

Aus der
Abteilung für Osteopathologie
Direktor: Professor Dr. med. G. Delling
Universitätskrankenhaus Eppendorf

Morphologie und Prognose spezieller Osteosarkome

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Corinna Jentsch
aus Tübingen

Hamburg, 1996

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am 18. November 1997

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität Hamburg

Sprecher: Prof. Dr. H.-P. Leichtweiß

Referent: Prof. Dr. G. Delling

Koreferent: -

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	4
3 Material und Methoden	7
3.1 Untersuchte Fälle.....	7
3.2 Methoden.....	8
3.3 Aufarbeitung der Präparate.....	8
3.4 Histologische Klassifikation.....	9
3.5 Kriterien für die spezielle Subtypisierung.....	10
3.5.1 Teleangiektatische Osteosarkome.....	10
3.5.2 Sklerosierte Osteosarkome.....	10
3.5.3 Chondroblastische Osteosarkome.....	11
3.6 Regressionsgradbestimmung.....	11
3.7 Statistische Auswertung.....	12
4 Ergebnisse	13
4.1 Auswertung der Histologien und Kontaktradiographien.....	13
4.1.1 Teleangiektatische Osteosarkome im engeren Sinn.....	13
4.1.2 Überwiegend teleangiektatische Osteosarkome.....	15
4.1.3 Sklerosierte Osteosarkome im engeren Sinn.....	20
4.1.4 Überwiegend sklerosierte Osteosarkome.....	22
4.1.5 Chondroblastische Osteosarkome.....	27
4.2 Statistische Auswertung.....	33
4.2.1 Häufigkeit der Osteosarkom-Subtypen.....	33
4.2.2 Geschlechtsverteilung.....	33
4.2.3 Altersverteilung.....	34
4.2.4 Lokalisation.....	35
Metaphysäre Osteosarkome.....	35
Diaphysäre Osteosarkome.....	37
4.2.5 Ansprechen der Osteosarkomgruppen auf die Chemotherapie.....	40
4.2.6 Rezidive und Metastasen.....	40
4.2.7 Metastasenlokalisation.....	41
4.2.8 Skip-Metastasen.....	42

4.2.9	Zeitraum bis zur Metastasierung.....	42
4.2.10	Therapie-Response und Metastasierung.....	44
4.2.11	Überlebensrate.....	45
4.2.12	Therapie-Response und Überleben.....	46
4.2.13	Metastasierung und Überleben.....	47
5	Diskussion.....	47
5.1	Teleangiektatische Osteosarkome.....	48
5.2	Sklerosierte Osteosarkome.....	53
5.3	Chondroblastische Osteosarkome.....	56
6	Literaturverzeichnis.....	61
	Anhang: Falldarstellung.....	65
	Danksagung.....	69
	Lebenslauf.....	70

1 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Morphologie und klinische Daten von 553 Patienten mit primärem, intramedullären hochmalignen Osteosarkom, die zwischen 1980 und 1994 in das Hamburger Knochentumorregister aufgenommen worden waren, statistisch ausgewertet. 508 dieser Patienten waren nach einem Protokoll der kooperativen Osteosarkom-Studien (COSS 80-86c) behandelt worden.

Osteosarkome werden anhand ihrer Zell- und Matrixdifferenzierung in weitere Subklassen unterteilt. Die Differenzierungsgruppen der chondroblastischen, sklerosierten und teleangiektatischen Osteosarkome stellen mit ihrer starken Matrix- bzw. Hohlräum- bzw. Hohlraumbildung extreme Varianten des Osteosarkoms dar. Daraus können sich differentialdiagnostische Abgrenzungsprobleme zu anderen Läsionen ergeben. In der vorliegenden Arbeit werden die histologischen und radiographischen Charakteristika dieser Osteosarkom-Typen mitgeteilt. Außerdem wird untersucht, ob sich ihre Falldaten, das Ansprechverhalten auf die präoperative Chemotherapie, Metastasierung und 5-Jahres-Überlebensrate von den übrigen Osteosarkomen unterscheiden.

Osteosarkome mit zu 50-90% sklerosierter Differenzierung und solche mit über 90% sklerosierten Abschnitten unterschieden sich hinsichtlich der Falldaten und klinischen Verläufe nicht voneinander und wurden daher bei statistischen Betrachtungen zusammengefaßt. Ebenso wurden Osteosarkome mit zu 50-90% und über 90% teleangiektatischer Differenzierung als Gesamtgruppe der teleangiektatischen Osteosarkome zusammengefaßt. 47 der 553 Osteosarkome (8,5%) wurden als chondroblastisch eingeordnet, 23 (4,1%) als sklerosiert und 26 (4,7%) als teleangiektatisch.

Osteosarkome mit zu 50-100% sklerosierten Abschnitten traten öfter bei weiblichen Patienten und in kniegelenksfernen Lokalisationen wie proximalem Humerus, proximalem Femur und Rippen als andere Osteosarkomuntergruppen auf. Als einzige Osteosarkomgruppe kamen sklerosierte Osteosarkome nicht in diaphysärer Lokalisation vor. Das Ansprechverhalten auf die Chemotherapie war besser und Skip- und Fernmetastasen seltener als bei den konventionellen Osteosarkomen. Die 5-Jahres-Überlebensrate entsprach trotzdem der Überlebensrate von Patienten mit konventionellem Osteosarkom. Patienten mit

metastasiertem sklerosiertem Osteosarkom starben eher als Patienten mit metastasiertem konventionellen Osteosarkom. Die Metastasen kamen pulmonal, aber im Gegensatz zu den anderen Osteosarkomtypen öfter in ungewöhnlichen Lokalisationen, insbesondere dem Skelettsystem, vor. Der Zeitraum bis zum Auftreten von Fernmetastasen war länger als bei den anderen Osteosarkomgruppen.

Patienten mit teleangiektatischem Osteosarkom erkrankten öfter als andere Osteosarkom-Patienten in der ersten Lebensdekade. Die Tumoren kamen häufiger diaphysär vor. Teleangiektatische Osteosarkome sprachen schlechter als alle anderen Osteosarkome auf die Chemotherapie an. In dieser Gruppe traten die meisten Primär-, Skip- und Fernmetastasen auf. Patienten mit teleangiektatischem Osteosarkom hatten eine schlechtere Überlebensrate als alle anderen untersuchten Patienten. Metastasierte Tumoren führten innerhalb von 5 Jahren ähnlich oft wie bei den konventionellen Osteosarkomen zum Tod. Die Metastasen waren häufiger als bei anderen Osteosarkom-Gruppen in der Lunge lokalisiert. Der Zeitraum bis zum Auftreten von Metastasen war kürzer als bei anderen Osteosarkomen.

Chondroblastische Osteosarkome traten nach der 2. Lebensdekade seltener auf. Die Tumoren kamen häufiger im Becken, dem distalen Radius und der proximalen Fibula vor. Ihr Ansprechverhalten auf die Chemotherapie war schlechter als das der konventionellen Osteosarkome. Sie besaßen auch einen größeren Primär-, Skip- und Fernmetastasenanteil als diese. Trotzdem war die 5-Jahres-Überlebensrate nicht schlechter als die der Patienten mit konventionellem Osteosarkom. Patienten mit metastasiertem chondroblastischen Osteosarkom starben später als Patienten mit anderen metastasierten Osteosarkomsubtypen.

Bei allen Osteosarkomen hatte das Ansprechen des Tumor auf die präoperative Chemotherapie eine gute prognostische Aussagekraft in Bezug auf eine spätere Fernmetastasierung. Das Auftreten von Fernmetastasen führte bei konventionellen, sklerosierten und teleangiektatischen Osteosarkomen bei etwa 80% der betroffenen Patienten zum Tod. Dagegen zeigte sich bei chondroblastischen Osteosarkomen zwar ein Zusammenhang zwischen Regressionsgrad und Metastasierung, der Zusammenhang zwischen Regressionsgrad und Überlebensrate war hier jedoch weniger eng als bei allen

anderen Osteosarkomgruppen. Deshalb ist die prognostische Aussagekraft des Regressionsgrades in Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate bei chondroblastischen Osteosarkomen offenbar geringer.

Teleangiektatische Osteosarkome wiesen in der vorliegenden Arbeit ein schlechtes Ansprechverhalten auf die präoperative Chemotherapie, eine hohe Metastasierungsrate und geringe 5-Jahres-Überlebensrate auf.

2 Einleitung

Das Osteosarkom ist der häufigste maligne primäre Knochentumor im Kindes- und Jugendalter. Die Tumorzellen bilden direkt Osteoid und mineralisiertes Knochengewebe. Anhand von Lokalisation und histologischem Erscheinungsbild werden hoch- und niedrigmaligne intramedulläre Osteosarkome, juxtakortikale Osteosarkome und extraskellettale Osteosarkome unterschieden, wobei die hochmaligne intramedulläre Form mit 75% den größten Anteil einnimmt. Anhand ihres histologischen Differenzierungsmusters können hochmaligne zentrale Osteosarkome in verschiedene Subtypen unterteilt werden.

Die Pathogenese des Osteosarkoms ist unklar. Veränderungen der Tumorsuppressorgene RB und p-53 werden beschrieben. Osteosarkome können auch sekundär nach Bestrahlung oder bei Patienten mit Morbus Paget auftreten. In der vorliegenden Arbeit wurden 553 Patienten mit primärem, hochmalignem intramedullärem Osteosarkom untersucht, die zwischen 1980 und 1994 in das Hamburger Knochentumorregister aufgenommen worden waren.

Das hochmaligne intramedulläre Osteosarkom ist bevorzugt in den Metaphysen der langen Röhrenknochen, vor allem des distalen Femur, der proximalen Tibia und des proximalen Humerus lokalisiert. Die Patienten erkranken mehrheitlich zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr, das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen. Die Tumoren sind durch ein schnelles und invasives Wachstum mit frühzeitiger Entwicklung von Lungenmetastasen gekennzeichnet. Bis zur Einführung einer aggressiven adjuvanten und später auch neoadjuvanten Chemotherapie lag die 5-Jahres-Überlebensrate unter 20%. In der Bundesrepublik Deutschland und Österreich werden Osteosarkompatienten seit 1977 nach festgelegten Therapieschemata der kooperativen Osteosarkomstudien COSS 77 bis 86c therapiert. Nach einer mehrwöchigen Chemotherapie folgt die Resektion des Tumor. Postoperativ erhalten die Patienten weitere Chemotherapiezyklen. Mit dieser Behandlungsstrategie konnten metastasenfremde 5-Jahres-Überlebensraten von über 70% erreicht werden.

Der Therapieerfolg wird histologisch beurteilt, indem die Ausdehnung der nach Chemotherapie vitalen Tumorabschnitte festgestellt wird. In Abhängigkeit vom Flächenanteil der vitalen Areale an der Gesamttumorfläche werden die Tumoren in ein sechsstufiges Regressionsgradschema eingeordnet.

Aufgrund der vielfältigen Differenzierungsmöglichkeiten der Osteosarkome kann sich ihre Diagnose als schwierig erweisen. Je nach Ausprägung der unterschiedlichen Grundsubstanzen und Wachstumsmuster bestehen Ähnlichkeiten mit Chondrosarkomen, aneurysmatischen Knochenzysten und anderen Läsionen. Vor allem bei Osteosarkomen mit sehr geringer oder sehr starker Matrixbildung wie dem chondroblastischen, sklerosierten oder teleangiektatischen Subtyp sind die charakteristischen, von atypischen Tumor-Osteoblasten umgebenen Osteoidtrabekel oftmals nur gering ausgeprägt oder in der Biopsie gar nicht vorhanden. Um in solchen Fällen die Diagnose eines Osteosarkoms stellen zu können und die Patienten schnell einer Chemotherapie zuzuführen, ist es wichtig, die histologischen Besonderheiten dieser speziellen Osteosarkomgruppen zu kennen. Auch die Regressionsgradbestimmung erweist sich bei diesen Osteosarkomsubtypen als schwierig, da die Größe devitalisierter Areale bei primär zellarmen, grundsubstanzreichen oder überwiegend aus zystischen Hohlräumen bestehenden Tumoren nur schwer beurteilt werden kann. Die vorliegende Arbeit stellt die histologischen Charakteristika von 96 chondroblastischen, sklerosierten und teleangiektatischen Osteosarkomen nach retrospektiver Begutachtung dar. Die Falldaten dieser speziellen Osteosarkom-Gruppen, ihr Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie und ihr klinischer Verlauf wurden mit denen der übrigen Osteosarkome verglichen. Dabei waren folgende Fragestellungen von besonderem Interesse:

Fragestellungen

- Welche histologischen und kontaktradiographischen Merkmale kennzeichnen die drei Extremvarianten der Osteosarkome?
- Lassen sich die drei speziellen Osteosarkom-Subtypen histologisch weiter unterteilen; welche klinische Relevanz hat eine weitere Subtypisierung?
- Wie groß ist der Anteil der einzelnen Osteosarkom-Subtypen an der Gesamtheit der untersuchten Osteosarkome?

- Weisen die Osteosarkom-Gruppen spezielle Alters-, Geschlechts- und Lokalisationsschwerpunkte auf, die ihre Diagnose erleichtern?
- Zeigen sklerosierte, chondroblastische, teleangiektatische und konventionelle Osteosarkome ein unterschiedliches Ansprechverhalten auf die präoperative Chemotherapie?
- Treten Primär-, Fern- und Skipmetastasen bei den untersuchten Osteosarkom-Gruppen unterschiedlich häufig auf?
- Unterscheiden sich ihre Metastasierungszeitpunkte und Metastasenlokalisationen?
- Führen Fernmetastasen der Osteosarkom-Subtypen mit unterschiedlicher Häufigkeit zum Tod?
- Unterscheiden sich die 5-Jahres-Überlebensraten der Osteosarkom-Gruppen?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf die Chemotherapie, der Metastasierungshäufigkeit und der 5-Jahres-Überlebensrate?
- Sind solche Zusammenhänge bei den einzelnen Osteosarkomgruppen unterschiedlich stark ausgeprägt?
- Weist der Regressionsgrad bei den beschriebenen Subtypen einen anderen prognostischen Aussagewert auf als bei konventionellen Osteosarkomen?

3 Material und Methoden

3.1 Untersuchte Fälle

553 primäre hochmaligne intramedulläre Osteosarkome wurden in der vorliegenden Arbeit ausgewertet, die zwischen 1980 und 1994 vom Hamburger Knochentumorregister aus dem Bundesgebiet, Österreich und Prag / CSSR aufgenommen worden waren. 508 Patienten waren nach einem Protokoll der Studien COSS 80 bis 86c behandelt worden, 45 Patienten konnten keiner Studie zugeordnet werden (siehe Tabelle 3.1). Zu den 508 Fällen der COSS-Studien stellte die Abteilung für Hämatologie und Onkologie der Kinderklinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Winkler dankenswerterweise die Daten über Behandlungsschemata, Metastasierung und Überlebenszeiten zur Verfügung.

Therapie	Fallzahl
COSS 80	64
COSS 82	88
COSS 85P	32
COSS 86	195
COSS 89	6
COSS 90	6
COSS 91	72
COSS 86c	45
kein COSS	45
gesamt	553

Tab. 3.1: Aufteilung der 553 Fälle nach Therapiestudien

3.2 Methoden

Die Befundberichte der pathologisch-anatomischen Untersuchung der 553 Osteosarkome wurden statistisch ausgewertet. Die Berichte betrafen Biopsie, Resektat nach Chemotherapie und in einigen Fällen Metastasen. Sie enthielten Angaben zu Geschlecht, Alter und Studienzweig der Patienten sowie zur Lokalisation, Größe und Differenzierung der Tumoren und Ausdehnung der vitalen Areale nach Chemotherapie.

Die histologischen Präparate der Biopsien und / oder Resektate von 200 Fällen der 553 Osteosarkome, die laut Befundbericht große sklerosierte, teleangiektatische oder chondroblastische Areale enthielten oder bei denen die histologische Differenzierung unklar war, wurden von der Autorin dieser Arbeit und einem zweiten Untersucher retrospektiv nachbeurteilt. Außerdem konnten die histologischen Präparate von 4 Fernmetastasen der untersuchten Tumoren beurteilt werden.

3.3 Aufarbeitung der Präparate

Zur histologischen Untersuchung lagen in Paraffin eingebettete Biopsien vor, die meist mit Hämatoxylin-Eosin, seltener mit Toluidinblau oder Astrablau gefärbt worden waren. Außerdem standen in Acrylat eingebettete, unentkalkte Großschnitte der Resektate nach Chemotherapie zur Verfügung, die mit Toluidinblau, nach v. Kossa oder mit einer Pentachromfärbung gefärbt worden waren. Mit Hilfe von 5 x 7cm großen Acrylatschnitten konnte eine komplette Längsebene der Osteosarkome beurteilt werden [28], wodurch neben der histologischen Differenzierung auch das Wachstumsverhalten der Tumoren sowie Ausmaß und Lokalisation ihrer nach Therapie vitalen Areale sehr gut zu erkennen waren. Zusätzlich ermöglichten Kontaktradiographien der Tumorebenen nach Resektion eine Bestimmung des genauen Ausmaßes der Tumoren und ihrer Beziehung zur originären Knochenstruktur.

Das Erscheinungsbild von Biopsie, Resektat, Metastasen und Kontaktradiographien der 200 Osteosarkome wurde unabhängig vom Erstbericht beschrieben, die Haupt- und Nebendifferenzierung und das Tumoransprechen auf die Chemotherapie (Regressionsgrad) bestimmt.

3.4 Histologische Klassifikation

Die histologische Klassifikation lehnt sich an die von Mirra [21] beschriebene an. Osteosarkome sind demnach definiert als maligne mesenchymale Tumoren, die Osteoid und/oder Knochen bilden. Andere Bestandteile wie Knorpel oder Kollagenfasergewebe können vorkommen. Die Knochenmatrix muß von den Tumorzellen direkt gebildet werden und darf nicht metaplastisch oder reaktiv entstanden sein. Entsprechend den Angaben von Mirra [21] und Schajowicz [29] wurden auch Tumoren als Osteosarkome diagnostiziert, bei denen eine Osteoidbildung nicht eindeutig zu erkennen war, deren Zellen und Wachstumsverhalten jedoch die Charakteristika der typischen Osteosarkome aufwiesen.

Alle 553 Osteosarkome gehörten zu den hochmalignen intramedullären Osteosarkomen, da sie die oben genannten Kriterien erfüllten. Sämtliche untersuchten Fälle entstanden primär ohne benigne Vorläuferläsion oder Bestrahlung. Von den 200 nachbeurteilten Osteosarkomen wurden 96 als im engeren Sinn oder überwiegend teleangiektatisch, sklerosiert oder chondroblastisch eingeordnet.

Differenzierung	Fallzahl (%)
chondroblastisch	47 (8,5%)
sklerosiert	23 (4,1%)
teleangiektatisch	26 (4,7%)
osteoblastisch	417 (75,4%)
fibroblastisch	23 (4,1%)
MfH-artig	10 (1,8%)
kleinzellig	5 (0,9%)
epitheloidzellig	1 (0,2%)
osteoblastomartig	1 (0,2%)
gesamt	553 (100%)

Tab. 3.2: Überwiegende histologische Differenzierung der 553 Osteosarkome

3.5 Kriterien für die spezielle Subtypisierung

3.5.1 Teleangiektatische Osteosarkome

Die Gruppe der teleangiektatischen Osteosarkome *im engeren Sinn* umfaßt Knochentumoren, welche zu über 90% aus großen Hohlräumen bestehen. Hohlraumwände und Septen werden von anaplastischen mesenchymalen Zellen gebildet. Der Nachweis von atypischen Mitosen sowie einer zumindest fokalen, gitterförmigen Osteoidbildung sichert die Diagnose eines Osteosarkoms (siehe Abbildung 4.1.2). Mitunter ist die Osteoidbildung in teleangiektatischen Osteosarkomen nicht erkennbar, was die differentialdiagnostische Abgrenzung von anderen zystischen intraossären Läsionen erheblich erschwert.

In der Kontaktradiographie zeigen die Tumoren ein lytisches Wachstumsmuster ohne Mineralisation (siehe Abbildung 4.1.4 B). 8 Osteosarkome erfüllten diese Kriterien.

18 Tumoren entsprachen osteoblastischen Osteosarkomen mit lediglich *überwiegender* teleangiektatischer Differenzierung. Die teleangiektatischen Areale nahmen hier 50-90% der Tumorfläche ein. Solide Areale waren im Resektat häufig deutlich mineralisiert.

3.5.2 Sklerosierte Osteosarkome

Sklerosierte Osteosarkome *im engeren Sinn* bestehen zu über 90% aus flächig mineralisierter osteoider Matrix. Die im Tumorknochen liegenden Zellen sind häufig weitgehend ausgereift (siehe Abbildung 4.1.6). Die Zellen am Rand der mineralisierten Areale müssen dagegen Kennzeichen eines malignen mesenchymalen osteoblastischen Tumors aufweisen. Nur 5 Osteosarkome erfüllten diese Kriterien.

Zu den *überwiegend* sklerosierten Osteosarkomen wurden 18 Tumoren gezählt, deren mineralisierte Areale 50-90% der Gesamttumorfläche einnahmen.

3.5.3 Chondroblastische Osteosarkome

Chondroblastische Osteosarkome im engeren Sinn bestehen zu über 50% aus chondroider Matrix, weisen außerdem aber auch zumindest umschriebene osteoblastische Anteile und die charakteristischen Lokalisations- und Wachstumskriterien eines Osteosarkoms auf (siehe Abbildung 4.1.9 - 4.1.11). 47 Fälle erfüllten diese Kriterien. 18 dieser Tumoren erschienen ganz überwiegend chondroblastisch ohne weitere ausgeprägte Komponente, 19 besaßen neben den

chondroiden Arealen große zellreiche Abschnitte, 8 chondroblastische Osteosarkome besaßen ausgedehnte osteoblastische Anteile, und 2 Tumoren waren zusätzlich deutlich fibroblastisch differenziert.

Für statistische Auswertungen erfolgte eine Zusammenfassung von im engeren Sinn und überwiegend sklerosierten Osteosarkomen; im engeren Sinn und überwiegend teleangiektatische Tumoren bilden ebenfalls eine gemeinsame Gruppe. Sie werden der Gesamtheit der übrigen 457 konventionellen Osteosarkome gegenübergestellt, um zu zeigen, inwieweit sie morphologische und klinische Besonderheiten aufweisen, die für die Diagnose und Überlebensprognose von Bedeutung sein können.

3.6 Regressionsgradbestimmung

An nach Chemotherapie vollständig aufgearbeiteten Tumorlängsebenen wurde mikroskopisch das Ausmaß der vitalen und devitalen Areale bestimmt, die Flächen im Originalmaßstab auf Folie übertragen und mit einem integrierten Bildanalyzesystem der Firma KONTRON vermessen. Anhand der Größenbestimmung des nach Chemotherapie noch vitalen Tumoranteils erfolgte die Festlegung des Regressionsgrades nach Salzer-Kuntschik [28] (siehe Tabelle 3.3 und Abbildungen 4.1.4, 4.1.8, 4.1.11). Der Regressionsgrad teilt das Ansprechen der Tumoren auf die Chemotherapie in Abhängigkeit vom Flächenanteil der vitalen Areale in sechs Stufen ein. Dabei entsprechen die Regressionsgrade 1 bis 3 (vitaler Tumoranteil unter 10%) einem guten Tumoransprechen auf die Chemotherapie (Responder), die Regressionsgrade 4 bis 6 (vitaler Tumoranteil über 10%) einem schlechten Ansprechen (Non-Responder). Bei matrixreichen, insbesondere chondroblastischen Osteosarkomen kann die Regressionsgradbestimmung schwierig sein, weil diese Tumoren primär relativ zellarme Anteile aufweisen. Dadurch wird die Abgrenzung des Regressionsgrades 2 (einzelne vitale Tumorzellen) vom Regressionsgrad 4 (zusammenhängende vitale Anteile über 10%) erschwert. In solchen Fällen ist eine Beurteilung des Ausmaßes der Tumorzerstörung durch Abschätzung des devitalisierten Zellanteiles anhand der leeren Matrixhöhlen möglich.

Regressionsgrad	Flächenanteil vitaler Geschwulstareale	Response
I	keine vitalen Tumorzellen	
II	einzelne vitale Tumorzellen	Responder
III	unter 10%	
IV	10-50%	
V	50-90%	Non-Responder
VI	über 90%	

Tab. 3.3: Regressionsgrad-Bestimmung nach Salzer-Kuntschik

3.7 Statistische Auswertung

Die klinischen Daten von Patienten mit chondroblastischen, sklerosierten und teleangiektatischen Osteosarkome bezüglich Alter, Geschlecht, Tumorlokalisierung, Metastasierung u.a. wurden mit denen der konventionellen Osteosarkome verglichen, um mögliche Besonderheiten dieser Osteosarkom-Untergruppen herauszufinden. Eine Signifikanzprüfung von Merkmalsunterschieden wurde mit dem χ^2 -Test an Vierfeldertafeln durchgeführt, aufgrund der geringen Fallzahlen mit Yates-Korrektur. Das Signifikanzniveau lag bei 1% und 5%. Für Metastasierungs- und Überlebensuntersuchungen konnten 155 Patienten nicht berücksichtigt werden, die ungünstige Therapievoraussetzungen (Tumorlokalisierung im Stammskelett, Primärmetastasen, als Rezidiv gemeldete Tumoren, schwere Zweiterkrankung, Lebensalter über 40 Jahre) aufwiesen oder nicht protokollgerecht behandelt worden waren.

4 Ergebnisse

4.1 Auswertung der Histologien und Kontaktradiographien

4.1.1 Teleangiektatische Osteosarkome im engeren Sinn

Histologie der Biopsien

Von 4 der 8 teleangiektatischen Osteosarkome im engeren Sinn konnten Biopsien beurteilt werden. In zwei Fällen fanden sich jedoch nur wenige Tumorzellen und osteoklastäre Riesenzellen ohne Hohlraum- oder Matrixbildung. Die beiden anderen Biopsien enthielten große erythrozytengefüllte Spalträume, die durch Septen aus polymorphen Tumorzellen begrenzt wurden. Einige der Tumorzellen wiesen helle Kerne und prominente Nukleolen auf. Mitosen waren häufig. In den Septen befanden sich außerdem Tumoriesenzellen, osteoklastäre Riesenzellen und wenig gitterförmiges Osteoid.

Histologie der Resektate

Zur Auswertung der Resektate standen in 7 Fällen Großschnitte zur Verfügung, in einem Fall nur Teile des Tumors in kleinen Schnitten.

6 von 7 teleangiektatischen Osteosarkomen enthielten neben zystischen Arealen auch solide Abschnitte, die sich überwiegend in der Tumorperipherie befanden. Die Zellen zeigten hier ebenfalls eine ausgeprägte Polymorphie und waren spindelig, oval und polygonal geformt (siehe Abbildung 4.1.2). Häufig wiesen sie große Kerne mit prominenten Nukleolen auf. Es fanden sich zahlreiche Mitosen. Bei 5 von 8 untersuchten Tumoren waren riesenzellig transformierte Zellen mit großem unregelmäßigen rundlichen Zellkörper und vakuolisiertem Zytoplasma zu beobachten (siehe auch Abbildung 4.1.1). Diese Zellen wurden als nicht mehr vollständig vital angesehen. Neben solchen regressiven Riesenzellen traten bei jedem teleangiektatischen Osteosarkom benigne osteoklastäre Riesenzellen auf, die im Gegensatz zu den Tumorzellen 5 bis 30 kleine runde exzentrisch gelegene Kerne enthielten. Dazwischen befanden sich an vielen Stellen Makrophagen mit schaumigem Zytoplasma oder Einschlüssen von Hämosiderinpigment. Die Grundsubstanz der Tumoren bestand aus Kollagenfasern sowie geringem, gitterförmigen bis plumpen Osteoid, das amorph erschien und kaum mineralisierte. In 2 von 7 Fällen konnte keine sichere Osteoidbildung gefunden

werden. Tumorknochen trabekel oder chondroide Matrix waren in keinem Fall entwickelt. Bei 3 Tumoren befanden sich in den soliden vitalen Arealen viele kleine sinusartige Gefäße, deren Wände von benigne erscheinenden Endothelzellen ausgekleidet waren. Devitale Bereiche lagen überwiegend im Tumorzentrum und enthielten oftmals schattenhaft erkennbaren Tumorzellen, Granulations- und Narbengewebe sowie Entzündungszellinfiltrate.

Alle teleangiektatischen Osteosarkome wuchsen destruktiv, sie hatten die originäre Spongiosa zerstört und infiltrierte oder destruierten in den meisten Fällen auch die Kortikalis. 4 Tumoren besaßen einen dem intraossären ähnlichen extraossären Tumoranteil, in zwei Fällen war lediglich ein intraossäres Wachstum zu erkennen, zwei Präparate konnten diesbezüglich nicht beurteilt werden. In einem Fall war ein Eindringen vitaler Tumorzellen in die umgebende Muskulatur zu erkennen. Bei 4 Tumoren konnte das vertikale Wachstum beurteilt werden. 3 Tumoren wuchsen in die Epiphyse, ein Tumor tangierte die Epiphysenfuge.

Ein Fall wich durch sein Erscheinungsbild von den anderen teleangiektatischen Tumoren ab: Die Tumorperipherie enthielt die üblichen polygonalen Zellen und Hohlräume. Im Zentrum befanden sich jedoch dichtgelagerte, spindelige Tumorzellen mit großen atypischen Zellkernen, die Fasergewebe in Zügen und Wirbeln bildeten. Die originäre Spongiosa blieb hier erhalten. Da dieses Areal nicht mehr als 10% des gesamten Tumors einnahm, wurde der Fall als teleangiektatisch differenziertes Osteosarkom im engeren Sinn eingeordnet.

Kontaktradiographien der Resektate

Von sechs teleangiektatischen Osteosarkomen standen Kontaktradiographien einer Tumorebene nach Chemotherapie zur Verfügung. In jedem Röntgenbild waren ausgedehnte lytische Areale ohne größere mineralisierte Tumorbereiche zu erkennen (siehe Abbildung 4.1.4 B). Intra- und extraossäre Sarkomanteile ließen sich kaum voneinander abgrenzen, da die Kortikalis nur noch in Bruchstücken existierte. Vier Tumoren destruierten den originären Knochen nahezu vollständig. Die teleangiektatischen Osteosarkome waren überwiegend groß und besaßen ausgedehnte extraossäre Anteile. In fünf Fällen konnten Periostreaktionen in Form von Spiculae, Codman-Dreiecken und Periostlamellen

nachgewiesen werden. Aufgrund der starken Osteolysen zeigten alle Tumoren Spontanfrakturen.

4.1.2 Überwiegend teleangiektatische Osteosarkome

Histologie der Biopsien

Von den 18 Osteosarkomen mit überwiegend teleangiektatischer Differenzierung standen 6 Biopsien zur Verfügung, in denen die typische Hohlräum- und Septenbildung neben soliden Arealen zu erkennen war. Die Zellen entsprachen denen der teleangiektatischen Osteosarkome im engeren Sinn. Im Unterschied zu den teleangiektatischen Osteosarkomen im engeren Sinn ließen die Tumoren neben gitterförmiger auch trabekuläre Grundsubstanz erkennen, die in zwei Fällen deutlich mineralisierte.

Histologie der Resektate

Von 17 der 18 überwiegend teleangiektatischen Osteosarkome konnten Resektate untersucht werden.

Die Tumoren enthielten die typischen Hohlräume und Septen in unterschiedlichem Ausmaß. Zellen und Matrixbildung dieser Areale entsprachen denen der teleangiektatischen Osteosarkome im engeren Sinn. Die soliden Bereiche nahmen in den überwiegend teleangiektatischen Osteosarkomen jedoch mit 10-50% einen größeren Anteil ein, sie befanden sich sowohl im Tumorzentrum als auch peripher und zeigten einen heterogenen Aufbau. Vor allem in der Tumorperipherie erschienen sie oft sehr zell dicht und weniger polymorphzellig als die teleangiektatischen Bereiche. Mitosen sowie riesenzellig transformierte Zellen traten zahlreich auf. Tumorroiesenzellen und Osteoklasten fanden sich dagegen seltener als bei den teleangiektatischen Osteosarkomen im engeren Sinn. Die soliden Areale enthielten mehr flächige und trabekuläre Matrix als die Hohlraumwände und Septen. In den meisten Fällen zeigte die Matrix eine deutliche Mineralisation, die bis zur Bildung von breiten Faserknochen trabekeln reichte. 4 Tumoren besaßen auch chondroide Areale, zwei davon zusätzlich Kollagenfasern in Wirbeln und Zügen. Die devitalen Tumorabschnitte lagen wie bei den teleangiektatischen Osteosarkomen im engeren Sinn hauptsächlich zentral.

Die originäre Spongiosa war in den teleangiektatischen Arealen zerstört, in den soliden Abschnitten teilweise erhalten. Im Gegensatz zu den teleangiektatischen Osteosarkomen im engeren Sinn destruierte der Tumor nur in einigen Fällen die Kortikalis. Bei etwa der Hälfte der Fälle existierte ein extraossärer Tumoranteil, der ähnlich wie der intraossäre Abschnitt aufgebaut war. Drei Tumoren wiesen extraossär eine überwiegend teleangiektatische Differenzierung auf, wogegen sie intraossär solide strukturiert waren. In 6 von 14 diesbezüglich beurteilbaren Fällen durchdrangen Tumorzellen das Periost und infiltrierten das umliegende Weichgewebe. Zwei Fälle wiesen Gefäßeinbrüche von vitalen Tumorzellen in periostale Venen auf. Bei 11 Tumoren konnte das vertikale Wachstum beurteilt werden: 7 Tumoren durchbrachen die Epiphysenfuge, 2 Tumoren tangierten sie. Zwei Fälle erreichten die Fuge nicht.

Histologie der Metastasen

Von der Lungenmetastase eines überwiegend teleangiektatischen Osteosarkoms stand ein Schnitt zur Verfügung. Dieser Tumor besaß wenige gleichförmige Zellen von ovaler Form innerhalb spärlicher Grundsubstanz, die aus gitterförmigem Osteoid und Kollagenfasern bestand. Die Zellen breiteten sich diffus in den Alveolarsepten aus. Der Primärtumor zeigte im Resektat und vor allem in der Biopsie eine höhere Differenzierung mit osteoblastischen, teleangiektatischen und fibroblastischen Arealen sowie eine stärkere Zellpolymorphie.

Kontaktradiographien der Resektate

Von 11 überwiegend teleangiektatischen Tumoren konnten Kontaktradiographien ausgewertet werden. Hier fanden sich unterschiedlich große lytische Zonen mit mineralisierten Anteilen, die in 4 Fällen deutlich mineralisiert bis sklerosiert erschienen. 8 Tumoren besaßen extraossäre Anteile und zeigten reaktive Periostveränderungen, 5 Tumoren wiesen Spontanfrakturen auf.

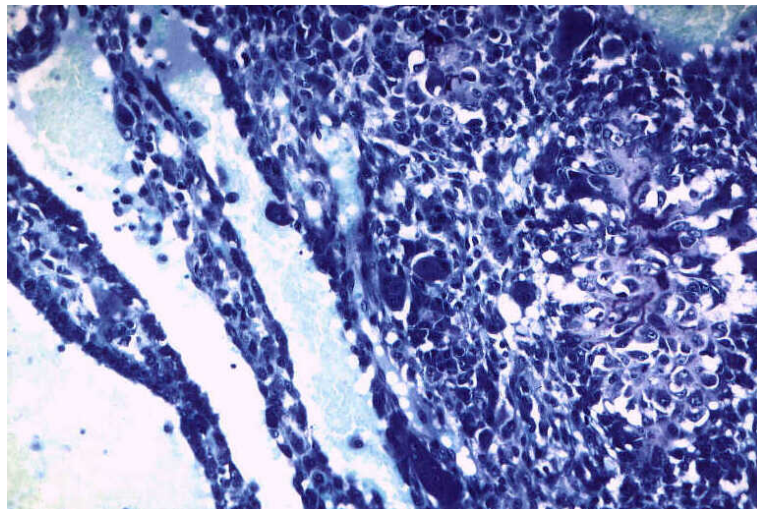


Abb. 4.1.1: Teleangiektatisches Osteosarkom, Histologie, Septen aus polymorphen Tumorzellen, dazwischen blutgefüllte pseudozystische Hohlräume (linke Bildhälfte); herdförmige Bildung von Tumorosteoid (rechte Bildhälfte), unentkalkte Kunststoffeinbettung, Toluidinblau, Verg. 720:1

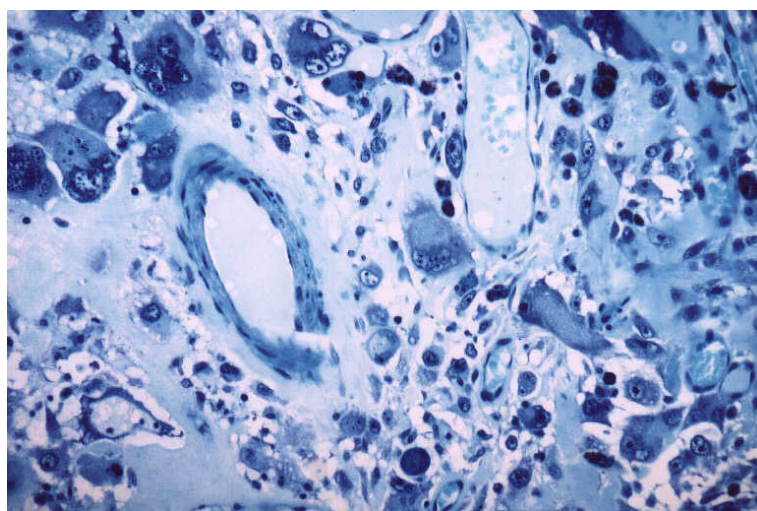


Abb. 4.1.2: Osteosarkom nach Chemotherapie, Histologie, Reduktion der Zelldichte, regressive Veränderungen mit ausgeprägter riesenzelliger Transformation der Tumorzellen, Ansammlung Siderin-speichernder Makrophagen, unentkalkte Kunststoffeinbettung, Toluidinblau, Verg. 720:1



Abb. 4.1.3: Teleangiektatisches Osteosarkom

oben: Röntgenbild vor Chemotherapie, kaum erkennbare lytische Aufhellung lateral in der proximalen Tibiametaphyse mit Übergreifen auf die Epiphyse;

unten: Magnetresonanz - Tomogramm

(Pathologisch - anatomische Darstellung des Resektionspräparates siehe Abb. 4.1.4)

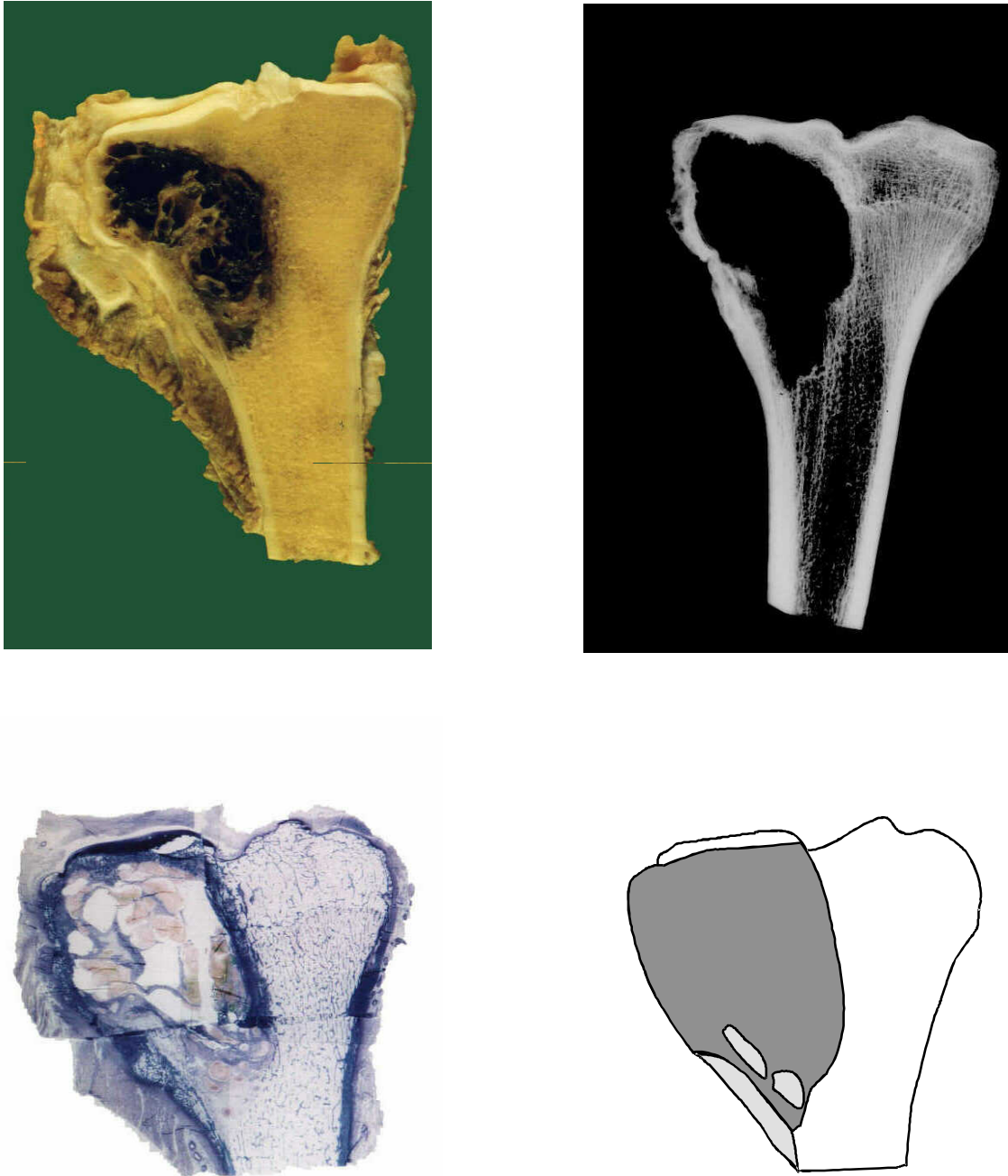


Abb. 4.1.4: Teleangiektatisches Osteosarkom, Resektionspräparat nach Chemotherapie

oben links: Multizystische Läsion im lateralen Tibiacondylus; **oben rechts:** Kontaktradiographie einer Präparatescheibe mit großem osteolytischem Tumorareal; **unten links:** Rekonstruktion einer vollständigen Tumorgesamtebene anhand unentkalkter Großschnittpräparate; **unten rechts:** Mappingskizze mit Darstellung devitalisierter (hellgrau) und vital erhaltener (dunkelgrau) Geschwulstareale, Regressionsgrad V (Nonresponder)

4.1.3 Sklerosierte Osteosarkome im engeren Sinn

Histologie der Biopsien

Bei den untersuchten Tumoren fanden sich nur wenige kleine Zellverbände, das Erscheinungsbild der Tumoren wurde von breiten Matrixtrabekeln bestimmt. Die Zellverbände lagen häufig in der Umgebung von Gefäßen. Ihre Zellen wirkten mäßig polymorph, oval und sternförmig und ließen nur vereinzelte Mitosen erkennen. Die Zellen innerhalb des vom Tumor gebildeten Knochens waren klein und zytoplasmaarm, sie zeigten morphologisch keinen Unterschied zu benignen Osteozyten. Neben Osteoid mit trabekulärer bis flächiger Mineralisation bildeten die Tumoren stellenweise Faserknochen, der originäre Spongiosatrabekel einschloß. Eine Biopsie enthielt neben mineralisiertem Osteoid kleine chondroide und fibroblastische Areale.

Histologie der Resektate

Die in Großschnitten vorliegenden Resektate der sklerosierten Osteosarkome erschienen ebenfalls überwiegend zellarm. Zellreiche Gebiete kamen lediglich in der Tumorperipherie und inselartig verstreut im Tumorzentrum vor. In diesen kleinen Zellinseln fanden sich atypische polygonale und sternförmige Tumorosteoblasten mit einzelnen Mitosen, in 4 von 5 Fällen riesenzellig transformierte Tumorzellen sowie gering mineralisierte Osteoidtrabekel, kollagene Fasern und Fettmarkzellen. Diese kaum mineralisierten Inseln lagen meist perivaskulär in einer flächigen, stark mineralisierten Grundsubstanz, die über 90% der Tumormasse bildete. Innerhalb der neoplastischen Knochenmatrix befanden sich ungeordnet einzelne kleine Tumorosteozyten, die wie in der Biopsie keine Atypien erkennen ließen. Ausgeprägte Zellpolymorphien, Mitosen und riesenzellige Transformation kamen hier nicht vor. Die Tumoren bildeten dichten, zentral flächigen, peripher oft trabekulären Faserknochen, der im polarisierten Licht eine geflechtartige Struktur aufwies. Oftmals war eine osteomartige Anordnung der mineralisierten Grundsubstanz zu erkennen, die nahezu unveränderte Trabekel der originären Spongiosa sowie einzelne Fettmarkzellen einschloß (siehe Abbildung 4.1.6). Die durch Chemotherapie devitalisierten Areale befanden sich meist im Tumorzentrum und bestanden hauptsächlich aus flächigem Faserknochen mit leeren Osteozytenhöhlen. Nur an einzelnen kleinen Stellen wurde neoplastische Matrix durch Granulationsgewebe

ersetzt. In einigen Abschnitten lagen zahlreiche Osteoklasten und benigne erscheinende, große polygonale Osteoblasten in regelmäßiger Anordnung an Knochen trabekeln, wobei hier keine eindeutige Abgrenzung zu reaktiver Knochenbildung möglich war.

Die Kortikalis blieb bei den sklerosierten Osteosarkomen weitgehend intakt. 3 von 5 Osteosarkomen besaßen einen überwiegend schmalen extraossären Tumoranteil, der aus zellreichen Arealen und geringer mineralisierter Grundsubstanz bestand. In einem Fall umsäumten osteoblastenähnliche Zellen schmale Osteoidtrabekel, die bereits in der Peripherie mineralisierten. Hier ließen sich häufig Mitosen nachweisen. Ein anderer Fall wies extraossär ausgereifte Tumorknochen trabekel auf, die allerdings weniger dicht als intraossär angeordnet waren. Der extraossäre Anteil des dritten Tumors wirkte überwiegend chondroblastisch und zellreich, intraossär und in der Biopsie erschien der Tumor zellarm ohne eindeutige chondroblastische Areale. Die 3 Osteosarkome mit extraossärem Anteil infiltrierten oder durchdrangen das Periost, der Tumor mit zellreichem chondroblastischen Weichgewebsanteil wuchs in die Synovialmembran ein. In 5 Fällen konnte das vertikale Wachstum beurteilt werden: 3 Tumoren durchbrachen die Epiphysenfuge, 2 tangierten sie.

Kontaktradiographien der Resektate

Bei allen fünf sklerosierten Osteosarkomen imponierten in der Kontaktradiographie flächige stark mineralisierte intraossäre Geschwulstareale, vereinzelt auch kleinere aufgelockerte Bereiche (siehe Abbildung 4.1.8 B). Die Tumoren waren im Gegensatz zu den teleangiektatischen Osteosarkomen überwiegend klein. Schmale extraossäre, deutlich mineralisierte Anteile kamen bei drei Tumoren vor, zwei Tumoren breiteten sich lediglich innerhalb des Markraumes aus. Periostreaktionen waren nur gering ausgeprägt, drei Tumoren ließen schmale Codman-Dreiecke und Periostlamellen erkennen. Spontanfrakturen traten nicht auf.

4.1.4 Überwiegend sklerosierte Osteosarkome

Histologie der Biopsien

Von den 18 überwiegend sklerosierten Osteosarkomen standen 10 Biopsien zur Verfügung. Diese enthielten neben zellarmen matrixreichen Arealen größere zeldichte Bereiche als die sklerosierten Osteosarkome im engeren Sinn. Die Zellen zeigten eine mäßige bis starke Polymorphie. Jedes Präparat enthielt gitterförmige bis trabekuläre osteoide Matrix, allerdings in geringerem Ausmaß als die im engeren Sinn sklerosierten Tumoren. Die Matrix mineralisierte in 4 Fällen flächenhaft, ein Tumor bildete lamellären Knochen aus.

Histologie der Resektate

Im Resektat imponierten wie in der Biopsie große zellreiche Areale, die häufig in der Tumorperipherie oder perivaskulär lokalisiert waren. Die Zellen erschienen mäßig polymorph. Bei einem Fall überwog eine kleinzellige zytoplasmaarme Komponente, in einem anderen Präparat eine spindelzellige in Zügen und Wirbeln. Tumorrisenzellen konnten vereinzelt beobachtet werden, riesenzellig transformierte Zellen bei 9 von 15 Tumoren.

Die Grundsubstanz bestand wie in der Biopsie aus gitterförmigem bis trabekulärem Osteoid mit abschnittsweise starker Mineralisation (siehe Abbildung 4.1.5). Flächig mineralisierte Areale oder Bereiche mit osteomartiger Struktur nahmen anders als bei den sklerosierten Osteosarkomen im engeren Sinn zwischen 50% und 90% der Gesamttumorfläche ein. Die Tumoren zeigten häufig eine über das ganze Präparat ausgedehnte granulär-trabekuläre Mineralisation ohne Geflecht- oder Lamellenknochenbildung. Originäre Spongiosatrabekel wurden in Bereichen mit flächig mineralisierter Matrix eingeschlossen, in zellreichen Abschnitten fehlten sie größtenteils. 4 Tumoren enthielten zusätzlich chondroblastische Areale, 2 Tumoren teleangiektatische Bereiche.

Die devitalen Areale lagen wie bei allen untersuchten Tumoren überwiegend zentral, sie enthielten weniger Matrix und mehr Granulationsgewebe als entsprechende Bereiche der sklerosierten Osteosarkome im engeren Sinn. 5 von 18 untersuchten Tumoren wiesen nur noch einzelne vitale oder schattenhaft erkennbare neoplastische Zellen zwischen Resten von mineralisierter Matrix auf.

Osteoklasten kamen seltener als bei den sklerosierten Osteosarkomen im engeren Sinn vor.

11 von 13 diesbezüglich beurteilbaren Osteosarkomen besaßen einen extraossären Tumoranteil, der meist sehr zellreich, mäßig polymorphzellig und geringer mineralisiert als das Tumorzentrum erschien. Zwei Tumoren wuchsen überwiegend extraossär. Einer von ihnen wies sklerosierte und teleangiektatische Bereiche in etwa gleichem Ausmaß auf (siehe Abb. 4.1.5), der andere zeigte eine so ausgedehnte trabekuläre Tumorknochenbildung, daß er einem parossalen Osteosarkom ähnelte. 5 Tumoren mit extraossärem Anteil infiltrierte oder durchdrangen das Periost, einer davon zeigte Tumorzelleinbrüche in periostale Venen. Bei 11 Osteosarkomen konnte das vertikale Wachstum beurteilt werden: 8 Tumoren wuchsen in die Epiphyse ein, zwei erreichten die Epiphysenfuge, einer erreichte die Fuge nicht.

Histologie der Metastasen

Von einem der metastasierenden Tumoren standen Schnitte einer Lungenmetastase zur Verfügung. Diese zeigte einen ähnlichen Aufbau wie das Resektat mit wenigen undifferenzierten Zellen, geringem Osteoid und starker gitterförmiger Mineralisation.

Kontaktradiographien der Resektate

Die zwölf untersuchten Kontaktradiographien zeigten nur abschnittsweise die Charakteristika der sklerosierten Osteosarkome im engeren Sinn. Neben dicht mineralisierten Abschnitten kamen bei einigen Tumoren lytische Areale vor. Oft blieben originäre Spongiosatrabekel erkennbar. Sechs Osteosarkome besaßen einen kleinen extraossären Anteil, zwei einen großen. In vier Fällen war nur intramedulläres Wachstum zu sehen. Die extraossären Bereiche mineralisierten unterschiedlich stark. Sieben Tumoren wiesen Periostreaktionen mit Spiculae und Codman-Dreiecken auf, ein Fall zeigte eine Spontanfraktur.

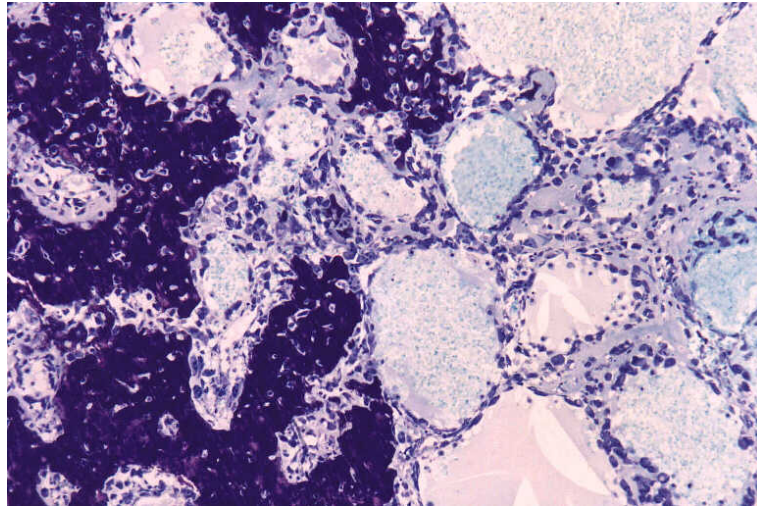


Abb. 4.1.5: Überwiegend sklerosiertes Osteosarkom, Histologie, dichtliegende Tumorknochen trabekel (linke Bildhälfte), zusätzliche teleangiektatische Differenzierung (rechte Bildhälfte) unentkalkte Kunststoffeinfbettung, Toluidinblau, Vergrößerung 360:1.

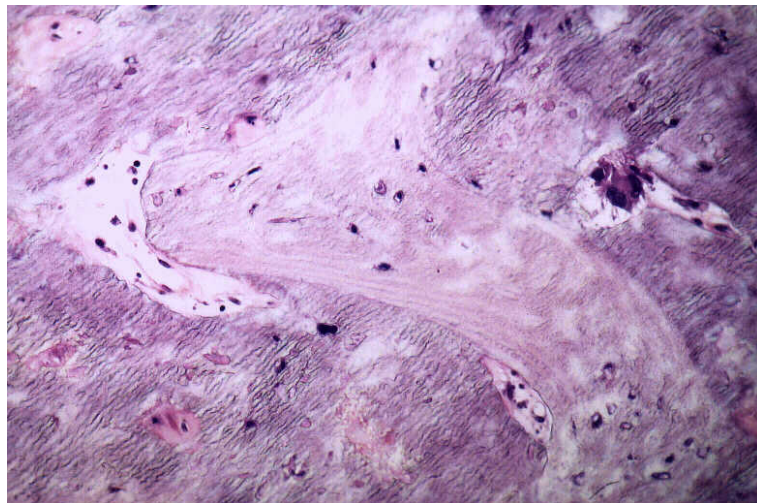


Abb. 4.1.6: Sklerosiertes Osteosarkom, Histologie, flächenhafter Tumorknochen überwiegend mit kleinen, scheinbar benignen Tumoroosteozyten, umschriebene Gruppe stärker polymorpher Tumorzellen (rechts), reaktionsloser Einschluß eines originären, lamellär strukturierten Spongiosatrabekels (Bildmitte), unentkalkte Kunststoffeinfbettung, Toluidinblau, Verg. 720:1.



Abb. 4.1.7: Sklerosiertes Osteosarkom

Röntgenbild vor Chemotherapie, ausgeprägte unscharf begrenzte Ausdehnung nach proximal über den Schenkelhals auf den gesamten Hüftkopf, nur sehr schmale, ebenfalls dicht verschattete extraossäre Anteile medial und oberhalb des Trochanter major (Pathologisch-anatomische Darstellung des Resektionspräparates siehe Abb. 4.1.8)

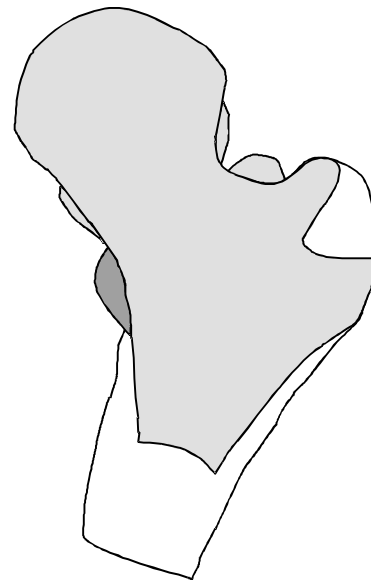


Abb. 4.1.8: Sklerosiertes Osteosarkom, Resektionspräparat nach Chemotherapie

Links oben: Sklerosiertes Tumorareal mit Ausdehnung von der proximalen Femurmetaphyse über den Femurhals bis unter die Gelenkfläche des Femurkopfes ohne Beteiligung des Acetabulums; **Rechts oben:** Kontakttradiographie einer Präparatescheibe, unscharf begrenzter, stark mineralisierter Tumor mit distal noch erhaltenen, originären Spongiosatrabekeln innerhalb des Tumor und nur schmalen extraossären Anteilen; **Links u.:** Rekonstruktion einer vollständigen Tumorgesamtebene anhand unentkalkter Großschnittpräparate; **Rechts u.:** Mappingskizze mit devitalen (hellgrau) und vitalen (dunkelgrau) Tumoranteilen; Regrssiionsgrad III (Responder)

4.1.5 Chondroblastische Osteosarkome

Histologie der Biopsien

Von 29 der 47 chondroblastischen Osteosarkome konnten Biopsien beurteilt werden. Die meisten Tumoren bestanden aus zellarmen, deutlich polymorphzelligen chondroiden Arealen, die ein lobuläres Wachstumsmuster zeigten und perivaskulär zellreiche Septen enthielten. Diese Septen bestanden aus mäßig polymorphen, spindeligen oder ovalen Zellen, Kollagenfasern und gitterförmiger osteoider Matrix. Ein Tumor wies hauptsächlich chondromyxoide Abschnitte auf, ein anderer Tumor zeigte in der Biopsie eine überwiegend fibroblastische Differenzierung. Wenige Biopsien waren sehr zellreich und enthielten kaum chondroide Matrix. Bei diesen Tumoren konnte die Diagnose eines chondroblastischen Osteosarkoms erst anhand der Differenzierung der Resektate gestellt werden. Schon in der Biopsie fanden sich in einigen Fällen in chondroider Matrix eingeschlossene Spongiosatrabekel, zwei andere Tumoren ließen bereits vor Chemotherapie einen Gefäßeinbruch bzw. Periostdurchbruch erkennen.

Histologie der Resektate

45 Resektate der 47 chondroblastischen Osteosarkome konnten komplett beurteilt werden.

Hier waren zellarme chondroide Areale im Tumorzentrum zu erkennen. Zellreichere Abschnitte lagen vor allem in der Tumorperipherie und perivaskulär vor. Die überwiegend rundlichen Tumorchondrozyten befanden sich in Matrixhöhlen, Zellgröße und Form erschienen z. T. sehr polymorph (siehe Abbildung 4.1.9 A). Mitosen konnten in diesen Arealen nur selten beobachtet werden. Die Zellen der zellreichen Areale lagen in geringer differenzierter Matrix, erschienen nur mäßig polymorph und waren rund, oval oder spindelig geformt (siehe Abbildung 4.1.9 B). Mitosen fanden sich hier häufig. Riesenzellig transformierte Tumorzellen kamen in 16 von 44 diesbezüglich beurteilbaren Resektaten vor, osteoklastäre Riesenzellen traten zahlreich auf.

Die Matrix zeigte eine unterschiedlich starke chondroide Differenzierung: Abschnittsweise wurde eine flächige, deutlich metachromatische und blasenknorpelartige Grundsubstanz gebildet, welche oftmals Spongiosatrabekel und Fettmarkzellen einschloß. In vielen Fällen kam daneben eine wenig

differenzierte amorphe, teils metachromatische Grundsubstanz vor, in der neben sternförmigen osteoblastenähnlichen Tumorzellen einzelne runde, eindeutig chondroide Tumorzellen mit metachromatischem Hof zu sehen waren. Zusätzlich fanden sich in 8 Fällen osteoblastische Gebiete mit zahlreichen sternförmigen oder polygonalen Zellen, die ohne Hof dicht an gitterförmiger bis trabekulärer, nicht metachromatischer Matrix lagen. Diese osteoblastischen Bereiche gingen in einigen Fällen fließend in chondroide Areale über. 3 Resektate enthielten fibroblastische Areale, die teilweise kontinuierlich in eine chondroide Matrix übergingen. In 2 Resektaten fanden sich chondromyxoiden Areale, 2 Resektate wiesen teleangiektatisch differenzierte Gebiete auf.

An einigen Stellen unterschied sich die Mineralisation der chondroiden Areale von der der osteoiden Gebiete: Hier mineralisierte das Chondroid grobschollig, was in rein osteoblastischen Arealen nie gesehen wurde. In anderen Fällen war jedoch nicht zu erkennen, ob osteoide oder chondroide Bereiche mineralisierten: In einigen Abschnitten lagen Tumorknochen trabekel in chondroider Matrix, wobei keine osteoiden Areale in diesen Bereichen nachzuweisen waren. Dieser Tumorknochen wies keine erkennbaren Unterschiede zu in osteoblastischen Arealen gebildetem Tumorknochen auf, wie dieser wurde er in endostaler Apposition an originäre Spongiosatrabekel angebaut. In einem Fall waren in chondroiden Arealen Tumorknochen trabekel zu erkennen, die aus benachbarten osteoblastischen Arealen hervorgingen. In einigen Resektaten durchzogen zarte mineralisierte Matrix trabekel gleichmäßig chondroide, osteoide und amorphe Matrixareale, so daß hier eine chemotherapiebedingte sekundäre Mineralisation angenommen werden kann.

Die devitalisierten Areale befanden sich meist im Tumorzentrum. Sie enthielten schattenhaft erkennbare Tumorzellen, stark mineralisierte Chondrozyten, deren Kerne ebenfalls mineralisierten, leere Matrixhöhlen, Reste chondroider oder osteoider Matrix und Granulationsgewebe. Osteoklasten kamen häufig vor, sie lagen meist am Rand der chondroiden Matrix in Resorptionslakunen. Benigne Osteoblasten umlagerten in einigen Fällen die peripheren Matrixreste und bauten Osteoid an Tumorchondroid an.

13 Resektate enthielten gar keine oder nur noch vereinzelte vitale Tumorzellen, die Diagnose wurde anhand der Biopsien und der Matrixreste gestellt. 40

Tumoren besaßen einen großen und vitalen extraossären Tumoranteil, der dem intraossären Anteil ähnelte, aber insgesamt zellreicher und weniger differenziert erschien. 19 chondroblastische Osteosarkome drangen durch das Periost ins umliegende Gewebe ein, 8 Tumoren zeigten Gefäßeinbrüche vitaler Tumorzellen in periostale oder intramuskuläre Venen. Bei 30 Fällen konnte das vertikale Wachstum beurteilt werden: 22 Tumoren drangen in die Epiphyse ein, 6 tangierten die Epiphysenfuge, zwei erreichten sie nicht.

Histologie der Metastasen

Von zwei der metastasierenden Tumoren standen Schnittpräparate zur Verfügung: Eine Lungenmetastase enthielt ähnliche chondroide Areale wie Biopsie und Resektat. Sie erschien jedoch deutlicher mineralisiert und weniger osteoblastisch als das Resektat, hier ähnelte die Metastase mehr der Biopsie. Der andere Fall bildete eine Knochenmetastase aus, die ebenfalls chondroblastisch differenziert war. Sie erschien jedoch zellärmer und polymorphzelliger als Biopsie und Resektat; die Matrix wies mehr osteoide und mineralisierte Areale auf als der Primärtumor.

Kontaktradiographien der Resektate

In 28 Fällen standen Kontaktradiographien zur Verfügung. Anders als bei den übrigen Osteosarkomgruppen waren nur geringe streifige oder fleckige Mineralisationen sowie vereinzelt kleine lytische Areale zu erkennen (siehe Abbildung 4.1.11 B). Originäre Spongiosa und Kortikalis blieben abschnittsweise erhalten. Im Gegensatz zu den sklerosierten Osteosarkomen wies jeder Tumor einen unterschiedlich großen extraossären Anteil sowie Periostreaktionen in Form von Spiculae auf. Codman-Dreiecke und Periostlamellen kamen nur in 5 Fällen vor. Ein Tumor zeigte eine Spontanfraktur.

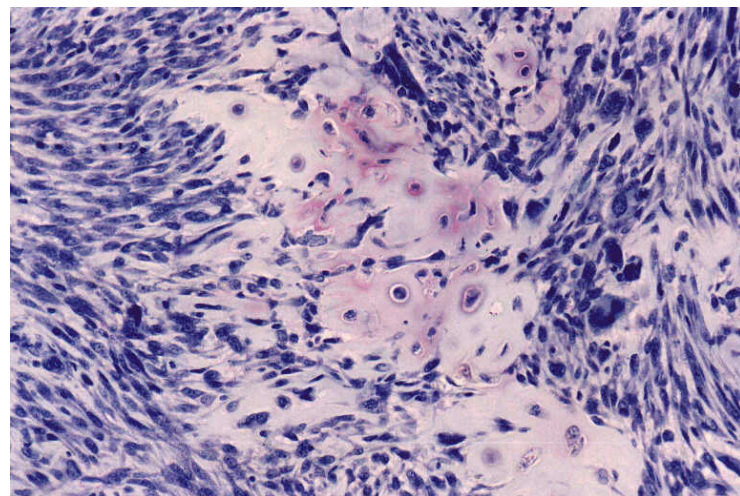
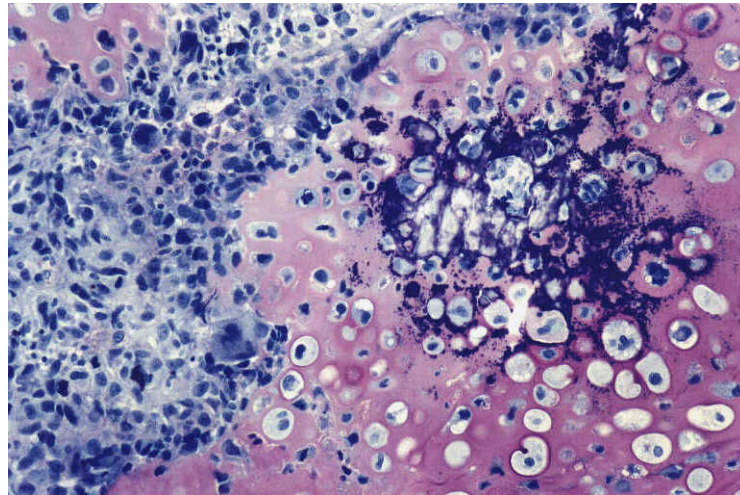


Abb. 4.1.9: Chondroblastisches Osteosarkom,

oben: ausgedehnte chondroblastische Areale aus Tumorchondrozyten in einer stark metachromatischen Matrix mit granulärer bis scholliger Matrixmineralisation, schmale zellreichere Abschnitte;

unten: zellreicherer Abschnitt mit einer undifferenzierten, stark proliferierenden, spindelzelligen Komponente und nur herdförmiger Ausbildung umschriebener chondroblastisch differenzierter Areale,

unentkalkte Kunststoffeinfettung, Toluidinblau, Verg. 720:1



Abb. 4.1.10: Chondroblastisches Osteosarkom

Röntgenbild vor Chemotherapie, dichte unscharf begrenzte Verschattung der gesamten distalen Femurmetaphyse ohne Überschreitung der Wachstumsfuge, lateral ein breiter extraossärer Anteil mit unregelmäßigen wolkigen Verschattungen und einer Periostsklerose proximal

(Pathologisch-anatomische Darstellung des Resektionspräparates siehe Abb. 4.1.11)

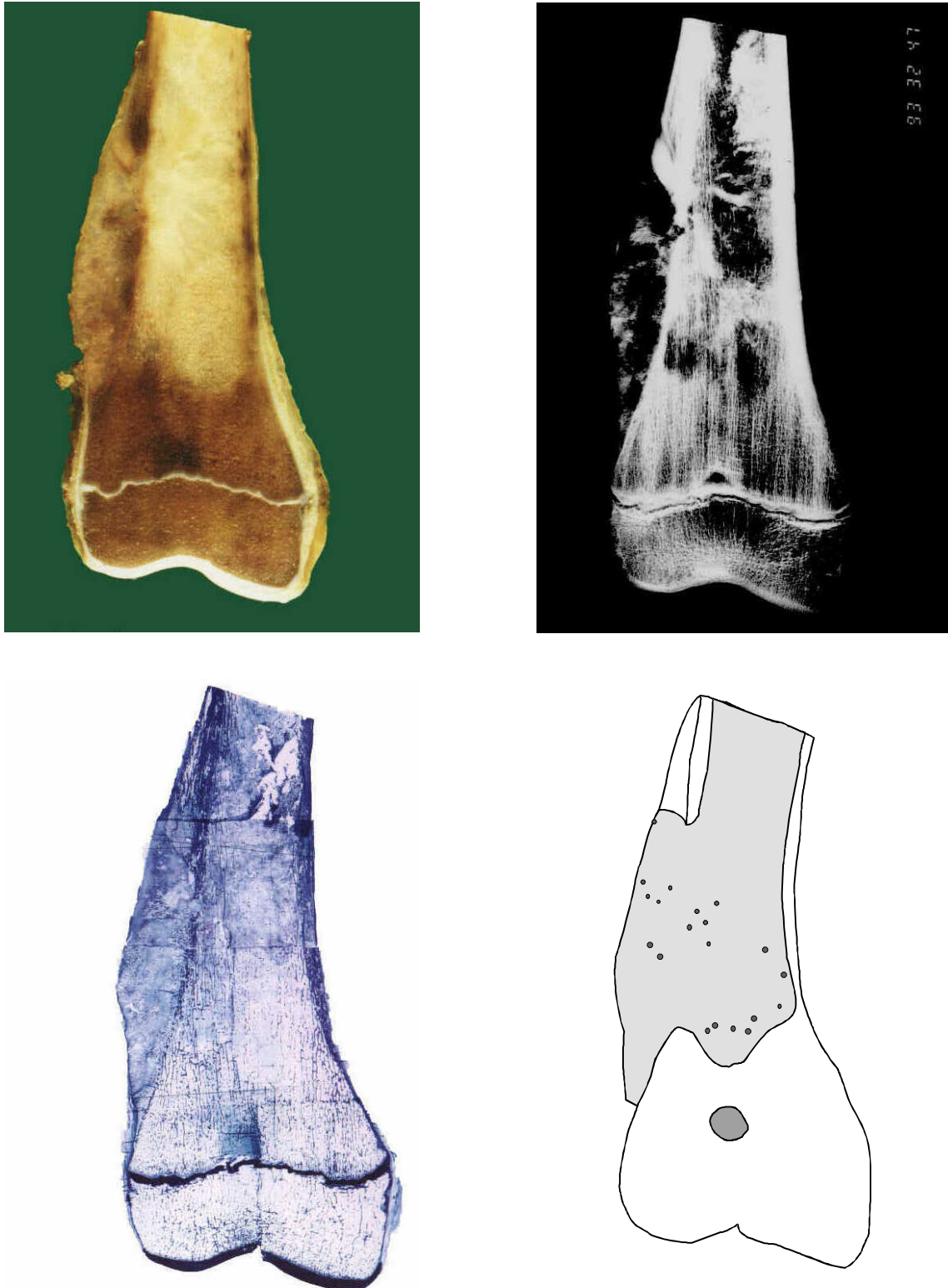


Abb. 4.1.11: Chondroblastisches Osteosarkom, Resektionspräparat nach Chemotherapie
Links oben: Osteolytische Läsion in der distalen Femurmetaphyse mit einem extraossären Tumoranteil unter Überschreitung der lateralen Corticalis; **rechts oben:** Kontaktradiographie einer Präparatescheibe; lytischer Tumor mit z.T. im Tumorgewebe erhaltenen Spongiosatrabekeln im distalen Anteil; **links unten:** Rekonstruktion einer vollständigen Tumorgesamtebene anhand unentkalkter Großschnittpräparate mit Skip-Metastase oberhalb der nicht überschrittenen Wachstumsfuge; **rechts unten:** Mappingskizze, devitalisierte Geschwulstareale (hellgrau) und Markierung von Regionen mit vitalen Tumoreinzellen, Regressionsgrad II (Responder)

4.2 Statistische Auswertung

4.2.1 Häufigkeit der Osteosarkom-Subtypen

Die drei Osteosarkomsubtypen mit besonderer Differenzierung traten in 17,3% aller Osteosarkome auf, wobei chondroblastische Osteosarkome im engeren Sinn von den drei speziellen Untergruppen mit 8,5% am häufigsten vertreten waren. Im Folgenden werden die überwiegend sklerosierten bzw. teleangiektatischen Osteosarkome mit den eigentlichen Subtypen zusammengefaßt, da bei der statistischen Auswertung kaum ein Unterschied zu den überwiegend sklerosierten bzw. teleangiektatischen Osteosarkomen zu erkennen war. Mehr als 90% der zum Vergleich untersuchten übrigen 457 Osteosarkome weisen in eine weitgehend osteoblastische Differenzierung auf (siehe Kapitel 3.4).

Tab. 4.1: Häufigkeit der Osteosarkomtypen

	chondroblastisch	sklerosiert	teleangiektatisch	übrige OSA
überwiegend	47 / 553 (8,5%)	5 / 553 (0,9%)	8 / 553 (1,5%)	457 / 553 (82,7%)
abschnittsweise		18 / 553 (3,2%)	18 / 553 (3,2%)	
gesamt	47 (8,5%)	23 (4,1%)	26 (4,7%)	457 (82,7%)

4.2.2 Geschlechtsverteilung

Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten lag bei allen Osteosarkomen außer den sklerosierten bei 3:2 (siehe Tabelle 4.2). Bei sklerosierten Osteosarkomen war das weibliche Geschlecht etwas häufiger betroffen als das männliche.

Tab. 4.2: Geschlechtsverteilung der Osteosarkomgruppen

Geschlecht	chondroblastisch	sklerosiert	teleangiektatisch	übrige OSA
männlich	28 (60%)	11 (48%)	15 (58%)	274 (60%)
weiblich	19 (40%)	12 (52%)	11 (42%)	183 (40%)
gesamt	47	23	26	457

4.2.3 Altersverteilung

70% der Osteosarkome traten bei Patienten im zweiten Lebensjahrzehnt auf. Teleangiektatische Osteosarkome besaßen jedoch einen höheren Anteil an Patienten in der ersten Lebensdekade als die anderen Osteosarkomgruppen. Chondroblastische Osteosarkome wiesen einen höheren Anteil an Patienten in der zweiten Lebensdekade und einen signifikant niedrigeren Anteil an Patienten über 20 Jahren als konventionelle Osteosarkome auf.

Insgesamt erkrankten 9 (1,6%) Patienten im Alter über 40 Jahren (ein Patient davon mit sklerosiertem Osteosarkom), das höchste Erkrankungsalter lag bei 55 Jahren. Der jüngste Patient war 14 Monate alt und wies ein sklerosiertes Osteosarkom auf.

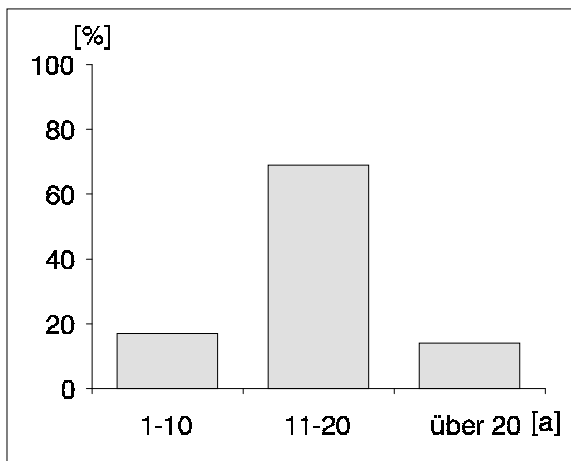


Abb. 4.2.1: Altersverteilung konventioneller Osteosarkome (n=457, Median 15 Jahre)

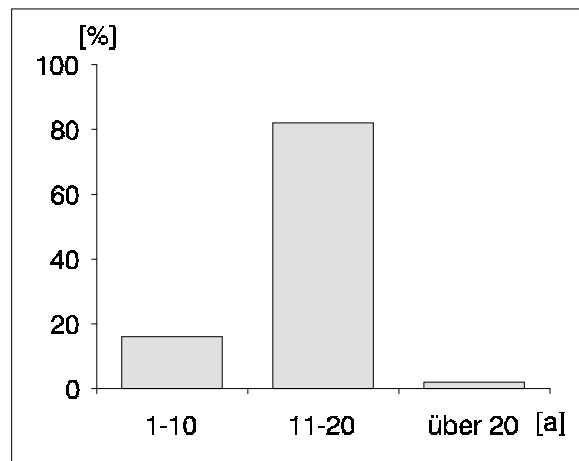


Abb. 4.2.2: Altersverteilung chondroblastischer Osteosarkome (n=47, Median 14 Jahre)

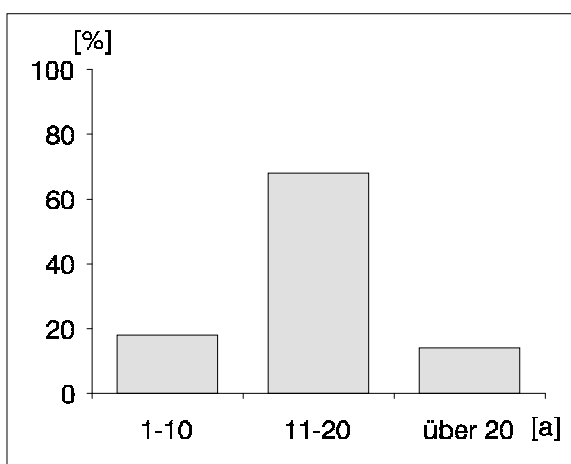


Abb. 4.2.3: Altersverteilung sklerosierter Osteosarkome (n=23, Median 16 Jahre)

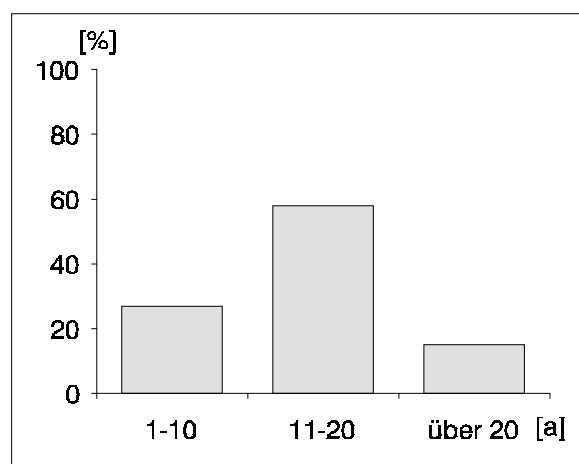


Abb. 4.2.4: Altersverteilung teleangiektatischer Osteosarkome (n=26, Median 16 Jahre)

4.2.4 Lokalisation

(Siehe Abbildungen 4.2.7 bis 4.2.10)

4.2.4.1 Metaphysäre Osteosarkome

94% der 553 untersuchten Tumoren entstanden in der Metaphyse, 98% in den langen Röhrenknochen. Alle Osteosarkomuntergruppen waren am häufigsten Kniegelenksnah im distalen Femur und der proximalen Tibia lokalisiert, gefolgt von der Lokalisation im proximalen Humerus. Die sklerosierten Osteosarkome hatten einen höheren Anteil im Humerus als die anderen Gruppen.

Innerhalb der Gruppe der chondroblastischen Osteosarkome traten Tumoren im Becken, im distalen Radius und in der proximalen Fibula anteilmäßig häufiger auf als innerhalb anderer Osteosarkomgruppen. 22% aller Beckenosteosarkome waren chondroblastisch differenziert. Dagegen nahmen chondroblastische Osteosarkome nur einen Anteil von 8,5% an allen 553 Osteosarkomen ein. Teleangiektatische Osteosarkome ähnelten in ihrer Verteilung den konventionellen Osteosarkomen am meisten.

Eine Tumorentstehung in Schädel, Rippen, Becken, distalem Unterarm und Fuß kam sehr selten vor (zwischen 0,2% und 2% aller Tumorlokalisationen). Im Becken war das Os ilium am häufigsten befallen. Manifestationen in Wirbelsäule, proximalem Unterarm und Hand wurden unter den hier betrachteten Fällen nicht beobachtet.

Die 11 Patienten mit Osteosarkomen in Becken oder Rippen erkrankten erst jenseits der 1. Lebensdekade, 5 davon im Alter über 20 Jahren. Das mediane Erkrankungsalter der Patienten mit Tumoren in Becken oder Rippen war mit 18 Jahren höher als das der Patienten mit Osteosarkomen in anderen Lokalisationen (Median 15 Jahre). Die drei Patienten mit Becken- bzw. Rippentumoren und chondroblastischer bzw. sklerosierter Osteosarkom-Differenzierung erkrankten wie die Mehrzahl der Patienten in der zweiten Lebensdekade.

4.2.4.2 Diaphysäre Osteosarkome

36 der 553 untersuchten Osteosarkome (6,5%) entstanden in der Diaphyse.

Bei jeweils 6% der konventionellen und chondroblastischen Osteosarkome trat ein diaphysärer Tumorursprung auf. Bei teleangiektatischen Osteosarkomen war der Anteil diaphysärer Tumoren mit 12% doppelt so groß. Sklerosierte Osteosarkome kamen in der Diaphyse nicht vor. Bei alleiniger Unterteilung in metaphysäre und diaphysäre Osteosarkome war für die insgesamt seltene diaphysäre Manifestation eine deutliche Bevorzugung des Femurs erkennbar: 83% aller diaphysären Osteosarkome im Gegensatz zu 45% aller metaphysären Osteosarkome traten im Femur auf. Diaphysäre Osteosarkome kamen sonst nur noch in Tibia, Humerus und Radius vor. Altersgruppenverteilung und Altersmedian der Patienten mit diaphysärem Osteosarkom entsprachen der Verteilung bei Patienten mit metaphysärem Osteosarkom.

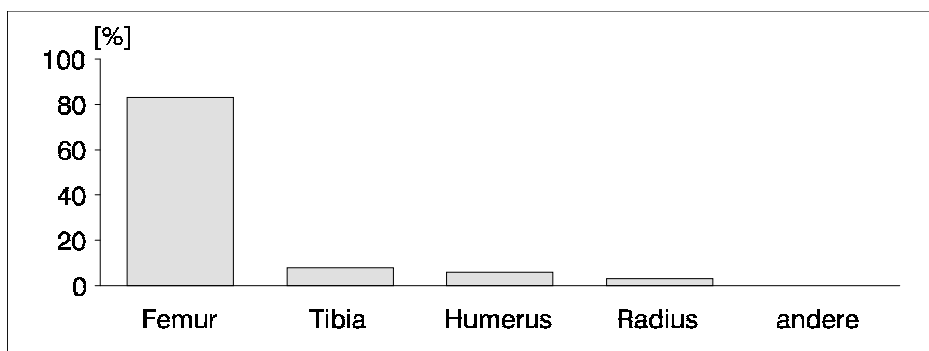


Abb. 4.2.5: Lokalisation der diaphysären Osteosarkome (n=36)

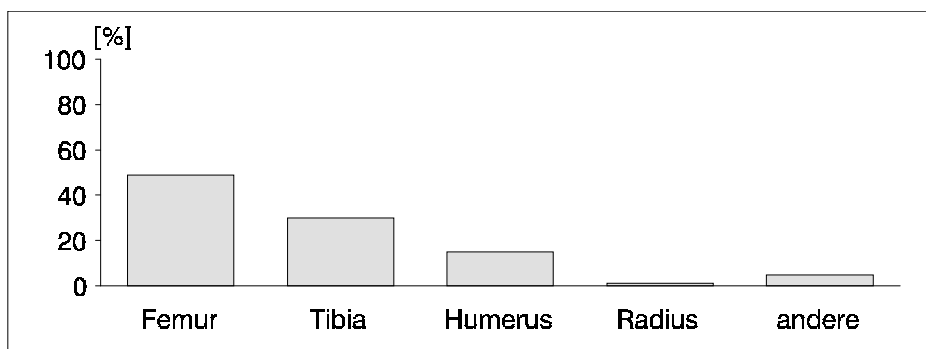


Abb. 4.2.6: Lokalisation der metaphysären Osteosarkome (n=417)

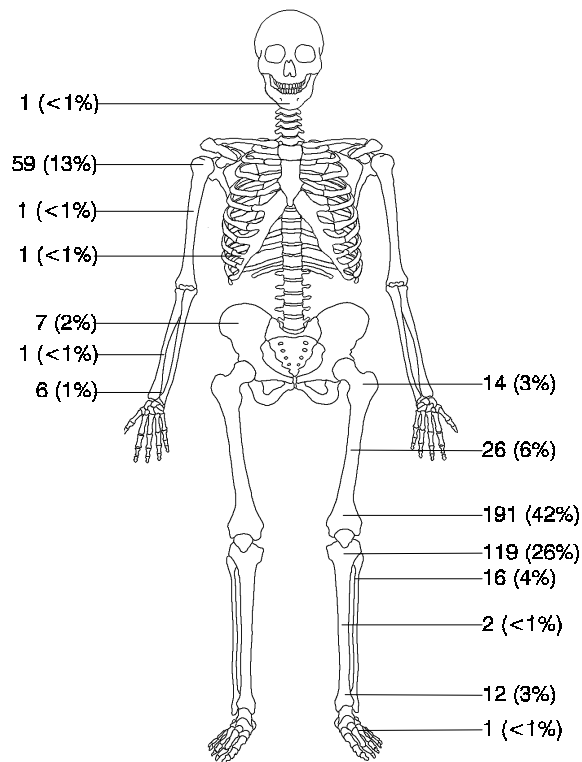


Abb. 4.2.7: Lokalisation konventioneller Osteosarkome (n=457)

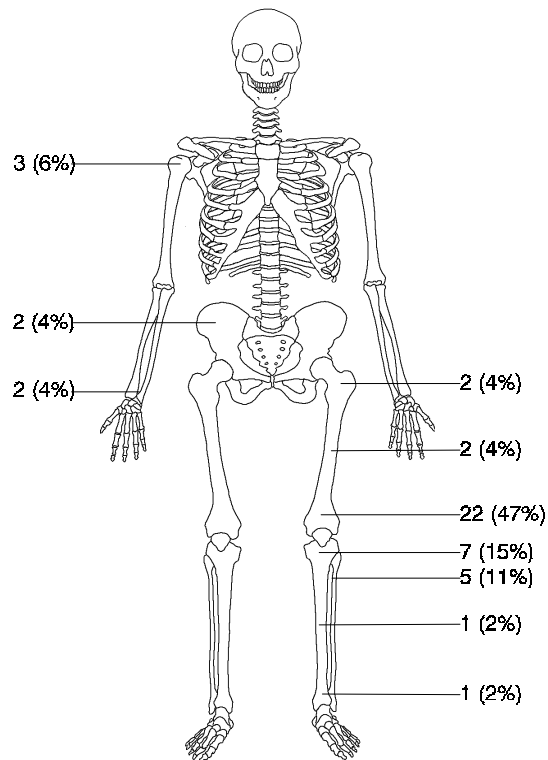


Abb. 4.2.8: Lokalisation chondroblastischer Osteosarkome (n=47)

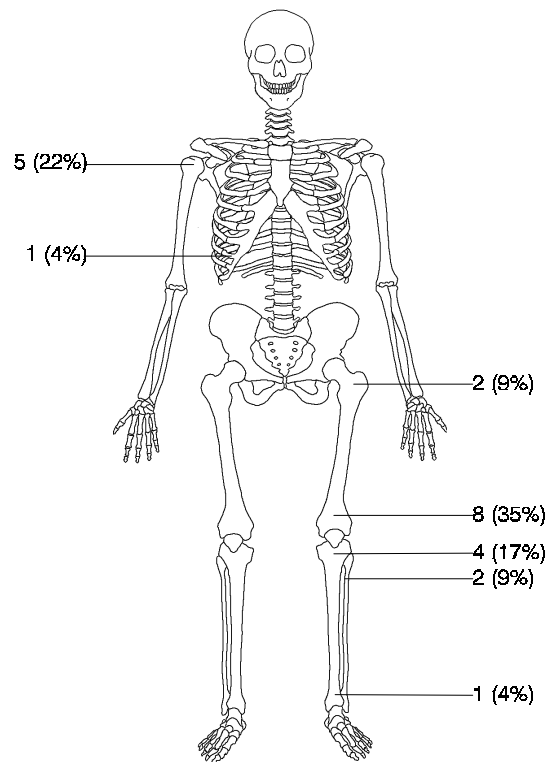


Abb. 4.2.9: Lokalisation sklerosierter Osteosarkome (n=23)

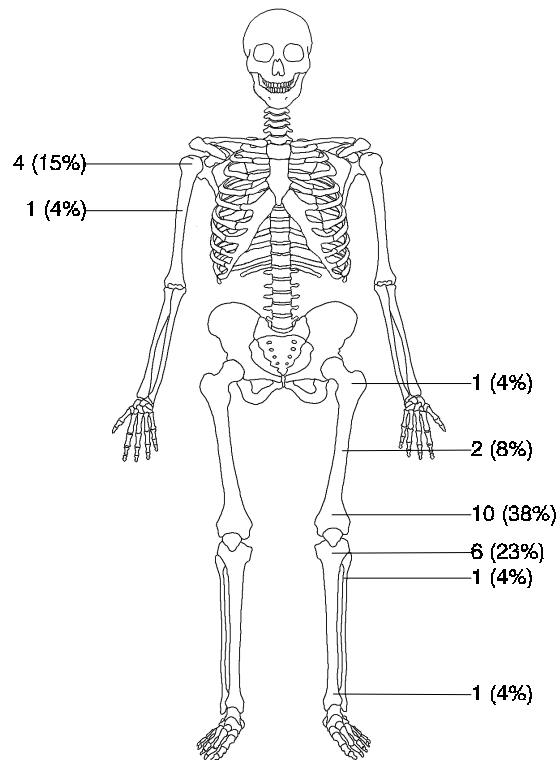


Abb. 4.2.10: Lokalisation teleangiektatischer Osteosarkome (n=28)

4.2.5 Ansprechen der Osteosarkomgruppen auf die Chemotherapie

Bei 462 Patienten der COSS-Studien konnte histologisch das Ansprechverhalten auf die präoperative Chemotherapie bestimmt werden (siehe Tabelle 4.4). 61% der Tumoren sprachen gut auf die Chemotherapie an (Responder). Konventionelle Osteosarkome (63% Responder) und sklerosierte Osteosarkome (64% Responder) aller COSS-Studienzweige sprachen besser als die anderen beiden Gruppen auf die Therapie an. Nur 53% der chondroblastischen und 42% der teleangiektatischen Osteosarkome zeigten ein gutes Therapieansprechen. Das Patientenalter scheint auf das Ansprechverhalten keinen Einfluß zu haben: Das Verhältnis von Respondern zu Non-Respondern beim Erkrankungsalter über 30 Jahren entsprach dem der Patienten unter 30 Jahren.

Tab. 4.4: Ansprechverhalten der Osteosarkomgruppen auf die präoperative Chemotherapie (RG = Regressionsgrad; RG 1-3 = Responder, RG 4-6 = Non-Responder)

RG	chondroblastisch	sklerosiert	teleangiektatisch	übrige OSA
1	5 (11%)	2 (9%)	1 (4%)	87 (23%)
2	8 (18%)	5 (23%)	3 (13%)	66 (18%)
3	11 (24%)	7 (32%)	6 (25%)	80 (22%)
4	10 (22%)	3 (13%)	5 (21%)	57 (15%)
5	9 (20%)	5 (23%)	8 (33%)	65 (18%)
6	2 (5%)	0	1 (4%)	16 (4%)
gesamt	45	22	24	371

4.2.6 Rezidive und Metastasen

Von 345 Patienten standen Angaben zum Auftreten von Rezidiven und Metastasen innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 5 Jahren zur Verfügung. Nach Anwendung der in Kapitel 3.8 beschriebenen Ausschlußkriterien wurde das Metastasierungsverhalten von 278 Osteosarkomen beurteilt (siehe Tabelle 4.5). 8 Patienten wiesen Lokalrezidive auf. Insgesamt waren bei 58 Patienten Primärmetastasen, bei weiteren 107 Patienten Fernmetastasen

bekannt. 113 Patienten überlebten über 5 Jahre metastasenfrei (38%). Der Primärmetastasenanteil der chondroblastischen und sklerosierten Osteosarkome lag bei etwa 20% und entsprach damit ungefähr dem der konventionellen Osteosarkome. Teleangiektatische Osteosarkome wiesen den größten Anteil an Primärmetastasen auf, der Anteil war etwa doppelt so groß wie bei den anderen Osteosarkomen. Teleangiektatische Osteosarkome besaßen auch den größten Fernmetastasenanteil und den geringsten Anteil an über 5 Jahre metastasenfrei überlebenden Patienten. Sklerosierte Osteosarkome wiesen den geringsten Fernmetastasenanteil und größten Anteil an metastasenfrei überlebenden Patienten auf, der sogar über dem metastasenfreien Patientenanteil der konventionellen Osteosarkome lag. Chondroblastische Osteosarkome besaßen dagegen einen geringeren metastasenfreien Patientenanteil als konventionelle Osteosarkome.

Tab. 4.5: Metastasierungsverhalten innerhalb von 5 Jahren ab Diagnosestellung

	chondroblastisch	sklerosiert	teleangiektatisch	übrige OSA
Primärmetastasen	6 (24%)	3 (23%)	5 (42%)	44 (19,3%)
Fernmetastasen	12 (48%)	3 (23%)	7 (58%)	85 (37,3%)
keine Metastasen	7 (28%)	7 (54%)	0	99 (43,4%)
gesamt	25	13	12	228

4.2.7 Metastasenlokalisierung

Alle Osteosarkomsubtypen metastasierten am häufigsten in die Lunge, wobei teleangiektatische Osteosarkome den größten Anteil an Lungenmetastasen besaßen, sklerosierte Osteosarkome den niedrigsten (siehe Tabelle 4.6 auf der nächsten Seite). Sklerosierte Osteosarkome metastasierten häufiger als andere Subtypen ins Skelettsystem, ins Lymphsystem und ins ZNS.

Tab. 4.6: Lokalisation der Metastasen

Lokalisation	chondroblastisch	sklerosiert	teleangiektatisch	übrige OSA
Lunge	20 (74%)	6 (43%)	12 (80%)	123 (70%)
Skelett	5 (18%)	4 (29%)	2 (13%)	24 (14%)
Lymphknoten	0	2 (14%)	1 (7%)	9 (5%)
ZNS	0	2 (14%)	0	5 (3%)
andere	2 (8%)	0	0	15 (8%)
gesamt	27	14	15	176

4.2.8 Skip-Metastasen

Skip-Metastasen sind Tumorherde, die sich im selben Knochen oder einem unmittelbar benachbarten wie die Primärgeschwulst befinden, von dieser jedoch durch einen tumorfreien Bereich abgegrenzt werden. Skip-Metastasen waren selten: Sie traten bei 11 von 462 konventionellen Osteosarkomen (2,4%) und 3 von 47 chondroblastischen Osteosarkomen (6,4%) auf. Bei den sklerosierten Osteosarkomen fehlten sie vollständig. Teleangiektatische Osteosarkome wiesen mit 3 von 26 Fällen (11,5%) einen größeren Anteil an Skip-Läsionen als die anderen Osteosarkomgruppen auf. Patienten mit Skip-Läsion entwickelten öfter Primärmetastasen in der Lunge als Patienten ohne Skip-Läsion: In der Gruppe der 17 Patienten mit Skip-Metastasen war bei 9 (53%) Patienten zusätzlich eine pulmonale Primärmetastasierung bekannt, wogegen Primärmetastasen nur bei 49 der 499 (10%) Patienten ohne Skip-Läsion auftraten. Weitere 3 Patienten zeigten später Fernmetastasen. Die Überlebensrate war niedrig: Nur 3 Patienten mit Skip-Läsion überlebten länger als 5 Jahre, 9 starben dagegen. Unter den letzteren befanden sich alle Patienten mit Skip-Metastasen, die an einem chondroblastischen oder teleangiektatischen Osteosarkom erkrankt waren.

4.2.9 Zeitraum bis zur Metastasierung

Der Zeitraum bis zur Metastasierung wurde bei 106 Patienten bestimmt, die keine der in Kapitel 3.8 genannten Ausschlußkriterien aufwiesen, also auch keine Primärmetastasen besaßen. Dabei fiel auf, daß teleangiektatische Osteosarkome

frühzeitiger als die anderen Osteosarkomgruppen metastasierten (siehe Tabelle 4.8). Während bei teleangiektatischen Osteosarkomen eine Metastasierung überwiegend im ersten Jahr nach Diagnosestellung stattfand, metastasierten konventionelle Osteosarkome hauptsächlich im zweiten, sklerosierte Osteosarkome hauptsächlich im dritten Jahr. Im Unterschied zu den anderen Osteosarkomgruppen waren bei konventionellen Osteosarkomen auch Spätmetastasen nach über 5 Jahren zu erkennen.

Da Responder und Non-Responder sowohl Früh- als auch Spätmetastasen aufwiesen, beeinflusste das Ansprechen der Tumoren auf die Chemotherapie den Metastasierungszeitpunkt offenbar nicht.

Tab. 4.8: Zeitraum bis zur Metastasierung

Monate bis zum Relaps	chondroblastisch	sklerosiert	teleangiektatisch	übrige OSA
1 bis 13	2 (17%)	0	4 (57%)	22 (26%)
13 bis 25	3 (25%)	1 (33%)	2 (29%)	39 (47%)
25 bis 37	2 (17%)	2 (67%)	1 (14%)	14 (17%)
37 bis 49	3 (25%)	0	0	5 (6%)
49 bis 61	2 (17%)	0	0	2 (2%)
61 bis 73	0	0	0	1 (1%)
73 bis 85	0	0	0	1 (1%)
gesamt	12	3	7	84
Median	27	32	12	17

4.2.10 Therapie-Response und Metastasierung

Auch in diese Untersuchung wurden nur Patienten ohne Ausschlußkriterien für die klinische Nachbeobachtung einbezogen (n=213).

Unter den konventionellen Osteosarkomen war der Anteil metastasierender Verläufe in der Non-Responder-Gruppe etwa doppelt so hoch wie in der Responder-Gruppe; im Gegensatz dazu war hier der Anteil metastasenfrier Verläufe bei den Respondern doppelt so hoch wie bei den Non-Respondern (siehe Tabelle 4.9). Diese Zusammenhänge sind signifikant ($\chi^2(0,01; 1) = 19,81$).

Bei getrennter Betrachtung der chondroblastischen und sklerosierten Osteosarkome erwies sich ebenfalls, daß Responder in einem größeren Anteil als Non-Responder innerhalb von 5 Jahren metastasenfrier blieben. Dieser Zusammenhang stellte einen Trend dar und ließ sich aufgrund der geringen Fallzahlen statistisch nicht sichern. Teleangiektatische Osteosarkome konnten wegen der geringen Nachbeobachtungszeiten hierzu nicht beurteilt werden.

Tab. 4.9: Zusammenhang zwischen Metastasierung (Beobachtungszeitraum 5 Jahre) und Ansprechen auf die Chemotherapie (Responder / Non-Responder)

	chondroblastisch		sklerosiert		teleangiektatisch		übrige OSA	
	Re-sponder	Non-Responder	Re-sponder	Non-Responder	Re-sponder	Non-Responder	Re-sponder	Non-Responder
Fern-Metast.	4 / 8 (50%)	8 / 11 (73%)	1 / 6 (17%)	2 / 4 (50%)	2 (100%)	5 (100%)	32 / 104 (31%)	48 / 73 (66%)
keine Metast.	4 / 8 (50%)	3 / 11 (27%)	5 / 6 (83%)	2 / 4 (50%)	0	0	72 / 104 (69%)	25 / 73 (34%)
gesamt	8	11	6	4	2	5	104	73

4.2.11 Überlebensrate

Für diese Untersuchung wurden nur Patienten berücksichtigt, die an der Grundkrankheit verstorben waren und keine der genannten Ausschlußkriterien aufwiesen. Von 208 Patienten lagen klinische Verlaufsangaben über einen Zeitraum von 5 Jahren vor.

Die 5-Jahres-Überlebensrate der konventionellen Osteosarkome lag bei 66%, der chondroblastischen Osteosarkome bei 76%, der sklerosierten Osteosarkome bei 70% (siehe Tabelle 4.10). Die schlechteste 5-Jahres-Überlebensrate wiesen teleangiektatische Osteosarkome mit 25% auf.

Der Zusammenhang zwischen Therapie-Ansprechen bzw. Metastasierung und Überlebensrate wird in den folgenden Abschnitten dargestellt.

Tab. 4.10: Anteil der über 5 Jahre nach Diagnosestellung überlebenden Patienten

Anzahl der Patienten	chondroblastisch	sklerosiert	teleangiektatisch	übrige OSA
am Tumor verstorben	4 (24%)	3 (30%)	6 (75%)	59 (34%)
über 5 Jahre überlebend	13 (76%)	7 (70%)	2 (25%)	114 (66%)
gesamt	17	10	8	173

4.2.12 Therapie-Response und Überleben

200 Patienten, die an der Grundkrankheit verstorben waren oder über 5 Jahre überlebten, konnten anhand des Ansprechens ihrer Tumoren auf die Chemotherapie in Responder und Non-Responder unterteilt werden (siehe Tabelle 4.11). Bei allen Osteosarkomgruppen verstarben weniger Patienten mit gutem histologischem Ansprechen an der Grundkrankheit als solche mit schlechtem. In der Gruppe der konventionellen Osteosarkome war der Anteil der Verstorbenen bei den Non-Respondern etwa dreimal so hoch wie bei den Respondern, dieser Unterschied war bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% signifikant.

Responder der konventionellen, chondroblastischen und sklerosierten Osteosarkome wiesen eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate als Non-Responder auf. Nur zwei Patienten mit teleangiektatischen Osteosarkomen konnten über 5 Jahre nachbeobachtet werden, diese Patienten gehörten allerdings zu den Non-Respondern.

Innerhalb der Gruppe der Non-Responder überlebten bei allen Osteosarkomtypen zwischen 30% (teleangiektatische Osteosarkome) und 60% (chondroblastische Osteosarkome) der Patienten. Nur bei konventionellen Osteosarkomen konnte eine größere Fallzahl untersucht werden. Hier lag der Anteil der überlebenden Non-Responder bei 44%, der Anteil der überlebenden Responder bei 82%.

Tab. 4.11: Zusammenhang zwischen Überleben (Beobachtungszeitraum 5 Jahre) und Ansprechen auf die Chemotherapie (Responder / Non-Responder)

	chondroblastisch		sklerosiert		teleangiektatisch		übrige OSA	
	Re-sponder	Non-Responder	Re-sponder	Non-Responder	Re-sponder	Non-Responder	Re-sponder	Non-Responder
verstorben	0	4 (40%)	1 (17%)	2 (50%)	2 (100%)	4 (67%)	16 (17%)	39 (53%)
über-lebend	7 (100%)	6 (60%)	5 (83%)	2 (50%)	0	2 (33%)	76 (83%)	34 (47%)
gesamt	7	10	6	4	2	6	92	73

4.2.13 Metastasierung und Überleben

Alle an der Grundkrankheit verstorbenen Patienten wiesen Metastasen auf (siehe auch Tabelle 4.11). Umgekehrt verstarben jedoch nicht alle Patienten, die Fernmetastasen aufwiesen: Von 74 Patienten mit metastasiertem konventionellen Osteosarkom überlebten 15 (20%), von 8 Patienten mit metastasiertem teleangiektatischen Osteosarkom überlebten 2 (25%) über 5 Jahre. Alle 3 Patienten mit metastasierendem sklerosierten Osteosarkom verstarben jedoch. Patienten mit metastasierten chondroblastischen Osteosarkomen zeigten eine etwas bessere Prognose als Patienten mit anders differenzierten metastasierten Osteosarkomen: 6 von 10 Patienten (60%) mit metastasierten chondroblastischen Osteosarkomen überlebten mindestens 5 Jahre. Damit wiesen chondroblastische Osteosarkome trotz ihres im Vergleich zu den konventionellen Osteosarkomen schlechteren Ansprechverhaltens und einer etwas ausgeprägteren Metastasierungstendenz keine ungünstigere 5-Jahres-Überlebensrate als die konventionellen Osteosarkome auf. Bei Patienten mit chondroblastischem Osteosarkom und Primär- oder Skip-Metastasen war allerdings eine ähnlich schlechte Prognose wie bei anderen Osteosarkom-Patienten mit solchen Metastasen zu erkennen.

Tab. 4.11: Sterbehäufigkeit bei Patienten mit Fernmetastasen bezogen auf einen Zeitraum von 5 Jahren

Metastasen vorhanden	chondroblastisch	sklerosiert	teleangiektatisch	übrige OSA
am Tumor verstorben	4 (40%)	3 (100%)	6 (75%)	59 (80%)
überlebend	6 (60%)	0	2 (25%)	15 (20%)
gesamt	10	3	8	74

5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, histologische und klinische Besonderheiten der chondroblastischen, sklerosierten und teleangiektatischen Osteosarkome darzustellen und zu prüfen, ob diese einen Einfluß auf das Tumorsprechen und Überleben haben können.

Osteosarkome mit dieser Differenzierung unterscheiden sich durch ihre starke Matrix- oder Hohlraumbildung oftmals so deutlich von konventionellen Osteosarkomen, daß differentialdiagnostische Abgrenzungsprobleme zu anderen Läsionen auftreten können. Die Differentialdiagnosen der chondroblastischen Osteosarkome beinhalten unter anderem das Chondroblastom, das Chondrosarkom und das periostale Osteosarkom. Sklerosierte Osteosarkome sind von Kallus, einer Myositis ossificans, einem Osteoblastom oder einem niedrig malignen intramedullären Osteosarkom zu unterscheiden. Teleangiektatische Osteosarkome ähneln aneurysmatischen Knochenzysten. Daher ist es wichtig, die Charakteristika dieser Osteosarkomgruppen zu kennen.

5.1 Teleangiektatische Osteosarkome

In der vorliegenden Arbeit wurden nach der Definition von Huvos [14] Tumoren mit mindestens 90% zystischem Anteil als teleangiektatisch im engeren Sinn bezeichnet, Tumoren mit lediglich ausgedehnten zystischen Arealen als überwiegend teleangiektatisch. Andere Autoren fanden ebenfalls solide Abschnitte in teleangiektatischen Osteosarkomen, allerdings ohne den relativen Anteil dieser Bereiche am Gesamttumor anzugeben [16, 18, 19, 21].

Teleangiektatische Osteosarkome bildeten unterschiedlich große Hohlräume aus, die von Tumorzellsepten begrenzt wurden. Larsson et al. [16] beschrieben, daß diese Hohlräume überwiegend von Endothelzellen ausgekleidet wurden, was in der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht bestätigt werden konnte. Die Tumorzellen der Zystenwände erschienen sehr polymorph, sie besaßen eine überwiegend polygonale, seltener spindelige Form und wiesen häufig Mitosen auf. Außerdem fanden sich zahlreiche osteoklastäre Riesenzellen [4, 18, 19, 21]. Osteoid war spärlich entwickelt, in 2 Fällen fehlte es. Nach Mirra und Matsuno et al. [21, 18] darf das sonst für die Diagnose eines Osteosarkoms geforderte Osteoid bei teleangiektatischen Osteosarkomen fehlen. Eine nur geringe

Osteoidbildung wird von allen Autoren beschrieben. Im Unterschied zu den von Farr et al. [10] untersuchten Fällen fanden sich bei den hier vorgestellten teleangiektatischen Osteosarkomen im engeren Sinn keine sklerosierten Abschnitte. Auch Matsuno et al. [18] und Mervak et al. [19] beobachteten in den von ihnen untersuchten teleangiektatischen Osteosarkomen keine ausgedehnten sklerosierten Areale.

Bei den teleangiektatischen Osteosarkomen im engeren Sinn kamen Tumorknochen oder Knorpel nicht vor. Bei Tumoren mit nur überwiegender teleangiektatischer Differenzierung mineralisierte die Grundsubstanz dagegen häufig. In den soliden Arealen dieser Osteosarkomgruppe fand sich neben gitterförmiger Osteoidbildung auch trabekuläre und flächige, oft deutlich mineralisierte Tumormatrix. Die Mineralisation war in einem Fall so ausgeprägt, daß der Tumor abschnittsweise das Bild eines sklerosierten Osteosarkoms bot. Einige der überwiegend teleangiektatischen Tumoren wiesen in den soliden Arealen chondroide Matrix auf, andere zeigten dort eine fibroblastische Differenzierung. Der Übergang in konventionelle Osteosarkome, die neben zellreichen, osteoblastischen, chondro- oder fibroblastischen Arealen auch kleine teleangiektatische Bereiche enthalten können, war damit fließend.

In den Kontaktradiographien zeigten die untersuchten teleangiektatischen Osteosarkome im engeren Sinn ein ausgeprägt destruktives Wachstum, so daß der originäre Knochen kaum noch erkennbar war. Sklerosierte Abschnitte fehlten. Aufgrund der starken Kortikalis- und Spongiosazerstörung frakturierte der Knochen häufig. Periostreaktionen traten in der überwiegenden Zahl der Fälle auf. Die Tumoren drangen meist weit ins umliegende Gewebe vor. Matsuno [18] und Mervak et al. [19] beschreiben ebenfalls, daß das radiologische Erscheinungsbild teleangiektatischer Osteosarkome stark destruktiv ist. In der Mehrzahl der Fälle erkannten sie Periostreaktionen. Huvos [14] und Freyschmidt et al. [11] fanden bei Röntgenaufnahmen teleangiektatischer Osteosarkome dagegen meist pseudozystische, expansive Läsionen mit zumindest anfänglicher, deutlicher Demarkierung und lediglich fokaler Kortikalisdestruktion. Nur weniger als ein Viertel der von ihnen untersuchten Tumoren wies Periostreaktionen auf. Ein Teil ihrer Fälle zeigte eine Tumorknochenbildung oder geringe Sklerosierung. Dabei muß berücksichtigt werden, daß in der vorliegenden Arbeit

Kontaktradiographien von Osteosarkomen nach Chemotherapie untersucht wurden, weshalb ein fortgeschrittenes Tumorwachstum imponierte. Huvos [14] und Freyschmidt et al. [11] beschrieben dagegen mäßig große, noch begrenzt expandierende Tumoren. Das Vorkommen von stark mineralisierten Arealen bei den von ihnen untersuchten teleangiektatischen Osteosarkomen wird dadurch allerdings nicht erklärt.

Die nicht einheitliche histologische und radiologische Definition der teleangiektatischen Osteosarkome in der Literatur dürfte eine der Ursachen für unterschiedliche Angaben zu ihrer Häufigkeit darstellen. Rosen et al. diskutieren außerdem einen ethnischen Zusammenhang bei Patienten italienischer Abstammung [25].

Der Anteil teleangiektatischer Osteosarkome im engeren Sinn an allen hochmalignen intramedullären Osteosarkomen betrug in der vorgestellten Arbeit 8/553 (1,4%). Zusammen mit den überwiegend teleangiektatischen Osteosarkomen waren es 26 Osteosarkome mit teleangiektatischer Differenzierung (4,7%). In nur 2 von 9 Veröffentlichungen zum teleangiektatischen Osteosarkom werden mehr als 30 solcher Tumoren untersucht [4, 14], da dieser Osteosarkomtyp weltweit selten diagnostiziert wird [1, 10, 12, 16, 18, 19, 22, 25, 26]. In der Literatur werden Anteile von 0,4% [16] bis 12% [25] an allen zentralen, hochmalignen Osteosarkomen genannt, wobei meist Häufigkeiten um 4% angegeben werden.

Wie in der Gruppe der konventionellen Osteosarkome überwog bei den teleangiektatischen Osteosarkomen das männliche Geschlecht mit einem Verhältnis von 3:2, was den Angaben in der Literatur entspricht [10, 14, 18, 19, 25].

Patienten mit teleangiektatischem Osteosarkom erkrankten wie Patienten mit konventionellem Osteosarkom meist in der zweiten Lebensdekade. Diese Tumorgruppe wies jedoch einen höheren Patientenanteil in der ersten Lebensdekade als konventionelle Osteosarkome auf. In der Literatur wird sowohl für Patienten mit teleangiektatischem Osteosarkom als auch für Osteosarkompatienten allgemein ein Erkrankungsgipfel in der zweiten Lebensdekade angegeben [1, 5, 10, 12, 18, 19, 25, 27, 29, 40]. Eine Untersuchung an 1000 Osteosarkomen beschreibt gleichfalls ein tendentiell

niedrigeres Alter bei Patienten mit teleangiektatischem Osteosarkom gegenüber den übrigen Osteosarkompatienten [14].

Wie konventionelle Osteosarkome traten teleangiektatische Osteosarkome am häufigsten im Bereich des Kniegelenks auf. Während jedoch nur 6% der konventionellen Osteosarkome in der Diaphyse langer Röhrenknochen lokalisiert waren, fanden sich dort 12% der teleangiektatischen Osteosarkome.

In der Literatur [1, 4, 5, 7, 10, 12, 14, 17, 19, 21, 25, 26, 29, 40] wird für teleangiektatische und andere intramedulläre, hochmaligne Osteosarkome ebenfalls ein überwiegend Kniegelenk-nahes Auftreten beschrieben. Der Anteil im Kniegelenks-Bereich lokalisierter teleangiektatischer und konventioneller Osteosarkome entsprach mit 62% bzw. 68% den Angaben in der Literatur [1, 4, 5, 7, 12, 17, 21, 29, 40]. Der in der vorliegenden Arbeit beobachtete Anteil an diaphysär lokalisierten konventionellen Osteosarkomen lag mit 6% im Bereich des hierzu in der Literatur angegebenen Anteils von 5 bis 10% [4, 17, 21, 40]. Drei Arbeitsgruppen [4, 14, 18], die 25, 48 bzw. 124 teleangiektatische Osteosarkome untersuchten, fanden bei diesen einen ebenfalls hohen diaphysären Anteil (8%, 12%, 21%). Bei zwei dieser Untersuchungen [4, 14] übertraf der Anteil diaphysär lokalisierter teleangiektatischer Osteosarkome den Anteil diaphysärer Osteosarkome innerhalb der übrigen Osteosarkomgruppen. In der Literatur wird auch für die differentialdiagnostisch wichtige aneurysmatische Knochenzyste ein häufiges dia- und metadiaphysäres Vorkommen angegeben [4, 5, 29].

Auf die präoperative Chemotherapie sprachen teleangiektatische Osteosarkome mit nur 42% Respondern schlechter als alle übrigen Osteosarkome an, bei denen 53% bis 64% Responder gefunden wurden. In der Literatur wird dagegen ein besseres Ansprechverhalten der teleangiektatischen Osteosarkome beschrieben [1,14, 22, 25]. Die Bestimmung vitaler Tumorareale ist allerdings schwierig, wenn diese hauptsächlich aus Hohlräumen bestehen. Differenzen im Ansprechverhalten können auch durch die unterschiedlichen Therapieprinzipien der verschiedenen Arbeitsgruppen bedingt sein.

Teleangiektatische Osteosarkome metastasierten frühzeitiger als andere Osteosarkom-Typen: Während Metastasen bei teleangiektatischen Osteosarkomen hauptsächlich im ersten Jahr nach Diagnosestellung auftraten, metastasierten konventionelle Osteosarkome überwiegend im zweiten Jahr. In der

Literatur [4, 27] wird für chemotherapierte Osteosarkome ebenfalls ein Metastasierungsgipfel im zweiten Jahr angegeben. Eine hauptsächliche Metastasierung im ersten Jahr findet sich nach Literaturangaben bei nicht-chemotherapierten Patienten [27, 38].

Bei teleangiektatischen Osteosarkomen war eine stärkere prä- und postoperative Metastasierungsneigung als bei den anderen Osteosarkomgruppen zu erkennen. Sowohl der Anteil an Fernmetastasen als auch der Anteil an Primär- und Skip-Metastasen lag über dem der übrigen Osteosarkome: Alle über 5 Jahre nachbeobachteten Patienten mit teleangiektatischem Osteosarkom wiesen Primär-, Skip- oder Fernmetastasen auf, wogegen nur bei 43,4% der Patienten mit konventionellem Osteosarkom Metastasen diagnostiziert wurden (s. Kapitel 4.3.6 und 4.3.8).

Dabei fiel auf, daß bei allen Osteosarkom-Subtypen Skip-Metastasen gehäuft mit Primärmetastasen und Fernmetastasen auftraten. Die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten war erheblich geringer als die der Patienten ohne Skip-Läsion. Wuisman et al. fanden bei Patienten mit Skip-Metastasen gleichfalls ein gehäuftes Auftreten von Fernmetastasen sowie eine niedrigere Überlebensrate als bei Patienten ohne Skip-Metastasen [40].

Patienten mit teleangiektatischen Osteosarkomen wiesen auch ohne Skip-Metastasen eine schlechte 5-Jahres-Überlebensrate auf, die mit 25% unter der der übrigen Osteosarkom-Gruppen (66 bis 76%) lag. Dieses Ergebnis ist aufgrund der geringen Fallzahl teleangiektatischer Osteosarkome allerdings nicht signifikant. Ältere Publikationen [18, 26] beschreiben eine schlechtere Überlebensprognose für Patienten mit teleangiektatischen Osteosarkomen, die nicht chemotherapiert worden waren. Nach der Einführung der Chemotherapie zeigten sie dagegen keine schlechtere Prognose als die übrigen Osteosarkom-Patienten, was auf ein gutes Ansprechen der teleangiektatischen Osteosarkome auf die Chemotherapie zurückgeführt wurde [10, 14, 19, 22, 25].

Diese Veröffentlichungen untersuchten jedoch Patienten, die nach anderen Therapieprinzipien als denen der COSS-Studien behandelt worden waren.

Dabei zeigten die COSS-Studien insgesamt sehr gute Ergebnisse: Die metastasenfreie 5-Jahres-Überlebensrate aller Osteosarkomgruppen der Studien COSS-80 bis -86 ergab 65 bis 77% [39]. In diesem Bereich lag auch die 5-Jahres-

Überlebensrate der untersuchten Patienten mit konventionellem Osteosarkom. Ob nach einem COSS-Protokoll behandelte Patienten mit teleangiektatischem Osteosarkom eine signifikant schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate aufweisen, muß anhand größerer Fallzahlen untersucht werden.

Sowohl bei teleangiektatischen als auch bei konventionellen Osteosarkomen fiel auf, daß bei Patienten mit schlechtem Regressionsgrad häufiger Metastasen auftraten als Patienten mit gutem Tumoransprechen auf die Chemotherapie. 80% der Patienten mit metastasiertem konventionellen oder teleangiektatischen Osteosarkom verstarben. In der großen Gruppe der Patienten mit konventionellem Osteosarkom war der Unterschied zwischen der Metastasierungshäufigkeit von Respondern und Non-Respondern bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% signifikant. Der Regressionsgrad hat bei teleangiektatischen und konventionellen Osteosarkomen offenbar eine gute Aussagekraft bezüglich einer späteren Metastasierung und der 5-Jahres-Überlebensrate. Auch in früheren Untersuchungen der COSS-Studien wurde ein deutlicher Zusammenhang zwischen Tumoransprechen und metastasenfreier Überlebensrate festgestellt [2, 29, 37, 39]. In der internationalen Literatur gilt das histologische Tumoransprechen als der wichtigste prognostische Faktor bezüglich der Überlebensrate von Osteosarkompatienten [6, 17, 19, 20, 21].

5.2 Sklerosierte Osteosarkome

Eine histologische Unterteilung überwiegend osteoidbildender Osteosarkome in osteoblastische und sklerosierte Osteosarkome ist in der Literatur nicht immer zu finden. Freyschmidt und Ostertag unterscheiden nach radiologischen Kriterien „osteolytische“ und „osteosklerotische“ Osteosarkome, allerdings ohne histologische Darstellung [11].

Campanacci [4] beschreibt die Histologie von sklerosierten bzw. eburnisierten Osteosarkomen, ohne diese als besonders definierte Gruppe von anderen Osteosarkomen abzugrenzen. Mirra [21] fand ebenfalls knochenreiche oder sklerosierende Osteosarkome, die er auch als osteoblastomähnlich bezeichnet. Daneben beschreibt er eine kleine Zahl von sklerosierten Osteosarkomen, bei denen in der Biopsie keine zellreichen Areale zu erkennen waren und nennt diese Tumoren „rein sklerosiert“.

In der vorliegenden Arbeit wurden Osteosarkome, deren Fläche zu mindestens 90% aus dicht mineralisiertem Tumorknochen bestand, als sklerosiert im engeren Sinn bezeichnet. Diese Tumoren entsprachen den von Mirra [21] beobachteten „rein sklerosierten“ Osteosarkomen. Tumoren mit ausgedehnten, aber weniger als 90% der Tumorphäche einnehmenden mineralisierten Arealen wurden in der vorliegenden Arbeit als überwiegend sklerosiert bezeichnet.

Sklerosierte Osteosarkome im engeren Sinn bildeten einen flächigen, ungeordneten Faserknochen, der in zum Teil endostaler Apposition an originäre Spongiosatrabekel angefügt wurde und einzelne Fettmarkzellen einschloß. Die innerhalb des Tumorknochens nur vereinzelt erkennbaren Zellen waren klein und ohne offensichtliche Atypien oder Mitosen. Am Rand der Matrixtrabekel fanden sich dagegen zellreiche Abschnitte mit deutlich atypischen Osteoblasten, einzelnen Zellen in Mitosephase sowie Gefäßen.

Es ist bekannt, daß bei diesem Osteosarkom-Typ neoplastische Faserknochenstrabekel originäre Spongiosa einschließen und kleine, benigne erscheinende Zellen enthalten können [4, 21]. Schon 1958 beobachtete Jaffe [15] eine „Normalisierung“ der in dieser Matrix eingeschlossenen Tumorzellen, die kleiner als die typischen Tumorosteoblasten sind und wie benigne Osteozyten aussehen.

Im Unterschied zu teleangiektatischen Osteosarkomen kam bei den sklerosierten Osteosarkomen neben Osteoid auch chondroide Grundsubstanz vor, was in der Literatur ebenfalls beschrieben wird [21]. In Analogie zu den Angaben von Campanacci und Mirra [4, 21] erschien die Tumorperipherie bei allen sklerosierten Osteosarkomen zellreicher, anaplastischer und weniger mineralisiert als das Zentrum. In der Peripherie war auch am besten der maligne Charakter des intraossär ausgereifter erscheinenden Tumors zu erkennen, der in einigen Fällen das Periost durchbrach.

Die zellreichen Areale der nur überwiegend sklerosierten Osteosarkome wiesen unterschiedliche Differenzierungen auf: In einem Fall überwog eine spindelzellige Komponente, ein anderer Tumor bestand in großen Teilen aus kleinen zytoplasmaarmen Zellen und ähnelte damit dem von Roessner beschriebenen sklerosierenden kleinzelligen Osteosarkom [23]. Auch bei den sklerosierten Osteosarkomen war ein fließender Übergang in konventionelle Osteosarkome mit

unterschiedlichen, teils chondroblastischen oder teleangiektatischen Differenzierungen zu erkennen. Da jedoch die für Osteosarkome typischen histologischen Merkmale in den Biopsien oftmals nur schwer darstellbar waren, ist es auch hier wichtig, Wachstumsmuster, Matrixstruktur und insbesondere Röntgenmorphologie dieser Tumorentität zu kennen, um die Diagnose eines hochmalignen Osteosarkoms stellen zu können.

In den Kontaktradiographien der sklerosierten Osteosarkome im engeren Sinn imponierte wie in der Literatur beschrieben eine homogene Verdichtung des Knochengewebes [4, 11, 21]. Daneben fanden sich jedoch auch kleine lytische Abschnitte, die zellreichen Tumorbezirken entsprachen. In Übereinstimmung mit Literaturangaben [11, 21] waren extraossäre Anteile und Periostreaktionen gering ausgeprägt oder fehlten. Da Kortikalis und Spongiosa weitgehend erhalten waren, traten pathologische Frakturen nicht auf. Überwiegend sklerosierte Osteosarkome wiesen dagegen stärker ausgeprägte lytische Abschnitte, extraossäre Anteile und Periostreaktionen auf. Eine Sklerosierung dieser Tumoren wurde durch die Chemotherapie möglicherweise verstärkt.

Der Anteil der sklerosierten Osteosarkome im engeren Sinn an allen hochmalignen intramedullären Osteosarkomen lag in der vorliegenden Arbeit bei 0,9%, zusammen mit den überwiegend sklerosierten Osteosarkomen waren es 4,1%. Mirra [21] gibt eine Häufigkeit von unter 1% für die von ihm beschriebenen rein sklerosierten Osteosarkome an, die den sklerosierten Osteosarkomen im engeren Sinn entsprechen. Insgesamt fand er bei 10% seiner untersuchten Fälle eine deutliche Sklerosierung. Auch Freyschmidt und Ostertag [11] bezeichneten 10% der Osteosarkome als sklerosiert, wobei sich ihre Unterteilung auf radiologische Kriterien bezog.

Bezüglich der Geschlechtsverteilung fiel auf, daß bei sklerosierten Osteosarkomen weibliche Patienten etwas häufiger als männliche betroffen waren. Bei allen anderen Osteosarkomtypen überwog dagegen das männliche Geschlecht. Die Altersverteilung entsprach der der Patienten mit konventionellem Osteosarkom, wobei der jüngste und der älteste Patient der 553 untersuchten Osteosarkome in die Gruppe der sklerosierten Osteosarkome gehörten.

Sklerosierte Osteosarkome entstanden wie die übrigen Osteosarkome meist in der Kniegelenks-Region, wo ihr Anteil allerdings geringer als der der übrigen

Osteosarkome war. Dagegen kamen sie häufiger im proximalen Humerus, proximalen Femur und in den Rippen vor als andere Osteosarkome. Der Anteil sklerosierter Osteosarkome in diesen Lokalisationen lag jedoch immer noch in dem Bereich, der in der Literatur unabhängig von der Differenzierung für Osteosarkome in Humerus, Rippen und Femur angegeben wird [1, 4, 5, 21, 29, 40]. Sklerosierte Osteosarkome fanden sich als einzige Osteosarkom-Gruppe nicht in der Diaphyse.

Das Ansprechverhalten sklerosierter Osteosarkome auf die präoperative Chemotherapie entsprach mit 64% Respondern dem der konventionellen Osteosarkome. Sklerosierte Osteosarkome sprachen besser als chondroblastische und teleangiektatische Osteosarkome auf die Chemotherapie an, obwohl in der Blutbahn zirkulierende Medikamente ihre in Matrix eingemauerten Zellen sicher schlechter erreichen als Zellen der gefäßreichen teleangiektatischen oder konventionellen Osteosarkome. Nach Schulz et al., die 9 Osteosarkomfälle untersuchten, soll bei stark knochenbildenden Osteosarkomen das Ansprechverhalten jedoch ungünstiger sein [30].

Sklerosierte Osteosarkome metastasierten seltener und mit einem Häufigkeitsgipfel im dritten Jahr nach Diagnosestellung auch tendentiell später als die anderen Osteosarkomgruppen. Metastasen waren im Gegensatz zu den anderen Osteosarkomgruppen überwiegend extrapulmonal lokalisiert (in Skelett-, Lymph- und Nervensystem). Skip-Metastasen traten bei sklerosierten Osteosarkomen nicht auf.

Sklerosierte Osteosarkome wiesen eine 5-Jahres-Überlebensrate auf, die mit 70% etwas besser als die der konventionellen Osteosarkome (66%) und erheblich besser als die der teleangiektatischen Osteosarkome (25%) war.

5.3 Chondroblastische Osteosarkome

In der vorliegenden Arbeit wurden Osteosarkome mit über 50% chondroider Differenzierung als chondroblastisch im engeren Sinn bezeichnet. Freyschmidt und Ostertag [11] und Campanacci [4] geben in ihrer Beschreibung chondroblastischer Osteosarkome keine Flächenanteile der chondroiden Matrix an. Sie bezeichnen Osteosarkome mit überwiegender chondroider Differenzierung als chondroblastisch. Mirra [21] definiert, daß für eine Einordnung in diese Tumorgruppe mindestens 90% des Gewebes aus Knorpel bestehen muß.

Um den Tumor histologisch von einem mesenchymalen Chondrosarkom abgrenzen zu können, ist der Nachweis von Tumorosteoid oder Tumorknochen notwendig.

Bei mikroskopischer Betrachtung fiel auf, daß die in metachromatischer Matrix eingeschlossenen Chondrozyten sehr polymorph und deutlich anaplastisch erschienen. Daneben fanden sich gleichförmigere Zellen in matrixarmen Arealen. Eine chondroide Differenzierung konnte hier oftmals nicht mehr sicher nachgewiesen werden. Die Abgrenzung chondroider von osteoider Grundsubstanz erwies sich in einigen Fällen als schwierig. Wie von Campanacci [4] dargestellt, umschloß neoplastische Knorpelsubstanz in lobulären Formationen originäre Spongiosatrabeikel. Schwach mineralisierte osteoide Matrix zeigte allerdings ebenfalls häufig ein derartiges Wachstumsverhalten, so daß auch die Ausbreitungsform der Matrix keine eindeutige Unterscheidung der Grundsubstanzarten zuließ. Eine Mineralisation der chondroiden Areale kam häufig vor, meist nach Art der in der Literatur beschriebenen metaplastischen Ossifikation [4, 11, 21]. In einigen Fällen bestand allerdings ein fließender Übergang zwischen Tumorknochen trabekeln osteoblastischer Areale und den mineralisierten Bereichen innerhalb des Knorpelgewebes, so daß eine Vermischung osteoider und chondroider Grundsubstanz anzunehmen war. Möglicherweise besitzen Osteosarkomzellen aber auch in chondroiden Arealen die Fähigkeit zur Faserknochenbildung. Ein Osteoid- oder Knochennachweis gelang nicht in jedem Fall. Mehrere Arbeitsgruppen versuchten, Osteoid nachzuweisen, indem sie die verschiedenen Kollagen-Typen und nicht-kollagenen Matrixproteine in Osteosarkomen und anderen Tumoren immunhistochemisch untersuchten [3, 24, 31, 34]. Ein sicherer Osteoidnachweis gelang jedoch auch dadurch nicht. Da Tumorosteoid und reaktive Knochensubstanz bei diesen Untersuchungen keine erkennbaren strukturellen Unterschiede aufwiesen, wurde die Bedeutung des Osteoidnachweises für die Osteosarkom-Diagnose in Frage gestellt [13]. In der vorliegenden Arbeit wurden Chondrosarkome und andere differentialdiagnostisch in Frage kommenden Tumoren bereits anhand klinischer Merkmale wie Patientenalter und Wachstumsverhalten sowie der Röntgenbilder ausgeschlossen.

In der Kontaktradiographie wiesen die hier vorgestellten chondroblastischen Osteosarkome sowohl lytische als auch dicht mineralisierte Areale auf. Die originäre Spongiosa blieb oft erhalten. Extraossäre Anteile und Periostreaktionen kamen ähnlich wie bei teleangiektatischen Osteosarkomen in jedem Tumor vor. Im Gegensatz zu dieser Sarkomgruppe blieb die Kortikalis trotz extraossärem Anteil weitgehend erhalten. Spontanfrakturen waren daher selten. Nach Angaben von Freyschmidt und Ostertag waren 15% von Osteosarkomen mit osteolytischem Röntgenbefund chondroblastisch differenziert [11].

Chondroblastische Osteosarkome nahmen einen Anteil von 8,5% an den Osteosarkomen des Hamburger Knochentumorregisters ein. Mirra gibt unter Anwendung strenger Kriterien einen Anteil von weniger als 5% an den von ihm untersuchten Osteosarkomen an [21]. In der vorliegenden Arbeit wurden jedoch auch Osteosarkome mit mehr als 50% chondroider Matrix dem chondroblastischen Typ zugeordnet. Dahlin und Coventry [5], die Erstbeschreiber dieser Tumorgruppe, befanden 25% ihrer untersuchten Osteosarkome als chondroblastisch. Andere Autoren [1, 12, 17] geben Anteile von 14 bis 20% dieses Subtyps an allen primären hochmalignen Osteosarkomen an, allerdings ohne die Diagnosekriterien darzustellen.

Wie bei teleangiektatischen und konventionellen Osteosarkomen überwog auch bei chondroblastischen Osteosarkomen das männliche Geschlecht.

Die meisten Patienten befanden sich bei Diagnosestellung ebenfalls in der zweiten Lebensdekade. Im Unterschied zu den anderen Osteosarkom-Gruppen erkrankten jedoch kaum Patienten mit chondroblastischem Osteosarkom im Alter über 20 Jahren.

Wie alle anderen Osteosarkomtypen traten chondroblastische Osteosarkome meist in der Knieregion auf. Eine Lokalisation im Becken (hier überwiegend im Os ilium) fand sich in Übereinstimmung mit Literaturangaben bei chondroblastischen Osteosarkomen dagegen häufiger als bei anderen Osteosarkomsubtypen [5]. Auch die differentialdiagnostisch wichtigen Chondrosarkome kommen häufig im Becken vor und befallen dort hauptsächlich das Os ilium [4, 5, 9, 35, 36].

In der vorliegenden Arbeit traten konventionelle Osteosarkome in Beckenknochen und Rippen öfter bei Patienten oberhalb des für Osteosarkompatienten üblichen Erkrankungsalters auf. Dahlin fand ein ähnliches Ergebnis [5], wobei sowohl in

seiner als auch in dieser Untersuchung sekundäre Osteosarkome nicht berücksichtigt wurden, die auf dem Boden eines im Becken lokalisierten und bestrahlten Ewing-Sarkoms entstehen können und damit ein höheres Patientenalter bedingen.

Chondroblastische Osteosarkome sprachen schlechter auf die präoperative Chemotherapie an als konventionelle und sklerosierte Osteosarkome.

Schon in einer früheren Untersuchung zum Ansprechverhalten von Osteosarkomen des Hamburger Knochentumorregisters zeigte sich, daß Tumoren mit starker Knorpelbildung meist einen schlechteren Regressionsgrad aufwiesen als Osteosarkome mit geringem Knorpelanteil [8]. Die Untersuchung einer anderen Arbeitsgruppe ergab bei 9 Osteosarkompatienten ein ähnliches Ergebnis. Hier sprachen stark knorpelproduzierende Tumoren schlechter auf die Chemotherapie an als unreife osteoblastische oder mäßig matrixbildende Osteosarkome [30].

Fernmetastasen traten bei chondroblastischen Osteosarkomen öfter als bei sklerosierten und konventionellen Osteosarkomen auf. Auch Primär- und Skipmetastasen kamen etwas häufiger als bei konventionellen Osteosarkomen vor. Mirra beschreibt dagegen eine geringere Metastasierungstendenz dieser Tumorgruppe, die aber über der Metastasierungshäufigkeit der Chondrosarkome liegt [21].

Chondroblastische Osteosarkome wiesen trotz schlechterem Regressionsgrad und stärkerer Metastasierung keine schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate als konventionelle Osteosarkome auf. Patienten mit metastasiertem chondroblastischen Osteosarkom starben seltener als Patienten mit metastasiertem konventionellen Osteosarkom. Möglicherweise neigten Metastasen chondroblastischer Osteosarkome seltener zur Generalisierung und konnten als Solitärmetastasen besser operativ entfernt werden.

Ein gutes Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie wies bei Patienten mit chondroblastischem Osteosarkom wie bei den anderen Osteosarkom-Gruppen auf eine geringere Metastasierungstendenz hin. Der Zusammenhang zwischen Regressionsgrad, Metastasierung und 5-Jahres-Überlebensrate war bei den chondroblastischen Osteosarkomen jedoch weniger eng als bei den anderen Osteosarkomgruppen. Dieses Ergebnis deutet auf eine Abhängigkeit der 5-

Jahres-Überlebensrate von der histologischen Differenzierung der Osteosarkome hin.

Trotz der guten Aussagekraft des Regressionsgrades bezüglich der Metastasierungstendenz überlebten immer noch 27% der Non-Responder aller Osteosarkomtypen und Studienzweige über 5 Jahre metastasenfrei. 31% der Responder bekamen dagegen Metastasen. In früheren Untersuchungen der COSS-Studien fanden sich ähnliche Ergebnisse [29, 37, 39].

In diesem Zusammenhang wäre zu prüfen, ob die bisherige Einteilung der Regressionsgrade hinsichtlich einer Verbesserung der prognostischen Aussagekraft modifiziert werden kann.

Die histologische Differenzierung kann einen Faktor für eine neue Beurteilung des Regressionsgrades darstellen, da die einzelnen Osteosarkomsubtypen sowohl ein unterschiedliches Ansprechen auf die Therapie zeigten, als auch der Regressionsgrad bei den verschiedenen Tumordifferenzierungen eine unterschiedliche Aussagekraft für die 5-Jahres-Überlebensrate aufwies.

In jüngster Zeit untersuchten verschiedene Arbeitsgruppen die Proliferationsrate von Osteosarkomen verschiedener histologischer Differenzierungen mit Hilfe des Ki-67-Antikörpers. Eine Gruppe fand eine niedrigere Proliferationsaktivität bei chondroblastischen Osteosarkomen und Tumoren mit schlechtem Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie [32]. Patienten mit niedrigem Proliferationsindex wiesen in der Untersuchung eine höhere krankheitsfreie 2-Jahres-Überlebensrate auf als Patienten mit hohem Proliferationsindex. Eine entsprechende Untersuchung unterschiedlich differenzierter Osteosarkome der COSS-Studien [33] ergab ebenfalls, daß chondroblastische Osteosarkome die niedrigste Proliferationsrate zeigten, teleangiektatische Osteosarkome die höchste und osteoblastische eine intermediäre. Auch diese Ergebnisse deuten auf eine Abhängigkeit der 5-Jahres-Überlebensrate von histologischen Merkmalen hin, wobei teleangiektatische Osteosarkome mit ihrer hohen Proliferationsrate offenbar schlechtere Voraussetzungen für ein metastasenfreies Überleben haben. Auch die in der vorliegenden Arbeit untersuchten teleangiektatischen Osteosarkome wiesen ein schlechteres Ansprechverhalten auf die Chemotherapie, einen höheren Anteil metastasierender Verläufe und eine

schlechtere Überlebensrate als die anderen histologischen Subtypen der zentralen hochmalignen Osteosarkome auf.

Dieser Trend muß an größeren Fallzahlen mit lückenloser klinischer Nachbeobachtung verfolgt und bestätigt werden, um Schlußfolgerungen für die Behandlungsstrategie ableiten zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Bentzen SM, Poulsen HS, Kaae S, Jensen OM, Johansen H, Mouridsen HT, Daugaard S, Arnoldi C (1988): Prognostic factors in osteosarcomas. A regression analysis. *Cancer* 62:194-202.
2. Bieling P, Bielack S, Delling G, Jürgens H, Kotz R, Dose C, Astheimer H, Exner G, Gadner H, Graf N, Ritter J, Salzer-Kuntschik M, Weinel P, Winkler K (1991): Neoadjuvante Chemotherapie des Osteosarkoms. Vorläufige Ergebnisse der kooperativen Osteosarkom-Studie COSS-86. *Klin Pädiatr* 203:220-230.
3. Bosse A, Vollmer E, Böcker W, Roessner A, Wuisman P, Jones D, Fisher LW (1990): The impact of osteonectin for differential diagnosis of bone tumors. An immunohistochemical approach. *Pathol Res Pract* 186:651-657.
4. Campanacci M (1990): Bone and soft tissue tumors. Springer Verlag, Wien, New York
5. Dahlin DC (1978): Bone tumors. Thomas, Springfield
6. Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ (1994): Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *J Clin Oncol* 12:423-431.
7. Delling G (1984): Skelettsystem. In: Pathologie, W Remmele, ed. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo
8. Delling G, Dreyer T, Heise U, Pompesius-Kempa M, Winkler K, Salzer Kuntschik M (1988): Morphologische Analyse des Osteosarkoms. Ein Erfahrungsbericht über die Therapiestudien COSS 80/82/86. *Verh Dtsch Ges Pathol* 72:568
9. Delling G, Welkerling H (1992): Pathomorphologie der malignen chondrogenen Knochentumoren - eine Analyse von 94 Fällen des Hamburger Knochentumorregisters (1974-1989). *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 130:1-8.
10. Farr GH, Huvos AG, Marcove RC, Higinbotham NL, Foote FW (1974): Telangiectatic osteosarcoma. *Cancer* 34:1150

11. Freyschmidt J, Ostertag H (1988): Knochentumoren. Klinik, Radiologie, Pathologie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo
12. Glasser DB, Lane JM, Huvos AG (1992): Survival, prognosis and therapeutic response in osteogenic sarcoma. *Cancer* 69:698-708.
13. Grundmann E, Roessner A, Ueda Y, Schneider-Stock R, Radig K (1995): Current aspects of the pathology of osteosarcoma. *Anticancer Res* 15:1023-1032.
14. Huvos AG, Rosen G, Bretsky SS, Butler A (1982): Telangiectatic osteogenic sarcoma: a clinicopathologic study of 124 patients. *Cancer* 49:1679-1689.
15. Jaffe HL (1958): Tumors and tumorous conditions of the bones and joints. Lea & Febiger, Philadelphia,
16. Larsson SE, Lorentzon R, Boquist L (1978): Telangiectatic osteosarcoma. *Acta Orthop Scand* 49:589
17. Larsson SE, Lorentzon R, Wedrén H, Boquist L (1978): Osteosarcoma. A multifactorial clinical and histopathological study with special regard to therapy and survival. *Acta Orthop Scand* 49:571-581.
18. Matsuno T, Unni KK, McLeod RA, Dahlin DC (1976): Telangiectatic osteogenic sarcoma. *Cancer* 38:2538-2547.
19. Mervak TR, Unni KK, Pritchard DJ, McLeod RA (1991): Telangiectatic osteosarcoma. *Clin Orthop* 270:135-139.
20. Meyers PA, Heller G, Healey J, Huvos AG, Lane J, Marcove RC, Applewhite A, Vlamis V, Rosen G (1992): Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol* 10:5-15.
21. Mirra JM (1989): Bone tumors. Clinical, radiologic, and pathologic correlations. Lea & Febiger, Philadelphia, pp. 476-535.

-
22. Pignatti G, Bacci G, Picci P, Dallari D, Bertoni F, Bacchini P, Capanna R (1990): Telangiectatic osteogenic sarcoma of the extremities. Clin Orthop 270:99-106.
 23. Roessner A (1984): Zur Zyto- und Histogenese der malignen und semi-malignen Knochentumoren. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart,
 24. Roessner A, Ueda Y, Dockhorn-Dworniczak B, Edel G, Mellin W, Vollmer E, Blasius S, Wuisman P, Böcker W (1991): Klassifikation und Zellbiologie des Osteosarkoms - Erfahrungen aus dem Knochengeschwulstregister Westfalen. GBK Fortbildung aktuell 19:17-22.
 25. Rosen G, Huvos AG, Marcove RC, Nirenberg A (1986): Telangiectatic osteogenic sarcoma. Improved survival with combination chemotherapy. Clin Orthop 207:164
 26. Ruiter DJ, Cornelisse CJ, Rijssel vTG, Velde vdEA (1977): Aneurysmal bone cyst and telangiectatic osteosarcoma. A histopathological and morphometric study. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 373:311-325.
 27. Saeter G, Hoie J, Stenwig AE, Johansson AK, Hannisdal E, Solheim OP (1995): Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma: Prognostic factors for long term survival. Cancer 75:1084-1093.
 28. Salzer-Kuntschik M, Brand G, Delling G (1983): Bestimmung des morphologischen Regressionsgrades nach Chemotherapie bei malignen Knochentumoren. Pathologe 4: 135-141
 29. Schajowicz F (1981): Tumors and tumorlike lesions of bone and joints. Springer, New York, Heidelberg, Berlin
 30. Schulz A, Fischer HP, Breithaupt H, Pralle H (1983): Therapie-Response verschiedener histologischer Subtypen des Osteosarkoms unter hochdosierter Methotrexat-Behandlung. Onkologie 6:296-304.
 31. Schulz A, Jundt G, Berghäuser KH, Gehron-Robey P, Termine JD (1988): Immunohistochemical study of osteonectin in various types of osteosarcoma. Am J Pathol 132:233-238.
-

-
32. Scotlandi K, Serra M, Manara C, Maurici D, Benini S, Nini G, Campanacci M, Baldini N (1995): Clinical relevance of Ki-67 expression in bone tumors. *Cancer* 75:806-814.
 33. Stenzel I, Pösl M, Ritzel H, Hentz M, Werner M, Delling G (1996): Zellproliferation bei Knochentumoren. Immunhistologische Untersuchung zur Ki-67-Proteinexpression. *Pathologe* 17:56-62.
 34. Ueda Y, Oda Y, Tsuchiya H, Tomita K, Nakanishi I (1990): Immunohistological study on collagenous proteins of benign and malignant human cartilaginous tumors of bone. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 417:291-297.
 35. Welkerling H, Dreyer T, Delling G (1991): Morphological typing of chondrosarcoma: a study of 94 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 418:419-425.
 36. Welkerling H, Wolf E, Delling G (1993): Morphologische Besonderheiten und Differentialdiagnose des zentralen mesenchymalen Chondrosarkoms - eine Analyse an 15 Fällen. *Pathologe* 14:78-83.
 37. Winkler K, Beron G, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Beck J, Beck W, Brandeis W, Ebell W, Erttmann R, Göbel U (1984): Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of a cooperative german/austrian study. *J Clin Oncol* 2:617-624.
 38. Winkler K, Beron G, Delling G, Heise U, Kabisch H, Purfürst C, Berger J, Ritter J, Jürgens H, Gerein V, Graf N, Russe W, Gruemayer ER, Ertelt W, Kotz R, Preusser P, Prindull G, Brandeis W, Landbeck G (1988): Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS 82) with salvage chemotherapy bases on histological tumor response. *J Clin Oncol* 6:329-337.

39. Winkler K, Bielack SS, Delling G, Jürgens H, Kotz R, Salzer-Kuntschik M (1993): Treatment of osteosarcoma: Experience of the cooperative osteosarcoma study group (COSS). In: Osteosarcoma in adolescents and young adults, GB Humphrey, ed. Kluwer Academic Publishers, Boston, pp. 269-277.
40. Wuisman P, Enneking WF (1990): Prognosis for patients who have osteosarcoma with skip metastasis. J Bone Joint Surg [Am] 72-A:60-68.

Anhang: Falldarstellung

Abkürzungen: M-Nr.=Materialnummer; w.=weiblich; m.=männlich; dist.=distal; prox.=proximal; diaph.=diaphysär; RG=Regressionsgrad; FM=Fernmetastasen; PM=Primärmetastasen; TT=Tod an Therapiekomplicationen; „?“=Fall weniger als 5 Jahre nachbeobachtet, in der Zeit keine Metastasen; „-“=keine Metastasen innerhalb von 5 Jahren

Tab. 1: Falldarstellung der Patienten mit chondroblastischen Osteosarkomen

Nr.	M-Nr.	Studie	Geschlecht/ Alter	Lokalisation	RG	Metastasen in 5 Jahren	gestorben
1	822634	COSS82	w. / 14	Femur dist.	4	FM	+
2	935003	COSSC86	m. / 08	Femur dist.	2	?	
3	933247	COSSC86	m. / 14	Femur dist.	2	?	
4	931657	COSSC86	w. / 12	Femur dist.	3	PM	
5	911994	COSS91	m. / 13	Femur dist.	-	?	
6	863662	COSS86	w. / 08	Femur prox.	4	-	
7	870009	COSS86	m. / 17	Femur dist.	3	-	
8	872207	COSS86	m. / 07	Femur prox.	2	FM	+
9	900598	COSS86	w. / 10	Humerus prox.	3	FM	
10	881207	COSS86	m. / 15	Fibula prox.	4	FM	+
11	861344	COSS86	m. / 14	Femur dist.	2	FM	
12	891481	COSS86	w. / 15	Fibula prox.	3	-	
13	901265	COSS86	m. / 18	Radius dist.	3	?	
14	892825	COSS86	w. / 14	Tibia diaph.	3	?	
15	863374	COSS86	w. / 16	Femur dist.	1	-	
16	860559	COSS85P	w. / 09	Radius dist.	2	?	
17	861403	COSS85P	w. / 08	Femur dist.	1	TT	+
18	860025	COSS85P	w. / 15	Femur dist.	1	FM	
19	901902	COSS89	w. / 18	Femur dist.	3	?	
20	822179	kein COSS	m. / ?	Tibia prox.	4	?	
21	842418	COSS82	m. / 19	Femur dist.	4	FM	+
22	832711	COSS82	m. / 17	Fibula prox.	5	-	
23	921569	COSS91	w. / ?	Femur dist.	4	?	
24	912161	COSS91	w. / 15	Humerus prox.	4	FM	+
25	940956	COSSC86	m. / 14	Tibia prox.	2	PM	
26	883004	COSS86	m. / 15	Fibula prox.	5	PM	+
27	871052	COSS86	m. / 11	Femur diaph.	3	-	
28	881749	COSS86	w. / 13	Femur dist.	1	PM	+
29	820790	COSS80	m. / 18	Tibia prox.	5	FM	+
30	810921	COSS80	m. / 16	Tibia prox.	5	FM	+
31	810533	COSS80	w. / 08	Femur dist.	5	FM	
32	821525	COSS82	m. / 14	Femur dist.	6	?	

Nr.	M-Nr.	Studie	Geschlecht/ Alter	Lokalisation	RG	Metastasen in 5 Jahren	gestorben
33	821489	COSS82	m. / 14	Femur dist.	5	FM	
34	841236	COSS82	w. / 11	Femur diaph.	5	FM	
35	931393	COSSC86	m. / 15	Fibula prox.	4	?	
36	924047	COSS91	m. / 16	Becken prox.	5	FM	+
37	902343	COSS86	m. / 16	Femur dist.	1	PM	
38	941060	COSSC86	m. / 12	Tibia dist.	2	?	
39	861744	COSS86	m. / 13	Femur dist.	3	-	
40	873517	COSS86	m. / 18	Becken prox.	4	PM	+
41	872143	COSS86	m. / 18	Tibia prox.	6	-	
42	890498	COSS86	w. / 22	Femur dist.	3	FM	
43	872018	COSS86	w. / 20	Femur dist.	5	FM	
44	864168	COSS86	m. / 19	Humerus prox.	2	FM	
45	870788	COSS86	m. / 14	Tibia prox.	3	-	
46	900699	COSS86	w. / 16	Femur dist.	4	?	
47	871449	COSS86	m. / 20	Tibia prox.	4	?	

Tab. 2: Falldarstellung der Patienten mit sklerosierten Osteosarkomen

Nr.	M-Nr.	Studie	Geschlecht / Alter	Lokalisation	RG	Metastasen in 5 Jahren	gestorben
48	913962	COSS91	m. / 15	Rippe prox.	5	FM	+
49	890501	COSS86	m. / 49	Femur dist.	5	FM	
50	820339	COSS80	w. / 18	Tibia dist.	4	PM	+
51	820815	COSS80	m. / 13	Tibia prox.	1	-	
52	851451	COSS82	m. / 18	Femur dist.	5	-	
53	842368	COSS82	m. / 18	Femur dist.	5	FM	+
54	933448	COSSC86	m. / 01	Humerus prox.	3	PM	+
55	933972	COSSC86	w. / 07	Humerus prox.	3	PM	
56	925209	COSSC86	w. / 11	Femur dist.	2	?	
57	922873	COSS91	w. / 11	Humerus prox.	3	?	
58	940306	COSSC86	w. / 17	Fibula prox.	3	?	
59	882672	kein COSS	m. / ?	Femur dist.	4	?	
60	873947	COSS86	w. / 17	Fibula prox.	2	-	
61	872933	COSS86	m. / 36	Humerus prox.	3	-	
62	903502	COSS86	w. / 16	Femur dist.	1	?	
63	873943	COSS86	w. / 08	Femur dist.	2	TT	+
64	870508	COSS86	w. / 19	Tibia prox.	5	FM	+
65	882277	COSS86	m. / 14	Tibia prox.	2	-	
66	871274	COSS86	m. / 12	Tibia prox.	2	-	

Nr.	M-Nr.	Studie	Geschlecht / Alter	Lokalisation	RG	Metastasen in 5 Jahren	gestorben
67	822633	COSS82	w. / 09	Humerus prox.	4	-	
68	862892	COSS86	w. / 18	Femur prox.	3	-	
69	870459	COSS86	m. / 18	Femur prox.	3	FM	+
70	853991	COSS85P	w. / 28	Femur dist.	4	?	

Tab. 3: Falldarstellung der Patienten mit teleangiektatischen Osteosarkomen

Nr.	M-Nr.	Studie	Geschlecht / Alter	Lokalisation	RG	Metastasen in 5 Jahren	gestorben
71	810926	COSS80	w. / 07	Humerus prox.	5	FM	
72	821927	COSS82	w. / 08	Femur dist.	3	FM	+
73	841636	COSS82	m. / 20	Humerus diaph.	5	FM	+
74	933933	COSSC86	m. / 08	Femur dist.	5	?	
75	932564	COSSC86	m. / 17	Femur dist.	3	?	
76	931651	COSSC86	m. / 17	Femur dist.	4	?	
77	933090	COSSC86	m. / 11	Femur dist.	4	PM	
78	924268	COSSC86	w. / 34	Femur dist.	3	FM	+
79	922169	COSS91	m. / 14	Tibia prox.	1	?	
80	921453	COSS91	m. / 11	Tibia dist.	5	FM	+
81	921749	COSS91	w. / 23	Tibia prox.	5	FM	
82	920812	COSS91	m. / 08	Humerus prox.	1	?	
83	910668	COSS91	w. / 10	Tibia prox.	4	PM	+
84	912231	COSS91	w. / 16	Femur diaph.	4	1	+
85	871656	kein COSS	w. / 10	Femur dist.	4	?	
86	882027	COSS86	m. / 20	Fibula prox.	3	FM	+
87	902734	COSS86	m. / 05	Femur dist.	2	PM	
88	852276	COSS85P	m. / 16	Tibia prox.	5	?	
89	852261	COSS82	m. / 19	Femur prox.	6	PM	+
90	941769	COSSC86	w. / 22	Humerus prox.	2	?	
91	930742	COSSC86	m. / 17	Femur dist.	3	?	
92	914486	COSS86	w. / 14	Humerus prox.	2	?	
93	892174	COSS86	m. / 27	Femur dist.	5	?	
94	860724	COSS85P	w. / 18	Tibia prox.	5	PM	+
95	851120	COSS85P	m. / 17	Tibia prox.	4	FM	+
96	810928	COSS80	w. / 16	Femur diaph.	3	TT	+

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. G. Delling möchte ich für die Themenstellung und das große Interesse am Fortgang dieser Arbeit danken. Durch seine Unterstützung war eine intensive Bearbeitung des Materials möglich.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. M. Werner für seine hervorragende Betreuung. Mit viel Engagement half er jederzeit bei der Lösung von Problemen und leitete mich mit großem didaktischen Geschick bei der histologischen Beurteilung der Präparate an.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen der Abteilung Osteopathologie, besonders Frau B. Geilhaupt und Frau J. Rieck, danke ich für das Anfertigen der histologischen Präparate und Kontaktradiographien sowie weitere freundliche Hilfe.

Den wissenschaftlichen Assistenten der Abteilung Osteopathologie, Herrn Dipl. Ing. M. Hahn, Herrn Dipl.-Chem. M. Hentz, Herrn Dr. med. M. Pösl, Herrn Dr. med. H. Ritzel und Frau Dr. rer. nat. I. Stenzel, gilt mein Dank für ihre anregenden Ratschläge.

Herrn Prof. Dr. med. K. Winkler, Frau Dr. med. N. Fuchs, Frau D. Epler und Herrn K. Rath aus der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der Kinderklinik des UKE danke ich, daß sie mir die klinischen Daten zur Verfügung gestellt haben.

Meinen Eltern danke ich sehr herzlich, daß sie mir durch finanzielle Unterstützung das Studium ermöglichten und mit großem Interesse mein berufliches Fortkommen begleiteten.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn C. Brüscke für seine materielle und tatkräftige Unterstützung bedanken.

Lebenslauf

Geboren am	20.07.69 in Tübingen
Eltern	Prof. Dr. Joachim Jentsch Friderun Jentsch
Schulbesuch	1976 –1980 Grundschule Bönningstedt 1980 –1989 Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasium in Quickborn (Schleswig-Holstein) 1989 Abitur
Studium	1989 Beginn des Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg 1991 Ärztliche Vorprüfung 1992 Erstes Staatsexamen 1993 Zellkultur-Praktikum in der Abteilung für Klinische Chemie und Klinische Biochemie der Ludwig-Maximilians- Universität München 1994 Zweites Staatsexamen Beginn der Dissertation 1995 Beginn des Praktischen Jahres im Albertinen-Krankenhaus und der Universitätsklinik Eppendorf in Hamburg 1996 Drittes Staatsexamen