Pseudarthrose mit Funktionseinschränkungen ohne nähere Angaben zum Materialversagen dokumentiert.

3) Infektion: In einem Fall (4,8%) ergibt sich die Indikation zur Re-Operation aus einer Infektion (Gammanagel), hier erfolgt die Stabilisierung zunächst mittels Fixateur externe.

3.1.5 Multimodale Therapie

Eine lokale Bestrahlung der Skelettmetastase wird bei 58,5% (n=48) der Patienten des Operationskollektivs durchgeführt, davon 26 nur postoperativ, 13 nur präoperativ und neun sowohl prä- als auch postoperativ. In der Gruppe der Nierenzellkarzinom-Patienten erhalten 56,8% eine Radiotherapie (prä- und/oder postoperativ). Unter den Mammakarzinom-Patienten erhalten 58,8%, unter den Bronchialkarzinom-Patienten 50,0% eine Radiotherapie. Unter allen Patienten mit einer pathologischen Fraktur erhalten 65,2% prä- und/oder postoperativ eine Radiotherapie.

Nach intraläsionaler Resektion der Skelettmetastase beträgt die Rate an postoperativ durchgeführten Bestrahlungen 54,5%, nach marginaler Resektion 38,5% und nach weiter Resektion 35,7%. Die Durchführung einer Radiotherapie in Abhängigkeit vom Resektionsrand der Metastase soll in der folgenden Tabelle (Tab. 5) dargestellt werden:

Resektionsrand Radiatio	weit	marginal	intraläsional
präoperativ	5	3	4
postoperativ	9	5	11
prä- und postoperativ	6	0	1
keine	22	5	6

Tab. 5: Durchführung einer lokalen Radiatio in Abhängigkeit von den Resektionsrändern im Operationskollektiv

Eine Chemotherapie erhalten 35,4% (n=29) der Patienten des Operationskollektivs, davon 13 nur postoperativ, neun nur präoperativ und sieben sowohl prä- als auch postoperativ. In den verschiedenen Gruppen der Primärtumoren ergibt sich für das

Nierenzellkarzinom eine Rate von 35,1%, für das Mammakarzinom von 29,4% und für das Bronchialkarzinom von 50,0% an durchgeführten Chemotherapien.

Die ermittelten Zahlen beziehen sich ausschließlich auf die Implantation der MUTARS® Tumorprothese. Welche Therapie im Rahmen einer eventuellen Voroperation stattgefunden hat, kann nur in Einzelfällen ermittelt werden.

3.1.6 Präoperative Embolisierung von Tumorgefäßen

Bei 12 von insgesamt 37 Nierenzellkarzinomen (32,4%) erfolgt ein präoperativer Verschluss der zuführenden Tumorgefäße. In einem dieser Fälle ist die Embolisierung nur teilweise möglich. Ebenfalls eine präoperative Embolisierung ist bei einem Patienten mit Blasenkarzinom erforderlich. Die Embolisierungsrate im Operationskollektiv beträgt damit 15,9% (n=13).

Bei den insgesamt 13 durchgeführten Embolisierungen handelt es sich in vier Fällen (30,8%) um voroperierte Skelettabschnitte.

Nach der Embolisierung erfolgt die Resektion in acht Fällen weit, in einem Fall marginal und in vier Fällen intraläsional.

3.2 Operative Technik und verwendetes Material

3.2.1 Verteilung der implantierten Tumorendoprothesen

68,3% (n=56) der operativ versorgten Skelettmetastasen sind im unteren, 31,7% (n=26) im oberen Extremitätenskelett lokalisiert.

Aus der Lokalisation der Skelettmetastasen ergibt sich die Verteilung der implantierten Tumorendoprothesen: Im Operationskollektiv kommen die Prothesentypen „Proximales Femur“ mit einem Anteil von 45,1% (n=37), „Proximaler Humerus“ mit 25,6% (n=21) und „Distales Femur“ mit 17,1 % (n=14) am häufigsten zum Einsatz. Ein Diaphysenimplantat wird mit einem Anteil von 4,9% (n=4) implantiert, davon betreffen n=2 den diaphysären Humerus sowie jeweils n=1 das diaphysäre Femur und die diaphysäre Tibia. Bei den verbleibenden Operationen werden zu jeweils 2,4 % (n=2) eine „Proximale Tibia“ und ein „Totaler Humerus“ sowie zu jeweils 1,2 % (n=1) ein „Distaler Humerus“ und ein „Totales Femur“ implantiert.

Zur Veranschaulichung dient Abbildung 7:

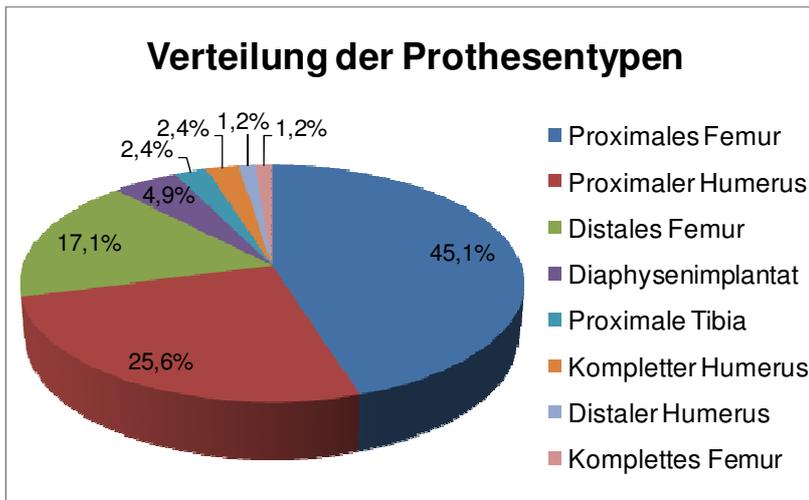


Abb. 7: Verteilung der Prothesentypen im Operationskollektiv

3.2.2 Resektionsgrenzen und Resektionslängen

Die Resektion der Metastase erfolgt in 53,2% der Fälle (n=41) mit weiten Resektionsgrenzen, bei 28,6% (n=22) intraläsional und bei 18,2% (n=14) marginal. In fünf Fällen können die Resektionsgrenzen den Operationsberichten nicht entnommen werden.

Solitäre Frühmetastasen werden in sechs Fällen (50,0%) weit, in einem Fall (8,3%) marginal und in fünf Fällen (41,7%) intraläsional versorgt. Frühe, nur ossäre Metastasen werden in drei Fällen (33,3%) weit, in zwei Fällen (22,2%) marginal und in vier Fällen (44,4%) intraläsional reseziert. Patienten mit früher multipler Metastasierung (ossär und viszeral) werden in 13 Fällen (56,5%) weit, in drei Fällen (13,0%) marginal und in sieben Fällen (30,4%) intraläsional versorgt.

Eine solitäre Spätmetastase wird in neun Fällen (75,0%) weit, in drei Fällen (25,0%) marginal und in keinem Fall intraläsional reseziert. Bei einer späten, nur ossären Metastasierung zeigen sich in vier Fällen (66,7%) weite und in jeweils einem Fall (16,7%) marginale und intraläsionale Resektionsgrenzen. Die Skelettmetastasen der Patienten mit multipler Spätmetastasierung werden in sechs Fällen (40,0%) weit, in vier Fällen (26,7%) marginal und in fünf Fällen (33,3%) intraläsional reseziert.

Zur Veranschaulichung dient die folgende Tabelle (Tab. 6), die die Resektionsränder der Skelettmetastasen in Abhängigkeit von Ausmaß und Zeitpunkt der Metastasierung zeigt:

Resektionsrand Metastasierung	weit	marginal	intraläsional
früh - solitär	6	1	5
früh - nur ossär	3	2	4
früh - multiple	13	3	4
spät - solitär	9	3	0
spät - nur ossär	4	1	1
spät - multiple	6	4	5

Tab. 6: Resektionsränder in Abhängigkeit vom Metastasierungsstatus im Operationskollektiv

Die Resektionslängen der verschiedenen Eingriffe werden in drei Gruppen eingeteilt. In 38 Fällen (56,7%) beträgt sie weniger als 150 mm, in 19 Fällen (28,4%) zwischen 150 und 199 mm und in zehn Fällen (14,9%) 200 mm oder mehr. Für 15 Fälle des Operationskollektivs können keine Angaben zur Resektionslänge gefunden werden.

3.2.3 Silberbeschichtung, Verankerung und weitere Techniken

Bei 51 Eingriffen (62,2%) wird eine silberbeschichtete Prothese implantiert. Unter den proximalen Femurprothesen liegt der Anteil silberbeschichteter Prothesen bei 78,4% (n=29), unter den proximalen Humerusprothesen bei 47,6% (n=21) und unter den distalen Femurprothesen bei 42,9% (n=14). Die proximalen und diaphysären Tibiaprothesen sowie die diaphysäre Femurprothese sind in allen Fällen silberbeschichtet, die totalen und diaphysären Humerusprothesen in der Hälfte der Fälle.

Die Verankerung der Tumorprothese erfolgt in 72 Fällen (87,8%) zementiert und in 10 Fällen (12,2%) zementfrei. Bei der zementfreien Implantation handelt es sich in fünf Fällen um eine proximale Humerusprothese, in zwei Fällen um einen totalen Humerusersatz, in zwei Fällen um eine distale Femur- und in einem Fall um eine proximale Femurprothese.

Die Schaftdurchmesser der implantierten Prothesen betragen für die untere Extremität zwischen 11 und 18 mm, für die obere Extremität zwischen acht und 12 mm. Bei 21 Patienten des Operationskollektivs (25,6%) stehen keine Informationen zum Schaftdurchmesser zur Verfügung.

Ein MUTARS® Anbindungsschlauch zur Refixation von Kapsel, Muskulatur, Sehnen und anderem Weichgewebe kommt in 58 Fällen (70,7%) zum Einsatz. In der Gruppe der proximalen Femurprothesen wird bei 91,9% (n=34) ein Anbindungsschlauch verwendet. In der Gruppe der proximalen Humerusprothesen liegt die Rate bei 85,7% (n=18), in der Gruppe der proximalen Tibiaprothesen bei 100% (n=2).

Zur Prophylaxe einer periprothetischen Infektion und bei Risikopatienten ist es möglich, Gentamicin-Schwämmchen in das Wundgebiet einzulegen, was im Operationskollektiv in 42 Fällen (51,2%) erfolgt ist.

3.3 Gesamtüberleben

3.3.1 Überlebenszeiten und Kaplan-Meier-Überlebensfunktion

Die mediane Überlebenszeit, d.h. die Zeit, nach der 50% der Patienten verstorben sind, beträgt 20,2 Monate (95%-KI = [15,8;24,6]). Die mittlere Überlebenszeit liegt bei 35,2 Monaten (95%-KI = [26,2;44,2]).

Innerhalb des ersten Monats postoperativ ist keiner der Patienten verstorben, die Überlebensrate liegt bei 100%. Nach zwei Monaten postoperativ beträgt die Überlebensrate 96,3% ($\pm 2,1\%$), nach sechs Monaten postoperativ 89,8% ($\pm 3,4\%$). Die Überlebensraten nach einem Jahr liegen bei 70,3% ($\pm 5,2\%$), nach zwei Jahren bei 43,0% ($\pm 5,6\%$), nach drei Jahren bei 28,4% ($\pm 5,2\%$), nach vier Jahren bei 22,9% ($\pm 4,8\%$) und nach fünf Jahren bei 19,8% ($\pm 4,7\%$).

Die Frauen erreichen eine mittlere Überlebenszeit von 44,7 Monaten (95%-KI = [24,4;64,9]), die Männer eine mittlere Überlebenszeit von 30,3 Monaten (95%-KI = [21,3;39,3]). Betrachtet man die beiden Altersgruppen älter als 65 Jahre versus 65 Jahre und jünger, sind zum Zeitpunkt der statistischen Datenauswertung 86,5% der Patienten, die älter als 65 Jahre sind, verstorben. In dieser Gruppe beträgt die mittlere Überlebenszeit 38,5 Monate (95%-KI = [26,2;50,9]). In der Gruppe der Patienten, die zum Operationszeitpunkt 65 Jahre und jünger sind, sind 86,0% verstorben. Die mittlere Überlebenszeit liegt hier bei 32,1 Monaten (95%-KI = [19,3;45,0]).

Das Geschlecht und das Alter der Patienten haben keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Abbildung 8 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebensfunktion des Gesamtkollektivs mit Markierung des Medians sowie der minimalen und maximalen Überlebenszeit:

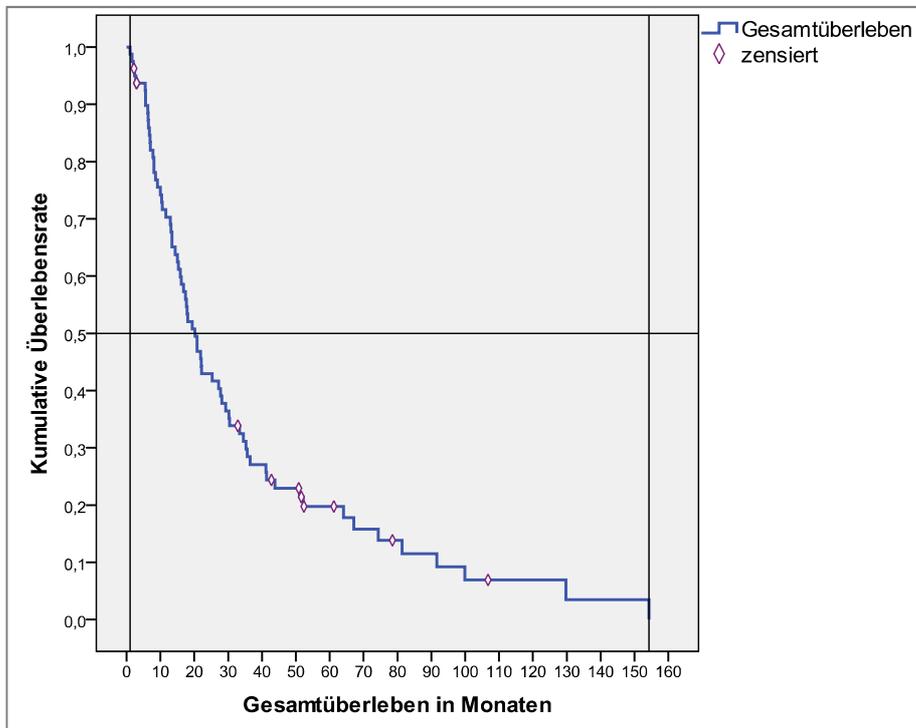


Abb. 8: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion des Gesamtkollektivs

3.3.2 Einfluss des Primärtumors und der Lokalisation

Zur Untersuchung des Einflusses des Primärtumors auf das Gesamtüberleben werden der Übersichtlichkeit halber hier nur die drei im Gesamtkollektiv am häufigsten vorkommenden Tumorentitäten betrachtet. Die Gruppe der Mammakarzinom-Patienten weist mit 43,8 Monaten (95%-KI = [24,1;63,6]) die längste mittlere Überlebenszeit auf. Die Überlebensraten betragen nach einem Jahr 87,1% ($\pm 8,6\%$), nach fünf Jahren 26,8% ($\pm 11,5\%$). Die Nierenzellkarzinom-Patienten besitzen eine mittlere Überlebenszeit von 38,2 Monaten (95%-KI = [25,0;51,3]). Die Überlebensraten liegen nach einem Jahr bei 72,3% ($\pm 7,5\%$), nach fünf Jahren bei 25,0% ($\pm 7,2\%$). Die Gruppe der Bronchialkarzinom-Patienten besitzt eine mittlere Überlebenszeit von 21,6 Monaten (95%-KI = [8,9;34,2]). Die Überlebensraten betragen nach einem Jahr 66,7% ($\pm 19,2\%$), nach fünf Jahren 0%. Die Unterschiede zwischen den Primärtumor-Gruppen erweisen sich nicht als statistisch signifikant. Tabelle 7 zeigt die mittleren Überlebenszeiten sowie die 1- und 5-Jahresüberlebensraten für die drei häufigsten Tumorentitäten:

statistische Größe	Nierenzellkarzinom	Mammakarzinom	Bronchialkarzinom
mittlere Überlebenszeit	38 Monate	44 Monate	22 Monate
1-Jahresüberlebensrate	72%	87%	67%
5-Jahresüberlebensrate	25%	27%	0%

Tab. 7: Überlebenszeiten in Abhängigkeit von den drei häufigsten Primärtumoren im Gesamtkollektiv

Die Lokalisation der Skelettmetastase bzw. der Prothese (obere versus untere Extremität) hat einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Ist die obere Extremität betroffen, wird das Sterberisiko um 52% reduziert ($p=0,035$). Dabei werden die Durchführung einer Revisionsoperation sowie das Vorliegen einer pathologischen Fraktur, multipler Metastasen, eines voroperierten Skelettabschnittes und einer intraläsionalen Resektion als mögliche Störgrößen (Confounder) berücksichtigt. Abbildung 9 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Metastasenlokalisationen in der oberen und unteren Extremität:

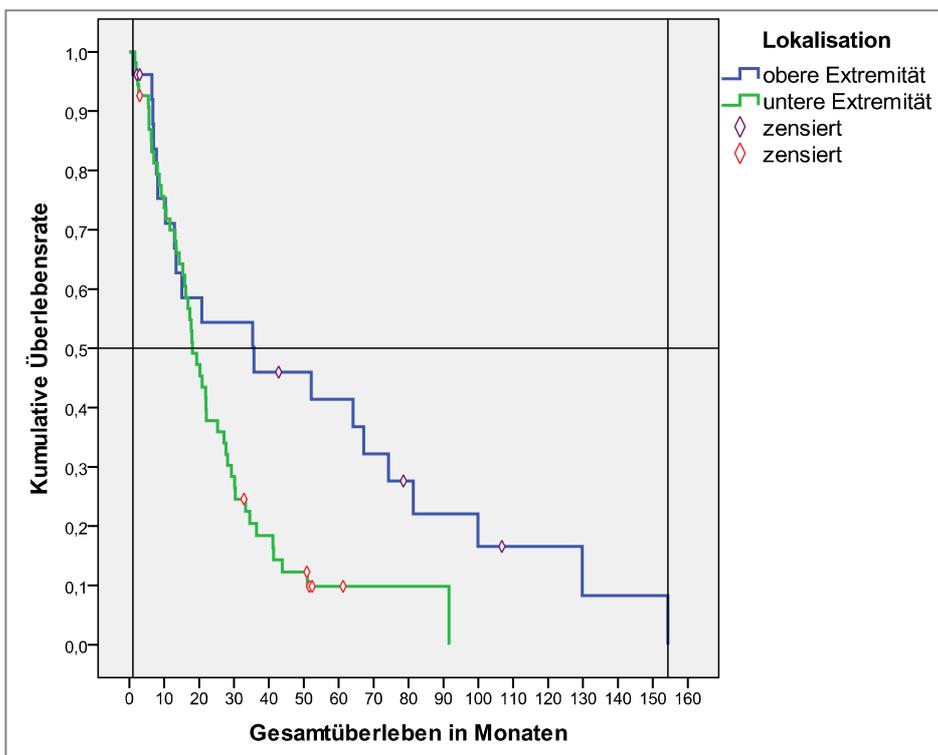


Abb. 9: Kaplan-Meier-Überlebensfunktionen für die Metastasen- bzw. Prothesenlokalisationen in der oberen und unteren Extremität

3.3.3 Einfluss des Metastasierungsstatus und der Resektionsränder

Die Gruppe der Patienten mit multipler Metastasierung besitzt eine mittlere Überlebenszeit von 32,0 Monaten (95%-KI = [20,3;43,7]). Die 1- bzw. 5-Jahresüberlebensraten liegen bei 62,7% ($\pm 7,0\%$) bzw. 18,8% ($\pm 5,6\%$). Die Gruppe der Patienten mit einer solitären Skelettmetastase weist eine mittlere Überlebenszeit von 42,4 Monaten auf (95%-KI = [27,1;57,8]). Hier betragen die 1- bzw. 5-Jahresüberlebensraten 80,8% ($\pm 7,7\%$) bzw. 22,5% ($\pm 8,9\%$).

Liegt eine Frühmetastase vor, liegt die mittlere Überlebenszeit bei 28,8 Monaten (95%-KI = [20,4;37,2]), die 1- bzw. 5-Jahresüberlebensraten betragen 64,7% ($\pm 6,9\%$) bzw. 16,4% ($\pm 5,4\%$). Bei einer Spätmetastase beträgt die mittlere Überlebenszeit dagegen 43,2 Monate (95%-KI = [26,6;59,7]), die 1- bzw. 5-Jahresüberlebensraten liegen bei 79,3% ($\pm 7,5\%$) bzw. 26,0% ($\pm 8,4\%$).

Der Einfluss des Metastasierungsstatus auf das Gesamtüberleben bleibt ohne statistische Signifikanz.

Tabelle 8 zeigt neben den mittleren Überlebenszeiten die 1- und 5-Jahresüberlebensraten für die verschiedenen Kombinationen aus früher versus später und solitärer versus multipler Metastasierung im Gesamtkollektiv:

statistische Größe	früh - solitär	früh - multiple	spät - solitär	spät - multiple
mittlere Überlebenszeit	32 Monate	28 Monate	49 Monate	39 Monate
1-Jahresüberlebensrate	67%	62%	91%	72%
5-Jahresüberlebensrate	25%	18%	29%	22%

Tab. 8: Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Metastasierungsstatus im Gesamtkollektiv

Stellt man die besondere Gruppe der Patienten mit einer solitären Spätmetastase den übrigen Gruppen gegenüber, so ergibt sich für die Patienten mit einer solitären Spätmetastase eine mittlere Überlebenszeit von 48,5 Monaten (95%-KI = [21,4;75,6]) gegenüber 33,0 Monaten (95%-KI = [23,3;42,7]), eine 1-Jahresüberlebensrate von 90,9% ($\pm 8,7\%$) gegenüber 66,9% ($\pm 5,8\%$) und eine 5-Jahresüberlebensrate von 29,1% ($\pm 15,7\%$) gegenüber 17,9% ($\pm 4,8\%$). Abbildung 10 zeigt die entsprechenden Kaplan-Meier-Überlebensfunktionen:

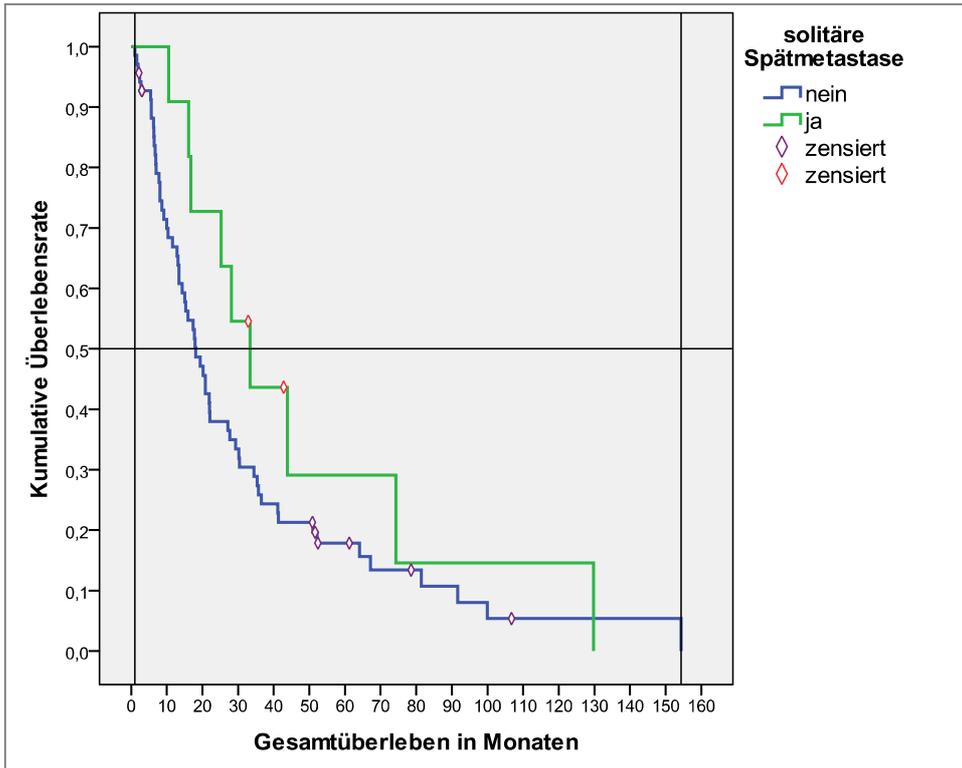


Abb. 10: Kaplan-Meier-Überlebensfunktionen der Patienten mit und ohne solitäre Spätmetastase

Patienten, deren Knochenmetastase extraläsional (weit bzw. marginal) reseziert wird, weisen eine mittlere postoperative Überlebenszeit von 34,7 Monaten (95%-KI = [24,4;45,0]) auf. Wird die Metastase intraläsional reseziert, liegt sie bei 35,8 Monaten (95%-KI = [20,1;51,5]).

Bei der Analyse der Resektionsgrenzen in Abhängigkeit vom Metastasierungsstatus zeigen die Patienten, deren Solitärmetastase weit bzw. marginal reseziert wird, mit 41,8 Monaten (95%-KI = [22,7;60,8]) die längste mittlere Überlebenszeit. Demgegenüber beträgt die mittlere Überlebenszeit nach intraläsionaler Resektion einer solitären Skelettmetastase 30,8 Monate (95%-KI = [16,0;45,5]). Im Falle einer multiplen Metastasierung mit weiter bzw. marginaler Resektion der Skelettmetastase liegt die Überlebenszeit bei 31,9 Monaten (95%-KI = [19,2;44,6]), mit intraläsionaler Resektion der Metastase bei 36,5 Monaten (95%-KI = [15,8;57,1]). Die Unterschiede erweisen sich nicht als statistisch signifikant.

Tabelle 9 zeigt die mittleren Überlebenszeiten sowie die 1- und 5-Jahresüberlebensraten für die verschiedenen Kombinationen aus Metastasierungsstatus und Resektionsgrenzen im Gesamtkollektiv:

statistische Größe	solitär - weite Resektion	solitär - intraläsionale Resektion	multiple - weite Resektion	multiple - intraläsionale Resektion
mittlere Überlebenszeit	42 Monate	31 Monate	32 Monate	37 Monate
1-Jahres-überlebensrate	77%	83%	74%	51%
5-Jahres-überlebensrate	24%	0%	14%	29%

Tab. 9: Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Metastasierungsstatus und den zugehörigen Resektionsrändern der Skelettmetastase im Gesamtkollektiv

3.4 Rezidivrate und ereignisfreies Überleben

Bei neun Patienten des Operationskollektivs kommt es postoperativ zu einem Lokalrezidiv im Bereich des mit einer MUTARS® Tumorprothese versorgten Skelettabschnittes. Dies entspricht einer Rezidivrate von 11,0%. Der genaue Zeitpunkt des Rezidivauftretens kann in sechs von neun Fällen ermittelt werden und erstreckt sich vom unmittelbar postoperativen Auftreten (im Rahmen der ersten postoperativen Kontroll-Bildgebung festgestellt) bis zu einem Rezidivzeitpunkt von 60 Monaten postoperativ (im Mittel 12 Monate).

Bis auf einen Fall (Endometriumkarzinom) handelt es sich bei allen Patienten mit Auftreten eines Lokalrezidivs um Nierenzellkarzinom-Patienten. In der Gruppe der Nierenzellkarzinom-Patienten (n=37) beträgt die Rezidivrate damit 21,6%. Unter allen weit resezierten Hypernephrommetastasen liegt die Rezidivrate bei 13,6%, unter allen marginal resezierten Hypernephrommetastasen bei 33,3% und unter allen intraläsional resezierten Hypernephrommetastasen ebenfalls bei 33,3%.

Eine operative Intervention ist in zwei der neun Rezidivfälle (22,2%) erforderlich. Diese besteht bei einem Nierenzellkarzinom-Patienten mit Humerus-Diaphysenimplantat in einer intraläsionalen Tumorausäumung mit Prothesenwechsel. Beim zweiten Patienten führt ein multifokales Weichteilrezidiv einer Nierenzellkarzinommetastase des distalen Humerus zu mehrfachen Revisionen. Ein rascher Tumorprogress mit Infiltration des Ellenbogengelenks veranlasst schließlich die Schulterexartikulation mit Stumpfaufbauplastik.

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten, die postoperativ ein Lokalrezidiv entwickeln, liegt bei 22,2 Monaten (95%-KI = [5,9;38,6]), die der Patienten ohne

Rezidiv dagegen bei 36,9 Monaten (95%-KI = [27,0;46,9]). Die Unterschiede erweisen sich allerdings nicht als statistisch signifikant.

Folgende Tabelle (Tab. 10) gibt einen Überblick über die wichtigsten Charakteristika der Patienten, die postoperativ ein Lokalrezidiv entwickeln. Dabei sind jene Fälle, die revidiert werden müssen, **farbig** hervorgehoben:

ID	Primär-tumor	OP-Alter	Prothesen-lokalisierung	Metasta-sierung	Resektions-grenzen	lokale Radiatio	Revisions-eingriff	Über-leben
4	Nierenzell-karzinom	69,8	diaphysäres Femur	spät multiple	weit	prä- und postoperativ	nein	17,7
8	Nierenzell-karzinom	58,4	diaphysärer Humerus	spät multiple	weit	nur präoperativ	intraläsionale Resektion, Prothesenwechsel	7,8
9	Nierenzell-karzinom	63,3	diaphysärer Humerus	spät multiple	marginal	nur präoperativ	(offene Probenentnahme)	15,1
13	Endometri-umkarzino	69,3	proximales Femur	früh multiple	intraläsional	nein	nein	1,6
17	Nierenzell-karzinom	71,5	proximaler Humerus	früh nur ossär	marginal	nein	nein	35,3
20	Nierenzell-karzinom	64,3	proximaler Humerus	spät multiple	intraläsional	nur präoperativ	nein	k.A.
38	Nierenzell-karzinom	55,2	proximales Femur	früh multiple	intraläsional	nur präoperativ	nein	5,5
69	Nierenzell-karzinom	64,9	distaler Humerus	spät solitär	weit	prä- und postoperativ	mehrfache Revisionen, Schulterexartikulation, Stumpfaufbau-plastik	74,4
78	Nierenzell-karzinom	52,9	distales Femur	spät solitär	marginal	nur postoperativ	nein	18,1

Tab. 10: Charakteristika der Patienten mit Auftreten eines Lokalrezidivs

Das ereignisfreie Überleben ermittelt die Zeitspanne vom Implantationsdatum der Tumorprothese bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs oder bis zum Eintritt des Todes. Das mediane ereignisfreie Überleben beträgt 19,4 Monate (95%-KI = [13,6;25,1]). Das mittlere ereignisfreie Überleben beträgt 34,1 Monate (95%-KI = [25,0;43,2]).

Die mittlere ereignisfreie Überlebenszeit der Patienten mit solitärer Frühmetastase beträgt 31,4 Monate (95%-KI = [13,6;49,2]), mit solitärer Spätmetastase dagegen 47,2 Monate (95%-KI = [20,4;73,9]). Bei früher, multipler Metastasierung zeigt sich mit 27,4 Monaten (95%-KI = [17,0;37,8]) die geringste ereignisfreie Überlebenszeit.

Im Falle einer späten, multiplen Metastasierung beträgt sie 37,0 Monate (95%-KI = [15,8;58,1]).

Wird eine solitäre Skelettmastase weit reseziert, liegt die mittlere ereignisfreie Überlebenszeit bei 41,0 Monaten (95%-KI = [22,2;59,9]), wird sie intraläsional reseziert, bei 29,2 Monaten (95%-KI = [13,3;45,1]).

Patienten, die prä- und/oder postoperativ eine Chemotherapie erhalten haben, zeigen ein mittleres ereignisfreies Überleben von 29,0 Monaten (95%-KI = [18,6;39,3]). Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben, besitzen ein ereignisfreies Überleben von 38,4 Monaten (95%-KI = [24,4;52,4]). Patienten mit adjuvanter Radiotherapie des betroffenen Skelettabschnittes weisen eine mittlere ereignisfreie Überlebenszeit von 28,5 Monaten auf (95%-KI = [18,4;38,6]), ohne adjuvante Radiotherapie liegt sie bei 36,6 Monaten (95%-KI = [23,8;49,3]).

Die hier untersuchten Parameter zeigen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das ereignisfreie Überleben.

3.5 Postoperativ auftretende Komplikationen

Zu den im Operationskollektiv (n=82) aufgetretenen Komplikationen gehören

- die Luxation oder Subluxation der Prothese,
- Lockerungen von Teilen der Prothese oder der Prothese als Ganzes,
- oberflächliche und tiefe Wundheilungsstörungen,
- periprothetische Infektionen,
- Nervenpareesen,
- die Ablösung des MUTARS® Anbindungsschlauches,
- eine Kniebeugekontraktur sowie
- postoperativ auftretende respiratorische Insuffizienz

Die Zahl der Patienten im Operationskollektiv, die postoperativ eine oder mehrere Komplikationen entwickeln, beträgt 25. Daraus ergibt sich eine Komplikationsrate von 30,5% im Operationskollektiv, wobei hier allerdings noch keine Untergliederung in revisions- und nicht revisionsbedürftige Komplikationen erfolgt. Die Anzahl der Komplikationen per se liegt bei 33, da bei einigen Patienten im Operationskollektiv auch mehrere Komplikationen zugleich auftreten.

Folgende Tabelle (Tab. 11) gibt einen Überblick über die Art der aufgetretenen Komplikationen sowie deren Häufigkeit (absolute Anzahl und relativer Anteil) im Operationskollektiv:

Art der Komplikation	Anzahl	Rate
Wundheilungsstörung	7	8,5%
Lockerung	6	7,3%
periprothetische Infektion	6	7,3%
Luxation / Subluxation	5	6,1%
Nervenparese	4	4,9%
Kniebeugekontraktur	1	1,2%
Lösung des Anbindungsschlauches	1	1,2%
respiratorische Insuffizienz	1	1,2%

Tab. 11: Postoperativ auftretende Komplikationen im Operationskollektiv

Im Folgenden werden nun die einzelnen Komplikationsgruppen mit möglichen Einflussgrößen charakterisiert. Durchgeführte Revisionseingriffe können Tabelle 12 (siehe Punkt 3.5.6 Revisionsrate, S. 41) entnommen werden.

3.5.1 Wundheilungsstörung

Die Rate an Wundheilungsstörungen im Operationskollektiv beträgt 8,5% (n=7). Unter den sieben Fällen handelt es sich bei vier Fällen um oberflächliche und bei drei Fällen um tiefe Wundheilungsstörungen. Eine Re-Intervention ist bei allen tiefen und bei einer oberflächlichen Wundheilungsstörung erforderlich. Die übrigen drei oberflächlichen Wundheilungsstörungen werden antibiotisch behandelt.

Alle Patienten mit einer *oberflächlichen* Wundheilungsstörung haben weder präoperativ noch postoperativ eine Chemo- oder eine Radiotherapie erhalten. Zwei der drei Patienten mit einer *tiefen* Wundheilungsstörung erhielten eine Chemotherapie (prä- und postoperativ) und eine Radiotherapie (nur präoperativ). Der dritte Patient erhielt eine Radiotherapie (prä- und postoperativ), aber keine Chemotherapie. Die Durchführung einer prä- bzw. postoperativen Radiatio zeigt keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Wundheilungsstörung. Auch für die Durchführung einer neoadjuvanten bzw. adjuvanten Chemotherapie lässt sich kein statistisch signifikanter Einfluss nachweisen.

3.5.2 Lockerung

Eine aseptische Lockerung der Prothese tritt bei sechs Patienten auf, die Lockerungsrate beträgt 7,3%. Die Prothesenlockerungen treten im Mittel 24 Monate postoperativ auf (mindestens drei, maximal 94 Monate).

In vier Fällen handelt es sich um die Lockerung des Prothesenschaftes. Dabei handelt es sich um eine zementierte und eine zementfreie distale Femurprothese sowie eine zementierte und eine zementfreie proximale Humerusprothese. Bei den beiden zementierten Prothesen ist keine operative Re-Intervention erforderlich. Für die Gruppe der distalen Femurprothesen liegt die Schaftlockerungsrate bei 14,3%, für die Gruppe der proximalen Humerusprothesen bei 9,5%.

In einem Fall lockert sich eine zementfreie distale Humerusprothese als Ganzes. Es erfolgt unmittelbar der Wechsel auf eine zementierte, verriegelte Prothese.

In einem Fall ist nur das proximale Diaphysenanschlussstück einer zementierten proximalen Humerusprothese betroffen, was die Rekonstruktion mit einer Spezialprothese erforderlich macht.

In 50,0% der Lockerungsfälle wurde die Prothese nicht zementiert verankert. Bei der statistischen Analyse ergibt sich für nicht zementierte Prothesen zwar ein vierfach erhöhtes, aber nicht statistisch signifikantes Risiko für eine Lockerung.

Eine Resektionslänge von weniger als 200 mm sowie die Durchführung einer Radiotherapie (prä- oder postoperativ) zeigen ebenfalls keine statistisch signifikanten Einflüsse auf die Lockerungsrate.

3.5.3 Periprothetische Infektion

Bei sechs Patienten (7,3%) kommt es im Mittel sechs Monate postoperativ (mindestens zwei Wochen, maximal 12 Monate) zu einer periprothetischen Infektion. In einem Fall führt die Infektion zu einer septischen Lockerung der Prothese. Die Infektionen betreffen ausschließlich die untere Extremität, in drei Fällen das proximale Femur (Infektionsrate 5,4%), in zwei Fällen das distale Femur (Infektionsrate 14,3%) und in einem Fall die diaphysäre Tibia (Infektionsrate 100%).

Drei der sechs periprothetischen Infektionen sind interventionsbedürftig. Zwei der sechs periprothetischen Infektionen lassen sich konservativ mittels hochdosierter i.v.-Antibiose therapieren. Eine Patientin verstirbt sechs Wochen postoperativ,

sodass eine kausale Therapie der Infektion im Rahmen der palliativen Gesamtsituation unterbleibt.

Von den sechs periprothetischen Infektionen treten zwei Infektionen bei silberbeschichteten Prothesen auf. Unter allen silberbeschichteten Prothesen (n=51) im Operationskollektiv entspricht dies einer Infektionsrate von 3,9%. Vier der Infektionen betreffen nicht silberbeschichtete Prothesen, was unter allen nicht silberbeschichteten Prothesen (n=31) einer Infektionsrate von 12,9% entspricht. Für Prothesen ohne Silberbeschichtung lässt sich ein neunfach erhöhtes, statistisch signifikantes Infektionsrisiko nachweisen ($p=0,041$). Dabei gehen die Lokalisation der Prothese, die Durchführung einer Chemo- und/oder Radiotherapie, die Einlage von Antibiotika-Trägern und das Vorliegen eines voroperierten Skelettabschnittes als mögliche Störgrößen (Confounder) mit in die Analyse ein.

In drei Fällen erhielten die Patienten weder eine Chemo- noch eine Radiotherapie (weder prä- noch postoperativ). Ein Patient erhielt prä- und postoperativ eine Chemotherapie sowie präoperativ eine Radiotherapie. In einem Fall wurde nur eine präoperative, in einem weiteren Fall nur eine postoperative Radiatio durchgeführt. Für die Durchführung einer Chemo- bzw. Radiotherapie lässt sich kein erhöhtes Infektionsrisiko feststellen.

Das Vorliegen eines voroperierten Skelettabschnittes und die Einlage von Gentamicin-Trägern zeigen ebenfalls keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Infektionsrisiko.

3.5.4 Luxation / Subluxation

Im Operationskollektiv tritt bei fünf Patienten postoperativ eine Prothesenluxation oder -subluxation auf. Dies entspricht einer Luxationsrate von 6,1%.

Den proximalen Humerusersatz betreffen eine revisionsbedürftige Subluxation nach ventral und eine Luxation bei pathologischer Clavicula-Fraktur, die ebenfalls eine operative Intervention erforderlich macht. Für den proximalen Humerusersatz (n=21) beträgt die Rate an revisionsbedürftigen (Sub)Luxationen demnach 9,5%.

Zu einer Luxation am proximalen Femur kommt es in drei Fällen, darunter eine Subluxation. Alle Luxationen/Subluxationen am proximalen Femur sind revisions-

bedürftig. Für den proximalen Femurersatz (n=37) beträgt die Rate an revisionsbedürftigen (Sub)Luxationen demnach 8,1%.

Mit Ausnahme einer subluxierten proximalen Humerusprothese kam bei allen Prothesen ein MUTARS® Anbindungsschlauch zum Einsatz.

Im Bereich des proximalen Femurs handelt es sich in beiden Luxationsfällen um Prothesen ohne Duokopf und ohne Pfannenrekonstruktion. Die Subluxation betrifft eine Prothese mit Duokopf. Für proximale Femurprothesen ohne Duokopf lässt sich zwar ein zehnfach erhöhtes, aber nicht signifikantes Luxationsrisiko feststellen.

3.5.5 Sonstige Komplikationen

Bei vier Patienten, die an der oberen Extremität operiert werden, zeigt sich postoperativ eine Radialis-Parese, zum Teil mit Taubheitsgefühlen und Handheberschwäche. In einem Fall ist zusätzlich der Nervus ulnaris von Ausfallerscheinungen betroffen. Die Behandlung erfolgt konservativ mithilfe von Innervationsschulungen. Bei einem Patienten wird eine operative Exploration durchgeführt.

Eine Kniebeugekontraktur nach Implantation einer distalen Femurprothese links mit konsekutiver Beugehemmung (maximal 10°) erfordert operativ einen Weichteilrelease und die Verlängerung der Quadrizeps-Sehne.

Bei einem Patienten mit proximaler Humerusprothese löst sich sechs Monate postoperativ der MUTARS® Anbindungsschlauch, was zu einer partiellen Prothesendislokation mit konsekutiver Bewegungseinschränkung führt. Hier ist keine operative Re-Intervention erforderlich.

Bei einem weiteren Patienten tritt unmittelbar postoperativ eine respiratorische Insuffizienz auf. Im Verlauf kommt es zu einer beidseitigen Pneumonie, der Patient muss tracheotomiert und langzeitbeatmet werden. Hierbei handelt es sich um die einzige peri- bzw. postoperativ auftretende *systemische* Komplikation im Operationskollektiv. Dies entspricht einer Rate von 1,2%.

Bei einem Prostatakarzinom-Patienten kommt es zweieinhalb Jahre postoperativ durch einen Sturz zu einer periprothetischen Mehrfragmentfraktur des rechten Oberarmknochens, der daraufhin komplett reseziert werden muss (in der Komplikationsrate nicht mit berücksichtigt). Es erfolgt die Implantation einer silberbeschichteten Spezialprothese mit zementierter Ulna-Verankerung.

3.5.6 Revisionsrate

15 der 25 Patienten, bei denen Komplikationen auftreten, müssen sich einer oder mehrerer operativer Re-Interventionen unterziehen. Dies entspricht einer Revisionsrate von 18,3%. Das Spektrum der Komplikationen, die revidiert werden müssen, umfasst drei Luxationen und zwei Subluxationen (29,4%), vier Lockerungen (23,5%), vier Fälle einer Wundheilungsstörung (23,5%), drei periprothetische Infektionen (17,6%) und eine Kniebeugekontraktur (5,9%). Zur Veranschaulichung dient Abbildung 11:

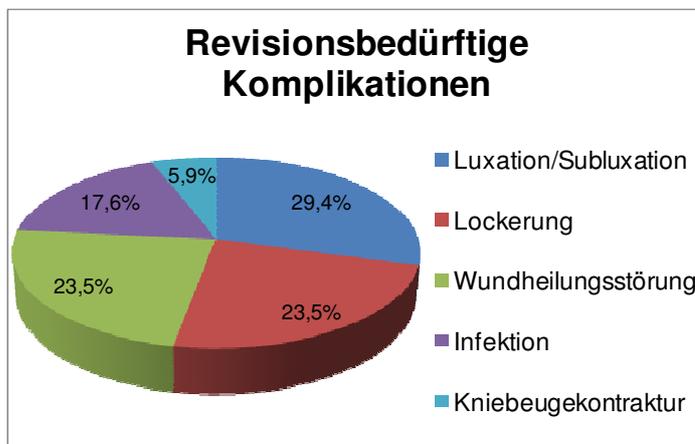


Abb. 11: Revisionsbedürftige Komplikationen im Operationskollektiv

Bei 12 Patienten handelt es sich um *einen* erneuten Eingriff, bei zwei Patienten um *zwei* Eingriffe und bei einem Patienten um *vier* Re-Operationen.

Folgende Tabelle (Tab. 12) gibt einen Überblick über die revisionsbedürftigen Komplikationen in Zusammenstellung mit den Prothesenlokalisationen und den durchgeführten Revisionseingriffen. Dabei sind die Patienten, bei denen ein *vollständiger* Prothesenwechsel erforderlich war (7,3% im Operationskollektiv), **farbig** hervorgehoben. Das Alter zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs ist in Jahren angegeben:

ID	Primär-tumor	OP-Alter	Komplikation	Prothesen-lokalisierung	Revisionseingriff
65	Mamma-karzinom	70,4	Luxation	proximales Femur	offene Reposition, Kapselplastik
68	Prostata-karzinom	78,6	rezidivierende Luxationen	proximales Femur	Wechsel auf Advantage-Pfanne
70	Nierenzell-karzinom	77,0	Luxation	proximaler Humerus	Refixation des Anbindungsschlauches
63	Mamma-karzinom	72,8	Subluxation des Duokopfes	proximales Femur	Wechsel auf XXL-Duokopf
33	Nierenzell-karzinom	68,2	1. Subluxation 2. Lockerung des Diaphy-senanschlussstücks	proximaler Humerus	1. Wechsel auf invers-Prothese 2. Rekonstruktion mit Spezialprothese
29	Nierenzell-karzinom	59,8	aseptische Humerus-Schaftlockerung	proximaler Humerus	Wechsel auf zementierte, silberbeschichtete Filia-Prothese mit Anbindungsschlauch
79	Nierenzell-karzinom	59,0	aseptische Femur-Schaftlockerung	distales Femur	Wechsel auf zementierte Prothese
69	Nierenzell-karzinom	64,9	aseptische Lockerung	distaler Humerus	Wechsel auf zementierte Prothese
26	Nierenzell-karzinom	65,7	oberflächliche Wundheilungsstörung mit Narbendehiszenz	distales Femur	Wundrandausschneidung und Sekundärnaht
9	Nierenzell-karzinom	63,3	tiefe Wundheilungsstörung	totaler Humerus	Wunddebridement, Vakuum-Verband
27	Nierenzell-karzinom	64,6	tiefe Wundheilungsstörung und Hämatombildung	totaler Humerus	Hämatomausräumung
18	Kolon-karzinom	60,7	1. tiefe Wundheilungsstörung 2. periprothetische Infektion	diaphysäre Tibia	1. Wunddebridement, Vakuum-Verband 2. Knie-Exartikulation
22	Urothel-karzinom	56,4	periprothetische Infektion	proximales Femur	Prothesenexplantation, permanenter Vancomycin-Spacer
55	Mamma-karzinom	58,6	periprothetische Infektion mit septischer Lockerung	distales Femur	Spacer-Implantation, dann neue Prothese, Abszessdrainage, schließlich totale Femurprothese
44	Nierenzell-karzinom	34,2	Kniebeugekontraktur	distales Femur	Weichteilrelease, Verlängerung der Quadrizeps-Sehne

Tab. 12: Charakteristika der Patienten mit Auftreten revisionsbedürftiger Komplikationen

Bezüglich der mittleren Überlebenszeiten lassen sich zwischen den Patienten mit und ohne Revisionsoperation signifikante Unterschiede erkennen ($p=0,036$): Die Patienten, die nochmals operiert werden müssen, weisen eine mittlere Überlebenszeit von 52,8 Monaten (95%-KI = [29,4;76,2]) und eine 5-Jahresüberlebensrate von 30,0% ($\pm 11,8\%$) auf. Die Gruppe der Patienten, die sich keiner Revisionsoperation unterziehen müssen, besitzt dagegen eine mittlere Überlebenszeit von 30,4 Monaten (95%-KI = [21,3;39,4]) und eine 5-Jahresüberlebensrate von 17,5% ($\pm 5,0\%$).

60,0% aller Komplikationen, die revidiert werden müssen, betreffen die untere Extremität. Unter den drei im Operationskollektiv am häufigsten implantierten Prothesentypen liegt die Revisionsrate für den proximalen Femurersatz bei 13,5%, für den proximalen Humerusersatz bei 19,0% und für den distalen Femurersatz bei 21,4%. Folgende Tabelle (Tab. 13) gibt einen Überblick über das Spektrum an postoperativ aufgetretenen Komplikationen für die jeweiligen Prothesenlokalisationen. Dabei steht die Zahl der *revisionsbedürftigen* Komplikationen in Klammern und ist **farbig** hervorgehoben:

Lokalisation Komplikation	proximales Femur	distales Femur	proximaler Humerus	distaler Humerus	diaphysärer Humerus	totaler Humerus	diaphysäre Tibia
Luxation	2 (2)		1 (1)				
Subluxation	1 (1)		1 (1)				
Lockerung	1 (1)	2 (1)	3 (2)	1 (1)			
Wundheilungs- störung oberflächlich		4 (1)					
tief					1 (1)	1 (1)	1 (1)
periprothe- tische Infektion	3 (1)	2 (1)					1 (1)

Tab. 13: Komplikationen in Abhängigkeit von der Prothesenlokalisation im Operationskollektiv

3.6 Revisionsfreies Prothesenüberleben

Zu den Zielen der operativen Versorgung mit einer Tumorprothese gehört, dass ein Patient sich so wenigen Revisionseingriffen wie möglich unterziehen muss. Bei der Analyse des revisionsfreien Prothesenüberlebens werden zusätzlich zu den in Tabelle 12 genannten Komplikationen noch das Auftreten einer periprothetischen Mehrfragmentfraktur nach Sturz sowie zwei interventionsbedürftige Lokalrezidive berücksichtigt.

Die revisionsfreien Prothesenüberlebensraten liegen bei 83,1% ($\pm 4,5\%$) nach einem und nach zwei Jahren, 73,9% ($\pm 7,3\%$) nach drei, vier und fünf Jahren, 63,3% ($\pm 11,6\%$) nach sechs Jahren sowie 47,5% ($\pm 16,3\%$) nach acht Jahren.

Für die obere Extremität betragen die revisionsfreien Prothesenüberlebensraten nach einem Jahr 83,3% ($\pm 7,7\%$) und nach fünf Jahren 68,1% ($\pm 11,5\%$). Für die untere Extremität liegen die revisionsfreien Prothesenüberlebensraten nach einem Jahr und nach fünf Jahren bei 83,2% ($\pm 5,5\%$).

Die revisionsfreien Prothesenüberlebensraten nach einem Jahr und nach fünf Jahren betragen für den proximalen Femurersatz 87,7% ($\pm 5,8\%$), für den proximalen Humerusersatz 94,7% ($\pm 5,1\%$) und 75,8% ($\pm 12,7\%$), für den distalen Femurersatz 77,1% ($\pm 11,7\%$).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Funktionen des Gesamtüberlebens und des revisionsfreien Prothesenüberlebens im direkten Vergleich:

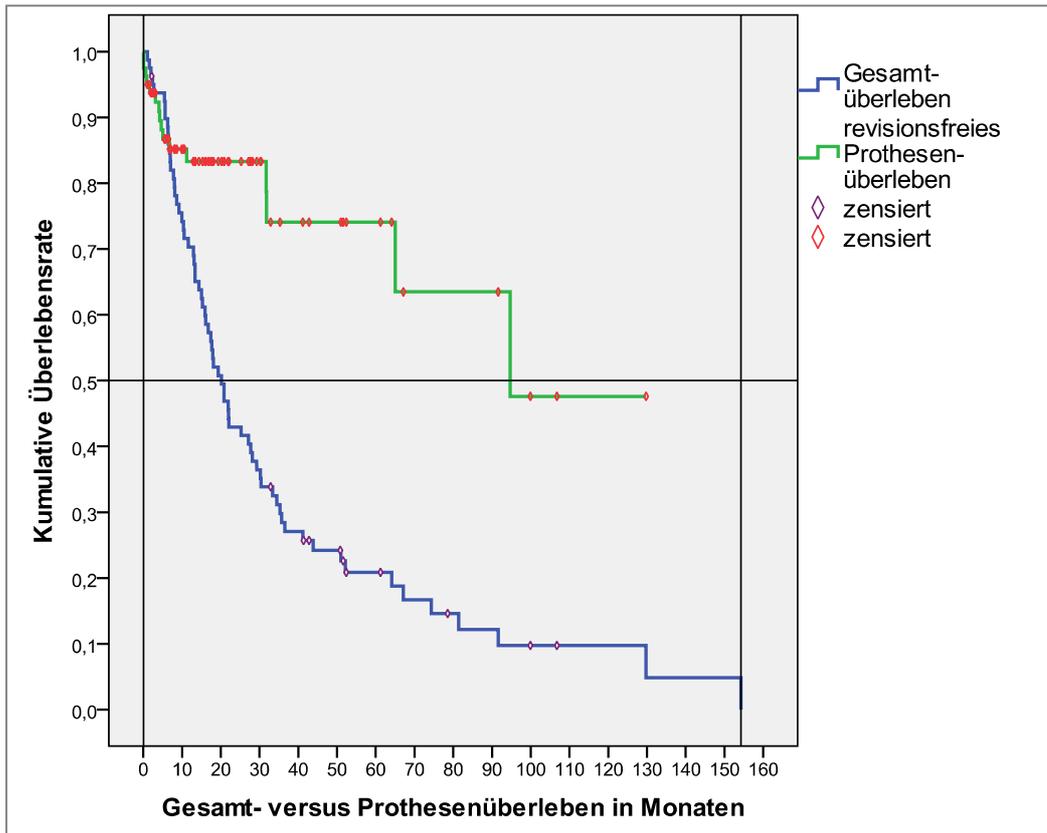


Abb. 12: Kaplan-Meier-Funktionen des Gesamtüberlebens und des revisionsfreien Prothesenüberlebens

3.7 Enneking-Score: Subjektive Kriterien und Funktion der Extremität

Die zum Zeitpunkt des ersten Follow-ups noch lebenden zehn Patienten dienen als Grundlage für die Ermittlung des Enneking-Scores nach Implantation einer MUTARS® Tumorendoprothese.

Bei neun der zehn Patienten zeigt sich die Malignomerkrankung mit stabilem Metastasierungszustand (Stage of disease: AWD = Alive with disease), bei einem Patienten ist keine Malignomerkrankung mehr nachweisbar (Stage of disease: NED = No evident disease). Der jüngste Patient ist 52 Jahre, der älteste 87 Jahre

(im Mittel 71 Jahre). Die Patienten leben zum Zeitpunkt der Befragung im Mittel viereinhalb Jahre (mindestens zweieinhalb, maximal acht Jahre) mit der Tumorprothese.

Im Rahmen der präoperativ durchgeführten Staging-Untersuchungen zeigte sich bei sechs Patienten eine Frühmetastasierung: In einem Fall handelte es sich um eine solitäre Frühmetastase, in drei Fällen um eine frühe, nur ossäre Metastasierung und in zwei Fällen um eine multiple Frühmetastasierung.

Bei vier Patienten handelte es sich um Spätmetastasen, davon wurden in zwei Fällen eine solitäre Spätmetastase und in jeweils einem Fall eine rein ossäre Spätmetastasierung sowie eine multiple Spätmetastasierung diagnostiziert.

In der Gruppe der Befragten befinden sich demnach zwei der insgesamt 11 Patienten (18,2%) mit solitärer Spätmetastase. Diese sind in der folgenden Tabelle (Tab. 14), die einen Überblick über die verschiedenen Ausgangsbedingungen der befragten Patienten geben soll, **farbig** hervorgehoben. Das Alter zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs ist in Jahren angegeben.

ID	Primärtumor	OP-Alter	Prothesenlokalisation	Metastasierung	Lebensjahre mit Prothese	aktuelles Alter	Stage of disease
34	Mammakarzinom	75,9	proximales Femur	früh solitär	4,3	80,2	AWD
39	Mammakarzinom	55,9	proximaler Humerus	früh nur ossär	8,1	64,0	AWD
42	Mammakarzinom	49,4	proximaler Humerus	spät solitär	2,8	52,2	AWD
45	Mammakarzinom	67,5	proximales Femur	früh nur ossär	4,2	71,7	AWD
70	Nierenzellkarzinom	77,0	proximaler Humerus	früh multiple	5,6	82,6	AWD
73	Nierenzellkarzinom	68,9	proximales Femur	früh multiple	4,4	73,2	AWD
76	Nierenzellkarzinom	58,4	proximales Femur	früh nur ossär	2,6	61,1	AWD
59	Urothelkarzinom	74,0	proximales Femur	spät solitär	2,7	76,7	NED
5	Prostatakarzinom	79,8	proximaler Humerus	spät nur ossär	7,9	87,7	AWD
18	Kolonkarzinom	60,7	diaphysäre Tibia	spät multiple	3,4	64,0	AWD

Tab. 14: Charakteristika der befragten Patienten zur Ermittlung des Enneking-Scores

Für die obere Extremität (vier Patienten mit proximaler Humerusprothese) ergibt sich im Mittel ein Enneking-Score von 20 Punkten (mindestens 12, maximal 22 Punkte). Dies entspricht einer mittleren Funktionalität von 66,7% (mindestens 40,0%, maximal 73,3%). Einer der befragten Patienten ist aufgrund seines relativ schlechten Allgemeinzustandes in einer Pflegeeinrichtung untergebracht. Die Funktion der betroffenen Extremität kann mittels täglicher Krankengymnastik weitestgehend aufrecht erhalten werden. Ein anderer Patient bewegt sich nur im häuslichen Bereich ohne fremde Hilfe mit einem Rollator fort und nimmt nach eigenen Angaben leichte Schmerzmedikamente. Keiner der Patienten wurde nach der Implantation der Tumorprothese erneut in einem anderen Haus operiert.

Der mittlere Enneking-Score für die untere Extremität (fünf Patienten mit proximaler Femurprothese, ein Patient mit Tibia-Diaphysenimplantat) liegt bei 19 Punkten (mindestens acht, maximal 24 Punkte). Dies entspricht einer mittleren Funktionalität von 63,3% (mindestens 26,7%, maximal 80,0%). Für den proximalen Femurersatz ergibt sich ein mittlerer Enneking-Score von 21 Punkten (mindestens 20, maximal 24 Punkte), was einer mittleren Funktionalität von 69,3% entspricht. Zwei Patienten sind an zwei Unterarmgehstützen mobil, zwei an einer Unterarmgehstütze und ein Patient am Rollator. Zwei der befragten Patienten erhalten als Schmerzmedikation ein Morphin-Pflaster. Auch hier wurde keiner der Patienten auswärts nachoperiert.

Die höchsten Punktzahlen können in den Teilbereichen Schmerzlinderung und subjektive Zufriedenheit erzielt werden, für die obere Extremität außerdem im Bereich der manuellen Geschicklichkeit, für die untere Extremität im Bereich der maximalen Gehstrecke.

Die niedrigsten Punktwerte erreicht der Teilbereich der Arbeitsfähigkeit, für die obere Extremität außerdem der Bereich der Hebemöglichkeiten, für die untere Extremität der Bereich der notwendigen Unterstützung, z.B. durch Unterarmgehstützen oder Rollator, sowie der Bereich des Gangbildes.

Tabelle 15 gibt die Mittelwerte der Punktzahlen in den verschiedenen Teilbereichen des Fragebogens wieder, die in ihrer Summe den mittleren Enneking-Score ergeben (bei einer maximalen Punktzahl von 30):

Kriterium	obere Extremität	untere Extremität
Schmerzen	4	5
Arbeitsfähigkeit	2	3
subjektive Zufriedenheit	5	4
Handpositionierung	3	-
manuelle Geschicklichkeit	4	-
Hebemöglichkeiten	2	-
Unterstützung	-	1
Gehstrecke	-	4
Gangbild	-	2
Summe	20	19
Funktionalität	67%	63%

Tab. 15: Enneking-Score für die obere und untere Extremität

4 Diskussion

Im Vordergrund der Diskussion stehen das onkologische und funktionelle Ergebnis der Implantation einer MUTARS® Tumorprothese als ein mögliches operatives Verfahren zur Versorgung ossärer Metastasen im Extremitätenskelett.

Ziel ist die Erörterung von Chancen und Risiken der Implantation einer MUTARS® Tumorprothese anhand der Ergebnisse des hier analysierten Patientenkollektivs. Dazu sollen insbesondere auch die Vor- und Nachteile der Tumorendoprothetik gegenüber anderen Verfahren zur operativen Versorgung von Skelettmetastasen diskutiert werden.

4.1 Chancen

4.1.1 Postoperatives Überleben

Da eine Metastasierung in das Skelettsystem als Ausdruck einer hämatogen generalisierten Karzinomerkrankung zu werten ist, ist die Prognose für diese Patienten ungünstig. Die Therapie ossärer Metastasen ist jedoch nicht mehr nur als ausschließlich palliatives Konzept zu betrachten, da sich die Überlebenszeiten von Tumorpatienten durch die Entwicklung multimodaler Therapiekonzepte in den vergangenen Jahrzehnten erheblich verbessert haben. Einzelfälle können ein kuratives Vorgehen rechtfertigen, sodass neben einer adäquaten Schmerztherapie sowie der Therapie pathologischer Frakturen und neurologischer Defizite auch eine Verbesserung der Prognose möglich ist [35, 86].

Vergleicht man die in der Literatur zur Verfügung stehenden Überlebensdaten von Patienten, deren Skelettmetastasen mittels Tumorendoprothese versorgt werden, liegen die mittleren postoperativen Überlebenszeiten zwischen 12 und 22 Monaten [21, 62, 67, 71]. Die 1-Jahresüberlebensraten variieren zwischen 35 und 53%, die 2-Jahresüberlebensraten zwischen 21 und 58% und die 5-Jahresüberlebensraten zwischen 13 und 39% [14, 15, 69, 71].

Unter allen analysierten Studien zur Tumorendoprothetik können wir in der aktuellen Arbeit mit einer mittleren postoperativen Überlebenszeit von 35 Monaten die längste Überlebenszeit dokumentieren. Auch die Überlebensraten der

Patienten unseres Kollektivs sind mit 70%, 43% und 20% nach ein, zwei und fünf Jahren vergleichsweise hoch.

Es lassen sich zahlreiche Studien finden, die verschiedene operative Verfahren zur Versorgung ossärer Metastasen untersuchen, allerdings ohne eine differenzierte Betrachtung Osteosynthese versus konventionelle Endoprothese versus Tumorendoprothese vorzunehmen. Ein Vergleich mit den Überlebensdaten aus diesen Arbeiten ist dementsprechend nur bedingt möglich. Die mittleren postoperativen Überlebenszeiten der in diesen Studien untersuchten Patienten liegen zwischen drei und 27 Monaten, die 2-Jahresüberlebensraten zwischen sieben und 39% [19, 20, 25, 35, 66, 70, 78, 89, 90, 91].

In Gegenüberstellung der Tumorendoprothetik zu osteosynthetischen Verfahren weisen die mittleren Überlebenszeiten der Patienten, deren Skelettmetastasen osteosynthetisch versorgt werden, in der Literatur eine große Spannweite auf. Zickel et al. beispielsweise ermittelten nach intramedullärer Stabilisierung ossärer Metastasen des subtrochantären Femurs eine postoperative Überlebenszeit von fünf bzw. 14 Monaten (mit bzw. ohne pathologische Fraktur) [100]. In einer Studie von Narazaki et al. wiesen osteosynthetisch versorgte Patienten eine verhältnismäßig lange Überlebenszeit von 48 Monaten auf [65].

Anhand der vergleichsweise langen Überlebenszeiten und Jahresüberlebensraten des hier analysierten Patientenkollektivs ist davon auszugehen, dass die Lebenserwartung der Patienten präoperativ in der überwiegenden Zahl der Fälle richtig eingeschätzt wurde. Eine mittlere Überlebenszeit von 35 Monaten rechtfertigt unseres Erachtens nach die Indikationsstellung zur Implantation einer Tumorendoprothese. Diese Schlussfolgerung kann damit unterlegt werden, dass es innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ keine Todesfälle gibt. In der Literatur schwankt die Sterberate innerhalb des ersten Monats nach operativer Versorgung ossärer Metastasen je nach Verfahren zwischen drei und 11% [15, 20, 25, 58, 86, 91]. Wedin et al. dokumentierten in ihrer Studie eine Sterberate von 11% innerhalb des ersten Monats und kamen zu dem Schluss, dass bei diesen Patienten die Indikation zur operativen Intervention eventuell zu großzügig gestellt wurde. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass bei einer vergleichsweise hohen Sterberate innerhalb der ersten Monate nach operativer Versorgung ossärer Metastasen nicht pauschal von einer falschen Indikationsstellung gesprochen werden kann, da ein

„einfaches“ Verfahren wie das der intramedullären Stabilisierung auch bei kurzen Überlebenszeiten von weniger als 30 Tagen gerechtfertigt ist, wenn es zur Verbesserung der Schmerzsymptomatik und der Lebensqualität beitragen kann [91].

Stellt man die vergleichsweise langen Überlebenszeiten als Chance der Tumorendoprothetik heraus, sind einige Faktoren, die einen Einfluss auf das Überleben nehmen können, zu berücksichtigen.

Zunächst einmal ist durch die hohe Rate an metastasenbedingten Voroperationen (27%) von einer Selektion der Patienten, die per se ein längeres Überleben aufweisen, auszugehen.

Darüber hinaus unterscheiden sich die Überlebenszeiten in den verschiedenen Gruppen der drei im hier analysierten Kollektiv am häufigsten vorkommenden Tumorentitäten Nierenzell-, Mamma- und Bronchialkarzinom. Auch wenn der Einfluss des Primärtumors auf das Überleben in dieser Arbeit ohne statistische Signifikanz bleibt, zeigen zahlreiche Studien, dass die primäre Tumorentität einen großen Einfluss auf das postoperative Überleben der Patienten hat [4, 15, 16, 20, 36, 47, 59, 66, 68, 86, 91, 98]. Das Mamma- und das Nierenzellkarzinom besitzen eine insgesamt relativ gute Prognose, insbesondere bei Vorliegen einer rein ossären Metastasierung ohne simultane viszerale Metastasen [4, 16, 19, 20, 86]. Dürr et al. stellten in einer Studie das Mammakarzinom als die Tumorentität heraus, die unter zahlreichen anderen Karzinomen die günstigste Prognose aufweist, und ermittelten eine Überlebensrate von 13% nach fünf Jahren [20]. Chandrasekar et al. dokumentierten eine 1-Jahresüberlebensrate von 40%, Popken et al. ein mittleres postoperatives Überleben von 19 Monaten [15, 70]. Im Literaturvergleich sind sowohl die Überlebenszeit der hier analysierten Mammakarzinom-Patienten mit 44 Monaten als auch die Überlebensraten von 87% nach einem Jahr und 27% nach fünf Jahren sehr hoch. Für Nierenzellkarzinom-Patienten mit Skelettmetastasen, die operativ versorgt werden, können 5-Jahresüberlebensraten zwischen 11 und 15% gefunden werden [19, 25, 58]. In der aktuellen Studie ist die 5-Jahresüberlebensrate für die Gruppe der Nierenzellkarzinom-Patienten daher mit 25% ebenfalls vergleichsweise hoch. Das Bronchialkarzinom weist analog zur Literatur unter den drei im untersuchten Kollektiv am häufigsten auftretenden Tumorentitäten die schlechteste Prognose auf [16, 36, 37, 47, 66, 86, 91]. In Studien von Wedin et al. sowie Hansen et al. gehörte das Vorliegen eines

Bronchialkarzinoms als primäre Tumorentität zu den Faktoren, die mit einer verringerten Chance einhergehen, die ersten 12 Monate nach der operativen Versorgung einer Skelettm metastase zu überleben [37, 91]. Auch Nathan et al. sowie Bauer et al. wiesen das Bronchialkarzinom als negativen Prädiktor für das Überleben nach [4, 66]. In einer Studie von Higashiyama et al. starben alle Patienten mit Bronchialkarzinom innerhalb der ersten zwei Jahre nach radikaler Resektion ihrer Skelettm metastasen [47]. Die Bronchialkarzinom-Patienten des hier untersuchten Kollektivs zeigen mit einer mittleren Überlebenszeit von 22 Monaten und mit Überlebensraten von 67% nach einem Jahr bzw. 33% nach zwei Jahren noch eine vergleichsweise lange Überlebenszeit. Hier kann möglicherweise durch eine weite Metastasenresektion (fünf der sechs Bronchialkarzinommetastasen) eine langfristige Tumorkontrolle und damit eine Verbesserung der Prognose erzielt werden.

Als einer der bedeutendsten Faktoren mit Einfluss auf das postoperative Überleben gilt neben der primären Tumorentität der Metastasierungsstatus des Patienten [4, 16, 19, 25, 35, 58, 66, 85, 86, 91]. Im untersuchten Kollektiv zeigen sich deutliche Unterschiede in den Überlebenszeiten sowohl für solitäre versus multiple als auch für frühe versus späte Metastasen – wenngleich kein statistisch signifikanter Einfluss nachgewiesen werden kann. Einige Beispiele aus der Literatur sollen hier dennoch die Bedeutung des Metastasierungsstatus bei der operativen Versorgung ossärer Metastasen aufzeigen: In einer Studie von Coleman et al. zeigten Mamma-karzinom-Patienten mit einer rein ossären Metastasierung eine postoperative Überlebenszeit von 24 Monaten im Gegensatz zur Überlebenszeit bei simultan vorliegenden Lebermetastasen, die nur knapp sechs Monate betrug [16]. Auch Wedin et al. konnten das Vorliegen viszeraler und zerebraler Metastasen als negativen Prädiktor für das Überleben identifizieren [91]. Nathan et al. ermittelten für solitäre Metastasen ein mittleres postoperatives Überleben von 25 Monaten, wohingegen das mittlere postoperative Überleben für multifokale ossäre sowie für ossäre und viszerale Metastasen nur sechs Monate betrug [66]. Gruber et al. konnten in ihrer Studie eine um die Hälfte verkürzte Lebenszeit für Patienten, die zusätzlich zu ossären auch viszerale Metastasen aufwiesen, feststellen [35]. In dieser Arbeit können wir trotz der mit einer multiplen Metastasierung einhergehenden Prognose-Verschlechterung vergleichsweise lange Überlebenszeiten

dokumentieren (28 Monate für Patienten mit multiplen Frühmetastasen, 39 Monate für Patienten mit multiplen Spätmetastasen). Dies hebt das Verfahren der Tumorendoprothetik auch für jene Patienten mit multiplen Metastasen als wichtige und möglicherweise Überlebenszeit-verlängernde Therapieoption hervor.

Eine gewisse Sonderstellung bezüglich der Therapie und der Prognose nehmen Patienten mit einer solitären Spätmetastase ein. Hierbei handelt es sich um eine recht seltene Manifestation, die in der Versorgung ossärer Metastasen ausnahmsweise einen kurativen Therapieansatz rechtfertigt [5, 95]. Im untersuchten Kollektiv hebt sich die Gruppe der Patienten mit solitärer Spätmetastase durch die längste postoperative Überlebenszeit von 49 Monaten bzw. vier Jahren und Überlebensraten von 91% nach einem Jahr sowie 29% nach fünf Jahren besonders hervor. Dürr et al. analysierten in ihrer Studie die postoperativen Überlebenszeiten von 45 Nierenzellkarzinom-Patienten mit ossären Metastasen der Wirbelsäule, des Beckens oder des Femurs. Sie konnten für das Gesamtkollektiv eine 5-Jahresüberlebensrate von 15% ermitteln, in der Gruppe der solitären Spätmetastasen betrug diese dagegen 54% [19]. (Beachte: In der Studie von Dürr et al. tritt eine *Spätmetastase* per definitionem 12 Monate, in unserer Studie per definitionem 24 Monate nach Diagnose des Primärtumors auf.)

Für die Metastasen- bzw. Prothesenlokalisierung lässt sich im untersuchten Kollektiv ein statistisch signifikanter Einfluss auf das postoperative Überleben feststellen. Dabei zeigt sich die Lokalisation in der unteren Extremität als Risikofaktor für ein früheres Versterben. In der Literatur wird der Einfluss der Lokalisation auf das Überleben kontrovers diskutiert. Es lassen sich keine Arbeiten finden, die einen eindeutigen Nachteil für im unteren Extremitätenskelett lokalisierte Metastasen belegen. In zahlreichen Studien bleibt die Lokalisation ohne signifikanten Einfluss auf das Überleben [25, 35, 62, 65, 78, 86]. Es gibt einige Arbeiten, die ausschließlich das proximale Femur als Metastasen- bzw. Prothesenlokalisierung thematisieren [14, 71, 89, 100]. Diese Lokalisation macht im Operationskollektiv 66% aller in der unteren Extremität implantierten Tumorprothesen aus. Das Hüftgelenk trägt mehr als das Sechsfache des Körpergewichts, was eine besonders stabile Rekonstruktion erfordert [67]. Aufgrund dieser starken Beanspruchung und der ausgedehnten Weichteilresektion, die mit der Versorgung ossärer Metastasen des proximalen Femurs einhergeht, sind die Rekonstruktionen

im Bereich der Hüfte mit einer hohen Rate an Komplikationen und Implantatversagen vergesellschaftet [14, 67, 91]. Dies kann eine erhöhte Morbidität und damit die Verschlechterung der Prognose bedingen. Darüber hinaus hat die länger andauernde Immobilisation nach Versorgung einer Skelettmetastase in der unteren Extremität möglicherweise einen negativen Einfluss auf das Immunsystem des Patienten und kann so zur Verschlimmerung bereits bestehender Komorbiditäten beitragen. Studien hierzu liegen allerdings nicht vor.

In der Literatur finden sich zahlreiche Publikationen, die das Vorliegen einer pathologischen Fraktur als Risikofaktor für ein kürzeres postoperatives Überleben nachweisen [4, 19, 25, 35, 37, 53, 71, 86, 88, 100]. Potter et al. zeigten für Patienten mit einer pathologischen Fraktur eine mittlere postoperative Überlebenszeit von acht Monaten, während Patienten ohne vollständige Fraktur 14 Monate überlebten [71]. Ein ähnliches Ergebnis erzielten auch Zickel et al. (fünf versus 14 Monate) und Friedl et al. (fünf versus 15 Monate) [26, 100]. Mögliche Ursachen für die Vorteile, die sich durch eine prophylaktische Stabilisierung einer drohenden pathologischen Fraktur ergeben, sind der verringerte intraoperative Blutverlust und eine kürzere Operationszeit. Hieraus kann sich eine geringere Rate an intra- und postoperativen Komplikationen und eine schnellere postoperative Mobilisierung mit kürzerer Liegezeit ergeben [70, 88]. Darüber hinaus kann eine pathologische Fraktur Ausdruck einer bereits fortgeschrittenen Karzinomerkrankung sein und so zwangsläufig mit einer Verschlechterung der Prognose einhergehen. Dies kann im untersuchten Kollektiv damit unterlegt werden, dass beispielsweise in der Gruppe der Patienten mit solitärer Spätmetastase *keine* pathologischen Frakturen vorkamen. Betrachtet man die Überlebenszeiten der Patienten des hier analysierten Kollektivs, unterscheiden sich jene mit und jene ohne pathologische Fraktur allerdings kaum voneinander (33 und 35 Monate), sodass gerade bei frakturierten Skelettabschnitten die Implantation einer Tumorendoprothese im Gegensatz zur osteosynthetischen Versorgung mittels Platte oder Marknagel möglicherweise die bessere Alternative darstellt.

Der Einfluss der Durchführung einer Chemo-, Hormon- oder Radiotherapie auf das Überleben wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Da sich die Ansprechraten auf eine Chemo- bzw. Radiotherapie teilweise erheblich unterscheiden, ist die Durchführung einer multimodalen Therapie u.a. von der primären Tumorentität abhängig

[25, 86, 91]. Da verschiedene Primärtumoren naturgemäß unterschiedliche Prognosen aufweisen, kann sich ein scheinbarer Einfluss multimodaler Therapien auf die Überlebenszeit auch aus der Tumorentität selbst ergeben. Nathan et al. beispielsweise wiesen eine signifikant geringere Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten, die eine systemische Therapie erhielten, nach. Die Autoren führen dies auf die verschiedenen primären Tumorentitäten mit unterschiedlichen Raten an systemischen Therapien und nicht auf die Durchführung einer Chemo- oder Radiotherapie selbst zurück [66]. Eine solche Überlegung könnte auch in dieser Arbeit die (nicht signifikanten) kürzeren Überlebenszeiten der Patienten, die eine Chemo- oder Radiotherapie erhalten haben, erklären. Darüber hinaus ist die Durchführung einer lokalen Bestrahlung von weiteren Faktoren, wie z.B. dem Vorliegen einer pathologischen Fraktur und dem Resektionsrand, abhängig [40, 67, 93]. Park et al. führten eine postoperative Radiatio ausschließlich bei Vorliegen einer pathologischen Fraktur oder positiver Resektionsränder durch [67]. Windhager et al. empfehlen die Durchführung einer adjuvanten Therapie immer nach intraläsionaler Resektion [93]. Auch in unserer Klinik wird nur bei einer weit im Gesunden erfolgten Resektion auf eine adjuvante Radiotherapie verzichtet [40].

Die präoperative Evaluation der Prognose des Patienten und die Wahl eines der Gesamtsituation angemessenen Operationsverfahrens zieht letztlich auch die Konsequenz einer extra- oder intraläsionalen Resektion der Metastase nach sich. Eine langfristig lokale Tumorkontrolle lässt sich nur durch eine extraläsionale Resektion erzielen [35]. Fottner et al. wiesen in ihrer Studie eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten nach, deren Skelettmetastasen extraläsional reseziert wurden [25]. Auch Utzschneider et al. konnten die positive Auswirkung einer weiten Resektion auf das postoperative Überleben von Mammakarzinom-Patienten zeigen [86]. Neben der Möglichkeit einer langfristigen Tumorkontrolle mittels weiter Resektion ist jedoch insbesondere im Rahmen einer multiplen Metastasierung ein sogenanntes Tumor-Debulking zur Reduktion der Gesamttumormasse von Bedeutung. Dies ist auch mittels intraläsionaler Resektion erreichbar und kann, z.B. bei Nierenzellkarzinom-Patienten, mit erhöhten Ansprechraten auf nachfolgende medikamentöse Therapien und letztlich mit einer Verbesserung der Prognose einhergehen [87, 92]. Ein anderer wesentlicher Aspekt bei der Resektion von sekundären Knochentumoren ist der Grundsatz

„Funktionalität vor Radikalität“ [33]. Daraus ergibt sich in Einzelfällen, in denen eine extraläsionale Resektion technisch umsetzbar wäre, die bewusste Entscheidung für eine intraläsionale Resektion, um postoperativ eine adäquate Funktion der Extremität zu gewährleisten. Plötz et al. beispielsweise dokumentierten in ihrer Studie zur Implantation von Tumorprothesen bei Patienten mit primären und sekundären Knochentumoren für letztere Gruppe ausschließlich marginale und intraläsionale Resektionen, um das Primärziel einer guten Funktionalität umsetzen zu können [69]. Im hier untersuchten Kollektiv sind die Überlebenszeiten der Patienten mit weiter/marginaler versus intraläsionaler Resektion der Skelettmetastase nahezu identisch (35 versus 36 Monate). Für das Verfahren der Tumorendoprothetik ergibt sich somit an dieser Stelle die entscheidende Schlussfolgerung, dass die Patienten nach Implantation einer Tumorprothese *unabhängig* vom Resektionsstatus eine lange Überlebenszeit aufweisen.

4.1.2 Rezidivrate und ereignisfreies Überleben

Das Auftreten eines Lokalrezidivs gehört zu den schwerwiegendsten Komplikationen der extremitätenerhaltenden Chirurgie und ist oft mit einer deutlichen Prognose-Verschlechterung vergesellschaftet. Zahlreiche Revisions-eingriffe und die Notwendigkeit einer sekundären Amputation der betroffenen Extremität als Ultima ratio können die Lebensqualität des Patienten stark einschränken [86, 90].

In der Literatur schwankt die Rate an nach der operativen Versorgung von Skelettmetastasen auftretenden Lokalrezidiven zwischen 0 und 20% (im Mittel 8%) [14, 15, 20, 25, 34, 58, 60, 62, 69, 86]. In einer Studie von Dürr et al., die verschiedene Operationsverfahren zur Versorgung ossärer Metastasen von 70 Mammakarzinom-Patienten untersucht (extra- und intraläsionale Resektion), blieb das Auftreten von Lokalrezidiven völlig aus [20]. Menendez et al. dokumentierten nach der Versorgung von Knochentumoren des proximalen Femurs mit MSRS®-Tumorprothesen (Modular Segmental Replacement System®) für die Gruppe der Patienten mit Skelettmetastasen eine Rezidivrate von 3% [60]. Mittermayer et al. analysierten in ihrer Studie die Ergebnisse der Versorgung primärer und sekundärer Knochentumore mit Tumorendoprothesen des KMFTR®-Systems (Kotz Modular Femur and Tibia Reconstruction®) und ermittelten für letztere eine Rezidivrate von 7% [62]. Plötz et al. dokumentierten nach Versorgung ossärer

Metastasen der Knieregion mit verschiedenen Tumorendoprothesen eine Rezidivrate von 20% [69].

Die Lokalrezidivrate des hier untersuchten Kollektivs ordnet sich mit 11% im oberen Mittelfeld ein. Eine Revisionsoperation ist allerdings bei nur zwei Patienten erforderlich, in einem Fall verbunden mit einer sekundären Amputation. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit Auftreten eines Lokalrezidivs ist mit 22 Monaten zwar geringer als die der Patienten ohne Rezidiv (37 Monate), allerdings zeigen sich zwischen beiden Gruppen keine *signifikanten* Unterschiede, sodass die in der Literatur beschriebene deutliche Einschränkung der Lebenserwartung im Falle des Auftretens eines Rezidivs in dieser Arbeit nicht bestätigt werden kann [18, 60, 81].

Utzschneider et al. dokumentierten in ihrer Studie paradoxer Weise sogar eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten, die ein Lokalrezidiv aufwiesen. Die Erklärung der Autoren dafür ist, dass für das Auftreten eines Rezidivs eine längere Überlebenszeit notwendig ist; die Patienten „überleben“ also ihr Rezidiv und versterben nicht bereits vorher [86]. Dies ist in dieser Arbeit bei einem relativ späten Auftreten der Lokalrezidive (im Mittel ein Jahr nach Tumorprothesen-Implantation) auch eine mögliche Erklärung für eine Rezidivrate von 11%.

Utzschneider et al. konnten in einer großen Studie zur operativen Versorgung von Knochenmetastasen (n=513) für die verschiedenen zugrundeliegenden Primärtumoren unterschiedliche Rezidivraten feststellen: Die Gruppe der Mammakarzinom-Patienten zeigte eine Lokalrezidivrate von nur 2%, die Gruppen der Nierenzellkarzinom- und Bronchialkarzinom-Patienten dagegen wiesen eine wesentlich höhere Rezidivrate von 15% und 16% auf [86]. In einer Studie von Fottner et al. zeigten 17% der Nierenzellkarzinom-Patienten nach operativer Versorgung ihrer Skelettmetastasen ein Lokalrezidiv [25]. Das Nierenzellkarzinom gehört zu den Tumorentitäten mit den höchsten Rezidivraten, was sich bei einer Rezidivrate von 22% auch im untersuchten Kollektiv widerspiegelt [25, 86]. Da die Sensibilität des Tumors gegenüber Strahlen- und Chemotherapie relativ gering ist, ist eine weite Resektion der Skelettmetastase von besonderer Bedeutung [25, 58, 84, 86]. Bei Auftreten eines Lokalrezidivs sind die Behandlungsmöglichkeiten stark eingeschränkt und die Resektion des Rezidivs kann mit erheblichen Funktions-

verlusten der betroffenen Extremität einhergehen, was sowohl die Lebensqualität als auch die Prognose des Patienten verschlechtern kann [86].

Bezüglich der Rezidivrate bzw. des ereignisfreien Überlebens ergibt sich ein bedeutender Vorteil der Tumorendoprothetik gegenüber osteosynthetischen Verfahren, welche entweder ohne Metastasenresektion oder aber mit einer intraläsionalen Resektion der Skelettmetastase verbunden sind. Nachteile, die sich aus einer unvollständigen Metastasenresektion ergeben können, sind zum einen eine unzureichende Schmerzlinderung, zum anderen ein deutlich erhöhtes Risiko für Tumor-assoziierte Komplikationen, wie z.B. einen lokalen Tumorprogress [14, 21, 25, 35, 86, 93]. So fanden beispielsweise Windhager et al. nach intraläsionaler Resektion eine Rezidivrate von 51%, nach extraläsionaler Resektion dagegen eine deutlich geringere Rate von 15% [93]. Utzschneider et al. wiesen in ihrer Studie nach, dass das Vorliegen tumorfreier Resektionsränder ein wesentliches Kriterium zur Vermeidung eines Lokalrezidivs darstellt [86]. In einer Studie von Fottner et al. war das Vorliegen negativer Resektionsränder mit einer signifikant geringeren Rate an Lokalrezidiven verbunden [25]. Das Vorliegen negativer Resektionsränder gehört damit zu den wichtigsten Faktoren zur Vermeidung eines Lokalrezidivs [18, 34, 60]. Ein solcher Einfluss lässt sich auch in dieser Arbeit vermuten, da eine weite Resektion nach Enneking in nur 30% der Rezidivfälle erfolgte – gegenüber 53% im Operationskollektiv (nicht signifikant).

Der Einfluss einer Radio- oder Chemotherapie auf das ereignisfreie Überleben wird in der Literatur nicht einheitlich beschrieben. Schon viele Autoren konnten belegen, wie bedeutsam die Durchführung einer Chemo- und/oder Radiotherapie für das ereignisfreie Überleben ist [59, 91, 93, 98]. Wedin et al. beispielsweise zeigten in einer Studie, dass die Durchführung einer neoadjuvanten und/oder adjuvanten Radiotherapie das Risiko für ein Lokalrezidiv signifikant senkt, genau wie Yazawa et al. [91, 98]. Windhager et al. dokumentierten in ihrer Studie für die Gruppe der Patienten mit Rezidiv eine geringere Rate an durchgeführten Chemo-, Radio- und Hormontherapien [93]. In Studien von Menendez et al. sowie Grimer et al. gehörten Tumoren mit geringer Ansprechrate auf eine Chemotherapie (z.B. das Nierenzellkarzinom) zu den Risikofaktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs [34, 60]. In dieser Arbeit kann kein signifikanter Einfluss einer Chemo- oder Radiotherapie auf das ereignisfreie Überleben festgestellt werden. Auch Fottner et al. sowie Lin et al.

konnten keinen Einfluss einer Radiotherapie auf das Auftreten eines Lokalrezidivs feststellen [25, 58].

Bei der Analyse des Einflusses multimodaler Therapieoptionen auf das ereignisfreie Überleben ist zum einen zu berücksichtigen, dass bestimmte Tumorentitäten, wie z.B. das Nierenzellkarzinom, als nicht radiosensitiv gelten und so die Durchführung einer lokalen Radiatio bei Auftreten eines Lokalrezidivs nicht zu den Standard-Therapieoptionen gehört [25, 58, 84, 86]. Zum anderen ist beispielsweise bei voroperierten Patienten, die aufgrund des Versagens der vorherigen Rekonstruktion eine Tumorprothese erhalten sollen und im Operationskollektiv einen Anteil von 27% ausmachen, die Durchführung einer neoadjuvanten Radiotherapie nicht sinnvoll. Darüber hinaus ist bei einer mittleren Karzinomanamnese von über vier Jahren (zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs) die Durchführung einer Chemotherapie in vielen Fällen gar nicht mehr bzw. nur bei Vorliegen bestimmter klinischer Konstellationen indiziert.

4.1.3 Revisionsfreies Prothesenüberleben

Zu den wesentlichen Anforderungen an die operative Versorgung ossärer Metastasen gehört die schnelle Wiederherstellung der Funktion mit voller Belastbarkeit bei gleichzeitiger Schmerzfreiheit. Darüber hinaus ist es von Bedeutung, dass die Verweildauer des Implantates möglichst die Lebenszeit des Patienten überdauert [12, 35, 89]. Dies kann für 92% der Patienten des hier untersuchten Kollektivs erreicht werden, was im Wesentlichen den in der Literatur zur Verfügung stehenden Daten entspricht [15, 60].

In den vergangenen Jahrzehnten konnte die Verweildauer von modularen Endoprothesen durch stetige Verbesserung der Materialien und Weiterentwicklung der Implantationstechnik immer weiter gesteigert werden, sodass heute in 70 bis 90% der Fälle eine Standzeit von über fünf Jahren erreicht werden kann. Ein Vergleich des Prothesenüberlebens des hier analysierten Kollektivs mit den in der Literatur zur Verfügung stehenden Daten gestaltet sich allerdings als problematisch, da zwar einige Studien das Verfahren der Tumorendoprothetik thematisieren, aber entweder ausschließlich primäre Knochentumore untersuchen oder aber keine differenzierte Betrachtung primäre versus sekundäre Knochentumore vornehmen [30, 39, 52, 62, 72, 77, 80, 82, 94, 99].

Harvey et al. verglichen in einer Studie die tumorendoprothetische und intramedulläre Versorgung proximaler Femurmetastasen. Sie ermittelten für die Gruppe der modularen Tumorprothesen ein revisionsfreies Implantatüberleben von 100% nach zwei und fünf Jahren, für die Gruppe der intramedullären Verfahren dagegen von 85% nach zwei und fünf Jahren [43]. Chandrasekar et al. untersuchten ebenfalls die Versorgung proximaler Femurmetastasen mit modularen Tumorprothesen und dokumentierten revisionsfreie Prothesenüberlebensraten von 100% nach einem Jahr und 83% nach fünf Jahren [15]. Für den proximalen Femurersatz können wir in dieser Arbeit mit Prothesenüberlebensraten von 88% nach einem Jahr sowie 88% nach fünf Jahren ein ähnlich gutes Ergebnis dokumentieren.

Für den proximalen Humerusersatz können wir mit einem Prothesenüberleben von 95% nach einem und nach zwei Jahren sowie 76% nach fünf Jahren ebenfalls ein sehr gutes Ergebnis erzielen. Raiss et al. ermittelten für die Implantation von proximalen Humerusprothesen (MUTARS®) nach zwei Jahren ein Prothesenüberleben von 90%, allerdings ohne dabei eine differenzierte Betrachtung primärer (n=9) und sekundärer (n=30) Knochentumore vorzunehmen [72].

4.1.4 Extremitätenüberleben

Neben dem Prothesen- ist das Extremitätenüberleben von Bedeutung – auch für Metastasenpatienten. Mit einer sekundären Amputationsrate von 2% können wir in dieser Arbeit ein gutes Ergebnis erzielen. Eine vergleichende Analyse von Amputationsraten ist allerdings kaum möglich, da nur wenige Arbeiten gefunden werden können, die die Rate an sekundären Amputationen bei Metastasenpatienten analysieren. Lin et al. dokumentierten bei der Analyse verschiedener Operationsverfahren zur Versorgung ossärer Nierenzellkarzinom-Metastasen eine sekundäre Amputationsrate von 1% [58]. In einer Studie von Chandrasekar et al. war nach der Versorgung von proximalen Femurmetastasen mit Tumorprothesen ebenfalls in 1% der Fälle eine sekundäre Amputation notwendig [15].

Die häufigsten Gründe für eine sekundäre Amputation nach Implantation einer Tumorendoprothese sind das Auftreten eines Lokalrezidivs sowie das Auftreten einer periprothetischen Infektion [34, 46, 69, 81, 96]. Im hier analysierten Kollektiv handelt es sich bei den beiden Fällen, die eine sekundäre Amputation erforderlich machten, um einen Rezidiv- und einen Infektionsfall. Mit einer Amputationsrate von

11% im Rezidivfall und 17% im Infektionsfall können wir im Literaturvergleich eine sehr geringe Rate an sekundären Amputationen nachweisen [15, 54, 58].

4.1.5 Subjektive Kriterien und Funktion der Extremität

Unter Berücksichtigung des Patientenguts können wir in dieser Arbeit gute bis sehr gute funktionelle Ergebnisse feststellen [30, 32, 94]. Mit viereinhalb von fünf erreichbaren Punkten in den Bereichen der postoperativen Schmerzlinderung und der subjektiven Zufriedenheit der Patienten werden in Übereinstimmung mit der Literatur außerdem wichtige Primärziele der operativen Versorgung ossärer Metastasen umgesetzt [42, 44].

Die postoperativ erreichbare Funktion nach Implantation einer Tumorendoprothese ist bei Patienten mit Skelettmetastasen im Regelfall schlechter als die erreichbare Funktion bei Patienten mit primären Knochentumoren. Dies lässt sich u.a. durch das höhere Alter und den insgesamt eher schlechten Allgemeinzustand der Patienten mit einer generalisierten Karzinomerkrankung erklären [97]. Potter et al. identifizierten in ihrer Arbeit das Vorliegen einer Skelettmetastase als signifikant negativen Prädiktor für die postoperative Funktion und fanden eine negative Korrelation zwischen Alter und funktionellem Outcome [71]. In einer Studie von Yalniz et al. erreichten Patienten mit einem primären Knochentumor einen MSTS-Score von 72%, Patienten mit einer Skelettmetastase dagegen von nur 47% [97].

Eine Schwierigkeit in der Analyse des funktionellen Ergebnisses ergibt sich auch hier aus der Tatsache, dass sich nur eine geringe Anzahl von Studien mit der Extremitätenfunktion nach Implantation einer Tumorprothese bei Skelettmetastasen befasst. Aus diesem Grund können hier nur einige wenige Vergleiche mit Studien, die keine differenzierte Betrachtung zwischen primären und sekundären Knochentumoren vornehmen, angeführt werden.

Für den proximalen Humerusersatz können wir mit einer Funktionalität von 67% ein ebenso gutes Ergebnis dokumentieren wie Gosheger et al., die für 250 Patienten mit *primären* Knochen- und Weichgewebstumoren nach Implantation einer MUTARS® Endoprothese für den proximalen Humerusersatz eine Funktion von 70% ermittelten [30]. Raiss et al. dokumentierten für den proximalen Humerusersatz (primäre und sekundäre Knochentumore, MUTARS®) eine Funktionalität von 63% [72]. Skelettmetastasen des proximalen Humerus erfordern aufgrund der

oftmals sehr ausgeprägten und gelenknahen Destruktionen eine segmentale Resektion des Knochens einschließlich großer Anteile der Rotatorenmanschette, des Delta-Muskels und der Bänder des Schultergelenkes. Diese ausgiebige Weichteilresektion geht auch nach sorgfältiger Rekonstruktion mit ausgeprägten Funktionseinschränkungen und stark vermindertem Bewegungsumfang im Schultergelenk einher [7, 21, 27, 30, 35, 72, 96]. Mit der Einführung von Kunstbändern (z.B. Trevira® Anbindungsschlauch) konnte diesem Problem zumindest teilweise entgegengewirkt werden. In einer Studie von Raiss et al. war bei 59% der Patienten mittels Trevira® Anbindungsschlauch eine vollständige Refixation der Rotatorenmanschette möglich, was in einer signifikanten Verbesserung des Bewegungsumfanges im Schultergelenk resultierte [72]. Darüber hinaus kann der Einsatz inverser Prothesendesigns insbesondere nach der Resektion großer Anteile der Rotatorenmanschette, aber Erhalt des Glenoids und zumindest einer Teilfunktion des Delta-Muskels zu einer Verbesserung des funktionellen Ergebnisses führen [27]. Für die Teilbereiche der manuellen Geschicklichkeit und der Handpositionierung können wir trotz der funktionellen Probleme, die sich nach einem Ersatz des proximalen Humerus ergeben, mit vier und drei von fünf erreichbaren Punkten gute Ergebnisse erzielen.

Auch für den proximalen Femurersatz können wir in dieser Arbeit mit einer Funktion von 69% ein ähnlich gutes Ergebnis dokumentieren wie Gosheger et al., die in ihrer Studie zur Implantation von MUTARS® Prothesen bei Patienten mit *primären* Tumoren des proximalen Femurs eine Funktion von 70% ermittelten [30]. Gewisse Funktionseinbußen sind auch im Bereich des proximalen Femurersatzes nicht gänzlich zu vermeiden [21, 32, 44]. Die Resektion großer Anteile der Hüftabduktoren geht bei nahezu allen Patienten mit einem Trendelenburg-Hinken einher und hat ein teilweise stark verändertes Gangbild zur Folge [8, 18, 44]. In Übereinstimmung mit der Literatur sind in dieser Arbeit mit vier von fünf Punkten die besten Ergebnisse im Bereich der maximalen Gehstrecke bzw. der Gehfähigkeit zu erzielen [44].

4.1.6 Das Verfahren selbst: Flexibilität und sofortige Stabilität

Die Vorteile der Tumorendoprothetik gegenüber anderen Verfahren ergeben sich aus der modularen Bauweise, die eine große Einsatzflexibilität und eine einfache Implantationstechnik ermöglicht [18, 32, 60, 99]. Insbesondere bei der Versorgung

von Skelettmetastasen ist eine intraoperative Flexibilität, z.B. die Möglichkeit der Anpassung der Rekonstruktionslänge nach Resektion der Metastase, von großer Bedeutung [21, 99].

Darüber hinaus ist das Verfahren der Tumorendoprothetik nicht auf die Heilung des Knochens angewiesen [91]. Die sofortige strukturelle Stabilität gewährleistet unmittelbar postoperativ die Möglichkeit der Vollbelastung [67, 99]. Dies geht mit einer Verkürzung der Liegezeit einher und bedeutet für den Patienten auf der einen Seite die schnelle Wiedererlangung seiner Mobilität und damit eine Verbesserung seiner Lebensqualität. Auf der anderen Seite werden durch die schnelle postoperative Mobilisierung Komplikationen vermieden, die gerade bei Patienten mit einem geschwächten Immunsystem durch eine lange Liegezeit hervorgerufen bzw. begünstigt werden können. Dagegen sind osteosynthetische Verfahren im Falle einer pathologischen Fraktur auf die Heilung des Knochens angewiesen [14, 35, 91]. Eine massiv verlängerte Heilungszeit oder das Ausbleiben der Heilung können insbesondere bei Langzeitüberlebenden zu einer höheren Komplikationsrate (z.B. Auftreten von Stressfrakturen) mit einem erhöhten Risiko für das vorzeitige Versagen der Rekonstruktion führen [15]. Dies macht – wie bereits weiter oben beschrieben – die Implantation einer Tumorprothese gerade zur Versorgung pathologischer Frakturen bedeutsam.

4.2 Risiken

4.2.1 Postoperativ auftretende Komplikationen

Die operative Versorgung onkologischer Patienten mit Skelettmetastasen nimmt im weiten Feld der muskuloskelettalen Chirurgie eine Sonderstellung ein. Auf der einen Seite sind es die multimodalen Therapiekonzepte selbst, die die Lebenserwartung von Karzinompatienten erheblich verbessert haben; auf der anderen Seite sind es genau diese Therapien, die mit verantwortlich sind für die im Vergleich zur primären Endoprothetik hohen bis sehr hohen Komplikationsraten nach der operativen Versorgung von Knochentumoren [18, 44, 45, 46, 82]. Als Beispiel seien hier schon einmal die Infektionsraten nach Implantation einer Endoprothese angeführt, die in der Tumororthopädie bei bis zu 36%, dagegen in der primären, nicht onkologischen Endoprothetik bei 1-2% liegen [1].

Nach Dieckmann et al. können Komplikationen nach Implantation einer Tumorprothese in große und kleine Komplikationen unterteilt werden. Dabei gehören aseptische Schaftlockerungen, periprothetische Infektionen, Luxationen und Frakturen in die Gruppe der großen Komplikationen. Oberflächliche Wundheilungsstörungen und Polyethylenverschleiß sind Beispiele für kleine Komplikationen [18]. Anhand dieser Einteilung soll im Folgenden auf die im untersuchten Kollektiv aufgetretenen großen Komplikationen, ihre Häufigkeit im Literaturvergleich und insbesondere die Möglichkeiten ihrer Prävention eingegangen werden.

Die aseptische Lockerung ist im Rahmen der Rekonstruktion großer Knochendefekte noch immer eine ernst zu nehmende Komplikation [30, 55]. In der Literatur schwanken die Lockerungsraten je nach Lokalisation, Implantationstechnik und Nachbeobachtungszeit zwischen 0,4 und 33% [2, 6, 8, 18, 30, 32, 44, 46, 55, 62, 67, 82, 94, 99]. Die in dieser Arbeit ermittelte Lockerungsrate ordnet sich mit 7% im unteren Bereich ein. Dabei zeigt der distale Femurersatz in Übereinstimmung mit der Literatur die höchsten Lockerungsraten [6, 30, 44, 46, 55, 63]. Eine mögliche Erklärung hierfür ist der bei Beugung im Kniegelenk wirkende größere Hebelarm beim distalen Femur- im Vergleich zum direkt benachbarten proximalen Tibiaersatz, der zu verstärktem mechanischen Stress auf die Prothese führt [55]. Neben der Lokalisation ist auch die Verankerungstechnik der Prothese von Bedeutung. Einige Autoren favorisieren eine zementfreie Schaftverankerung mit Lockerungsraten zwischen 8 und 11% [13, 55, 63, 69]. Zementierte Verankerungen sind bei schlechter Knochenbeschaffenheit, z.B. durch Bestrahlung, Chemotherapie oder Osteoporose, erforderlich. Für die Implantation einer Tumorprothese bei Skelettmetastasen ergibt sich meist aufgrund der Knochenbeschaffenheit und der eingeschränkten Lebenserwartung der Patienten die Indikation einer zementierten Verankerung, um eine sofortige Vollbelastung zu ermöglichen. Die höheren Lockerungsraten bei Metastasenpatienten sind also nicht zuletzt auch durch die ohnehin ungünstigeren Ausgangsbedingungen zu erklären [30, 55].

Bis heute konnten die Raten an aseptischen Lockerungen durch Einführung neuer Implantationstechniken bereits deutlich reduziert werden. Durch eine hexagonale Verankerung des Schaftes und die Vorbereitung des Markraums mittels eines „Raspelinstruments“ kann bei der Verankerung zementfreier Prothesen eine verbesserte Rotationsstabilität und Osseointegration sowie bei der Implantation

zementierter Schäfte eine Stabilisierung des Knochenzements erreicht werden [30, 32, 94]. Nach Einführung des „Raspelinstruments“ im Jahr 1997 können wir für den am meisten gefährdeten distalen Femurersatz mit einer Lockerungsrate von 7% ein ähnlich gutes Ergebnis wie Gosheger et al. (8%) sowie Henderson et al. (7%) erzielen [30, 46].

Die periprothetische Infektion ist neben dem Lokalrezidiv die schwerwiegendste Komplikation nach Implantation einer Tumorendoprothese. In der Literatur sind je nach Patientenkollektiv, Operationsverfahren und Lokalisation Infektionsraten zwischen 1 und 36% angegeben [6, 13, 15, 18, 34, 38, 39, 43, 44, 46, 51, 55, 60, 69, 80, 81, 82, 96, 97, 99]. Onkologische Patienten sind als Hochrisikopatienten für das Auftreten einer Infektion anzusehen, da neben der Schwächung des Immunsystems durch Chemo- und Radiotherapien die Tumorendoprothesen selbst durch ihre verhältnismäßig große Oberfläche einen Risikofaktor für die Besiedlung mit pathogenen Keimen darstellen [1, 34, 46, 51, 55, 60, 82]. Weitere Risikofaktoren für das Auftreten einer periprothetischen Infektion sind die verhältnismäßig langen Operationszeiten, die großen Operationsgebiete sowie die Durchführung von Revisionseingriffen [34, 82]. Handelt es sich hierbei um die Revision einer Infektion, ist in bis zu 43% der Fälle mit dem Auftreten einer erneuten Infektion zu rechnen [13].

Wesentliche Voraussetzung zur Vermeidung einer periprothetischen Infektion ist – neben einer systemischen und lokalen Antibiotikaprophylaxe und dem Screening auf multiresistente Erreger (z.B. multiresistenter *Staphylococcus aureus*) – eine gute Weichteildeckung der Prothese [1, 34, 39, 41, 82]. Besonders problematisch ist dies beim distalen Femur- und beim proximalen Tibiaersatz, sodass hier die Infektionsraten am höchsten sind [18, 30, 34, 39, 41, 51, 52]. Die Einführung des Gastrocnemius-Schwenklappens zur verbesserten muskulären Deckung konnte die Infektionsraten um mehr als die Hälfte reduzieren [34, 50, 51, 52, 64]. Für den proximalen Tibiaersatz können im hier analysierten Kollektiv keine Infektionen festgestellt werden, wobei in allen Fällen ein Muskelschwenklappen zum Einsatz kam.

In den vergangenen Jahren ist die Silberbeschichtung der Prothesen als wirksame Infektionsprophylaxe in den Vordergrund getreten [1, 38, 41]. Eine bakterizide Wirkung kann schon bei geringen Silberionen-Konzentrationen festgestellt werden,

während toxische Wirkungen (z.B. eine Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion) erst bei wesentlich höheren Konzentrationen zu erwarten sind [1, 38]. Hardes et al. konnten in einer Studie für die Verwendung silberbeschichteter MUTARS® Tumorprothesen einen Rückgang der Infektionsrate von 18 auf 6% verzeichnen [41]. Im hier analysierten Kollektiv beträgt die Infektionsrate in der Gruppe der silberbeschichteten Prothesen der unteren Extremität 5%, in der Gruppe der Femur- und Tibiaprothesen ohne Silberbeschichtung liegt sie dagegen bei 25%. Mit Berücksichtigung der Prothesenlokalisation als möglichen Confounder können wir in dieser Arbeit für silberbeschichtete Prothesen ein signifikant geringeres Infektionsrisiko nachweisen. Die Implantation silberbeschichteter Tumorendoprothesen wird daher heute als Infektionsprophylaxe aufgrund der nachgewiesenen antiinfektiven Wirkung in unserer Klinik regelhaft durchgeführt [38, 41, 94].

Eine Luxation oder Dislokation der Prothese gehört ebenfalls zur Gruppe der großen Komplikationen. Für den proximalen Femurersatz werden in der Literatur Luxationsraten bis 20% beschrieben [8, 14, 15, 18, 30, 43, 60, 67, 94]. Bickels et al. beschrieben die Dislokation beim proximalen und kompletten Femurersatz als die häufigste Komplikation dieser Prothesentypen [8]. Ein Grund hierfür ist die ausgedehnte Resektion der Weichteile einschließlich großer Anteile der Hüftabduktoren und der Gelenkkapsel [14, 30, 60]. Im untersuchten Kollektiv ist die Luxationsrate für den proximalen Femurersatz mit 8% vergleichsweise gering.

Dies ist u.a. damit zu erklären, dass die Verwendung eines Anbindungsschlauches zur Refixation der Muskulatur und der Gelenkkapsel die Luxationsraten erheblich reduzieren konnte [8, 18, 30, 31, 94]. Gosheger et al. ermittelten bei Verwendung eines Trevira® Anbindungsschlauches für den proximalen Femurersatz eine Luxationsrate von 4% [31]. Die höchste Luxationssicherheit bietet die zusätzliche Verwendung eines Duokopfes [12, 18, 40, 43, 60, 94]. Bei simultanem Einsatz eines Anbindungsschlauches und eines Duokopfes können wir in dieser Arbeit keine Dislokationen für den proximalen Femurersatz feststellen. Die zusätzliche Implantation einer Hüftpfanne wird bei arthrotischen Veränderungen des Hüftgelenks oder gleichzeitigem Vorliegen einer azetabulären Osteolyse empfohlen [12, 40, 60]. Hier konnte der Einsatz der Advantage® Pfanne mit tripolarer Gleitpaarung die Luxationssicherheit weiter erhöhen [12, 18, 30, 31]. Dieser Einfluss

kann auch im untersuchten Kollektiv vermutet werden, da die Implantation einer Avantage® Pfanne in *keinem* der Luxationsfälle des proximalen Femurersatzes erfolgte.

Schaftfrakturen gehören aufgrund der stetigen Verbesserung des Implantatmaterials zu den seltener auftretenden Komplikationen, stellen allerdings einen der häufigsten Gründe für die Notwendigkeit eines vollständigen Prothesenwechsels dar [18, 30, 81]. In der Literatur schwankt die Rate an prothetischen Frakturen zwischen 2 und 17% [2, 30, 34, 46, 55, 69]. Gosheger et al. ermittelten in ihrer Studie eine Frakturrate von 2%; dabei traten alle Frakturen bei Prothesenschäften mit einem Durchmesser von weniger als 12 mm auf [30]. Grimer et al. dokumentierten für den proximalen Tibiaersatz eine Rate von 3%, wobei alle Schaftbrüche Prothesen mit einem Schaftdurchmesser von weniger als 9 mm betrafen [34]. Für Tumorprothesen der unteren Extremität wird daher empfohlen, die Implantation von Schäften mit einem Durchmesser von weniger als 12 mm nur in Ausnahmefällen durchzuführen, da andernfalls das Risiko für eine Schaftfraktur steigt [3, 18, 69, 99]. Obwohl bei einem Anteil von 15% der Prothesen in der unteren Extremität Schäfte mit einem Durchmesser von weniger als 12 mm implantiert wurden, trat erfreulicherweise bei keinem der Patienten eine Schaftfraktur auf. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Verankerung der Prothese, die in allen Fällen zementiert erfolgte. Darüber hinaus besitzen Patienten mit einer generalisierten Karzinomerkrankung aufgrund ihres höheren Alters und des reduzierten Allgemeinzustandes oftmals einen geringeren Aktivitätsgrad, was möglicherweise ebenfalls vor dem Auftreten einer prothetischen Fraktur schützen kann.

4.2.2 Revisionsrate

In der Literatur schwanken die Revisionsraten nach der operativen Versorgung von sekundären Knochentumoren je nach Verfahren zwischen 3 und 26% (im Mittel 13%) [43, 54, 66, 89, 90, 91]. Die Revisionsrate im untersuchten Kollektiv ordnet sich mit 18% im oberen Mittelfeld ein. Ein Vergleich von Revisionsraten ist allerdings nicht ohne Weiteres möglich, da es keine einheitlichen, festgelegten Indikationen für die Durchführung einer Revisionsoperation bei Auftreten von Komplikationen gibt [44, 45, 62]. Die Entscheidung zur Revision wird letztlich immer individuell getroffen und ist vom jeweiligen Krankenhaus und nicht zuletzt auch von

den Operateuren selbst abhängig. Darüber hinaus liegt in der Literaturanalyse auch hier das Problem einer fehlenden Differenzierung zwischen primären und sekundären Knochentumoren vor.

Das vergleichsweise hohe Revisionsrisiko bei der operativen Versorgung von Skelettmetastasen ist auf verschiedene Charakteristika von Karzinompatienten zurückzuführen. Sie stellen eine mögliche Erklärung dafür dar, dass sich im hier analysierten Kollektiv nahezu jeder fünfte Patient einem oder mehreren Revisionseingriffen unterziehen musste, und sollen im Folgenden näher beleuchtet werden.

Eine Besonderheit onkologischer Patienten ist die verhältnismäßig hohe Rate an voroperierten Skelettabschnitten. Eine solche Voroperation kann eine definitive Versorgung der Metastase erheblich erschweren oder gar unmöglich machen. Wedin et al. erklärten in ihrer Studie das häufigere Versagen der Osteosynthesen (im Vergleich zu Endoprothesen) u.a. damit, dass kleinere Krankenhäuser mit geringeren Fallzahlen und dementsprechend weniger Erfahrung häufiger osteosynthetische Verfahren zur Versorgung pathologischer Frakturen durchführen [90]. Diese Patienten stellen sich letztlich häufig zur Evaluation einer operativen Re-Intervention in tumororthopädischen Zentren vor, was im hier untersuchten Kollektiv den relativ hohen Anteil voroperierter Patienten erklärt.

Zur Verdeutlichung dieses Problems sollen zwei Beispiele aus dem analysierten Kollektiv herangezogen werden:

Im ersten Fallbeispiel (Abb. 13) handelt es sich um einen Patienten mit Nierenzellkarzinom und solitärer Frühmetastase des distalen Femurs. Die auswärtige Versorgung der pathologischen Fraktur erfolgte ausschließlich mit einer LISS-Platte ohne notwendige Augmentation durch Knochenzement (Verbundosteosynthese) und ohne notwendige postoperative Bestrahlung. Neun Monate später stellt sich der Patient zur Evaluation einer operativen Re-Intervention mit röntgenologisch sichtbarer Tumorkontamination des gesamten Plattenlagers in unserer Klinik vor:



*Abb. 13: Röntgenaufnahmen eines Patienten mit solitärer Frühmetastase des distalen Femurs bei Nierenzellkarzinom
Präoperativ (links) Tumorkontamination des Plattenlagers nach Versorgung mit nicht zementierter LISS-Platte
Postoperativ (rechts) nach Implantation einer MUTARS® Tumorendoprothese*

Beim zweiten Fallbeispiel (Abb. 14) handelt es sich um eine Patientin mit Mammakarzinommetastase und pathologischer Fraktur des diaphysären Femurs, die mit einem Marknagel versorgt wurde. Röntgenologisch ist eine ausgeprägte Pseudarthrose sichtbar:



*Abb. 14: Röntgenaufnahmen einer Patientin mit Mammakarzinommetastase und pathologischer Fraktur des diaphysären Femurs
Präoperativ (links) ausgeprägte Pseudarthrose nach Versorgung der Fraktur mittels Marknagel
Postoperativ (rechts) nach Implantation einer MUTARS® Tumorendoprothese*

Ein weiterer möglicher Grund für die hohen Revisionsraten nach der operativen Versorgung von Patienten mit ossären Metastasen ist der große Anteil an präoperativ vorliegenden pathologischen Frakturen. Im hier untersuchten Kollektiv ergibt sich in 56% der Fälle die Indikation zur Implantation einer Tumorprothese aus dem Vorliegen einer pathologischen Fraktur. In der Literatur schwankt die Rate an präoperativ aufgetretenen pathologischen Frakturen zwischen 31 und 90% [4,

14, 15, 43, 54, 68, 70, 71, 91, 98]. Popken et al. stellten in einer Studie die Versorgung bereits eingetretener pathologischer Frakturen und die prophylaktische Stabilisierung bei Mammakarzinom-Patienten gegenüber. Für die Frakturgruppe konnte eine höhere Rate an intraoperativen Komplikationen (z.B. substitutionspflichtige Blutungen) und systemischen postoperativen Komplikationen (z.B. Myokardinfarkt, Ateminsuffizienz, Pneumonie) festgestellt werden [70]. Harvey et al. ermittelten nach der Versorgung proximaler Femurmetastasen mittels Marknagel eine höhere Rate an Implantatversagen und Revisionseingriffen in der Gruppe mit bereits eingetretener Fraktur [43]. In dieser Arbeit kann – möglicherweise aufgrund des Verfahrens der Tumorendoprothetik selbst – für die Gruppe der Patienten mit pathologischer Fraktur *keine* höhere Revisionsrate gegenüber der Gruppe ohne Fraktur festgestellt werden.

Ein Großteil der Karzinompatienten weist aufgrund der Durchführung systemischer Therapien (Chemo-, Hormontherapien) ein stark geschwächtes Immunsystem auf. Mittermayer et al. konnten in ihrer Studie für Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, ein signifikant erhöhtes Risiko für das Versagen der Rekonstruktion mittels Tumorprothese feststellen [62]. Darüber hinaus kann eine lokale Bestrahlung der Skelettmetastase zu einer strukturellen Schwächung des Knochens und der Weichteile sowie einer eingeschränkten Fähigkeit zur Regeneration führen [28, 43]. Die Immunkompromittierung und eine verminderte Regenerationsfähigkeit des Knochens können zum Auftreten von Infektionen und Wundheilungsstörungen beitragen. Hieraus ergeben sich zwangsläufig höhere Revisionsraten. In einer Studie von Wedin et al. war die Durchführung einer adjuvanten Radiatio mit einer erhöhten Rate an Stressfrakturen und fehlender Knochenheilung assoziiert. Dieses Problem kann durch den Einsatz von Tumorprothesen zumindest teilweise gelöst werden, da eine solche Rekonstruktion nicht auf die Heilung des Knochens angewiesen ist [91].

Wenngleich die Lokalisation der MUTARS® Tumorprothese im untersuchten Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf die Revisionsrate aufweist, konnten einige Autoren einen Zusammenhang zwischen der Lokalisation und dem Auftreten von revisionsbedürftigen Komplikationen feststellen. Henderson et al. dokumentierten bei der Analyse von über 2000 Operationen (primäre und sekundäre Knochentumore, verschiedene modulare Tumorprothesensysteme)

einen signifikanten Zusammenhang zwischen Lokalisation und Komplikationsrate. Die höchste Komplikationsrate (43%) wurde für den kombinierten distalen Femur- und proximalen Tibiaersatz festgestellt, die niedrigste (16%) für den proximalen Femurersatz. Dazwischen ordneten sich in absteigender Reihenfolge der proximale Tibiaersatz (34%), der distale und komplette Femurersatz (je 27%), der komplette Humerusersatz (19%) sowie der proximale und distale Humerusersatz (je 17%) [46]. Wedin et al. dokumentierten das distale und diaphysäre Femur als die Lokalisation mit der höchsten Rate an Revisionseingriffen [91]. In dieser Arbeit zeigt sich unter den drei im Operationskollektiv am häufigsten implantierten Prothesentypen für den distalen Femurersatz mit 21% ebenfalls die höchste Revisionsrate. Für den proximalen Humerus- bzw. den proximalen Femurersatz können wir mit Revisionsraten von 19% bzw. 14% ein ebenso gutes Ergebnis erzielen wie Henderson et al. [46].

Vergleicht man die Überlebenszeiten der Patienten mit und ohne Revisionsoperation, zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen: Die Patienten mit Revisionsoperation weisen eine deutlich höhere mittlere Überlebenszeit auf als jene Patienten ohne Auftreten einer revisionsbedürftigen Komplikation (53 Monate versus 30 Monate). Dies verdeutlicht, dass eine lange Überlebenszeit einen bedeutenden Risikofaktor für das Auftreten einer revisionsbedürftigen Komplikation darstellt [4, 52, 89, 90, 91, 98]. Wedin et al. dokumentieren in zwei unabhängigen Studien ein langes postoperatives Überleben sogar als den wichtigsten Risikofaktor für das Versagen der Rekonstruktion [90, 91]. Auch in einer anderen Arbeit von Wedin et al. sowie in Studien von Yazawa et al. und Jeys et al. stieg das Risiko für eine Re-Operation linear mit der Überlebenszeit an [52, 89, 98]. Daraus ergibt sich weiterhin, dass Patienten mit beispielsweise einem Mamma- oder Nierenzellkarzinom durch ihre längere Überlebenszeit ein höheres Risiko für das Auftreten einer revisionsbedürftigen Komplikation besitzen [89, 91]. Eine solche Tendenz spiegelt sich auch in dieser Arbeit wider: 82% aller Patienten, die erneut operiert werden müssen, besitzen als primäre Tumorentität ein Mamma- oder Nierenzellkarzinom.

Betrachtet man die vergleichsweise hohen Revisionsraten als bedeutendes Risiko nach Implantation einer Tumorendoprothese, stellt sich automatisch die Frage nach Alternativen. Einige Autoren konnten jedoch im direkten Vergleich (tumor)endo-

prothetischer und osteosynthetischer Verfahren für letztere sogar höhere Revisionsraten feststellen [43, 89, 91]. Wedin et al. ermittelten für osteosynthetische Verfahren ein Risiko von 16% für das Versagen der Rekonstruktion, für die Implantation einer Endoprothese (in 5% der Fälle eine Tumorprothese) war dieses Risiko nur halb so groß [89]. In einer anderen Studie von Wedin et al. lag die Revisionsrate für osteosynthetisch versorgte Patienten bei 14%, für endoprothetisch versorgte Patienten (in 28% der Fälle eine Tumorprothese) dagegen bei nur 2% [91]. Harvey et al. verglichen die operative Versorgung ossärer Metastasen mittels Marknagel oder Tumorprothese (MSRS®). In der Gruppe der mittels intramedullärem Verfahren versorgten Patienten musste bei 26% eine operative Revision durchgeführt werden, verglichen mit 18% in der Gruppe der Patienten, bei denen eine Tumorendoprothese implantiert wurde [43].

4.2.3 Das Verfahren selbst: Invasivität

Ein Nachteil der Tumorendoprothetik gegenüber anderen Verfahren kann sich aus der größeren Invasivität mit längeren Operationszeiten und einer stärker ausgeprägten, durch den Eingriff selbst produzierten Morbidität ergeben [43, 50, 69, 77].

Einige Autoren favorisieren bei Patienten mit einer eher kurzen Lebenserwartung ein weniger aggressives und invasives Verfahren, wie beispielsweise das der intraläsionalen Metastasenresektion mit nachfolgender (Verbund)Osteosynthese, da die postoperative Morbidität, die durch den Eingriff selbst produziert wird, geringer ausgeprägt ist. Dies kann mit einer kürzeren Liegezeit sowie einer früheren und kürzeren Rehabilitationsphase einhergehen und so die schnelle Wiederherstellung einer akzeptablen Funktion ermöglichen – eines der wichtigsten Ziele der palliativ-operativen Therapie von Patienten mit Skelettmastasen [21, 35, 43, 65]. Aus diesen Gründen gehören Osteosyntheseverfahren im Rahmen der operativen Therapie ossärer Metastasen zu den kostengünstigsten Verfahren überhaupt [43, 50, 65]. Darüber hinaus kann auch die postoperativ erreichbare Funktion von der geringeren Invasivität osteosynthetischer Verfahren profitieren. So begründeten Harvey et al. in ihrer Studie das bessere funktionelle Ergebnis nach Verwendung eines Marknagels gegenüber der Implantation einer Tumorprothese [43].

Dass die Implantation einer Tumorprothese tatsächlich als ein sehr invasiver und belastender Eingriff mit hoher Morbidität zu bewerten ist, kann in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Zum einen sind im hier untersuchten Kollektiv keine intraoperativen Komplikationen, wie z.B. größere, transfusionspflichtige Blutungen, aufgetreten. Zum anderen können durch die sofortige Belastungsstabilität der Rekonstruktion lange Immobilisationsphasen vermieden werden, sodass die Rate an peri- bzw. postoperativen systemischen Komplikationen, wie z.B. Pneumonien oder Thrombosen, mit 1% sehr gering ist. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der Versorgung ossärer Metastasen meist um Operationen schwer kranker Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand handelt, die in aller Regel ein Durchschnittsalter von mindestens 55 bis 65 Jahren aufweisen, ist das Auftreten schwerwiegender systemischer Komplikationen doch erstaunlich selten. Dies lässt den Schluss zu, dass die Implantation einer Tumorendoprothese bei Patienten mit Skelettmetastasen trotz ihrer bereits bestehenden Morbidität eine wichtige und vor allem auch sichere Therapiemöglichkeit darstellt [91].

5 Schlussfolgerungen

Chancen der Tumorendoprothetik – In welchem Ausmaß profitiert der Patient von der Implantation einer Tumorendoprothese?

Eine mittlere postoperative Überlebenszeit von 2,9 Jahren und Überlebensraten von 70% nach einem Jahr und 20% nach fünf Jahren sind im Vergleich mit den in der Literatur zur Verfügung stehenden Daten als relativ hoch zu bewerten. Die längsten Überlebenszeiten erreichen Mammakarzinom-Patienten (3,7 Jahre) und Patienten mit einer solitären Spätmetastase (4,1 Jahre). Das mittlere ereignisfreie Überleben ist mit 2,8 Jahren nahezu genau so lang wie das Gesamtüberleben.

Dies zeigt auf der einen Seite, dass die Indikation zur Implantation einer Tumorendoprothese in der überwiegenden Zahl der Fälle gerechtfertigt war. Zum anderen scheint durch die Radikalität des Verfahrens bei weiter Resektion nach Enneking eine langfristig lokale Tumorkontrolle und eine Verbesserung der Prognose möglich zu sein, sodass die Implantation einer Tumorprothese gerade bei Patienten mit einer solitären Skelettmastase Mittel der ersten Wahl sein sollte.

In dieser Arbeit zeigen sich die vergleichsweise langen Überlebenszeiten allerdings völlig unabhängig vom Resektionsrand. Dies verdeutlicht, dass für Patienten mit multiplen Metastasen die Reduktion der Gesamttumormasse von sehr großer Bedeutung ist, was ein Verfahren wie das der Tumorendoprothetik auch mittels intraläsionaler Resektion erreichen kann.

Darüber hinaus stellt die Implantation einer Tumorendoprothese für Patienten, bei denen aufgrund einer limitierten Prognose die Stabilisierung des Knochens mittels (Verbund)Osteosynthese zwar indiziert, aber technisch – z.B. bei sehr ausgedehnten oder stark vaskularisierten Metastasen – nicht umsetzbar ist, eine wichtige und zumeist auch die einzige Alternative dar. Dies trifft insbesondere auf jene Patienten zu, bei denen die erste Rekonstruktion mittels Plattenosteosynthese, Marknagel oder konventioneller Endoprothese versagt hat. Für diese Patienten, die im untersuchten Kollektiv einen vergleichsweise hohen Anteil von 27% ausmachen, kann trotz der teilweise erheblich erschwerten Bedingungen in der überwiegenden Zahl der Fälle ein gutes Ergebnis erzielt werden.

Mit revisionsfreien Prothesenüberlebensraten von 83% nach einem Jahr und 74% nach fünf Jahren wird eines der Primärziele der operativen Versorgung ossärer Metastasen erreicht: Der Patient sollte sich so wenigen Revisionseingriffen wie möglich unterziehen müssen. Im untersuchten Kollektiv kann außerdem für einen großen Anteil von 92% umgesetzt werden, dass die Verweildauer der primär eingebrachten Tumorendoprothese die Lebenszeit des Patienten überdauert.

Das Erreichen weiterer wichtiger Ziele der operativen Versorgung von Patienten mit Skelettmetastasen kann durch die Erhebung des Enneking-Scores gezeigt werden: Nach Implantation einer Tumorendoprothese können in den Bereichen Schmerzlinderung, subjektive Zufriedenheit, manuelle Geschicklichkeit (obere Extremität) und Gehstrecke (untere Extremität) gute bis sehr gute Ergebnisse erzielt werden.

Risiken der Tumorendoprothetik – Rechtfertigen diese Ergebnisse die Implantation einer Tumorprothese unter Berücksichtigung des gesamten Spektrums an möglichen Komplikationen?

Die Komplikations- bzw. Revisionsrate nach Implantation einer Tumorprothese ist vergleichsweise hoch und stellt auch heute noch – trotz der Einführung zahlreicher neuer Implantationstechniken – ein bedeutendes Problem dar. Als der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten einer revisionsbedürftigen Komplikation stellt sich eine lange Überlebenszeit heraus.

In der überwiegenden Zahl der Fälle handelt es sich jedoch um gut beherrschbare Komplikationen, was zum einen durch die sehr geringe Rate an sekundären Amputationen, zum anderen durch die guten Ergebnisse bei der Erhebung des Enneking-Scores verdeutlicht wird.

Berücksichtigt man die Ausgangsbedingungen der Patienten mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren und einer hohen Rate an pathologischen Frakturen, voroperierten Skelettabschnitten sowie durchgeführten Chemo- und Radiotherapien, ist insbesondere die sehr geringe Rate an systemischen Komplikationen hervorzuheben. Dies lässt die Implantation einer Tumorprothese nicht mehr als ein sehr invasives Verfahren mit einer hohen, durch den Eingriff produzierten Morbidität erscheinen, sondern viel mehr als ein Verfahren, das selbst für schwer kranke Patienten mit einer generalisierten Karzinomerkrankung eine sichere Therapieoption darstellt.

6 Literaturverzeichnis

1. Ahrens H, Gosheger G, Streitbürger A, Gebert C, Harges J (2006) Antimikrobielle Silberbeschichtung von Tumorprothesen. *Onkologe* 12(2): 145-151
2. Aldiyami E, Abudu A, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM (2005) Endoprosthetic replacement of diaphyseal bone defects. Long-term results. *Int Orthop* 29(1): 25-29
3. Balke M, Ahrens H, Streitbürger A, Gosheger G, Harges J (2009) Modular endoprosthetic reconstruction in malignant bone tumors: indications and limits. *Recent Results Cancer Res* 179: 39-50
4. Bauer HCF, Wedin R (1995) Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients. *Acta Orthop Scand* 66(2): 143-146
5. Bauer HCF (2005) Controversies in the surgical management of skeletal metastases. *J Bone Joint Surg Br* 87(5): 608-617
6. Bergin PF, Nouveau JB, Jelinek JS, Henshaw RM (2012) Aseptic loosening rates in distal femoral endoprostheses: does stem size matter? *Clin Orthop Relat Res* 470(3): 743-750
7. Bickels J, Kollender Y, Wittig JC, Meller I, Malawer MM (2005) Function after resection of humeral metastases: analysis of 59 consecutive patients. *Clin Orthop Relat Res* 437: 201-208
8. Bickels J, Meller I, Henshaw RM, Malawer MM (2000) Reconstruction of hip stability after proximal and total femur resections. *Clin Orthop Relat Res* 375: 218-230
9. Bremer M, Tunn PU, Peest D, Karstens JH (2004) Aktuelle Entwicklungen in der Therapie von Knochenmetastasen: Strahlentherapie, operative Verfahren, Bisphosphonate. *Onkologe* 10(5): 492-503
10. Broschüre MUTARS®-Münster, Modulares Tumor- und Revisionsystem, implantcast GmbH, Buxtehude, Deutschland
11. Bunting RW, Shea B (2001) Bone metastasis and rehabilitation. *Cancer* 92(4): 1020-1028
12. Capanna R, Campanacci DA (2001) The treatment of metastases in the appendicular skeleton. *J Bone Joint Surg Br* 83(4): 471-481
13. Capanna R, Morris HG, Campanacci D, Del Ben M, Campanacci M (1994) Modular uncemented prosthetic reconstruction after resection of tumours of the distal femur. *J Bone Joint Surg Br* 76(2): 178-186

14. Chandrasekar CR, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A, Buckley L (2009) Modular endoprosthetic replacement for tumours of the proximal femur. *J Bone Joint Surg Br* 91(1): 108-112
15. Chandrasekar CR, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu AT (2008) Modular endoprosthetic replacement for metastatic tumours of the proximal femur. *J Orthop Surg Res* 3: 50
16. Coleman RE (2006) Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 12: 6243-6249
17. De Zwart PM, Weise K (2006) Pathologische Frakturen bei Knochenmetastasen. *OP-Journal* 22(1): 40-44
18. Dieckmann R, Streitbürger A, Balke M, Henrichs MP, Nottrott M, Gosheger G, Harges J (2010) Modulare endoprothetische Rekonstruktion bei malignen Knochentumoren. *OP-Journal - Wissenschaftliche, klinische und technische Informationen* 26(3): 186-190
19. Dürr HR, Maier M, Pfahler M, Baur A, Refior HJ (1999) Surgical treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. *Clin Orthop Relat Res* 367: 283-290
20. Dürr HR, Müller PE, Lenz T, Baur A, Jansson V, Refior HJ (2002) Surgical treatment of bone metastases in patients with breast carcinoma. *Clin Orthop Relat Res* 396: 191-196
21. Eckardt JJ, Kabo JM, Kelly CM, Ward WG Sr, Cannon CP (2003) Endoprosthetic reconstructions for bone metastases. *Clin Orthop Relat Res* 415: 254-262
22. Enneking WF (1986) A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop* 204: 9-24
23. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ (1993) A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res* 286: 241-246
24. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA (1980) A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 153: 106-120
25. Fottner A, Szalantzy M, Wirthmann L, Stähler M, Baur-Melnyk A, Jansson V, Dürr HR (2010) Bone metastases from renal cell carcinoma: patient survival after surgical treatment. *BMC Musculoskelet Disord* 11: 145
26. Friedl W, Mieck U, Fritz T (1992) Chirurgische Therapie von Knochenmetastasen der oberen und unteren Extremität. *Chirurg* 63(11): 897-911
27. Funovics PT, Dominkus M (2010) Modulare Tumorprothesen des Humerus. *Orthopäde* 39(10): 968-979

28. Gainor BJ, Buchert P (1983) Fracture healing in metastatic bone disease. *Clin Orthop Relat Res* 178: 297-302
29. Gebert C, Wessling M, Götze C, Gosheger G, Harges J (2010) The Modular Universal Tumour And Revision System (MUTARS®) in endoprosthetic revision surgery. *Int Orthop* 34(8):1261-1265
30. Gosheger G, Gebert C, Ahrens H, Streitbürger A, Winkelmann W, Harges J (2006) Endoprosthetic reconstruction in 250 patients with sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 450: 164-171
31. Gosheger G, Hillmann A, Lindner N, Rödl R, Hoffmann C, Bürger H, Winkelmann W (2001) Soft tissue reconstruction of megaprotheses using a trevira tube. *Clin Orthop Relat Res* 393: 264-271
32. Gosheger G, Winkelmann W (2000) Mutars® – ein modulares Tumor- und Revisionsystem. Erfahrungen am Tumorzentrum Münster. *Orthopäde* 29(1): 54-55
33. Gradinger R, Gollwitzer H (2006) Tumorendoprothetik. In: Gradinger R, Gollwitzer H (Hrsg) *Ossäre Integration*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 180-189
34. Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Sneath RS, Walker PS, Unwin PS, Shewell PC (1999) Endoprosthetic replacement of the proximal tibia. *J Bone Joint Surg Br* 81(3): 488-494
35. Gruber G, Zacherl M, Leithner A, Giessauf C, Glehr M, Clar H, Windhager R (2009) Operative Versorgung von pathologischen Humerus- und Femurfrakturen. *Orthopäde* 38(4): 324-334
36. Hanagiri T, Kodate M, Nagashima A, Sugaya M, Dobashi K, Ono M, Yasumoto K (2000) Bone metastasis after a resection of stage I and II primary lung cancer. *Lung Cancer* 27(3): 199-204
37. Hansen BH, Keller J, Laitinen M, Berg P, Skjeldal S, Trovik C, Nilsson J, Walloe A, Kalén A, Wedin R (2004) The Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Register. Survival after surgery for bone metastases in the pelvis and extremities. *Acta Orthop Scand Suppl* 75(311): 11-15
38. Harges J, Ahrens H, Gebert C, Streitbürger A, Buerger H, Erren M, Gonsel A, Wedemeyer C, Saxler G, Winkelmann W, Gosheger G (2007) Lack of toxicological side-effects in silver-coated megaprosthesis in humans. *Biomaterials* 28(18): 2869-2875
39. Harges J, Gebert C, Schwappach A, Ahrens H, Streitbürger A, Winkelmann W, Gosheger G (2006) Characteristics and outcome of infections associated with tumor endoprostheses. *Arch Orthop Trauma Surg* 126(5): 289-296
40. Harges J, Gosheger G (2008) Die pathologische Fraktur aus Sicht des Orthopäden und Unfallchirurgen. *Trauma Berufskrankh* 10(2): 167-174

41. Harges J, von Eiff C, Streitbuenger A, Balke M, Budny T, Henrichs MP, Hauschild G, Ahrens H (2010) Reduction of periprosthetic infection with silver-coated megaprotheses in patients with bone sarcoma. *J Surg Oncol* 101(5): 389-395
42. Harrington KD (1997) Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer* 80(8): 1614-1627
43. Harvey N, Ahlmann ER, Allison DC, Wang L, Menendez LR (2012) Endoprotheses last longer than intramedullary devices in proximal femur metastases. *Clin Orthop Relat Res* 470(3): 684-691
44. Heisel C, Breusch SJ, Schmid G, Bernd L (2004) Lower limb salvage surgery with MUTARS® endoprotheses: 2 to 7 year results. *Acta Orthop Belg* 70(2): 142-147
45. Heisel C, Kinkel S, Bernd L, Ewerbeck V (2006) Megaprotheses for the treatment of malignant bone tumours of the lower limbs. *Int Orthop* 30(6): 452-457
46. Henderson ER, Groundland JS, Pala E, Dennis JA, Wooten R, Cheong D, Windhager R, Kotz RI, Mercuri M, Funovics PT, Hornicek FJ, Temple HT, Ruggieri P, Letson GD (2011) Failure mode classification for tumor endoprotheses: retrospective review of five institutions and a literature review. *J Bone Joint Surg Am* 93(5): 418-429
47. Higashiyama M, Kodama K, Takami K, Higaki N, Yamada T, Mano M, Tsukamoto Y, Araki N, Yoshikawa H (2004) Surgical treatment of bone metastasis followed by a primary lung cancer lesion: report of a case. *Surg Today* 34(7): 600-605
48. Hillner BE (2000) The role of bisphosphonates in metastatic breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 10(3): 250-253
49. Jacofsky DJ, Haidukewych GJ (2004) Management of pathologic fractures of the proximal femur: state of the art. *J Orthop Trauma* 18(7): 459-469
50. Jeys LM, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM (2003) Risk of amputation following limb salvage surgery with endoprosthetic replacement. *Int Orthop* 27(3): 160-163
51. Jeys LM, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM (2005) Periprosthetic infection in patients treated for an orthopaedic oncological condition. *J Bone Joint Surg Am* 87(4): 842-849
52. Jeys LM, Kulkarni A, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A (2008) Endoprosthetic reconstruction for the treatment of musculoskeletal tumors of the appendicular skeleton and pelvis. *J Bone Joint Surg Am* 90(6): 1265-1271
53. Katzer A, Meenen NM, Grabbe F, Rueger JM (2002) Surgery of skeletal metastases. *Arch Orthop Trauma Surg* 122(5): 251-258

54. Kelly CM, Wilkins RM, Eckardt JJ, Ward WG (2003) Treatment of metastatic disease of the tibia. *Clin Orthop Relat Res* 415: 219-229
55. Kinkel S, Lehner B, Kleinhans JA, Jakubowitz E, Ewerbeck V, Heisel C (2010) Medium to long-term results after reconstruction of bone defects at the knee with tumor endoprostheses. *J Surg Oncol* 101(2): 166-169
56. Kori SH, LaPerriere JA, Kowalski MB, Rodriguez C, Dinwoodie W (1997) Management of bone pain secondary to metastatic disease. *Cancer Control* 4(2): 153-157
57. Layer G (2005) Skelettmetastasen. In: Freyschmidt J (Hrsg) *Handbuch diagnostische Radiologie. Muskuloskelettales System 2*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 327-338
58. Lin PP, Mirza AN, Lewis VO, Cannon CP, Tu SM, Tannir NM, Yasko AW (2007) Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma. *J Bone Joint Surg Am* 89(8): 1794-1801
59. Manabe J, Kawaguchi N, Matsumoto S, Tanizawa T (2005) Surgical treatment of bone metastasis: indications and outcomes. *Int J Clin Oncol* 10(2): 103-111
60. Menendez LR, Ahlmann ER, Kermani C, Gotha H (2006) Endoprosthetic reconstruction for neoplasms of the proximal femur. *Clin Orthop Relat Res* 450: 46-51
61. Mirels H (1989) Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathological fractures. *Clin Orthop Relat Res* 249: 256-265
62. Mittermayer F, Krepler P, Dominkus M, Schwameis E, Sluga M, Heinzl H, Kotz R (2001) Long-term followup of uncemented tumor endoprostheses for the lower extremity. *Clin Orthop Relat Res* 388: 167-177
63. Mittermayer F, Windhager R, Dominkus M, Krepler P, Schwameis E, Sluga M, Kotz R, Strasser G (2002) Revision of the Kotz type of tumour endoprosthesis for the lower limb. *J Bone Joint Surg Br* 84(3): 401-406
64. Myers GJ, Abudu AT, Carter SR, Tillman RM, Grimer RJ (2007) The long-term results of endoprosthetic replacement of the proximal tibia for bone tumours. *J Bone Joint Surg Br* 89(12): 1632-1637
65. Narazaki DK, de Alverga Neto CC, Baptista AM, Caiero MT, de Camargo OP (2006) Prognostic factors in pathologic fractures secondary to metastatic tumors. *Clinics (Sao Paulo)* 61(4): 313-320
66. Nathan SS, Healey JH, Mellano D, Hoang B, Lewis I, Morris CD, Athanasian EA, Boland PJ (2005) Survival in patients operated on for pathologic fracture: implications for end-of-life orthopedic care. *J Clin Oncol* 23(25): 6072-6082

67. Park DH, Jaiswal PK, Al-Hakim W, Aston WJS, Pollock RC, Skinner JA, Cannon SR, Briggs TWR (2007) The use of massive endoprostheses for the treatment of bone metastases. *Sarcoma* 2007: 62151
68. Piatek S, Westphal T, Bischoff J, Schubert S, Holmenschlager F, Winckler S (2003) Intramedulläre Stabilisierung metastatisch bedingter Frakturen langer Röhrenknochen. *Zentralbl Chir* 128(2): 131-138
69. Plötz W, Rechl H, Burgkart R, Messmer C, Schelter R, Hipp E, Gradinger R (2002) Limb salvage with tumor endoprostheses for malignant tumors of the knee. *Clin Orthop Relat Res* 405: 207-215
70. Popken F, Schmidt J, Oegur H, Göhring UJ, König DP, Braatz F, Hackenbroch MH (2002) Behandlungsergebnisse nach operativer Versorgung ossärer Mammakarzinom-metastasen. Prophylaktische Stabilisierung vs. Versorgung nach pathologischer Fraktur. *Unfallchirurg* 105(4): 338-343
71. Potter BK, Chow VE, Adams SC, Letson GD, Temple HT (2009) Endoprosthetic proximal femur replacement: metastatic versus primary tumors. *Surg Oncol* 18: 343-349
72. Raiss P, Kinkel S, Sauter U, Bruckner T, Lehner B (2010) Replacement of the proximal humerus with MUTARS tumor endoprostheses. *Eur J Surg Oncol* 36(4): 371-377
73. Riccio AI, Wodajo FM, Malawer M (2007) Metastatic carcinoma of the long bones. *Am Fam Physician* 76(10): 1489-1494
74. Rieden K, Adolph J, Lellig U, zum Winkel K (1989) The radiotherapeutic effect on bone metastases in relation to the frequency of metastases, sites of metastases and histology of the primary tumor. *Strahlenther Onkol* 165(5): 380-385
75. Robert-Koch-Institut (Hrsg) (2010) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen von 1990 bis 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin, S 9-10, 156-157
76. Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (2012) Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe, Berlin, S 20-23
77. Rödl R, Pohlmann U, Gosheger G, Hoffmann C, Leidinger B, Lindner N, Winkelmann W (2001) Ablative und extremitätenerhaltende Tumorchirurgie der unteren Extremität – Ein 10-Jahres-Vergleich. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 139(3): 183-188
78. Sarahrudi K, Hora K, Heinz T, Millington S, Vécsei V (2006) Treatment results of pathological fractures of the long bones: a retrospective analysis of 88 patients. *Int Orthop* 30(6): 519-524

79. Schultheiss M, von Baer A, Gebhard F, Kinzl L, Arand M (2007) Therapieindikationen und -optionen bei ossären Metastasen. *Urologe A* 46(8): 897-903
80. Schwartz AJ, Kabo JM, Eilber FC, Eilber FR, Eckardt JJ (2010) Cemented endoprosthetic reconstruction of the proximal tibia: how long do they last? *Clin Orthop Relat Res* 468(11): 2875-2884
81. Schwartz AJ, Kabo JM, Eilber FC, Eilber FR, Eckardt JJ (2010) Cemented distal femoral endoprostheses for musculoskeletal tumor: improved survival of modular versus custom implants. *Clin Orthop Relat Res* 468(8): 2198-2210
82. Shehadeh A, Noveau J, Malawer M, Henshaw R (2010) Late complications and survival of endoprosthetic reconstruction after resection of bone tumors. *Clin Orthop Relat Res* 468(11): 2885-2895
83. Smith HS (2011) Painful osseous metastases. *Pain Physician* 14(4): E373-403
84. Stener B, Henriksson C, Johansson S, Gunterberg B, Pettersson S (1984) Surgical removal of bone and muscle metastases of renal cancer. *Acta Orthop Scand* 55(5): 491-500
85. Tobisu K, Kakizoe T, Takai K, Tanaka Y (1989) Prognosis in renal cell carcinoma: analysis of clinical course following nephrectomy. *Jpn J Clin Oncol* 19(2):142-148
86. Utzschneider S, Weber P, Fottner A, Wegener B, Jansson V, Dürr HR (2009) Prognoseadaptierte operative Behandlung von Knochenmetastasen. *Orthopäde* 38(4): 308-315
87. Volkmer BG, Gschwend JE (2002) Stellenwert der Metastasenchirurgie beim metastasierten Nierenzellkarzinom. *Urologe A* 41(3): 225-230
88. Ward WG, Holsenbeck S, Dorey FJ, Spang J, Howe D (2003) Metastatic disease of the femur: surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res* 415: 230-244
89. Wedin R, Bauer HCF (2005) Surgical treatment of skeletal metastatic lesions of the proximal femur: endoprosthesis or reconstruction nail? *J Bone Joint Surg Br* 87(12): 1653-1657
90. Wedin R, Bauer HCF, Rutqvist LE (2001) Surgical treatment for skeletal breast cancer metastases: a population-based study of 641 patients. *Cancer* 92(2): 257-262
91. Wedin R, Bauer HCF, Wersäll P (1999) Failures after operation for skeletal metastatic lesions of long bones. *Clin Orthop Relat Res* 358: 128-139 Q14
92. Wiesner C, Haferkamp A (2011) Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Therapiekonzepte zur nichtmedikamentösen Behandlung. *Urologe A* 50(7): 853-860

93. Windhager R, Ritschl P, Rokus U, Kicking W, Braun O, Kotz R (1989) Die Rezidivhäufigkeit von intra- und extraläsional operierten Metastasen langer Röhrenknochen. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 127(4): 402-405
94. Winkelmann W (2010) Proximaler Femurersatz mit dem MUTARS®-System. *Orthopäde* 39(10): 942-948
95. Wippermann B, Mössinger E, Schrott HE, Krettek C (2002) Diagnostik und Therapie von Knochenmetastasen. *Unfallchirurg* 105(2): 147-163
96. Wirganowicz PZ, Eckardt JJ, Dorey FJ, Eilber FR, Kabo JM (1999) Etiology and results of tumor endoprosthesis revision surgery in 64 patients. *Clin Orthop Relat Res* 358: 64-74
97. Yalniz E, Ciftdemir M, Memişoğlu S (2008) Functional results of patients treated with modular prosthetic replacement for bone tumors of the extremities. *Acta Orthop Traumatol Turc* 42(4): 238-245
98. Yazawa Y, Frassica FJ, Chao EY, Pritchard DJ, Sim FH, Shives TC (1990) Metastatic bone disease. A study of the surgical treatment of 166 pathologic humeral and femoral fractures. *Clin Orthop Relat Res* 251: 213-219
99. Zeegen EN, Aponte-Tinao LA, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Mankin HJ (2004) Survivorship analysis of 141 modular metallic endoprostheses at early followup. *Clin Orthop Relat Res* 420: 239-250
100. Zickel RE, Mouradian WH (1976) Intramedullary fixation of pathological fractures and lesions of the subtrochanteric region of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 58(8): 1061-1066

7 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei einigen Menschen bedanken, ohne die die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Jendrik Harges, für die freundliche Überlassung des Themas, die vielen Anregungen und die zügige und kritische Durchsicht meiner Arbeit. Bei Prof. Dr. med. Bernhard Greitemann möchte ich mich für die Durchführung des Koreferates bedanken. Prof. Dr. med. Georg Gosheger danke ich für die Möglichkeit, meine Dissertation in seiner Klinik durchführen zu dürfen.

Meinem Betreuer, Dr. med. Marcel-Philipp Henrichs, danke ich ganz herzlich für seine Geduld, seine guten Ideen und Korrekturvorschläge, seine Hilfe in allen organisatorischen Belangen und nicht zuletzt dafür, dass er immer ein offenes Ohr für meine großen und kleinen Sorgen hatte.

Ein großes Dankeschön geht auch an Frau Ahlers-Junker im Sekretariat der Tumor- und Revisionschirurgie, auf deren Unterstützung ich stets zählen konnte – sei es bei organisatorischen Fragen, netten Gesprächen oder der Sorge um mein leibliches Wohl während der Arbeiten im Doktorandenzimmer.

Für die geduldige Unterstützung bei der statistischen Auswertung möchte ich mich bei Dr. Robert Kwiecien bedanken.

Ein weiterer wichtiger Dank geht an meine Lieben, Katharina Karste und Andrea Möller, die mir stets Mut gemacht haben und immer für mich da waren – ob vom Nachbararbeitsplatz im Doktorandenzimmer oder aus weiter Ferne, ob mit gesprochenen Worten oder ganz im Stillen.

Ich bedanke mich bei meinen Großeltern, meinen Brüdern und meinem Freund, Malte Kühn, für die Unterstützung und den so wichtigen Zuspruch – jeden Tag auf's Neue. Ein besonderer Dank geht an meinen Bruder, Johannes Krebs, für seine geduldige und professionelle Hilfe bei der Formatierung dieser Arbeit.

Der größte und wichtigste Dank gilt meinen Eltern, Marlies und Klaus-Dieter Krebs, die mich mit ihrer Liebe, Fürsorge und Anerkennung auf meinem Lebensweg begleitet haben und immer begleiten werden. Ihnen widme ich diese Arbeit.

8 Lebenslauf