

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
der Universitätsmedizin Mannheim  
(Kommissarischer Direktor: PD Dr. med. Matthias Dürken)

in Zusammenarbeit mit der

Cooperativen OsteoSarkom Studiengruppe (COSS)  
(Kommissarische Leiterin: Dr. med. Stefanie Hecker-Nolting)

**Solitäre pulmonale Metastasen als Erstrezidiv  
des hochmalignen zentralen Osteosarkoms**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

Vorgelegt von  
Vanessa Laura Mettmann  
aus  
Kandel  
2023

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Herr PD Dr. med. Matthias Dürken

Für Selina.

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....                             | <b>1</b>  |
| <b>1 EINLEITUNG</b> .....                                      | <b>2</b>  |
| 1.1 Theoretischer Hintergrund .....                            | 2         |
| 1.2 Fragestellungen.....                                       | 6         |
| <b>2 MATERIAL UND METHODEN</b> .....                           | <b>7</b>  |
| 2.1 Cooperative OsteoSarkomStudiengruppe (COSS).....           | 7         |
| 2.2 Definition des Patientenkollektivs .....                   | 7         |
| 2.3 Untersuchte Variablen .....                                | 8         |
| 2.4 Statistische Verfahren .....                               | 16        |
| <b>3 ERGEBNISSE</b> .....                                      | <b>17</b> |
| 3.1 Patientenkohorte .....                                     | 17        |
| 3.2 Patienten- und Tumorcharakteristik bei Ersterkrankung..... | 17        |
| 3.3 Patienten- und Tumorcharakteristik im ersten Rezidiv ..... | 21        |
| 3.4 Therapie im ersten Rezidiv .....                           | 24        |
| 3.5 Weiterer Krankheitsverlauf .....                           | 27        |
| 3.6 Prognose .....   | 32        |
| 3.7 Multivariate Analysen .....                                | 82        |
| <b>4 DISKUSSION</b> .....                                      | <b>86</b> |
| 4.1 Patienten- und Tumorcharakteristik bei Ersterkrankung..... | 86        |
| 4.2 Patienten- und Tumorcharakteristik im ersten Rezidiv ..... | 88        |
| 4.3 Therapie im ersten Rezidiv .....                           | 91        |
| 4.4 Weiterer Krankheitsverlauf .....                           | 96        |

|                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| <b>5 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>      | <b>99</b>  |
| <b>6 LITERATURVERZEICHNIS .....</b> | <b>94</b>  |
| <b>7 LEBENSLAUF .....</b>           | <b>104</b> |
| <b>8 DANKSAGUNG.....</b>            | <b>105</b> |

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

|       |   |
|-------|---|
| Abb.  | Abbildung   |
| AICR  | alive in CR   |
| AWD   | alive with disease  |
| bzgl. | bezüglich   |
| bzw.  | beziehungsweise   |
| cm    | Zentimeter  |
| COSS  | Cooperative OsteoSarkomStudiengruppe                                |
| CR    | chirurgische Remission  |
| CT    | Computertomographie   |
| DOD   | death of disease  |
| DOC   | death of other cause  |
| DUC   | death of unknown cause  |
| ED    | Erstdiagnose  |
| EFS   | event-free survival $\triangleq$ ereignisfreies Überleben           |
| IE/CE | Ifosfamid und Etoposid/Carboplatin und Etoposid                     |
| IGF   | insulin-like growth factor  |
| KOF   | Körperoberfläche  |
| MAP   | Methotrexat, Adriamycin und Cisplatin                               |
| max.  | maximal   |
| Mio.  | Million   |
| mm    | Millimeter  |
| MTHFR | Methylentetrahydrofolat-Reduktase                                   |
| MTOR  | mechanistic target of Rapamycin                                     |
| n     | Anzahl  |
| OS    | overall survival $\triangleq$ Gesamtüberleben                       |
| RB    | Retinoblastom   |
| SD    | Standardabweichung  |
| Tab.  | Tabelle   |
| TNM   | Tumor, Nodus, Metastasen (Klassifikation von malignen Erkrankungen) |
| vs.   | versus  |
| WHO   | Weltgesundheitsorganisation   |
| ZNS   | Zentrales Nervensystem  |

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Theoretischer Hintergrund

### 1.1.1 Epidemiologie

Mit einer Inzidenz von etwa drei Fällen pro 1 Mio. Einwohner pro Jahr in Deutschland ist das Osteosarkom der häufigste primäre maligne Knochentumor bei Kindern und Jugendlichen.<sup>1</sup> Es tritt vorwiegend im Jugendalter während des Pubertätswachstumsschubs auf, wobei Mädchen etwas jünger erkranken als Jungen; ein zweiter, jedoch flacherer Altersgipfel findet sich in der achten Lebensdekade.<sup>2, 3</sup> Das männliche Geschlecht ist insgesamt häufiger von einem Osteosarkom betroffen als das weibliche.<sup>2, 4</sup>

### 1.1.2 Tumorhistologie und -klassifikation

Zumeist tritt ein Osteosarkom als sogenanntes konventionelles Osteosarkom auf, das sich durch neoplastische, Osteoid produzierende Zellen auszeichnet. Hierzu zählt die WHO das osteoblastische, das fibroblastische, das chondroblastische und das nicht weiter spezifizierte (NOS, „not other specified“) Osteosarkom. Daneben werden das teleangiektatische, das kleinzellige Osteosarkom und das Oberflächenosteosarkom als hochmaligne eingestuft. Sehr viel seltener treten ein periosteales (intermediate-grade), ein parosteales (low-grade) oder ein niedrigmalignes zentrales Osteosarkom auf.

Die histopathologische Einteilung kann anhand verschiedener Klassifikationssysteme vorgenommen werden: Das Two-grade-System unterscheidet niedrigmaligne von hochmalignen Osteosarkomen. Bei einer Einteilung in drei Grade entspricht Grad 1 einem niedrigmalignen Osteosarkom, während Grad 2 und Grad 3 als hochmaligne einzustufen sind. Erfolgt die Einteilung in vier Grade, gelten Tumoren der Grade 1 und 2 als niedrigmaligne, solche der Grade 3 und 4 als hochmaligne.

Abhängig von der Lokalisation des Primärtumors erfolgt eine Einteilung nach der TNM-Klassifikation: Tumoren der Extremität, des Rumpfes (ohne Becken- und Wirbelsäulentumore) und kraniofazialer Lokalisation entsprechen hierbei einem T1- (< 8 cm), T2- (> 8 cm) oder T3-Stadium (diskontinuierlicher Befall), während Becken- und

Wirbelsäulentumoren abhängig von Größe und Anzahl der betroffenen Segmente vier verschiedenen Klassen zugeordnet werden.

Die Zusammenschau von Tumorgröße, Lymphknotenstatus (N0 = keine regionalen Lymphknotenmetastasen, N1 = regionäre Lymphknotenmetastasen), dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M0 = keine Fernmetastasen, M1a = Lungenmetastasen, M1b = andere Fernmetastasen) und der Gradierung nach Malignität bestimmt das Staging (I bis IV) von Extremitäten-, Rumpf- und kraniofazialen Osteosarkomen, wobei die Prognose mit höherwerdendem Stadium zunehmend schlechter wird.<sup>5</sup>

### 1.1.3 Tumorlokalisation

Am mit Abstand häufigsten betroffen sind die langen Röhrenknochen der unteren Extremität, insbesondere das distale Femur und die proximale Tibia, gefolgt von den langen Röhrenknochen der oberen Extremität, an der vor allem der proximale Humerus befallen wird.<sup>2, 4, 6</sup> Neben den genannten Prädilektionsstellen ist, wenn auch weniger zahlreich, eine kraniofaziale Lokalisation möglich,<sup>2</sup> welche insbesondere ältere PatientInnen betrifft und vergleichsweise selten mit einer Metastasierung einhergeht.<sup>7</sup> Die mitunter auftretenden Osteosarkome des Rumpfes sind meist im Bereich des Beckens angesiedelt sind und gehen häufig mit einer schlechteren Resektabilität einher.<sup>4</sup>

### 1.1.4 Primärmetastasierung

Zum Zeitpunkt der Diagnose scheint das Osteosarkom in den meisten Fällen lokoregionär begrenzt – eine noch subklinische Mikrometastasierung liegt jedoch aller Wahrscheinlichkeit nach in den meisten Fällen schon zu Beginn vor.<sup>8</sup> Bei etwa 12 % bis 17 % der PatientInnen treten bereits im Stadium der Primärerkrankung sichtbare Metastasen auf.<sup>4, 6, 9, 10</sup> In mehr als acht von zehn Fällen ist dabei die Lunge betroffen, in über zwei von zehn Fällen liegen ossäre Metastasen vor.<sup>4, 11, 12</sup> Andere betroffene Lokalisationen wie Lymphknoten oder ZNS sind selten und mit einer ausgesprochen schlechten Prognose assoziiert.<sup>4, 12</sup>

### 1.1.5 Therapie

Hinsichtlich der Therapie bei der Erkrankung an einem hochmalignen Osteosarkom hat sich heutzutage bei kurativer Behandlungsintention ein multimodales Konzept etabliert: In der Regel erfolgt nach einer neoadjuvanten Polychemotherapie die vollständige chirurgische Entfernung des Primärtumors en-bloc in weiten Grenzen (mit folgender Bestimmung des Regressionsgrades nach Salzer-Kuntschik et al.<sup>13</sup>) sowie im weiteren Verlauf aller Metastasen. Nach Tumorresektion wird die Chemotherapie fortgesetzt.<sup>14</sup>

Als wirksam haben sich bei Osteosarkomen insbesondere Hochdosis-Methotrexat, Doxorubicin, Cisplatin und Ifosfamid erwiesen.<sup>15, 16</sup> Eine Verabreichung von mindestens drei scheint dabei der von nur zwei Substanzklassen überlegen zu sein, die Kombination von vier Zytostatika jedoch nicht der von drei.<sup>15</sup> Gegenwärtig hat sich für PatientInnen unter 40 Jahren im deutschsprachigen Raum die Kombination aus Hochdosis-Methotrexat (12 g/m<sup>2</sup> KOF), Adriamycin und Cisplatin (MAP) analog der Studie EURAMOS-1 etabliert.<sup>17</sup> PatientInnen über 40 Jahren erhalten eine Chemotherapie analog der Studie EURO-B.O.S.S., welches neben Adriamycin und Cisplatin die Verabreichung von Ifosfamid und nur im Falle einer Tumornekrose von weniger als 50 % nach neoadjuvanter Chemotherapie Hochdosis-Methotrexat (8 g/m<sup>2</sup>) vorsieht.<sup>18</sup> Bei PatientInnen über 65 Jahren ist meist ein individuelles Vorgehen notwendig: Hier kommen insbesondere Doxorubicin, Cisplatin und Ifosfamid zum Einsatz, immer in Abhängigkeit der Organfunktion und der individuellen Verträglichkeit.<sup>19</sup>

### 1.1.6 Prognose und wichtige prognostische Faktoren

Dem Jahresbericht 2019 des Kinderkrebsregisters zufolge liegt im Kindes- und Jugendalter bei der Erkrankung an einem Osteosarkom die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 75 %, die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 69 %.<sup>1</sup>

Während das 3-Jahres-Überleben nach alleiniger chirurgischer Therapie des Primärtumors noch bei 25 % gelegen hatte, konnte durch Einführung einer zusätzlichen Chemotherapie in den 1970/80er Jahren die Prognose deutlich verbessert werden:<sup>20-23</sup> Das Zeitintervall bis zum Auftreten eines möglichen Rezidivs verlängerte sich,<sup>24, 25</sup> eine pulmonale Metastasierung im weiteren Verlauf wurde zum einen seltener,<sup>21, 25</sup> und im Falle einer solchen traten Lungenmetastasen in geringerer Anzahl und lediglich unilateral lokalisiert auf.<sup>24</sup> Neben der Chemotherapie hat auch die zunehmend aggressivere

Herangehensweise an Lungenmetastasen in Form von Thorakotomien einen positiven Einfluss auf das Überleben.<sup>21</sup> Die Bemühungen der letzten Jahrzehnte, die Heilungsrate bei Erkrankung an einem hochmalignen Osteosarkom weiter zu verbessern, waren dagegen leider nicht erfolgreich.<sup>3, 23</sup>

Für einige erkrankungs- und therapieassoziierte Faktoren konnte ein Einfluss auf die Prognose beobachtet werden: Als prognostisch ungünstig hat sich im Vergleich zu akralen Tumoren eine axiale Lage erwiesen, was v. a. auf die häufig schlechtere Resektabilität zurückgeführt wird; im Fall von Osteosarkomen der Extremitäten sind eine rumpfnaher Lokalisation als auch die Tumorgöße relevant.<sup>4, 26</sup> Des Weiteren geht eine sichtbare Primärmetastasierung mit einer schlechteren Prognose einher: Sowohl das Gesamt- als auch das ereignisfreie Überleben sind bei bestehender Primärmetastasierung verglichen mit dem bei lokalisierter Erkrankung vermindert.<sup>4, 6, 10, 11, 27</sup> Hinsichtlich der Therapie sind insbesondere eine vollständige chirurgische Resektion aller sichtbaren Tumorherde als auch ein gutes Tumoransprechen auf die neoadjuvant verabreichte Chemotherapie (gemessen am Regressionsgrad nach Salzer-Kuntschik et al.<sup>13</sup>) prognostisch relevant.<sup>4</sup>

### 1.1.7 Rezidiv

Etwas mehr als ein Drittel aller PatientInnen, welche eine erste chirurgische Remission erreichten, erkrankten an einem Rezidiv.<sup>28-31</sup> Zumeist, nämlich in mehr als 70 % der Krankheitsfälle, ist die Lunge betroffen, doch auch ossäre Metastasen sowie Lokalrezidive sind möglich.<sup>8, 28-30, 32-35</sup> Eher selten sind Metastasen unter anderem in Lymphknoten, dem ZNS, im Weichgewebe, pleural oder vereinzelt in der Leber zu finden.<sup>8, 29, 33</sup> Die Prognose im rezidierten Stadium ist im Vergleich zu solcher bei Primärerkrankung deutlich schlechter:<sup>8, 29, 33, 34</sup> Das 5-Jahresüberleben liegt in Abhängigkeit von der jeweiligen Studie bei 18-29 %.<sup>28-30, 32, 36, 37</sup>

Auch beim rezidierten Osteosarkom ist die komplette chirurgische Resektion aller betroffenen Lokalisationen von hoher Bedeutung für ein langfristiges Überleben.<sup>8, 28-30, 32, 33, 36, 38-40</sup> Während eine Chemotherapie als fester Bestandteil der Therapie bei Erstdiagnose etabliert ist, wird deren Nutzen im Rezidivstadium kontrovers diskutiert.<sup>8, 28-30, 32-34, 36, 40, 41</sup> Bei der Auswahl der Substanzen spielt insbesondere die vorausgehende Chemotherapie eine Rolle – zum Einsatz kommen u. a. Ifosfamid, Carboplatin,

Etoposid und Cyclophosphamid, alternativ kommen auch Gemcitabine und Docetaxel in Betracht.<sup>14, 16, 29, 32, 42</sup>

Neben einer kompletten zweiten chirurgischen Remission weisen einige Studien auf eine prognostische Relevanz der Dauer bis zum Auftreten des Rezidivs hin: Späte Rezidive gehen demnach mit einem längeren Überleben einher als frühe Rezidive.<sup>8, 9, 29, 30, 32, 33, 37, 40</sup>

Bei pulmonalen Rezidiven scheinen Unilateralität und Anzahl der Metastasen relevant zu sein: Solitäre Lungenmetastasen sollen gegenüber anderweitigen (pulmonalen) Rezidiven mit einem signifikant längeren Gesamt- und ereignisfreien Überleben einhergehen.<sup>33, 40, 41, 43</sup> Aufgrund der vergleichsweise günstigen Prognose solitärer Lungenmetastasen im Erstrezidiv könnte insbesondere hier der Verzicht auf eine adjuvante Rezidivchemotherapie vertretbar oder deren Einsatz gar schädlich sein. Daw et al. konnte in einer kleinen Studie an 39 PatientInnen mit solitärer Lungenmetastase im Erstrezidiv keinen Nutzen einer Chemotherapie zusätzlich zur chirurgischen Resektion nachweisen.<sup>41</sup>

## 1.2 Fragestellungen

Im Rahmen dieser Arbeit sollen Gesamt- und ereignisfreies Überleben nach Diagnose einer solitären Lungenmetastase im Erstrezidiv eines hochmalignen zentralen Osteosarkoms bestimmt werden. Weiterhin sollen eine Charakterisierung des Patientenkollektivs erfolgen und mögliche prognostische Faktoren einschließlich derer einer Rezidivtherapie bestimmt werden.

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Cooperative OsteoSarkomStudiengruppe (COSS)**

Die Cooperative Osteosarkomstudiengruppe besteht seit dem Jahre 1977<sup>44-46</sup> und widmet sich seither der Erfassung, Dokumentation und Aufbewahrung krankheits- und therapiebezogener Daten von PatientInnen mit Osteosarkom. Die überwiegend aus dem deutschsprachigen Raum (Deutschland, Österreich und Schweiz) stammenden PatientInnen werden von den teilnehmenden Kliniken an die Studienzentrale gemeldet und dort entweder in eine Studie aufgenommen oder als Beobachtungspatient eingeordnet bzw. seit 2003 in ein Register aufgenommen. Voraussetzend hierfür ist stets die Einwilligung der PatientInnen bzw. Sorgeberechtigten.<sup>4</sup> Mittels studienspezifischer Dokumentationsbögen, Arztbriefen, Befunden und Statusabfragen wird der Krankheitsverlauf nachvollzogen und in einer Datenbank festgehalten.

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

### **2.2 Definition des Patientenkollektivs**

Das im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv besteht aus PatientInnen ohne Altersbeschränkung mit Ersterkrankung eines hochmalignen zentralen Osteosarkoms, die zwischen dem 01.01.1980 und dem 31.12.2015 an die COSS-Studienzentrale gemeldet wurden, eine komplette Remission der Primärerkrankung erreichten und im weiteren Verlauf an einer solitären pulmonalen Metastase im Erstrezidiv erkrankten.

Die Therapie der Primärerkrankung aller PatientInnen bestand aus einer Chemotherapie sowie der chirurgischen Entfernung sämtlicher Tumormanifestationen. Nur wenn sowohl der Primärtumor als auch, sofern bildgebend vorhanden, sämtliche Primärmetastasen chirurgisch makroskopisch komplett entfernt worden waren, wurde von einer kompletten Remission ausgegangen.

Eine solitäre pulmonale Metastase des Osteosarkoms im Erstrezidiv wurde angenommen, wenn diese histologisch bestätigt werden konnte und weder ein begleitendes Lokalrezidiv noch weitere pulmonale oder extrapulmonale Metastasen zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose nachgewiesen wurden. Zudem durfte nach Verdachtsdiagnose der solitären Metastase über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen keine weitere Metastase hinzutreten bzw. histologisch bestätigt werden.

Nicht eingeschlossen wurden PatientInnen mit nicht hochmalignem oder nicht zentralem Osteosarkom sowie PatientInnen, die sich zum Zeitpunkt der Meldung bereits im Rezidivstadium befunden hatten.

### **2.3 Untersuchte Variablen**

Im Folgenden näher erläuterte Variablen wurden auf ihre Verteilung in der untersuchten Patientengruppe untersucht. Die Variablen 2.3.1-2.3.11 und 2.3.13-2.3.24 wurden darüber hinaus auf ihre prognostische Relevanz hinsichtlich des Gesamt- und gegebenenfalls ereignisfreien Überlebens univariat und gegebenenfalls multivariat analysiert.

#### **2.3.1 Patientenalter**

Für die folgende Auswertung wurden das Alter zum Zeitpunkt der Biopsie, welche zur Diagnose des Osteosarkoms führte, sowie das Alter zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose mittels Bildgebung erfasst. Eine Altersbeschränkung war nicht vorgesehen. Darüber hinaus wurde das Alter getrennt nach Geschlecht ermittelt und der Altersunterschied im t-Test für unabhängige Stichproben auf Signifikanz überprüft.

#### **2.3.2 Geschlecht**

Bedarf keiner weiteren Erklärung.

### 2.3.3 Lokalisation des Primärtumors

Abhängig von der Lokalisation des Primärtumors wurde dieser entweder als Extremitäten- oder als Rumpffosteosarkom klassifiziert. Anhand dieser Einteilung erfolgte die univariate Analyse. Für eine deskriptive Darstellung wurde weiterhin der betroffene Knochen erfasst sowie im Falle eines Osteosarkoms, welches die langen Röhrenknochen der Extremitäten betraf, ob dieses proximal, diaphysär oder distal lokalisiert war.

### 2.3.4 Relative Tumurlänge

Bei PatientInnen mit Extremitätenosteosarkom wurde zu Beginn der Erkrankung erfasst, ob der Tumor mehr oder weniger als ein Drittel der Gesamtlänge des befallenen Röhrenknochens betraf.

Im t-Test wurde eine mögliche Korrelation zwischen der relativen Tumurlänge und der Dauer bis zum ersten Rezidiv überprüft.

### 2.3.5 Primärmetastasierung

Von einer Primärmetastasierung wurde immer dann ausgegangen, wenn im Rahmen der Bildgebung bei Ersterkrankung Metastasen aufgefallen waren und diese nicht histologisch widerlegt worden waren. Des Weiteren wurde im Falle einer Metastasierung erfasst, ob diese pulmonal, ossär oder an einer anderen Lokalisation auftrat. Skipmetastasen wurden nicht als Metastasen gewertet.

Im t-Test wurde eine mögliche Korrelation zwischen einer Primärmetastasierung und der Dauer bis zum ersten Rezidiv überprüft.

### 2.3.6 Osteosarkom als Primär- oder Sekundärmalignom

Sowohl PatientInnen mit Osteosarkom als primäre Neoplasie als auch solche mit Osteosarkom als Sekundärmalignom wurden in die Studie eingeschlossen. Weiterhin erfolgte die Erfassung der jeweils vorausgegangenen Krebserkrankung (im Falle einer solchen) für eine deskriptive Darstellung.

### 2.3.7 Dauer der tumorbedingten Symptomatik

Erfasst wurde die Zeitspanne zwischen Beginn der Symptomatik (Schmerzen, Schwellung, pathologische Frakturen oder ähnliches) und diagnostischer Biopsie. Für die univariate Analyse erfolgte eine Einteilung der Symptombdauer unter- bzw. oberhalb des Medians.

### 2.3.8 Tumoransprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie

Die Einteilung des Tumoransprechens aller Primärtumoren, die neoadjuvant chemotherapiert worden waren, erfolgte nach Salzer-Kuntschik.: Grad 1 entspricht hierbei einem vollständigen Tumoransprechen, Grad 2 einzelnen vitalen Tumorzellen oder Zellclustern, Grad 3, 4 oder 5 einem Vitalanteil von jeweils weniger als 10 %, 10-50 % oder mehr als 50 % und Grad 6 keinem Ansprechen.<sup>13</sup> Grad 1 bis 3 wurden als gutes, Grad 4 bis 6 als schlechtes Ansprechen klassifiziert.

Im t-Test wurde eine mögliche Korrelation zwischen dem Tumoransprechen und der Dauer bis zum ersten Rezidiv überprüft.

### 2.3.9 Tumorprädispositionssyndrom

Für die Auswertung maßgebend war das Vorliegen einer Vorerkrankung, welche mit einem erhöhten Risiko an einem Osteosarkom zu erkranken einhergeht. An dieser Stelle seien beispielsweise das Li-Fraumeni-, das Werner-, das Rothmund-Thomson- und das Bloom-Syndrom sowie das hereditäre Retinoblastom genannt, welche mit dem gehäuften Auftreten eines Osteosarkoms assoziiert werden.<sup>47</sup>

### 2.3.10 Zeitpunkt des Auftretens des ersten Rezidivs

Zugrunde gelegt wurde die Zeitspanne zwischen diagnostischer Biopsie der Primärerkrankung und Diagnosestellung des Rezidivs. Das Rezidivdatum entsprach dem Zeitpunkt, zu dem erstmals ein pulmonaler Rundherd anhand einer Bildgebung festgestellt wurde. Gab es hierzu keine Informationen, wurde das Datum der Operation, oder, falls dieses ebenfalls nicht bekannt war, das Datum über den Eingang des Tumormaterial im pathologischen Befund als Rezidivdatum gewählt. In einer univariaten Analyse

wurde untersucht, ob eine Zeitdauer ober- bzw. unterhalb des Medians einen Einfluss auf das Überleben hatte, ferner erfolgte diese an einer Untergruppierung nach Anzahl der vergangenen Jahre nach Erstdiagnose.

#### 2.3.11 Art der Diagnosestellung des ersten Rezidivs

Hier wurden folgende drei Möglichkeiten unterschieden: Diagnosestellung durch Bildgebung, Zeichen und Symptome oder Labor.

Im t-Test wurde untersucht, ob die Art der Diagnosestellung mit dem Zeitpunkt des ersten Rezidivs korrelierte.

#### 2.3.12 Lokalisation der pulmonalen Metastase im ersten Rezidiv

Unterschieden wurde zwischen einer Lokalisation der Metastase im rechten oder linken Lungenlappen.

#### 2.3.13 Größe der pulmonalen Metastase im ersten Rezidiv

Entscheidend war die maximale Ausdehnung der Metastase in der Computertomographie (CT), die entweder zur Diagnose des ersten Rezidivs führte oder aber in einem Zeitraum von weniger als zwei Wochen nach Diagnose, welche bereits durch eine andere Bildgebung erfolgt war, durchgeführt wurde.

Im t-Test wurde ein Zusammenhang zwischen dem Metastasendurchmesser und dem Zeitpunkt des Rezidivs sowie der Art der Diagnosestellung überprüft.

#### 2.3.14 Pleuraerguss im ersten Rezidiv

Das Vorhandensein eines Pleuraergusses bezieht sich auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten Rezidivs.

#### 2.3.15 Pleuraperforation im ersten Rezidiv

Ob eine Pleuraperforation, das heißt ein Durchbruch in die Pleurahöhle und gegebenenfalls weitere der Lunge benachbarte Strukturen, bestand, wurde zu zwei

Zeitpunkten erfasst: Am Tag der Diagnosestellung des ersten Rezidivs sowie, sollte eine Metastasenresektion erfolgt sein, am Tag der Operation.

#### 2.3.16 Intraoperatives Upstaging im ersten Rezidiv

Bei PatientInnen, bei denen im Rezidiv primär eine solitäre Metastase festgestellt worden war, bei denen jedoch zum Zeitpunkt der OP zwei oder mehr Metastasen vorlagen, wurde ein intraoperatives Upstaging angenommen. Um als primär solitär gewertet zu werden und somit die Einschlusskriterien der Studie zu erfüllen, mussten mindestens 14 Tage zwischen Diagnosestellung einer solitären Lungenmetastase und der histopathologischen Bestätigung weiterer Metastasen (hier galt der Tag der Resektion als ausschlaggebend) vergangen sein, andernfalls wurde die Lungenmetastase nicht als solitär gewertet. Des Weiteren wurde die Anzahl sowie die Seitenlokalisation der zusätzlich aufgetretenen Metastasen erfasst.

#### 2.3.17 Erreichen einer zweiten kompletten Remission

Eine zweite komplette Remission wurde dann angenommen, wenn mindestens eine makroskopisch vollständige chirurgische Resektion stattfand. PatientInnen, deren Metastasen ohne stattgehabte Operation nach der Gabe einer Chemotherapie oder der Durchführung einer Radiotherapie nicht mehr nachweisbar waren, befinden sich gemäß dieser Definition weiterhin im Rezidiv.

#### 2.3.18 Chirurgische Lokalthherapie im ersten Rezidiv

Zum einen wurde differenziert, ob die Resektion offen, das heißt über eine Sternotomie oder eine laterale Thorakotomie, oder thorakoskopisch erfolgte, zum anderen, ob diese einseitig oder aber beidseitig mit Exploration der kontralateralen Seite stattfand. Weiterhin wurde im Chi-Quadrat-Test nach Pearson überprüft, inwieweit die Operationstechnik und die Beidseitigkeit der Exploration mit dem Auftreten eines (pulmonalen) zweiten Rezidivs bzw. der Seitenlokalisation der Metastase in ebenjenem korrelierten.

### 2.3.19 Radiotherapie im ersten Rezidiv

Hier wurde erfasst, ob eine Bestrahlung der Lungenmetastase im ersten Rezidiv durchgeführt worden war oder nicht.

Im t-Test wurde der Zusammenhang zwischen der Durchführung einer Radiotherapie und dem Metastasendurchmesser bzw. der Dauer bis zum ersten Rezidiv geprüft. Weiterhin wurde im Chi-Quadrat-Test untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen einer Radiotherapie und einer chirurgischen Remission oder einer Pleuraperforation bestand.

### 2.3.20 Chemotherapie im ersten Rezidiv

Zunächst wurde erfasst, ob eine Chemotherapie im ersten Rezidiv durchgeführt worden war oder nicht. Falls eine solche stattgefunden hatte, wurden weiterhin deren Zeitpunkt bezogen auf die chirurgische Resektion der Metastase, die Anzahl der verabreichten Chemotherapeutika sowie die jeweiligen Substanzen festgehalten. Neben der Untersuchung der Auswirkung auf das Überleben genannter Faktoren, erfolgte in einer univariaten Analyse der Vergleich einer Chemotherapie mit den Bestandteilen Carboplatin und Etoposid (CE) ohne Ifosfamid, einem Regime, das zusätzlich Ifosfamid (IE/CE) beinhaltet, und einer zytostatischen Therapie, die keiner dieser Gruppen zugeordnet werden konnte.

Zudem wurde im t-Test ein Zusammenhang zwischen der Verabreichung einer Chemotherapie und dem Metastasendurchmesser bzw. der Dauer bis zum ersten Rezidiv überprüft.

### 2.3.21 Zielgerichtete Therapie oder Immuntherapie im ersten Rezidiv

Hier wurde erfasst, ob eine zielgerichtete Therapie oder eine Immuntherapie im ersten Rezidiv durchgeführt worden war oder nicht. Für eine deskriptive Darstellung wurden darüber hinaus die verabreichten Substanzen festgehalten.

Außerdem wurde im t-Test ein Zusammenhang zwischen der Durchführung einer solchen Therapie und dem Metastasendurchmesser bzw. der Dauer bis zum ersten Rezidiv überprüft.

### 2.3.22 Zeitpunkt des Auftretens eines zweiten Rezidivs

Zugrunde gelegt wurde zum einen die Zeitspanne zwischen Diagnosestellung des ersten und zweiten Rezidivs zum anderen das Zeitintervall zwischen Diagnose des primären Osteosarkoms durch eine Probebiopsie und des zweiten Rezidivs. Die Bestimmung des Rezidivdatums erfolgte identisch zu der des ersten Rezidivs.

### 2.3.23 Art der Diagnosestellung eines zweiten Rezidivs

Auch im zweiten Rezidiv wurde zwischen einer Diagnosestellung durch Bildgebung, durch Labor oder durch Zeichen und Symptome unterschieden.

Im t-Test für unabhängige Stichproben wurde untersucht, ob die Art der Diagnose mit der Zeitdauer zwischen erstem und zweitem Rezidiv korrelierte.

### 2.3.24 Präsentation eines zweiten Rezidivs

Zunächst erfolgte eine Einteilung nach Rezidivlokalisierung: Hierbei wurde zwischen einer pulmonalen, einer extrapulmonalen oder einer sowohl intra- als auch extrapulmonalen Manifestation unterschieden. Bei Beteiligung der Lunge wurde weiterhin erfasst, ob das zweite Rezidiv ipsi- oder kontralateral zu der solitären Lungenmetastase im ersten Rezidiv auftrat, oder ob die Metastasen bilateral vorlagen. Zudem wurde neben dem maximalen Durchmesser der pulmonalen Metastasen festgehalten, ob ein Pleuraerguss oder eine Pleuraperforation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorlagen.

### 2.3.25 Auftreten eines Zweitmalignoms

Erfasst wurde zum einen, ob ein Zweitmalignom nach Osteosarkom auftrat oder nicht, zum anderen, im Falle des Vorliegens eines solchen, um welches es sich handelte.

### 2.3.26 Todesursache

Nach Erfassung der Todesursache wurde diese einer der folgenden Kategorien zugeordnet: DOD (death of disease), wenn das Osteosarkom ursächlich war, DOC (death

of other cause), wenn nicht das Osteosarkom selbst zum Tod führte, und DUC (death of unknown cause), wenn die Todesursache nicht bekannt war.

### 2.3.27 Letzter Status

Zugrunde gelegt wurde der letzbekannteste Status der PatientInnen, das heißt, ob diese sich zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt im Rezidiv oder in CR befanden. Darüber hinaus wurde erfasst, um das wievielte Rezidiv bzw. die wievielte Remission es sich hierbei handelte.

### 2.3.28 Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben

Sämtliche Analysen hinsichtlich der prognostischen Relevanz von Patienten- und Tumorcharakteristika sowie der Therapie im Rahmen der Primärerkrankung und des ersten Rezidivs wurden sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch des ereignisfreien Überlebens durchgeführt. Als Ausgangspunkt wurde das Datum der Bildgebung, welche zur Diagnose des ersten Rezidivs führte, gewählt. Als Endpunkt für Untersuchungen des Gesamtüberlebens galt das Todesdatum, während für Untersuchungen des ereignisfreien Überlebens im Falle eines folgenden Rezidivs oder Zweitmalignoms das Datum des früher eintretenden Ereignisses oder andernfalls das Todesdatum als Endpunkt galt. PatientInnen, die keine chirurgische Remission erreichten, wurde ein Ereignis an Tag 1 nach dem definierten Ausgangspunkt zugeschrieben. Überlebende wurden zum letzten Nachbeobachtungsdatum zensiert.

Außerdem wurde die prognostische Relevanz der Variablen im Rahmen des zweiten Rezidivs hinsichtlich des Gesamtüberlebens untersucht. Als Ausgangspunkt wurde der Zeitpunkt des ersten Rezidivs und in einer zweiten Analyse der des zweiten Rezidivs gewählt, als Endpunkt galt das Todesdatum. Überlebende wurden auch hier zum letzten Nachbeobachtungsdatum zensiert.

## 2.4 Statistische Verfahren

Die Auswertung erfolgte auf einer Intention-to-treat-Basis, das heißt alle PatientInnen, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurden berücksichtigt. Sämtliche statistischen Analysen wurden mithilfe der Software SSPS (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0.1.0. Armonk, NY: IBM Corp.) durchgeführt. Alle p-Werte sind zweiseitig und galten ab einem Wert kleiner als 0,05 als signifikant.

Zunächst erfolgte eine deskriptive Darstellung der Patientenkohorte anhand der bereits genannten Variablen. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Gesamt- und diverser Untergruppen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode<sup>48</sup> ermittelt und mittels des Log-rank-Tests<sup>49</sup> verglichen, um statistisch auffällige Unterschiede zu erfassen und prognostische Faktoren hinsichtlich der Überlebenszeit identifizieren zu können. Zusammenhänge zwischen kategorialen Parametern wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson, zwischen stetigen Variablen mit dem t-Test für unabhängige Stichproben geprüft.

Zuletzt wurde in einer Cox-Regression der Einfluss erkrankungs- und therapieabhängiger Kovariaten auf das Gesamt- und ereignisfreie Überleben untersucht.<sup>50</sup> Das Signifikanzniveau für die Aufnahme einer Variablen in das Cox-Modell wurde auf 5 % gesetzt; für einen Ausschluss musste dieses 10 % betragen.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Patientenkohorte

Zwischen 1980 und 2015 wurden dem COSS-Register 3.984 PatientInnen mit Ersterkrankung an einem hochmalignen zentralen Osteosarkom gemeldet.

Hiervon kamen 3.439 PatientInnen in eine erste chirurgische Remission, 448 erreichten eine solche nicht und bei 97 PatientInnen lagen diesbezüglich keine Informationen vor. Ein Rezidiv erlitten 1356 PatientInnen, davon erfüllten 219 PatientInnen die eingangs genannten Einschlusskriterien dieser Studie.

#### 3.2 Patienten- und Tumorcharakteristik bei Ersterkrankung

##### 3.2.1 Patientenalter

Das mediane Alter bei Erstdiagnose des Osteosarkoms lag bei 15,0 (4,8-58,4), der Mittelwert bei  $17,3 \pm 9,8$  Jahren. Männliche Patienten waren im Median 15,7 (5,2-58,4), im Mittel  $18,1 \pm 10,7$ , weibliche Patientinnen im Median 14,1 (4,8-50,8), im Mittel  $16,2 \pm 8,2$  Jahre alt. Der Altersunterschied der Mittelwerte erwies sich im t-Test für unabhängige Stichproben als nicht signifikant ( $p = 0,153$ ).

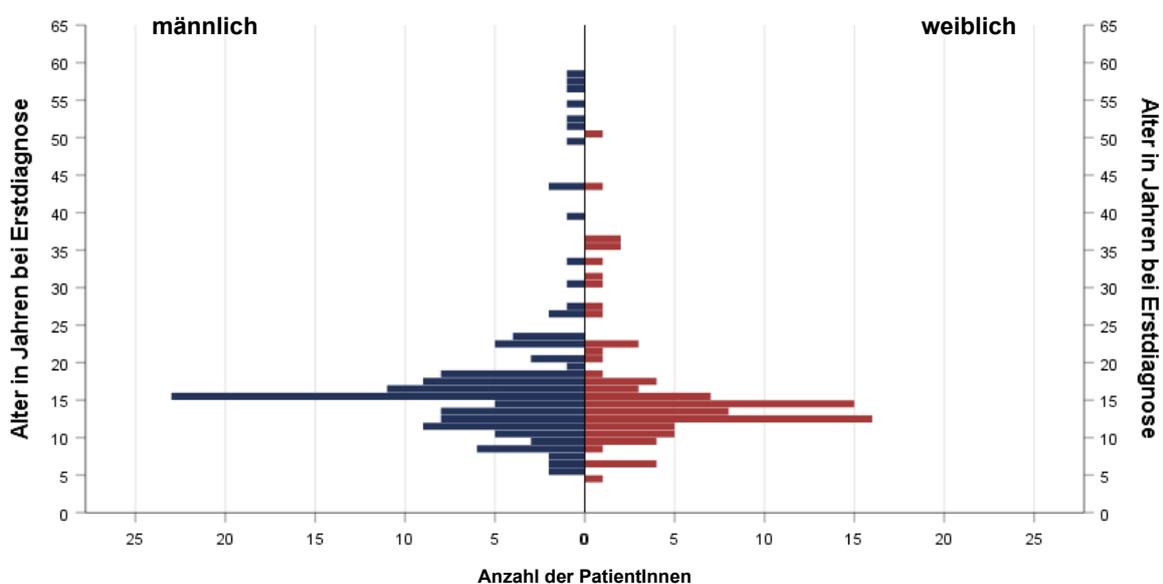


Abb. 1: Altersverteilung von 219 PatientInnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Osteosarkoms, unterteilt nach Geschlecht

### 3.2.2 Geschlecht

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 129 männlichen (58,9 %) und 90 (41,1 %) weiblichen PatientInnen zusammen.

### 3.2.3 Lokalisation des Primärtumors

212 (96,8 %) Osteosarkome befanden sich an einer Extremität, nur 7 (3,2 %) betrafen den Rumpf. 122 (55,7 %) aller Sarkome lagen im Femur, hier meist distal, 54 (24,7 %) in der Tibia, hier meist proximal, und 22 (10,0 %) im proximalen Humerus. Die Fibula war mit sieben (3,2 %) Fällen vergleichsweise selten betroffen, ebenso der distale Radius ( $n = 4$  (1,8 %)), die distale Ulna ( $n = 1$  (0,5 %)) sowie der Fuß ( $n = 2$  (0,9 %)). Sechs (2,7 %) Primärtumore waren im Bereich des Os ilium lokalisiert, einer (0,5 %) in der Scapula.

| Lokalisation des Primärtumors |          |          | Anzahl |     | Anteil |        |
|-------------------------------|----------|----------|--------|-----|--------|--------|
| Extremität                    | Femur    | proximal | 122    | 11  | 55,7 % | 5,0 %  |
|                               |          | diapysär |        | 10  |        | 4,6 %  |
|                               |          | distal   |        | 101 |        | 46,1 % |
|                               | Tibia    | proximal | 54     | 52  | 24,7 % | 23,7 % |
|                               |          | distal   |        | 2   |        | 0,9 %  |
|                               | Humerus  | proximal |        | 22  |        | 10,0 % |
|                               | Fibula   | proximal |        | 7   |        | 3,2 %  |
|                               | Radius   | distal   |        | 4   |        | 1,8 %  |
| Ulna                          | distal   |          | 1      |     | 0,5 %  |        |
|                               | Fuß      |          | 2      |     | 0,9 %  |        |
| Rumpf                         | Os ilium |          | 6      |     | 2,7 %  |        |
|                               | Scapula  |          | 1      |     | 0,5 %  |        |

Tab. 1: Lokalisation des Primärtumors bei 219 PatientInnen

### 3.2.4 Relative Tumurlänge

Bei 174 Osteosarkomen, welche an einer Extremität lokalisiert waren, waren Angaben zur relativen Tumurlänge vorhanden: 107 (61,5 %) davon waren kleiner als ein Drittel des betroffenen Röhrenknochens, 67 (38,5 %) größer.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der relativen Tumurlänge bei Ersterkrankung und der Dauer bis zum ersten Rezidiv bestand nicht ( $p = 0,413$ ; t-Test).

### 3.2.5 Primärmetastasierung

Zur Primärmetastasierung lagen die Daten von 214 PatientInnen vor: Davon war bei 187 (87,4 %) PatientInnen die Erkrankung auf den Primärtumor und gegebenenfalls vorhandene Skipmetastasen begrenzt. Fernmetastasen im Stadium der Ersterkrankung lagen bei 27 (12,6 %) PatientInnen vor. 26 (96,3 %) von 27 PatientInnen wiesen pulmonale Metastasen auf, davon litt eine (3,7 %) Patientin zusätzlich unter einer extrapulmonalen Metastasierung. Bei einer (3,7 %) Patientin lag eine pleurale Metastasierung vor.

Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Fernmetastasierung und der Dauer bis zum ersten Rezidiv nachgewiesen werden ( $p < 0,001$ ; t-Test): PatientInnen mit Primärmetastasen erlitten signifikant früher ein Rezidiv als PatientInnen mit einem primär lokalisierten Osteosarkom.

### 3.2.6 Osteosarkom als Primär- oder Sekundärmalignom

Bei 209 (96,8 %) von 216 PatientInnen trat das Osteosarkom als primäre Neoplasie auf, bei sieben (3,2 %) PatientInnen als Sekundärmalignom. Primärmalignom war hiervon in drei Fällen ein Retinoblastom und jeweils ein/e PatientIn litt primär an einem Morbus Hodgkin, einem papillären Schilddrüsenkarzinom, einem alveolären Rhabdomyosarkom und einem nicht näher beschriebenen undifferenzierten Sarkom. Bei drei PatientInnen lagen zur Frage, ob das Osteosarkom als Primär- oder Sekundärmalignom aufgetreten war, keine Informationen vor.

### 3.2.7 Dauer der tumorbedingten Symptomatik

Von 196 PatientInnen gab es Angaben zur Symptombdauer des Osteosarkoms: Im Median begann die Tumorsymptomatik 60 (1-412) Tage vor der Erstdiagnose des Osteosarkoms, der Mittelwert lag bei  $82 \pm 72$  Tagen.

### 3.2.8 Tumoransprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie

Zum Tumoransprechen lagen Daten von 202 PatientInnen vor: Ein gutes Ansprechen (Regressionsgrade 1-3) hatte sich bei 104 (51,5 %) und ein schlechtes Ansprechen (Regressionsgrade 4-6) bei 98 (48,5 %) dieser PatientInnen gezeigt. Die Verteilung der Regressionsgrade nach Salzer-Kuntschik<sup>13</sup> et al. zeigt Abb. 2. Von den 17 PatientInnen, zu denen keine Daten zum Regressionsverhalten des Primärtumors vorhanden waren, waren acht PatientInnen primär operiert worden.

Eine Korrelation zwischen Tumoransprechen und Zeitpunkt des ersten Rezidivs ergab sich nicht ( $p = 0,218$ ; t-Test).

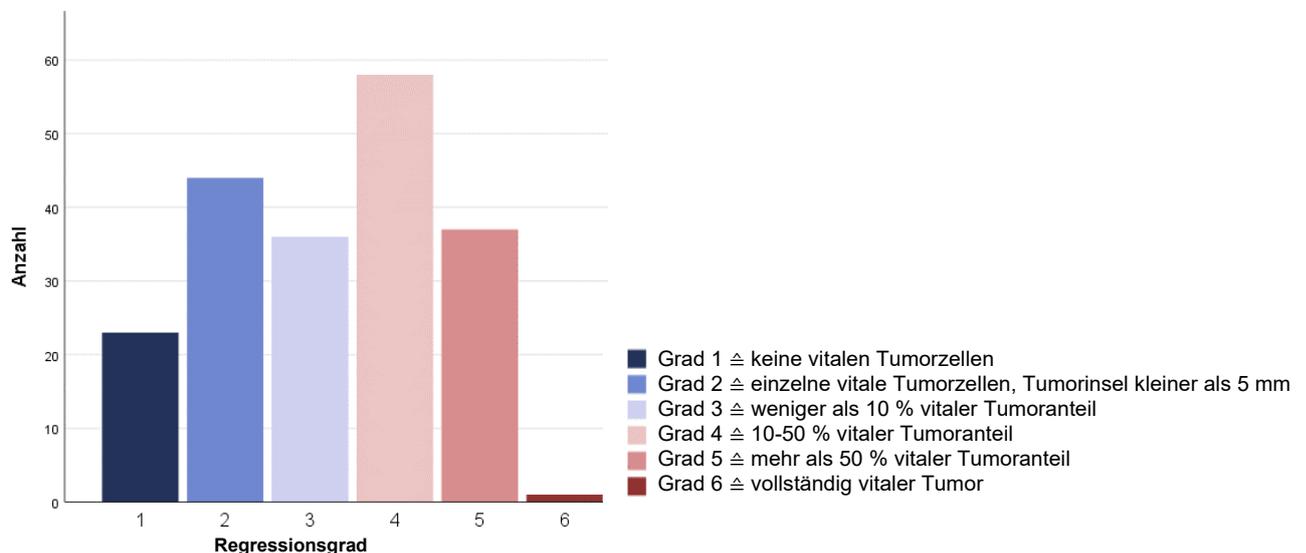


Abb. 2: Verteilung des histologischen Tumoransprechens auf die präoperative Chemotherapie anhand des Regressionsgrades nach Salzer-Kuntschik et al.<sup>13</sup> bei 199 PatientInnen: 1 (23 Pat.), 2 (44 Pat.), 3 (36 Pat.), 4 (58 Pat.), 5 (37 Pat.), 6 (1 Pat.)

### 3.2.9 Tumorprädispositionssyndrom

Fünf (2,4 %) von 211 PatientInnen litten an einer Vorerkrankung, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Risiko einhergeht,<sup>51</sup> an einem Osteosarkom zu erkranken; bei 206 (97,6 %) PatientInnen war eine solche nicht bekannt. Zwei der fünf genannten PatientInnen litten an einem Li-Fraumeni-Syndrom, jeweils ein/e PatientIn war an einem Baller-Gerold-Syndrom, einer RB1-Mutation und einem Rothmund-Thomson-Syndrom erkrankt. Bei den verbleibenden acht PatientInnen waren zur Frage eines Tumorprädispositionssyndroms keine Angaben vorhanden.

## 3.3 Patienten- und Tumorcharakteristik im ersten Rezidiv

### 3.3.1 Zeitpunkt des Auftretens des ersten Rezidivs

Das erste Rezidiv trat im Median 2,3 (0,3-18,8) und im Mittel  $3,0 \pm 2,4$  Jahre nach der Ersterkrankung auf. 9 (4,1 %) PatientInnen erkrankten im ersten, 73 (33,3 %) im zweiten, 71 (32,4 %) im dritten, 19 (8,7 %) im vierten und 18 (8,2 %) im fünften Jahr nach der Biopsie des Primärtumors, weitere 29 (13,2 %) PatientInnen erlitten nach mehr als fünf Jahren das erste Rezidiv.

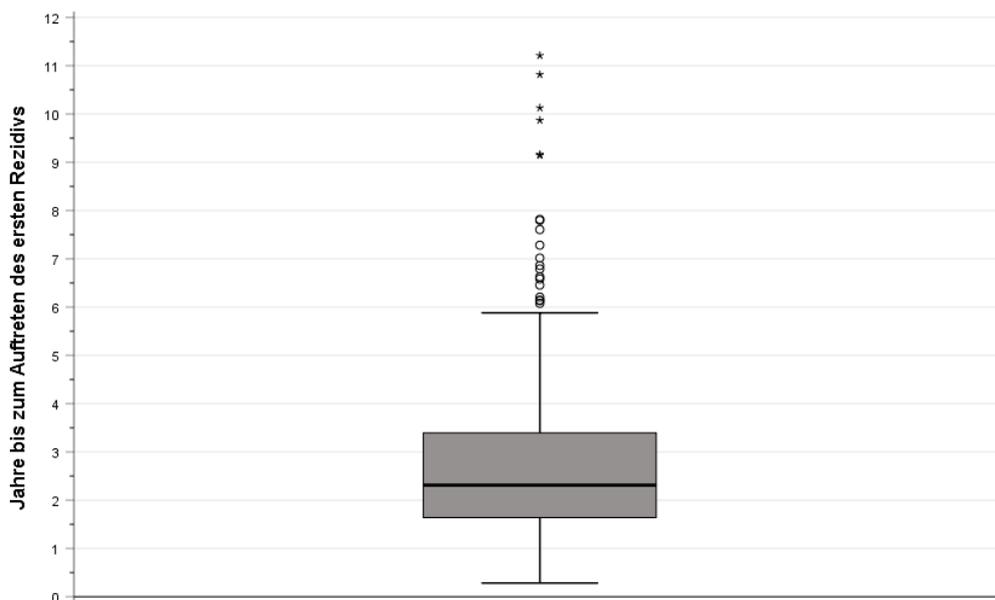


Abb. 3: Zeitdauer bis zum Auftreten des ersten Rezidivs bei 219 PatientInnen (nicht abgebildet sind zwei Ausreißer mit einem Rezidiv nach 16,7 und 18,8 Jahren)

### 3.3.2 Patientenalter

Das Alter zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs lag im Median bei 17,5 (6,0-60,9), im Mittel bei  $20,4 \pm 9,9$  Jahren. Männliche Patienten waren im Median 18,2 (6,0-60,9), im Mittel  $21,1 \pm 10,7$  Jahre und weibliche Patientinnen im Median 16,4 (7,2-51,5), im Mittel  $19,3 \pm 8,6$  Jahre alt. Der Altersunterschied der Mittelwerte erwies sich im t-Test für unabhängige Stichproben als nicht signifikant ( $p = 0,171$ ).

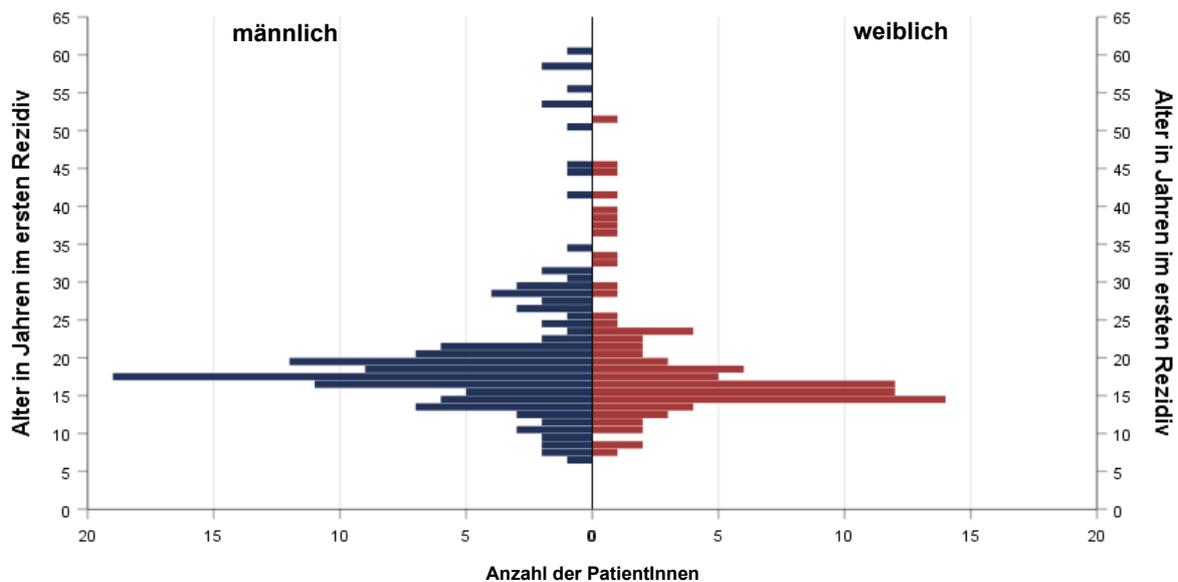


Abb. 4: Altersverteilung von 219 PatientInnen bei Diagnosestellung des ersten Rezidivs, unterteilt nach Geschlecht

### 3.3.3 Art der Diagnosestellung

Hierzu lagen die Daten von 166 PatientInnen vor: In 140 (84,3 %) Fällen wurde die solitäre Lungenmetastase im Rahmen einer Bildgebung erstmals festgestellt, in 26 (15,7 %) Fällen war sie zuvor bereits durch Symptome aufgefallen. Bei 25 PatientInnen lagen genauere Angaben zur Symptomatik vor: 11/25 Betroffenen stellten sich mit Schmerzen, 9/25 mit Husten, 6/25 mit Dyspnoe, 5/25 mit Pneumothorax, 2/25 mit Pneumonie, 2/25 mit Fieber und je 1/25 mit oberer Einflusstauung und Lungenarterienembolie vor. Darüber hinaus konnte im t-Test für unabhängige Stichproben ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Art der Diagnosestellung und Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv festgestellt werden ( $p = 0,024$ ): Rezidive, die durch Symptome erstmals auffällig wurden, traten später auf (im Median nach 2,9 (1,5-18,8),

im Mittel nach  $4,7 \pm 3,9$  Jahren) als solche, die durch eine Bildgebung diagnostiziert wurden (im Median nach 2,3 (0,7-16,7), im Mittel nach  $2,8 \pm 2,1$  Jahren).

### 3.3.4 Lokalisation der pulmonalen Metastase

Informationen zur Seitenlokalisierung der Lungenmetastase lagen bei 206 PatientInnen vor: 105 (51,0 %) Metastasen befanden sich im rechten und 101 (49,0 %) Metastasen im linken Lungenflügel.

### 3.3.5 Größe der pulmonalen Metastase

Diesbezüglich standen die Befunde von 110 PatientInnen zur Verfügung: Im Median maß die solitäre Lungenmetastase 12,5 (2,1-196,0) mm, im Mittel  $24,3 \pm 28,9$  mm. Im t-Test korrelierte der Durchmesser der Lungenmetastase mit der Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv: Metastasen mit einem Durchmesser über dem Median wurden später diagnostiziert als Metastasen mit einem Durchmesser unter dem Median ( $p = 0,001$ ; t-Test). Ferner fand sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Metastasendurchmesser und der Art der Diagnosestellung: Metastasen, welche durch Symptomatik erstmals in Erscheinung traten, waren signifikant größer als solche, welche anhand einer Bildgebung diagnostiziert wurden ( $p < 0,001$ ; t-Test).

### 3.3.6 Pleuraerguss

Von 115 PatientInnen waren Angaben hinsichtlich eines Pleuraergusses vorhanden: Bei 13 (11,3 %) PatientInnen lag ein Pleuraerguss zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten Rezidivs vor, bei 102 (88,7 %) PatientInnen konnte ein solcher ausgeschlossen werden.

### 3.3.7 Pleuraperforation

Bei Diagnosestellung war die Pleura bei 21 (21,4 %) von 98 PatientInnen durch die pulmonale Metastase durchbrochen worden, bei 77 (78,6 %) war dies nicht der Fall. Am Tag der Metastasenresektion bestand intraoperativ bei 28 (33,7 %) von 83 PatientInnen eine Pleuraperforation, bei 55 (66,3 %) konnte eine solche ausgeschlossen

werden. Zu den restlichen 121 bzw. 136 PatientInnen waren hierzu keine Informationen zugänglich.

### 3.3.8 Intraoperatives Upstaging

Diesbezüglich gab es Daten von 204 PatientInnen, bei weiteren 5 PatientInnen fand weder eine Thorakotomie noch eine Thorakoskopie und demnach auch keine intraoperative Beurteilung statt und zu den übrigen 10 PatientInnen waren hierzu keine Informationen vorhanden. Bei 182 (89,2 %) von 204 PatientInnen lag bis zum Zeitpunkt der Metastasenresektion eine solitäre Lungenmetastase vor. Ein intraoperatives Upstaging erfuhren demnach 22 (10,8 %) von 204 PatientInnen.

In elf (50,0 %) von 22 Fällen lagen intraoperativ zwei Metastasen, in drei (13,6 %) Fällen drei Metastasen und in weiteren drei (13,6 %) Fällen mehr als fünf Metastasen vor. Bei fünf (22,7 %) PatientInnen lag intraoperativ mehr als eine Metastase vor, eine Angabe der genauen Anzahl war nicht vorhanden.

13 (65,0 %) von 20 PatientInnen wiesen zum Zeitpunkt der Metastasektomie ipsilateral eine oder mehr zusätzliche pulmonale Metastasen auf, vier (20,0 %) PatientInnen kontralateral und drei (15,0 %) PatientInnen bilateral; bei zwei PatientInnen lag keine Seitenangabe vor.

### 3.3.9 Erreichen einer kompletten zweiten Remission

Eine makroskopisch komplette Remission des ersten Rezidivs erreichten 203 (94,9 %) von 214 PatientInnen, bei elf (5,1 %) PatientInnen gelang diese nicht. Zu den übrigen fünf PatientInnen lagen keine Informationen darüber vor, ob eine zweite CR erreicht worden war oder nicht.

## 3.4 Therapie im ersten Rezidiv

### 3.4.1 Chirurgische Lokalthherapie

Eine operative Entfernung der Lungenmetastase wurde bei 208 (97,7 %) von 213 PatientInnen versucht, fünf (2,3 %) PatientInnen wurden weder thorakotomiert noch

thorakoskopiert. Bei sechs PatientInnen war unbekannt, ob eine Thorakotomie bzw. Thorakoskopie stattgefunden hatte oder nicht. Bei 203 (97,6 %) der 208 thorakotomierten/thorakoskopierten PatientInnen konnte weiterhin eine makroskopische Remission erzielt werden, die übrigen fünf PatientInnen erreichten keine zweite Remission. Folglich konnten insgesamt 203 (95,3 %) von 213 PatientInnen in eine zweite Remission gebracht werden, von denen bekannt war, dass eine chirurgische Resektion der pulmonalen Metastase versucht worden war. Bei einem weiteren Patienten war lediglich bekannt, dass keine zweite CR erzielt werden konnte, nicht jedoch, ob eine Thorakotomie stattgefunden hatte.

Der Operationszugang war in 185 Fällen bekannt: Davon wurden 162 (87,6 %) Metastasektomien über eine offene Thorakotomie und 23 (12,4 %) thorakoskopisch durchgeführt. Es konnte keine Korrelation zwischen der Operationstechnik und dem Auftreten eines zweiten Rezidivs oder eines zweiten pulmonalen Rezidivs ( $p = 0,803$  und  $p = 0,870$ ; Chi-Quadrat-Test) nachgewiesen werden. Bei 18 (94,7 %) von 19 PatientInnen, welche ein intraoperatives Upstaging erfuhren, wurde eine offene Thorakotomie durchgeführt.

Angaben zur Lungenexploration waren bei 181 PatientInnen vorhanden: In 141 (77,9 %) Fällen erfolgte diese lediglich unilateral, in 40 (22,1 %) Fällen fand darüber hinaus eine Exploration des kontralateralen Lungenflügels statt. Zwischen der Exploration und der Seitenlokalisation (ipsi- vs. kontra- vs. bilaterale Metastasen) im zweiten Rezidiv konnte keine Korrelation nachgewiesen werden ( $p = 0,881$ ; Chi-Quadrat-Test). Die Exploration korrelierte weiterhin auch nicht mit einem zweiten Rezidiv oder einem zweiten pulmonalen Rezidiv ( $p = 0,863$  und  $p = 0,651$ ; Chi-Quadrat-Test). Bei elf (55,5 %) von 20 PatientInnen, bei denen ein intraoperatives Upstaging vorgenommen wurde, erfolgte eine bilaterale Exploration.

### 3.4.2 Radiotherapie

Bei 186 PatientInnen war bekannt, ob eine Radiotherapie im Rezidiv durchgeführt worden war: Zwölf (6,5 %) PatientInnen erhielten eine Bestrahlung, bei 174 (93,5 %) PatientInnen fand keine solche statt.

Im t-Test zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Durchführung einer Radiotherapie und dem Durchmesser der Metastase ( $p = 0,361$ ) oder der Dauer bis zum ersten Rezidiv über dem Median ( $p = 0,381$ ). Es konnte jedoch eine

negative Korrelation zwischen einer Radiotherapie und einer makroskopisch kompletten Remission im ersten Rezidiv nachgewiesen werden ( $p < 0,001$ ; Chi-Quadrat-Test): Vier (57,1 %) von sieben PatientInnen, die keine CR erreichten, erhielten eine Radiotherapie, während nur acht (4,5 %) von 179 PatientInnen mit CR bestrahlt wurden. Weiterhin zeigte sich eine negative Korrelation zwischen einer Radiotherapie und einer Pleuraperforation sowohl zum Diagnosezeitpunkt ( $p = 0,002$ ) als auch intraoperativ ( $p < 0,001$ ): PatientInnen mit Pleuradurchbruch wurden demnach häufiger radiotherapiert als PatientInnen ohne nachgewiesene Pleuraperforation.

### 3.4.3 Chemotherapie

Informationen über die Verabreichung von Zytostatika lagen bei 194 PatientInnen vor: 103 (53,1 %) PatientInnen erhielten im Rezidiv keine Chemotherapie, 91 (46,9 %) PatientInnen entschieden sich für die Durchführung einer solchen. 65 (48,5 %) von 134 PatientInnen mit einem Rezidiv innerhalb der ersten drei Jahre nach Erstdiagnosestellung und 26 (43,3 %) von 60 PatientInnen mit einem Rezidiv nach mindestens der Jahren erhielten eine Rezidivchemotherapie.

Bei 8 (8,8 %) der 91 zytostatisch therapierten PatientInnen erfolgte die Chemotherapie ausschließlich neoadjuvant, bei 45 (49,5 %) PatientInnen nur adjuvant und in 28 (30,8 %) Fällen sowohl prä- als auch postoperativ. Bei zehn (11,0 %) PatientInnen, zu denen keine Aussage über den Zeitpunkt der Chemotherapie in Bezug auf eine chirurgische Resektion gemacht werden konnte, waren drei nicht operiert worden, so dass kein zeitlicher Bezug zur Metastasektomie hergestellt werden konnte.

In 87 Fällen waren Informationen zur Anzahl der verabreichten Zytostatika vorhanden: Fünf (5,7 %) PatientInnen erhielten nur eine Substanz, 56 (64,4 %) PatientInnen erhielten zwei und 26 (29,9 %) PatientInnen erhielten drei oder mehr Substanzen.

Bestandteil der Chemotherapie war bei 75 (86,2 %) von 87 PatientInnen Etoposid, bei 64 (73,6 %) PatientInnen Carboplatin, bei 30 (34,5 %) PatientInnen Ifosfamid. Neun (10,3%) PatientInnen erhielten Doxorubicin, sieben (8,0 %) PatientInnen Cisplatin, sechs (6,9 %) PatientInnen Methotrexat, fünf (5,7 %) PatientInnen Cyclophosphamid, drei (3,4 %) PatientInnen Trofosfamid, je zwei (2,3 %) PatientInnen Idarubicin bzw. Vincristin und je ein/e (1,1 %) PatientIn Actinomycin D, Busulfan, Gemcitabin, Irinotecan, Melphalan, Temozolomid, Thiotepa und/oder Topotecan. Carboplatin und

Etoposid in Kombination waren Bestandteil der Chemotherapie von 64 (73,6 %) PatientInnen, 15 (17,2 %) PatientInnen erhielten zusätzlich Ifosfamid.

Im t-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Verabreichung einer Rezidivchemotherapie und dem Durchmesser der Metastase ( $p = 0,008$ ): Eine zytostatische Therapie erfolgte häufiger bei großen als bei kleinen Metastasen. Ein Zusammenhang zwischen einer Chemotherapie und der Dauer bis zum ersten Rezidiv über dem Median ( $p = 0,834$ ) konnte nicht gefunden werden.

#### 3.4.4 Zielgerichtete Therapie oder Immuntherapie

Hierzu waren die Daten von 185 PatientInnen vorhanden: 24 (13,0 %) PatientInnen erhielten eine zielgerichtete Therapie oder Immuntherapie, 161 (87,0 %) PatientInnen nicht. Elf (45,8 %) von 24 PatientInnen erhielten Interferon-alpha, acht (33,3 %) Mitfamurtid, zwei (8,3 %) Patienten Interleukin, ein (4,2 %) Patient Dasatinib und einen mTOR-Inhibitor, ein weiterer Patient bekam Bevacizumab, Celecoxib und Thalidomid und eine Patientin einen IGF-1-Antagonisten.

Im t-Test zeigte sich weder zwischen der Gabe einer zielgerichteten Therapie oder Immuntherapie und dem maximalen Durchmesser der Metastase ( $p = 0,149$ ) noch zwischen einer solchen Therapie und der Dauer bis zum ersten Rezidiv ( $p = 0,185$ ) ein statistisch signifikanter Zusammenhang.

### 3.5 Weiterer Krankheitsverlauf

#### 3.5.1 Zeitpunkt des Auftretens eines zweiten Rezidivs

124 (56,6 %) von 219 PatientInnen bzw. 124 (61,1 %) von 203 PatientInnen, die nach dem ersten Rezidiv eine Remission erreichen konnten, erkrankten an einem zweiten Rezidiv. Der Zeitpunkt des Zweitrezidivs war bei 123 PatientInnen bekannt: Dieses trat im Median 3,1 (1,1-20,9), im Mittel  $4,0 \pm 3,1$  Jahre nach der Ersterkrankung auf. Zwischen Diagnose des ersten Rezidivs und des zweiten Rezidivs vergingen im Median 0,7 (0,1-15,5), im Mittel  $1,1 \pm 1,6$  Jahre.

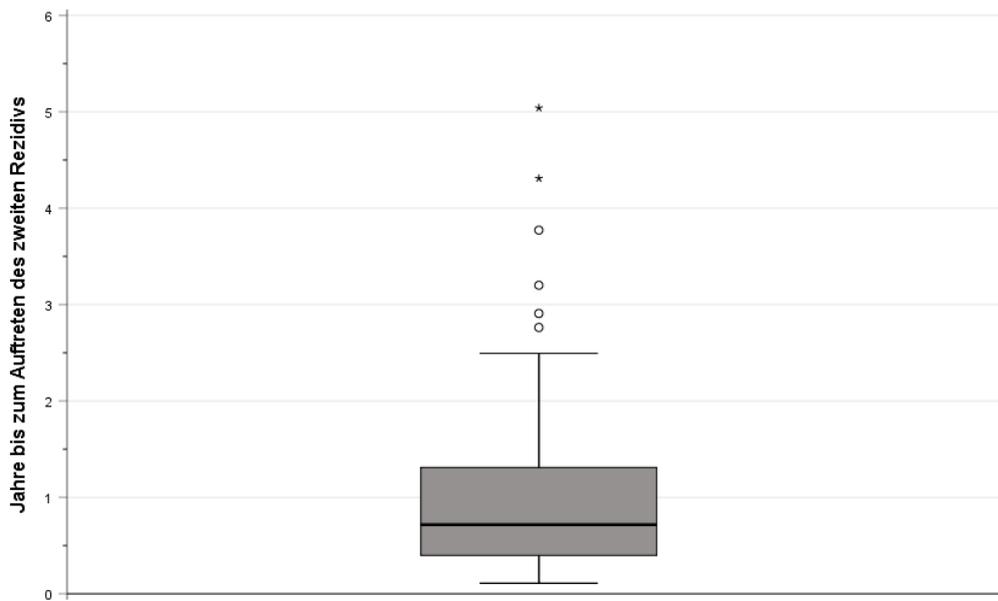


Abb. 5: Zeitdauer bis zum Auftreten des zweiten Rezidivs nach Diagnose des ersten Rezidivs bei 122 PatientInnen (nicht abgebildet ist ein Ausreißer mit einem Zweitrezidiv nach 15,5 Jahren)

### 3.5.2 Art der Diagnosestellung eines zweiten Rezidivs

Bei 89 von 124 PatientInnen war bekannt, wie die Diagnose gestellt worden war: 31 (34,8 %) von 89 Rezidiven wurden aufgrund einer bestehenden Symptomatik entdeckt, 58 (65,2 %) Rezidive wurden erstmals bildgebend gesichtet. Hier konnte im t-Test keine Korrelation zwischen Art der Diagnosestellung und Zeitdauer zwischen erstem und zweitem Rezidiv festgestellt werden ( $p = 0,923$ ). Im Median folgte das zweite Rezidiv bei primär symptomatischen PatientInnen 0,8 (0,1-2,5), im Mittel  $1,0 \pm 0,7$  Jahre nach dem erste Rezidiv, durch Bildgebung diagnostizierte Rezidive traten im Median nach 0,6 (0,2-4,3), im Mittel nach  $1,0 \pm 0,9$  Jahren auf.

### 3.5.3 Präsentation eines zweiten Rezidivs

Bei 61 (51,7 %) von 118 PatientInnen war das Rezidiv ausschließlich pulmonal lokalisiert, bei 37 (31,4 %) PatientInnen lediglich extrapulmonal, wovon sieben (5,9 %) Rezidive in Form eines Lokalrezidivs auftraten. Bei 20 (16,9 %) PatientInnen lagen sowohl pulmonale als auch extrapulmonale Läsionen vor. Bei den übrigen sechs PatientInnen mit einem Zweitrezidiv war zwar bekannt, dass ein solches aufgetreten war, nicht jedoch, in welcher Form sich dieses präsentiert hatte. Die Lunge war insgesamt, das heißt isoliert oder in Kombination mit extrapulmonalen Läsionen, bei 85 (69,7 %)

von 122 PatientInnen betroffen. Darunter befinden sich zusätzlich vier PatientInnen, bei welchen bekannt war, dass zwar pulmonale Metastasen vorhanden waren, jedoch nicht ausgeschlossen werden konnte, ob auch weitere Metastasen vorlagen.

Bei 72 PatientInnen mit pulmonaler Metastasierung konnten Aussagen zur Lokalisation in Bezug auf die solitäre Metastase im ersten Rezidiv gemacht werden: In 38 (52,8 %) Fällen trat das zweite Rezidiv ausschließlich ipsilateral, in 13 (18,1 %) Fällen nur kontralateral und in 21 (29,2 %) Fällen bilateral auf. Folglich war die im ersten Rezidiv betroffene Seite bei 59 (81,9 %) von 72 PatientInnen auch im zweiten Rezidiv beteiligt.

Zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose lag bei fünf (12,5 %) von 40 PatientInnen ein Pleuraerguss vor, bei sieben (25,9 %) von 27 PatientInnen war die Pleura perforiert. Zu den restlichen 45 bzw. 58 PatientInnen lag hierzu keine Information vor.

#### 3.5.4 Auftreten eines Zweitmalignoms

Ein Zweitmalignom war bei sechs (2,7 %) von 219 PatientInnen bekannt: Zwei Patientinnen erkrankten an einem Mammakarzinom, eine Patientin an einer akuten lymphatischen Leukämie, jeweils ein Patient an einer akuten myeloischen Leukämie und einem zentroblastischen Non-Hodgkin-Lymphom und ein weiterer Patient an einem Hä-mangiozytom, einem Adenokarzinom des Dickdarms und einem Ösophaguskarzinom mit Beteiligung der Kardia.

#### 3.5.5 Todesursache

Insgesamt verstarben 106 (48,4 %) von 219 PatientInnen: 82 (77,4 %) von 106 PatientInnen verstarben aufgrund eines Rezidivs des Osteosarkoms, sieben (6,6 %) PatientInnen aus anderen und 17 (16,0 %) PatientInnen aus unbekanntem Gründen. Von den sieben PatientInnen, die aus anderen Gründen als ihrer Osteosarkomerkrankung verstarben, befand sich ein (14,3 %) Patient im Rezidiv, sechs (85,7 %) PatientInnen befanden sich in CR. Von den sieben PatientInnen, die aus „anderen“ Gründen verstarben, verstarben vier an den Folgen der Therapietoxizität, je eine Patientin an einem Schlaganfall und durch Suizid sowie ein Patient an den Komplikationen einer Rethorakotomie. Von den 17 PatientInnen, deren Todesursache nicht bekannt war, befanden sich 15 (88,2 %) im Rezidiv und zwei (11,8 %) in CR.

### 3.5.6 Letzter Status

Zum jeweils letzten Stichtag befanden sich 108 (49,3 %) der 219 PatientInnen im Rezidiv und 111 (50,7 %) PatientInnen in Remission. 98 (90,7 %) der 108 PatientInnen im Rezidiv und acht (7,2 %) der 111 PatientInnen in Remission waren zum Ende der Nachbeobachtungszeit verstorben.

16 PatientInnen befanden sich im ersten Rezidiv, 41 PatientInnen im zweiten, 30 PatientInnen im dritten, 13 PatientInnen im vierten, fünf PatientInnen im fünften, ein Patient im siebten und zwei PatientInnen im zwölften Rezidiv.

79 PatientInnen befanden sich in zweiter Remission, 25 PatientInnen in dritter, vier PatientInnen in vierter, zwei PatientInnen in fünfter und ein Patient in sechster Remission.

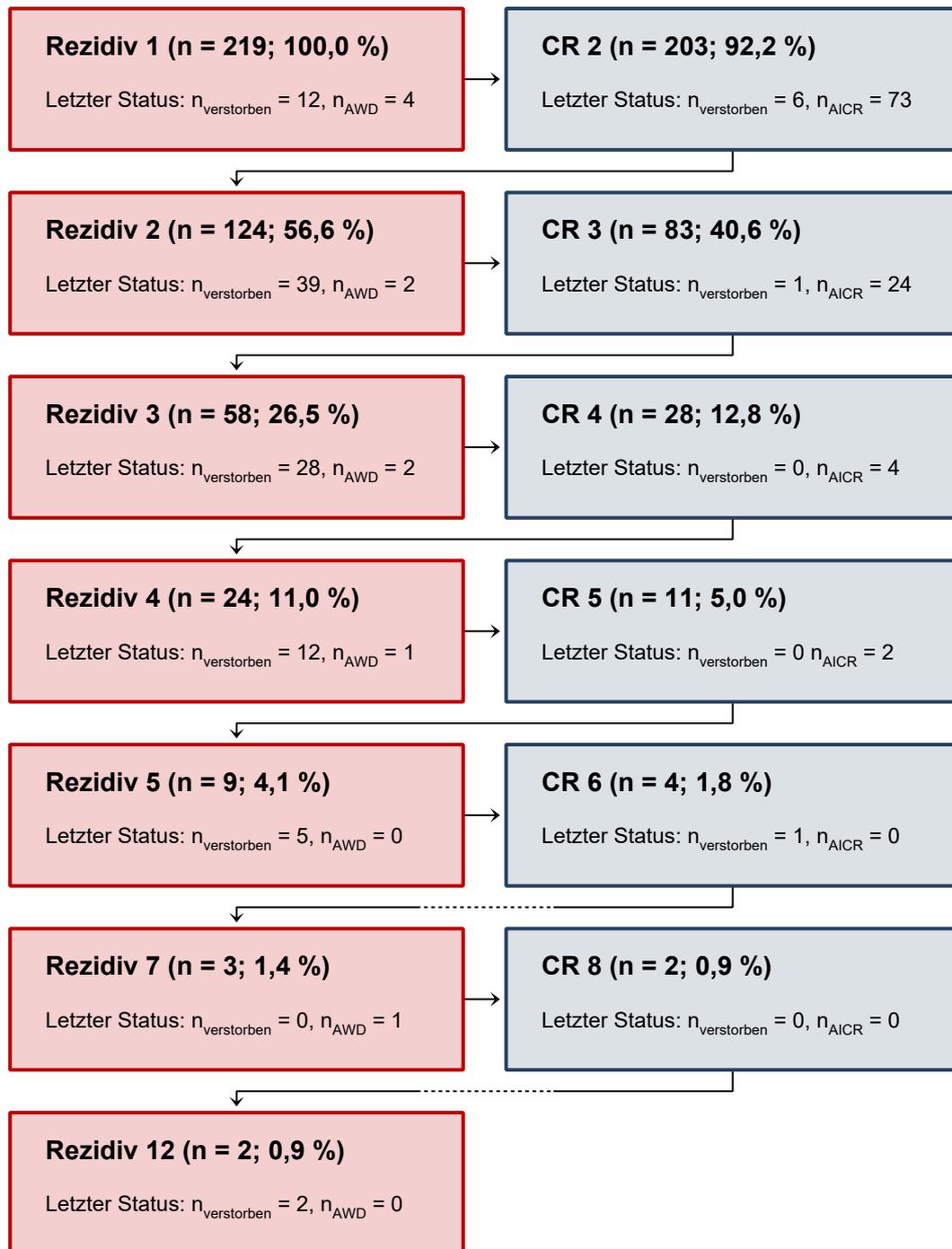


Abb. 6: Status der Gesamtkohorte von 219 PatientInnen (CR = complete remission, AWD = alive with disease, AICR = alive in CR)

### 3.6 Prognose

#### 3.6.1 Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben

Die mediane Nachbeobachtungszeit aller 219 PatientInnen nach Diagnose des ersten Rezidivs lag bei 3,2 (0,1-29,4) Jahren; im Mittel betrug sie  $5,5 \pm 5,7$  Jahre. Die Überlebensrate nach zwei und fünf Jahren betrug für die Gesamtkohorte  $0,720 \pm 0,031$  und  $0,512 \pm 0,036$ . Das ereignisfreie Überleben bei 214 PatientInnen lag nach zwei und fünf Jahren bei  $0,391 \pm 0,034$  und  $0,311 \pm 0,033$ . Fünf PatientInnen konnten hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens nicht berücksichtigt werden, da unbekannt war, ob sie eine Remission erreichen konnten oder per definitionem ein Ereignis an Tag 1 angenommen werden musste.

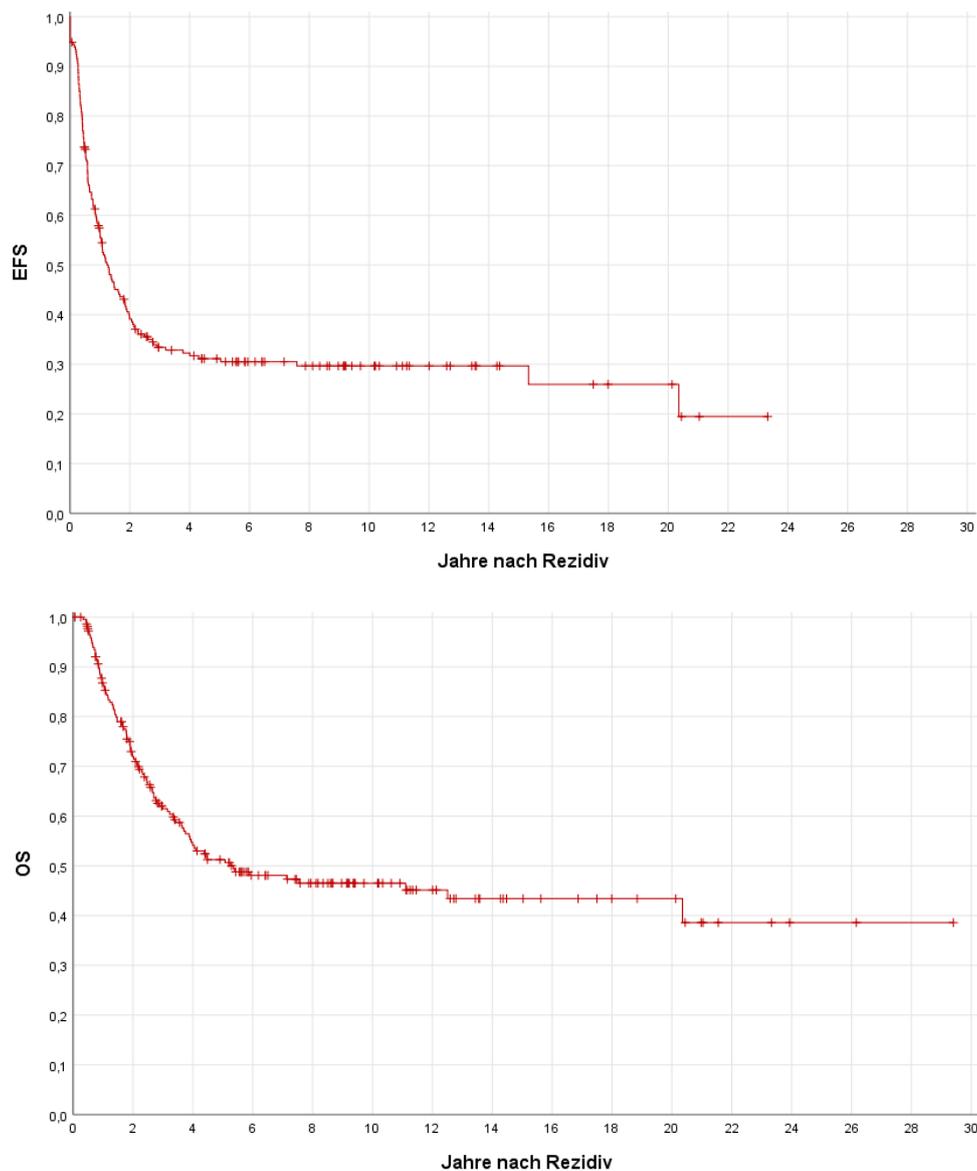


Abb. 7 a, b: Ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Diagnose des ersten Rezidivs von 214 und 219 PatientInnen

| Postrezidiv-Überleben: Prognosefaktoren bzgl. der Ersterkrankung und deren Therapie |                         |                         |       |       |                         |       |       |                         |                         |       |       |                         |      |    |
|---|-------------------------|-------------------------|-------|-------|-------------------------|-------|-------|-------------------------|-------------------------|-------|-------|-------------------------|------|----|
|   | Anzahl der PatientInnen | overall survival        |       |       |                         |       |       | Anzahl der PatientInnen | event-free survival     |       |       |                         |      |    |
|   |                         | 2-Jahres-Überlebensrate |       |       | 5-Jahres-Überlebensrate |       |       |                         | 2-Jahres-Überlebensrate |       |       | 5-Jahres-Überlebensrate |      |    |
|   |                         | Rate                    | SE    | p*    | Rate                    | SE    | p*    |                         | Rate                    | SE    | Rate  | SE                      | Rate | SE |
| Gesamtkohorte   | 219                     | 0.720                   | 0.031 | 0.512 | 0.036                   |       | 214** | 0.391                   | 0.034                   | 0.311 | 0.033 |                         |      |    |
| Patientenalter  |                         |                         |       |       |                         |       |       |                         |                         |       |       |                         |      |    |
| < 15 Jahre  | 109                     | 0.724                   | 0.044 | 0.542 | 0.050                   | 0.244 | 108   | 0.452                   | 0.049                   | 0.361 | 0.047 | 0.063                   |      |    |
| ≥ 15 Jahre  | 110                     | 0.716                   | 0.045 | 0.477 | 0.053                   |       | 106   | 0.328                   | 0.047                   | 0.261 | 0.045 |                         |      |    |
| Patientengeschlecht   |                         |                         |       |       |                         |       |       |                         |                         |       |       |                         |      |    |
| männlich  | 129                     | 0.716                   | 0.041 | 0.478 | 0.047                   | 0.200 | 128   | 0.344                   | 0.043                   | 0.274 | 0.041 | 0.101                   |      |    |
| weiblich  | 90                      | 0.724                   | 0.049 | 0.565 | 0.056                   |       | 86    | 0.460                   | 0.055                   | 0.368 | 0.054 |                         |      |    |
| Tumorlokalisation   |                         |                         |       |       |                         |       |       |                         |                         |       |       |                         |      |    |
| Extremität  | 212                     | 0.715                   | 0.032 | 0.508 | 0.037                   | 0.604 | 207   | 0.384                   | 0.035                   | 0.308 | 0.033 | 0.619                   |      |    |
| Stamm   | 7                       | 0.857                   | 0.132 | 0.643 | 0.210                   |       | 7     | 0.571                   | 0.187                   | 0.381 | 0.199 |                         |      |    |
| Relative Tumurlänge bei Erstdiagnose  |                         |                         |       |       |                         |       |       |                         |                         |       |       |                         |      |    |
| < 1/3   | 107                     | 0.701                   | 0.045 | 0.462 | 0.052                   | 0.787 | 106   | 0.338                   | 0.047                   | 0.251 | 0.044 | 0.516                   |      |    |
| ≥ 1/3   | 67                      | 0.686                   | 0.058 | 0.519 | 0.064                   |       | 65    | 0.413                   | 0.062                   | 0.311 | 0.059 |                         |      |    |
| unbekannt   | 38                      |                         |       |       |                         |       | 36    |                         |                         |       |       |                         |      |    |
| Fernmetastasen bei Erstdiagnose   |                         |                         |       |       |                         |       |       |                         |                         |       |       |                         |      |    |
| nein  | 187                     | 0.716                   | 0.034 | 0.514 | 0.039                   | 0.953 | 183   | 0.384                   | 0.037                   | 0.298 | 0.035 | 0.921                   |      |    |
| ja  | 27                      | 0.702                   | 0.088 | 0.482 | 0.102                   |       | 26    | 0.423                   | 0.097                   | 0.381 | 0.096 |                         |      |    |
| unbekannt   | 5                       |                         |       |       |                         |       | 5     |                         |                         |       |       |                         |      |    |
| Osteosarkom als Sekundärerkrankung  |                         |                         |       |       |                         |       |       |                         |                         |       |       |                         |      |    |
| nein  | 209                     | 0.712                   | 0.032 | 0.507 | 0.037                   | 0.114 | 204   | 0.385                   | 0.035                   | 0.301 | 0.033 | 0.178                   |      |    |
| ja  | 7                       | 1.000                   | 0.800 | 0.800 | 0.179                   |       | 7     | 0.571                   | 0.187                   | 0.571 | 0.187 |                         |      |    |
| unbekannt   | 3                       |                         |       |       |                         |       | 3     |                         |                         |       |       |                         |      |    |
| Symptombdauer vor Erstdiagnose  |                         |                         |       |       |                         |       |       |                         |                         |       |       |                         |      |    |
| < 60 Tage   | 97                      | 0.733                   | 0.046 | 0.503 | 0.053                   | 0.564 | 95    | 0.358                   | 0.049                   | 0.248 | 0.045 | 0.130                   |      |    |
| ≥ 60 Tage   | 99                      | 0.750                   | 0.045 | 0.553 | 0.054                   |       | 96    | 0.447                   | 0.052                   | 0.399 | 0.052 |                         |      |    |
| unbekannt   | 23                      |                         |       |       |                         |       | 23    |                         |                         |       |       |                         |      |    |
| Ansprechen auf Chemotherapie***   |                         |                         |       |       |                         |       |       |                         |                         |       |       |                         |      |    |
| gut (Regressionsgrade 1-3)  | 104                     | 0.745                   | 0.044 | 0.531 | 0.052                   | 0.376 | 103   | 0.400                   | 0.049                   | 0.358 | 0.048 | 0.252                   |      |    |
| schlecht (Regressionsgrade 4-6)   | 98                      | 0.662                   | 0.050 | 0.462 | 0.054                   |       | 94    | 0.387                   | 0.052                   | 0.247 | 0.047 |                         |      |    |
| unbekannt/primäre Tumorresektion  | 17                      |                         |       |       |                         |       | 17    |                         |                         |       |       |                         |      |    |
| Tumorprädisposition   |                         |                         |       |       |                         |       |       |                         |                         |       |       |                         |      |    |
| nein  | 206                     | 0.721                   | 0.032 | 0.505 | 0.038                   | 0.174 | 201   | 0.376                   | 0.035                   | 0.302 | 0.034 | 0.320                   |      |    |
| ja  | 5                       | 0.800                   | 0.179 | 0.800 | 0.179                   |       | 5     | 0.400                   | 0.219                   | 0.400 | 0.219 |                         |      |    |
| unbekannt   | 8                       |                         |       |       |                         |       | 8     |                         |                         |       |       |                         |      |    |

\*Log-rank

\*\* Bei den fehlenden PatientInnen war unklar, ob eine zweite Remission erreicht wurde oder gemäß Definition bei Nichterreich einer erneuten Remission ein Ereignis an Tag 1 angenommen werden musste.

\*\*\*nach Salzer-Kuntschik et al.

Tab. 2: Gesamt- und ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von patienten- und tumorabhängigen Variablen der Primärerkrankung

| Postrezidiv-Überleben: Prognosefaktoren bzgl. der Präsentation des ersten Rezidivs |                         |                         |       |       |                         |         |                         |                         |       |       |                         |         |    |  |
|--|-------------------------|-------------------------|-------|-------|-------------------------|---------|-------------------------|-------------------------|-------|-------|-------------------------|---------|----|--|
|  | Anzahl der PatientInnen | overall survival        |       |       |                         |         | Anzahl der PatientInnen | event-free survival     |       |       |                         |         | p* |  |
|  |                         | 2-Jahres-Überlebensrate | SE    | Rate  | 5-Jahres-Überlebensrate | SE      |                         | 2-Jahres-Überlebensrate | SE    | Rate  | 5-Jahres-Überlebensrate | SE      |    |  |
| Patientenalter bei Rezidivdiagnose   |                         |                         |       |       |                         |         |                         |                         |       |       |                         |         |    |  |
| < 17 Jahre   | 109                     | 0.682                   | 0.045 | 0.512 | 0.049                   | 0.831   | 106                     | 0.420                   | 0.048 | 0.321 | 0.046                   | 0.851   |    |  |
| ≥ 17 Jahre   | 110                     | 0.760                   | 0.043 | 0.511 | 0.053                   |         | 108                     | 0.358                   | 0.048 | 0.301 | 0.047                   |         |    |  |
| Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv   |                         |                         |       |       |                         |         |                         |                         |       |       |                         |         |    |  |
| < 28 Monate nach ED  | 109                     | 0.645                   | 0.046 | 0.451 | 0.050                   | 0.058   | 106                     | 0.373                   | 0.047 | 0.293 | 0.045                   | 0.239   |    |  |
| ≥ 28 Monate nach ED  | 110                     | 0.799                   | 0.040 | 0.576 | 0.051                   |         | 108                     | 0.407                   | 0.049 | 0.329 | 0.048                   |         |    |  |
| < 2 Jahre nach ED  | 82                      | 0.589                   | 0.055 | 0.356 | 0.057                   | < 0.001 | 79                      | 0.310                   | 0.052 | 0.269 | 0.051                   | 0.049   |    |  |
| ≥ 2 Jahre nach ED  | 137                     | 0.802                   | 0.036 | 0.609 | 0.045                   |         | 135                     | 0.439                   | 0.044 | 0.338 | 0.042                   |         |    |  |
| 1 Jahr   | 9                       | 0.222                   | 0.139 |       |                         | < 0.001 | 8                       | 0.000                   | 0.000 | 0.000 | 0.000                   | 0.004   |    |  |
| 2 Jahre  | 73                      | 0.635                   | 0.057 | 0.382 | 0.060                   |         | 71                      | 0.345                   | 0.057 | 0.299 | 0.055                   |         |    |  |
| 3 Jahre  | 71                      | 0.797                   | 0.048 | 0.656 | 0.058                   |         | 71                      | 0.457                   | 0.060 | 0.343 | 0.057                   |         |    |  |
| 4 Jahre  | 19                      | 0.706                   | 0.111 | 0.570 | 0.124                   |         | 19                      | 0.425                   | 0.120 | 0.425 | 0.120                   |         |    |  |
| 5 Jahre  | 18                      | 0.804                   | 0.102 | 0.320 | 0.137                   |         | 18                      | 0.234                   | 0.108 |       |                         |         |    |  |
| über 5 Jahre   | 29                      | 0.875                   | 0.068 | 0.652 | 0.100                   |         | 27                      | 0.521                   | 0.101 | 0.331 | 0.100                   |         |    |  |
| Diagnosestellung   |                         |                         |       |       |                         |         |                         |                         |       |       |                         |         |    |  |
| Bildgebung   | 140                     | 0.779                   | 0.036 | 0.555 | 0.046                   | 0.001   | 137                     | 0.422                   | 0.043 | 0.333 | 0.043                   | 0.047   |    |  |
| Zeichen und Symptome   | 26                      | 0.520                   | 0.100 | 0.320 | 0.093                   |         | 26                      | 0.192                   | 0.077 | 0.154 | 0.071                   |         |    |  |
| unbekannt  | 53                      |                         |       |       |                         |         | 51                      |                         |       |       |                         |         |    |  |
| max. Metastasendurchmesser bei Diagnose  |                         |                         |       |       |                         |         |                         |                         |       |       |                         |         |    |  |
| < 12,5 mm  | 55                      | 0.830                   | 0.052 | 0.547 | 0.076                   | 0.335   | 54                      | 0.427                   | 0.069 | 0.386 | 0.068                   | 0.437   |    |  |
| ≥ 12,5 mm  | 55                      | 0.646                   | 0.067 | 0.499 | 0.071                   |         | 52                      | 0.328                   | 0.067 | 0.263 | 0.063                   |         |    |  |
| unbekannt  | 109                     |                         |       |       |                         |         | 108                     |                         |       |       |                         |         |    |  |
| Pleuraerguss bei Diagnose  |                         |                         |       |       |                         |         |                         |                         |       |       |                         |         |    |  |
| nein   | 102                     | 0.767                   | 0.043 | 0.573 | 0.053                   | 0.034   | 101                     | 0.432                   | 0.050 | 0.339 | 0.049                   | 0.130   |    |  |
| ja   | 13                      | 0.563                   | 0.165 | 0.300 | 0.165                   |         | 11                      | 0.205                   | 0.129 |       |                         |         |    |  |
| unbekannt  | 104                     |                         |       |       |                         |         | 102                     |                         |       |       |                         |         |    |  |
| Pleura perforation bei Diagnose  |                         |                         |       |       |                         |         |                         |                         |       |       |                         |         |    |  |
| nein   | 77                      | 0.848                   | 0.042 | 0.571 | 0.063                   | 0.004   | 77                      | 0.474                   | 0.058 | 0.380 | 0.058                   | < 0.001 |    |  |
| ja   | 21                      | 0.477                   | 0.121 | 0.341 | 0.119                   |         | 20                      | 0.055                   | 0.053 | 0.055 | 0.053                   |         |    |  |
| unbekannt  | 121                     |                         |       |       |                         |         | 117                     |                         |       |       |                         |         |    |  |
| Pleura perforation bei Metastasektomie   |                         |                         |       |       |                         |         |                         |                         |       |       |                         |         |    |  |
| nein   | 55                      | 0.824                   | 0.053 | 0.526 | 0.075                   | 0.030   | 55                      | 0.470                   | 0.069 | 0.339 | 0.068                   | 0.005   |    |  |
| ja   | 28                      | 0.479                   | 0.101 | 0.392 | 0.099                   |         | 28                      | 0.151                   | 0.069 | 0.113 | 0.062                   |         |    |  |
| unbekannt/keine Metastasektomie  | 136                     |                         |       |       |                         |         | 131                     |                         |       |       |                         |         |    |  |
| Intraoperatives Upstaging  |                         |                         |       |       |                         |         |                         |                         |       |       |                         |         |    |  |
| nein   | 182                     | 0.720                   | 0.034 | 0.541 | 0.040                   | 0.227   | 182                     | 0.405                   | 0.037 | 0.311 | 0.036                   | 0.707   |    |  |
| ja   | 22                      | 0.818                   | 0.082 | 0.382 | 0.108                   |         | 22                      | 0.273                   | 0.095 | 0.273 | 0.095                   |         |    |  |
| unbekannt/keine Metastasektomie  | 15                      |                         |       |       |                         |         | 10                      |                         |       |       |                         |         |    |  |

\*Log-rank

Tab. 3: Gesamt- und ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der Präsentation des ersten Rezidivs

| Postrezidiv-Überleben: Prognosefaktoren bzgl. der Therapie im ersten Rezidiv und des weiteren Verlaufs |                         |                         |       |       |       |                   |                         |                         |       |       |       |       |
|--|-------------------------|-------------------------|-------|-------|-------|-------------------|-------------------------|-------------------------|-------|-------|-------|-------|
|  | Anzahl der PatientInnen | overall survival        |       |       |       | p*                | Anzahl der PatientInnen | event-free survival     |       |       |       | p*    |
|  |                         | 2-Jahres-Überlebensrate | SE    | Rate  | SE    |                   |                         | 5-Jahres-Überlebensrate | SE    | Rate  | SE    |       |
| Makroskopisch komplette Remission  |                         |                         |       |       |       |                   |                         |                         |       |       |       |       |
| nein   | 11                      | 0.400                   | 0.155 | 0.200 | 0.126 | <b>0.001</b>      | 11                      | 0.000                   | 0.000 | 0.000 | 0.000 |       |
| ja   | 203                     | 0.742                   | 0.032 | 0.537 | 0.037 |                   | 203                     | 0.412                   | 0.035 | 0.328 | 0.034 |       |
| <b>unbekannt</b>   | 5                       |                         |       |       |       |                   | 5                       |                         |       |       |       |       |
| Operativer Zugang der Metastasektomie  |                         |                         |       |       |       |                   |                         |                         |       |       |       |       |
| Thorakoskopie  | 23                      | 0.839                   | 0.085 | 0.602 | 0.133 | 0.926             | 23                      | 0.307                   | 0.106 | 0.230 | 0.104 | 0.225 |
| Thorakotomie   | 162                     | 0.750                   | 0.035 | 0.551 | 0.041 |                   | 162                     | 0.428                   | 0.039 | 0.340 | 0.038 |       |
| <b>unbekannt</b>   | 34                      |                         |       |       |       |                   | 29                      |                         |       |       |       |       |
| Exploration  |                         |                         |       |       |       |                   |                         |                         |       |       |       |       |
| unilateral   | 141                     | 0.765                   | 0.037 | 0.569 | 0.045 | 0.285             | 141                     | 0.394                   | 0.042 | 0.302 | 0.041 | 0.791 |
| bilateral  | 40                      | 0.725                   | 0.071 | 0.465 | 0.080 |                   | 40                      | 0.400                   | 0.077 | 0.323 | 0.074 |       |
| <b>unbekannt</b>   | 38                      |                         |       |       |       |                   | 33                      |                         |       |       |       |       |
| Radiotherapie  |                         |                         |       |       |       |                   |                         |                         |       |       |       |       |
| nein   | 174                     | 0.743                   | 0.034 | 0.519 | 0.040 | 0.195             | 174                     | 0.382                   | 0.038 | 0.283 | 0.036 | 0.281 |
| ja   | 12                      | 0.583                   | 0.142 | 0.389 | 0.147 |                   | 12                      | 0.250                   | 0.125 | 0.250 | 0.125 |       |
| <b>unbekannt</b>   | 33                      |                         |       |       |       |                   | 26                      |                         |       |       |       |       |
| Auftreten eines zweiten Rezidivs   |                         |                         |       |       |       |                   |                         |                         |       |       |       |       |
| nein   | 95                      | 0.852                   | 0.038 | 0.812 | 0.043 | <b>&lt; 0.001</b> |                         |                         |       |       |       |       |
| ja   | 124                     | 0.628                   | 0.044 | 0.302 | 0.044 |                   |                         |                         |       |       |       |       |

\*Log-rank

Tab. 4a: Gesamt- und ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der Therapie im ersten Rezidiv und dem weiteren Krankheitsverlauf: Lokalthherapie

| Postrezidiv-Überleben: Prognosefaktoren bzgl. der Therapie im ersten Rezidiv und des weiteren Verlaufs |                         |                         |       |       |                         |              |                         |                     |       |                         |       |       |       |                         |       |              |
|--|-------------------------|-------------------------|-------|-------|-------------------------|--------------|-------------------------|---------------------|-------|-------------------------|-------|-------|-------|-------------------------|-------|--------------|
|  | Anzahl der PatientInnen | overall survival        |       |       |                         | p*           | Anzahl der PatientInnen | event-free survival |       |                         |       | p*    |       |                         |       |              |
|  |                         | 2-Jahres-Überlebensrate | SE    | Rate  | 5-Jahres-Überlebensrate |              |                         | SE                  | Rate  | 2-Jahres-Überlebensrate | SE    |       | Rate  | 5-Jahres-Überlebensrate | SE    |              |
| Chemotherapie  |                         |                         |       |       |                         |              |                         |                     |       |                         |       |       |       |                         |       |              |
| nein   | 103                     | 0.761                   | 0.044 | 0.513 | 0.056                   | 0.744        | 103                     | 0.382               | 0.049 | 0.311                   | 0.048 | 0.382 | 0.049 | 0.311                   | 0.048 | 0.834        |
| ja   | 91                      | 0.694                   | 0.049 | 0.508 | 0.054                   |              | 89                      | 0.381               | 0.052 | 0.275                   | 0.048 | 0.381 | 0.052 | 0.275                   | 0.048 |              |
| <b>unbekannt</b>   | 25                      |                         |       |       |                         |              | 22                      |                     |       |                         |       |       |       |                         |       |              |
| bei Rezidiv innerhalb der ersten drei Jahre  |                         |                         |       |       |                         |              |                         |                     |       |                         |       |       |       |                         |       |              |
| nein   | 69                      | 0.758                   | 0.053 | 0.471 | 0.068                   | 0.987        | 69                      | 0.341               | 0.058 | 0.259                   | 0.054 | 0.341 | 0.058 | 0.259                   | 0.054 | 0.248        |
| ja   | 65                      | 0.646                   | 0.059 | 0.521 | 0.062                   |              | 64                      | 0.406               | 0.061 | 0.313                   | 0.058 | 0.406 | 0.061 | 0.313                   | 0.058 |              |
| <b>unbekannt</b>   |                         |                         |       |       |                         |              |                         |                     |       |                         |       |       |       |                         |       |              |
| bei Rezidiv nach drei Jahren und später  |                         |                         |       |       |                         |              |                         |                     |       |                         |       |       |       |                         |       |              |
| nein   | 34                      | 0.764                   | 0.078 | 0.603 | 0.095                   | 0.589        | 34                      | 0.470               | 0.091 | 0.430                   | 0.091 | 0.470 | 0.091 | 0.430                   | 0.091 | 0.224        |
| ja   | 26                      | 0.826                   | 0.079 | 0.462 | 0.106                   |              | 25                      | 0.309               | 0.097 | 0.159                   | 0.080 | 0.309 | 0.097 | 0.159                   | 0.080 |              |
| <b>unbekannt</b>   |                         |                         |       |       |                         |              |                         |                     |       |                         |       |       |       |                         |       |              |
| Zeitpunkt der Chemotherapie  |                         |                         |       |       |                         |              |                         |                     |       |                         |       |       |       |                         |       |              |
| neoadjuvant  | 8                       | 0.500                   | 0.177 | 0.250 | 0.153                   | <b>0.027</b> | 8                       | 0.000               | 0.000 | 0.000                   | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000                   | 0.000 | <b>0.027</b> |
| adjuvant   | 45                      | 0.818                   | 0.058 | 0.587 | 0.075                   |              | 45                      | 0.433               | 0.075 | 0.296                   | 0.069 | 0.433 | 0.075 | 0.296                   | 0.069 |              |
| prä- und postoperativ  | 28                      | 0.679                   | 0.088 | 0.529 | 0.095                   |              | 28                      | 0.429               | 0.094 | 0.314                   | 0.092 | 0.429 | 0.094 | 0.314                   | 0.092 |              |
| <b>unbekannt</b>   | 10                      |                         |       |       |                         |              | 8                       |                     |       |                         |       |       |       |                         |       |              |
| Anzahl der verabreichten Zytostatika   |                         |                         |       |       |                         |              |                         |                     |       |                         |       |       |       |                         |       |              |
| 1  | 5                       | 0.400                   | 0.219 | 0.200 | 0.179                   | <b>0.004</b> | 5                       | 0.000               | 0.000 | 0.000                   | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000                   | 0.000 | <b>0.001</b> |
| 2  | 56                      | 0.764                   | 0.057 | 0.600 | 0.066                   |              | 56                      | 0.474               | 0.067 | 0.346                   | 0.064 | 0.474 | 0.067 | 0.346                   | 0.064 |              |
| ≥ 3  | 26                      | 0.601                   | 0.098 | 0.382 | 0.101                   |              | 25                      | 0.253               | 0.089 | 0.158                   | 0.077 | 0.253 | 0.089 | 0.158                   | 0.077 |              |
| <b>unbekannt</b>   | 56                      | 0.764                   | 0.057 | 0.600 | 0.066                   | <b>0.008</b> | 56                      | 0.474               | 0.067 | 0.346                   | 0.064 | 0.474 | 0.067 | 0.346                   | 0.064 | <b>0.007</b> |
| # 2  | 31                      | 0.568                   | 0.090 | 0.349 | 0.090                   |              | 30                      | 0.210               | 0.076 | 0.131                   | 0.065 | 0.210 | 0.076 | 0.131                   | 0.065 |              |
| <b>unbekannt</b>   | 4                       |                         |       |       |                         |              | 3                       |                     |       |                         |       |       |       |                         |       |              |
| Zusammensetzung der Chemotherapie  |                         |                         |       |       |                         |              |                         |                     |       |                         |       |       |       |                         |       |              |
| CE als Bestandteil   | 49                      | 0.714                   | 0.065 | 0.592 | 0.070                   | <b>0.023</b> | 49                      | 0.449               | 0.071 | 0.347                   | 0.068 | 0.449 | 0.071 | 0.347                   | 0.068 | 0.063        |
| ICE als Bestandteil  | 15                      | 0.786                   | 0.110 | 0.652 | 0.135                   |              | 15                      | 0.359               | 0.128 | 0.191                   | 0.112 | 0.359 | 0.128 | 0.191                   | 0.112 |              |
| sonstige Kombinationen   | 23                      | 0.593                   | 0.105 | 0.274 | 0.095                   |              | 22                      | 0.242               | 0.094 | 0.145                   | 0.077 | 0.242 | 0.094 | 0.145                   | 0.077 |              |
| <b>unbekannt</b>   | 64                      | 0.730                   | 0.056 | 0.600 | 0.062                   | <b>0.006</b> | 64                      | 0.430               | 0.062 | 0.315                   | 0.059 | 0.430 | 0.062 | 0.315                   | 0.059 | <b>0.022</b> |
| ICE oder CE als Bestandteil  | 23                      | 0.593                   | 0.105 | 0.274 | 0.095                   |              | 22                      | 0.242               | 0.094 | 0.145                   | 0.077 | 0.242 | 0.094 | 0.145                   | 0.077 |              |
| sonstige Kombinationen   | 4                       |                         |       |       |                         |              | 3                       |                     |       |                         |       |       |       |                         |       |              |
| Zielgerichtete Therapie/Immuntherapie  |                         |                         |       |       |                         |              |                         |                     |       |                         |       |       |       |                         |       |              |
| nein   | 161                     | 0.730                   | 0.036 | 0.510 | 0.042                   | 0.659        | 161                     | 0.373               | 0.039 | 0.288                   | 0.037 | 0.373 | 0.039 | 0.288                   | 0.037 | 0.489        |
| ja   | 24                      | 0.784                   | 0.086 | 0.485 | 0.110                   |              | 22                      | 0.433               | 0.108 | 0.289                   | 0.099 | 0.433 | 0.108 | 0.289                   | 0.099 |              |
| <b>unbekannt</b>   | 34                      |                         |       |       |                         |              | 31                      |                     |       |                         |       |       |       |                         |       |              |

\*Log-rank

Tab. 4b: Gesamt- und ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der Therapie im ersten Rezidiv und dem weiteren Krankheitsverlauf: Systemtherapie

| Postrezidiv-Überleben nach dem ersten Rezidiv: Prognosefaktoren bzgl. der Präsentation eines zweiten Rezidivs |                         |                         |       |                         |       |                  |
|---|-------------------------|-------------------------|-------|-------------------------|-------|------------------|
|   | Anzahl der PatientInnen | overall survival        |       |                         |       | p*               |
|   |                         | 2-Jahres-Überlebensrate |       | 5-Jahres-Überlebensrate |       |                  |
|   |                         | Rate                    | SE    | Rate                    | SE    |                  |
| Gesamtkohorte mit zweitem Rezidiv   | 124                     | 0.628                   | 0.044 | 0.302                   | 0.044 |                  |
| Intervall nach Ersterkrankung   |                         |                         |       |                         |       |                  |
| < Median (38 Monate)  | 60                      | 0.467                   | 0.066 | 0.186                   | 0.057 | <b>0.001</b>     |
| ≥ Median  | 63                      | 0.789                   | 0.052 | 0.406                   | 0.065 |                  |
| unbekannt   | 1                       |                         |       |                         |       |                  |
| Intervall nach erstem Rezidiv   |                         |                         |       |                         |       |                  |
| < Median (9 Monate)   | 61                      | 0.395                   | 0.065 | 0.194                   | 0.057 | <b>&lt;0.001</b> |
| ≥ Median  | 62                      | 0.854                   | 0.045 | 0.407                   | 0.065 |                  |
| unbekannt   | 1                       |                         |       |                         |       |                  |
| Diagnosestellung  |                         |                         |       |                         |       |                  |
| Bildgebung  | 58                      | 0.694                   | 0.062 | 0.384                   | 0.071 | <b>0.001</b>     |
| Zeichen und Symptome  | 31                      | 0.478                   | 0.091 | 0.102                   | 0.056 |                  |
| unbekannt   | 35                      |                         |       |                         |       |                  |
| Rezidivausbreitung  |                         |                         |       |                         |       |                  |
| pulmonal  | 61                      | 0.695                   | 0.060 | 0.386                   | 0.067 | <b>0.005</b>     |
| extrapulmonal (ossär, andere)   | 37                      | 0.673                   | 0.078 | 0.313                   | 0.080 |                  |
| kombiniert  | 20                      | 0.394                   | 0.111 | 0.113                   | 0.074 |                  |
| unbekannt   | 6                       |                         |       |                         |       |                  |
| Lateralität des pulmonalen Rezidivs: ips- vs. kontra- vs. bilateral   |                         |                         |       |                         |       |                  |
| ipsilateral   | 38                      | 0.594                   | 0.081 | 0.316                   | 0.080 | 0.128            |
| kontralateral   | 13                      | 0.839                   | 0.104 | 0.490                   | 0.148 |                  |
| bilateral   | 21                      | 0.747                   | 0.098 | 0.201                   | 0.100 |                  |
| unbekannt   | 9                       |                         |       |                         |       |                  |
| max. Metastasendurchmesser bei Diagnose   |                         |                         |       |                         |       |                  |
| <17 mm  | 14                      | 0.844                   | 0.102 | 0.394                   | 0.148 | 0.306            |
| ≥ 17 mm   | 17                      | 0.706                   | 0.111 | 0.235                   | 0.114 |                  |
| unbekannt   | 50                      |                         |       |                         |       |                  |
| Pleuraerguss zum Diagnosezeitpunkt  |                         |                         |       |                         |       |                  |
| nein  | 35                      | 0.677                   | 0.080 | 0.334                   | 0.091 | 0.572            |
| ja  | 5                       | 0.600                   | 0.219 | 0.300                   | 0.239 |                  |
| unbekannt   | 84                      |                         |       |                         |       |                  |
| Pleuraperforation zum Diagnosezeitpunkt   |                         |                         |       |                         |       |                  |
| nein  | 20                      | 0.737                   | 0.101 | 0.289                   | 0.108 | 0.673            |
| ja  | 7                       | 0.429                   | 0.187 | 0.286                   | 0.171 |                  |
| unbekannt   | 54                      |                         |       |                         |       |                  |

\*Log-rank

Tab. 5a: Überleben nach dem ersten Rezidiv in Abhängigkeit von der Präsentation des zweiten Rezidivs

| Postrezidiv-Überleben nach dem zweiten Rezidiv: Prognosefaktoren bzgl. der Präsentation eines zweiten Rezidivs |                         |                         |       |                         |       |                  |
|--|-------------------------|-------------------------|-------|-------------------------|-------|------------------|
|  | Anzahl der PatientInnen | overall survival        |       |                         |       | p*               |
|  |                         | 2-Jahres-Überlebensrate |       | 5-Jahres-Überlebensrate |       |                  |
|  |                         | Rate                    | SE    | Rate                    | SE    |                  |
| Gesamtkohorte mit zweitem Rezidiv**  | 123                     | 0.468                   | 0.047 | 0.261                   | 0.043 |                  |
| Intervall nach Ersterkrankung  |                         |                         |       |                         |       |                  |
| < Median (38 Monate)   | 60                      | 0.415                   | 0.065 | 0.168                   | 0.055 | <b>0.020</b>     |
| ≥ Median   | 63                      | 0.520                   | 0.066 | 0.341                   | 0.063 |                  |
| Intervall nach erstem Rezidiv  |                         |                         |       |                         |       |                  |
| < Median (9 Monate)  | 61                      | 0.335                   | 0.064 | 0.195                   | 0.058 | <b>0.009</b>     |
| ≥ Median   | 62                      | 0.594                   | 0.064 | 0.323                   | 0.063 |                  |
| Diagnosestellung   |                         |                         |       |                         |       |                  |
| Bildgebung   | 58                      | 0.586                   | 0.068 | 0.355                   | 0.071 | <b>&lt;0.001</b> |
| Zeichen und Symptome   | 31                      | 0.204                   | 0.074 | 0.102                   | 0.056 |                  |
| unbekannt  | 34                      |                         |       |                         |       |                  |
| Rezidivausbreitung   |                         |                         |       |                         |       |                  |
| pulmonal   | 61                      | 0.569                   | 0.066 | 0.332                   | 0.065 | <b>0.006</b>     |
| extrapulmonal (ossär, andere)  | 37                      | 0.484                   | 0.085 | 0.261                   | 0.077 |                  |
| kombiniert   | 20                      | 0.229                   | 0.098 | 0.114                   | 0.075 |                  |
| unbekannt  | 5                       |                         |       |                         |       |                  |
| Lateralität des pulmonalen Rezidivs: ips- vs. kontra- vs. bilateral  |                         |                         |       |                         |       |                  |
| ipsilateral  | 38                      | 0.472                   | 0.084 | 0.252                   | 0.076 | 0.094            |
| kontralateral  | 13                      | 0.671                   | 0.135 | 0.480                   | 0.150 |                  |
| bilateral  | 21                      | 0.426                   | 0.116 | 0.152                   | 0.094 |                  |
| unbekannt  | 9                       |                         |       |                         |       |                  |
| max. Metastasendurchmesser pulmonal bei Diagnose   |                         |                         |       |                         |       |                  |
| <17 mm   | 14                      | 0.686                   | 0.132 | 0.267                   | 0.147 | 0.246            |
| ≥ 17 mm  | 17                      | 0.385                   | 0.122 | 0.241                   | 0.112 |                  |
| unbekannt  | 50                      |                         |       |                         |       |                  |
| Pleuraerguss zum Diagnosezeitpunkt   |                         |                         |       |                         |       |                  |
| nein   | 35                      | 0.580                   | 0.087 | 0.292                   | 0.090 | 0.610            |
| ja   | 5                       | 0.300                   | 0.239 | 0.300                   | 0.239 |                  |
| unbekannt  | 83                      |                         |       |                         |       |                  |
| Pleuraperforation zum Diagnosezeitpunkt  |                         |                         |       |                         |       |                  |
| nein   | 20                      | 0.526                   | 0.115 | 0.296                   | 0.108 | 0.559            |
| ja   | 7                       | 0.429                   | 0.187 | 0.286                   | 0.171 |                  |
| unbekannt  | 54                      |                         |       |                         |       |                  |

\*Log-rank  
\*\*ein weiterer Patient, bei dem der Zeitpunkt des zweiten Rezidivs nicht bekannt war, konnte nicht in diese Auswertung eingehen

Tab. 5b: Überleben nach dem zweiten Rezidiv in Abhängigkeit von der Präsentation des zweiten Rezidivs

### 3.6.2 Prognosefaktoren hinsichtlich der Ersterkrankung und deren Therapie

Es konnte keine Auswirkung der in dieser Arbeit untersuchten Variablen hinsichtlich der Ersterkrankung auf das ereignisfreie oder Gesamtüberleben nach Rezidivdiagnose nachgewiesen werden.

Es zeigte sich jedoch ein Trend ( $p = 0,063$ ) hinsichtlich eines verlängerten ereignisfreien Überlebens bei PatientInnen, welche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jünger als 15 Jahre waren, gegenüber jenen, die 15 Jahre und älter waren. Eine Auswirkung des Patientenalters auf das Gesamtüberleben zeigte sich nicht ( $p = 0,244$ ).

Weiterhin konnte die Tendenz eines verlängerten ereignisfreien Überlebens des weiblichen gegenüber des männlichen Geschlechts beobachtet werden ( $p = 0,101$ ), ein Einfluss auf das Gesamtüberleben fand sich dagegen nicht ( $p = 0,200$ ).

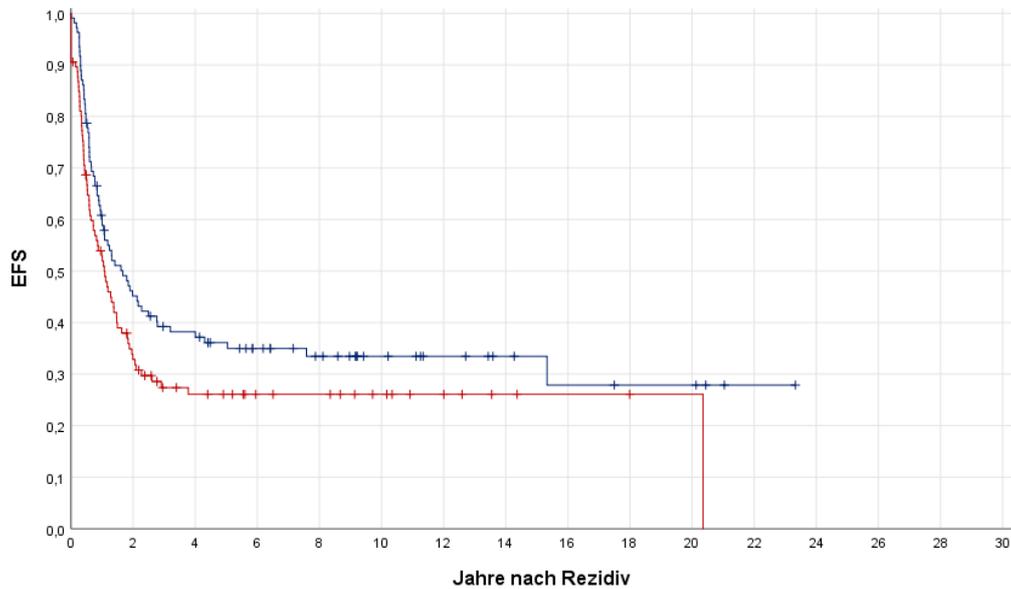


Abb. 8 a: Ereignisfreies Überleben nach Diagnose des ersten Rezidivs von 214 PatientInnen in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose; blau: Alter < 15 Jahre ( $n = 108$ ), rot: Alter  $\geq 15$  Jahre ( $n = 106$ );  $p = 0,063$ ; Log-rank-Test

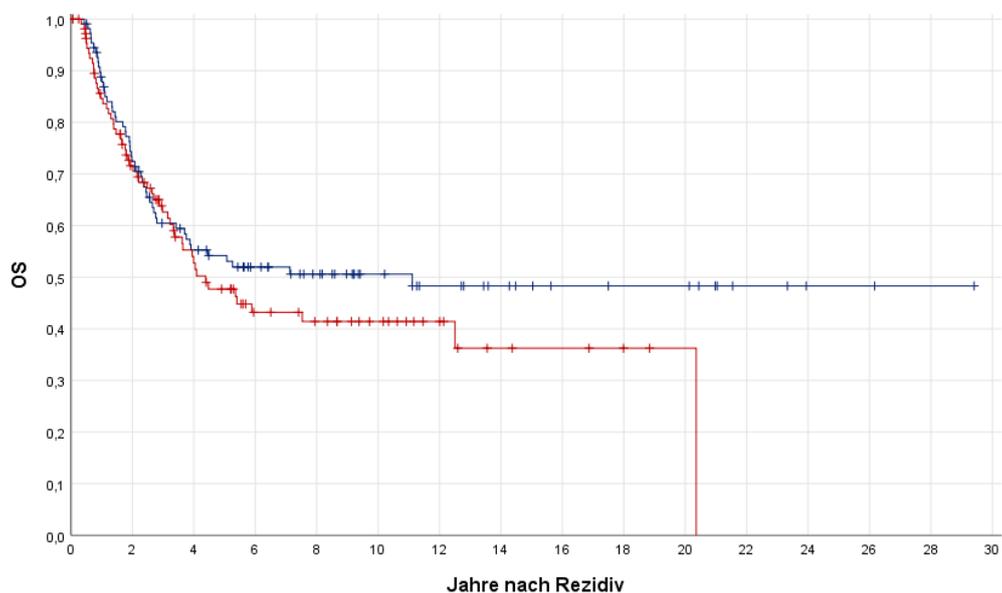


Abb. 8 b: Gesamtüberleben nach Diagnose des ersten Rezidivs von 219 PatientInnen in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose; blau: Alter < 15 Jahre ( $n = 109$ ), rot: Alter  $\geq 15$  Jahre ( $n = 110$ );  $p = 0,244$ ; Log-rank-Test

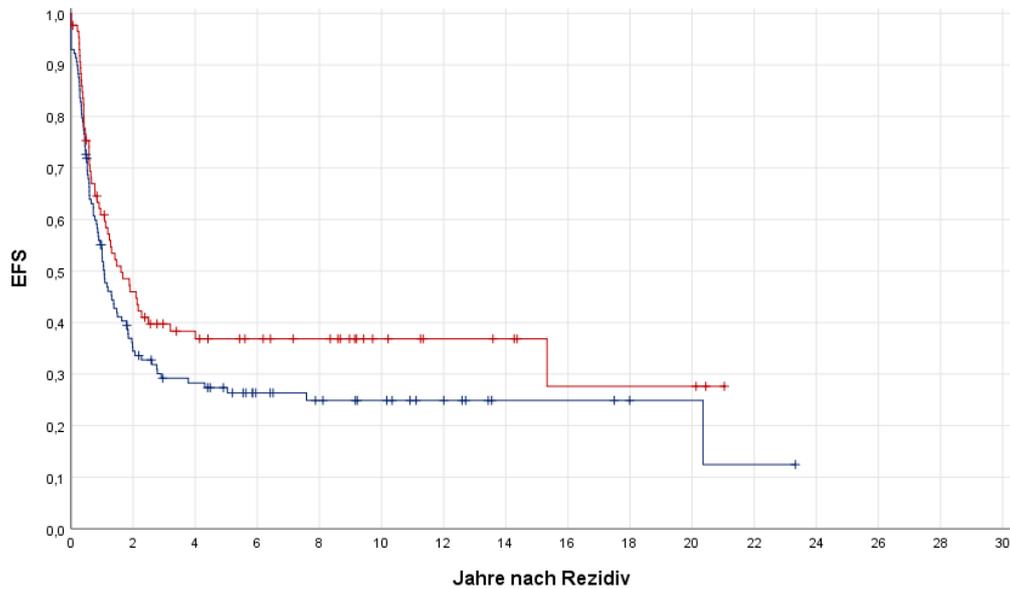


Abb. 9 a: Ereignisfreies Überleben nach Diagnose des ersten Rezidivs von 214 PatientInnen in Abhängigkeit vom Geschlecht; blau: männlich ( $n = 128$ ), rot: weiblich ( $n = 86$ );  $p = 0,101$ ; Log-rank-Test

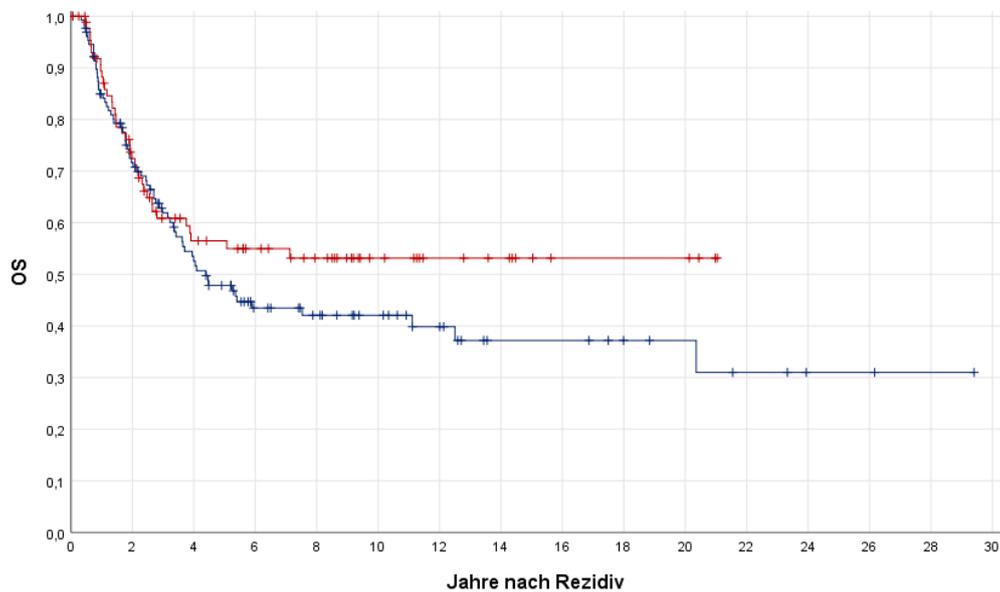


Abb. 9 b: Gesamtüberleben nach Diagnose des ersten Rezidivs von 219 PatientInnen in Abhängigkeit vom Geschlecht; blau: männlich ( $n = 129$ ), rot: weiblich ( $n = 90$ );  $p = 0,200$ ; Log-rank-Test

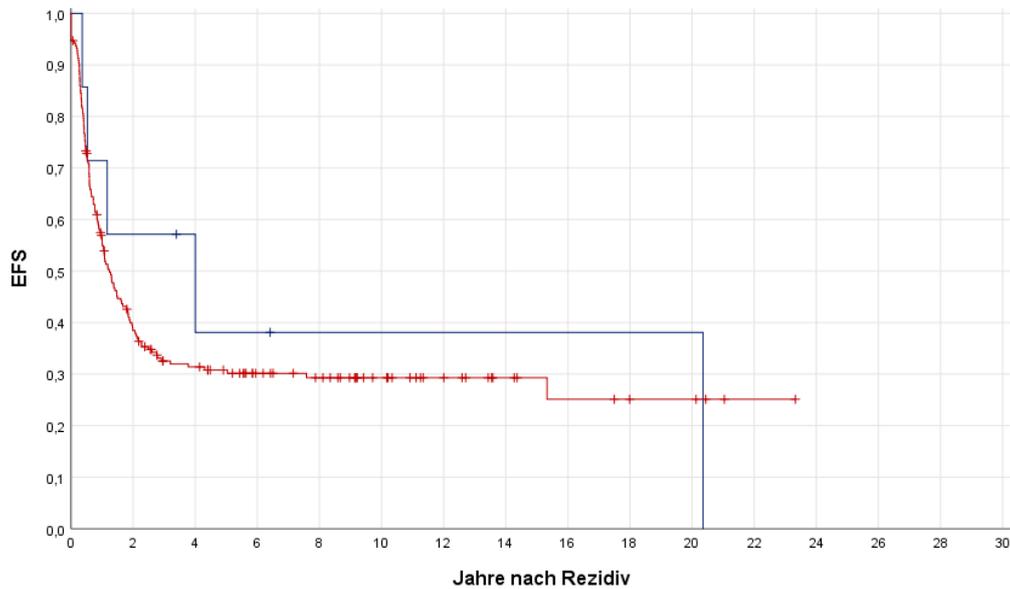


Abb. 10 a: Ereignisfreies Überleben nach Diagnose des ersten Rezidivs von 214 PatientInnen in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation; blau: Stamm ( $n = 7$ ), rot: Extremität ( $n = 207$ );  $p = 0,619$ ; Log-rank-Test

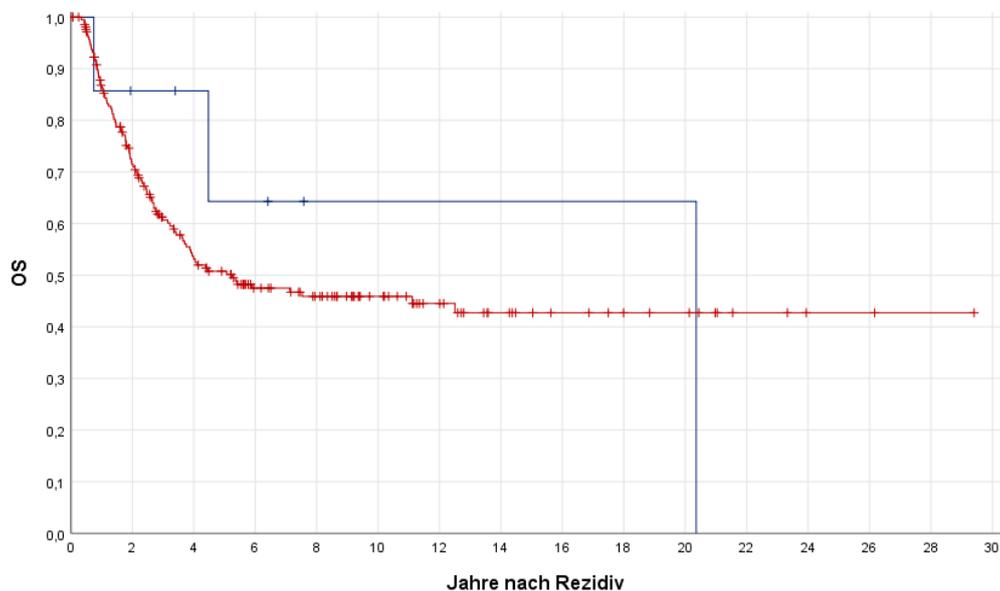


Abb. 10 b: Gesamtüberleben nach Diagnose des ersten Rezidivs von 219 PatientInnen in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation; blau: Stamm ( $n = 7$ ), rot: Extremität ( $n = 212$ );  $p = 0,604$ ; Log-rank-Test

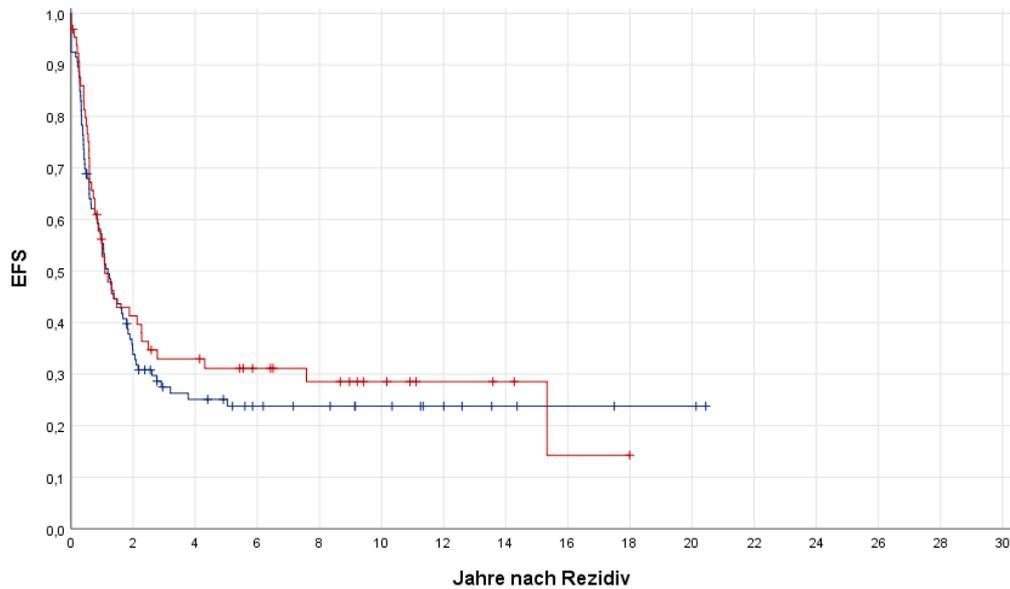


Abb. 11 a: Ereignisfreies Überleben nach Diagnose des ersten Rezidivs von 171 PatientInnen mit Extremitätensarkom in Abhängigkeit von der relativen Tumurlänge; blau: Tumurlänge  $< \frac{1}{3}$  (n = 106), rot: Tumurlänge  $\geq \frac{1}{3}$  (n = 65); p = 0,516; Log-rank-Test

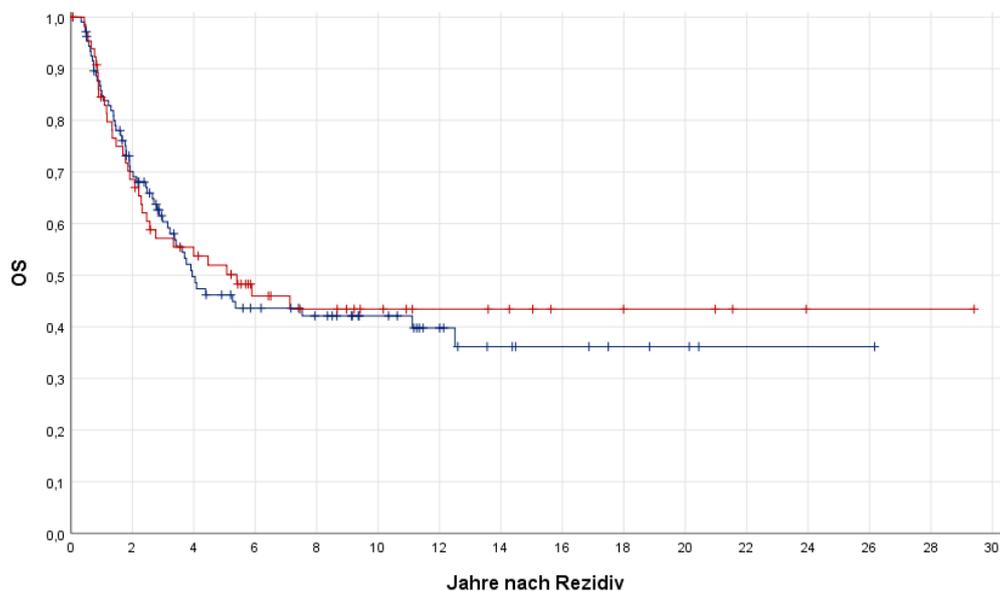


Abb. 11 b: Gesamtüberleben nach Diagnose des ersten Rezidivs von 174 PatientInnen mit Extremitätensarkom in Abhängigkeit von der relativen Tumurlänge; blau: Tumurlänge  $< \frac{1}{3}$  (n = 107), rot: Tumurlänge  $\geq \frac{1}{3}$  (n = 67); p = 0,787; Log-rank-Test

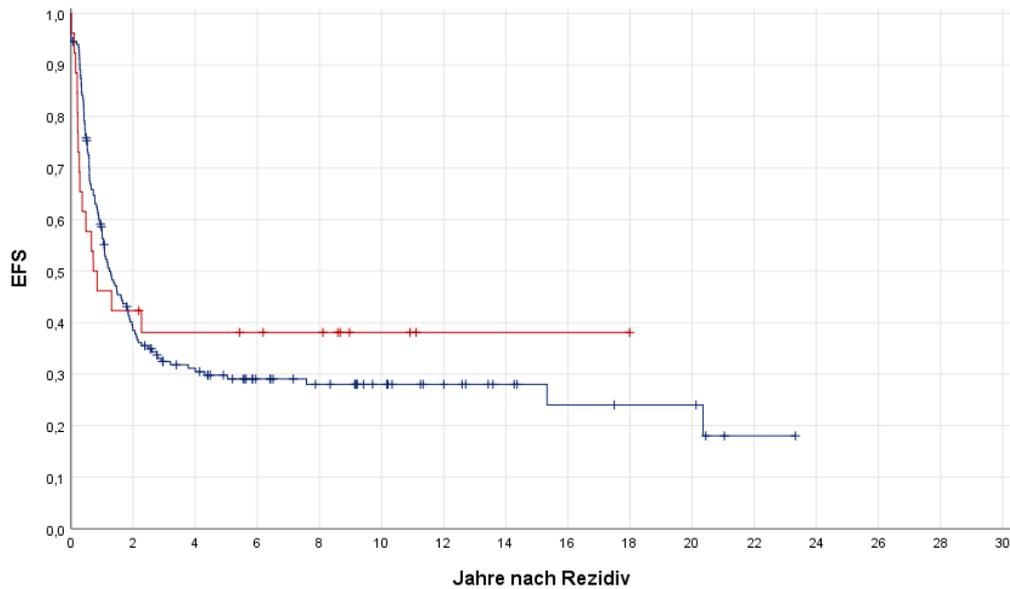


Abb. 12 a: Ereignisfreies Überleben nach Diagnose des ersten Rezidivs von 209 PatientInnen in Abhängigkeit von einer möglicherweise vorliegenden Primärmetastasierung; blau: keine Fernmetastasen ( $n = 183$ ), rot: Fernmetastasen vorhanden ( $n = 26$ );  $p = 0,921$ ; Log-rank-Test

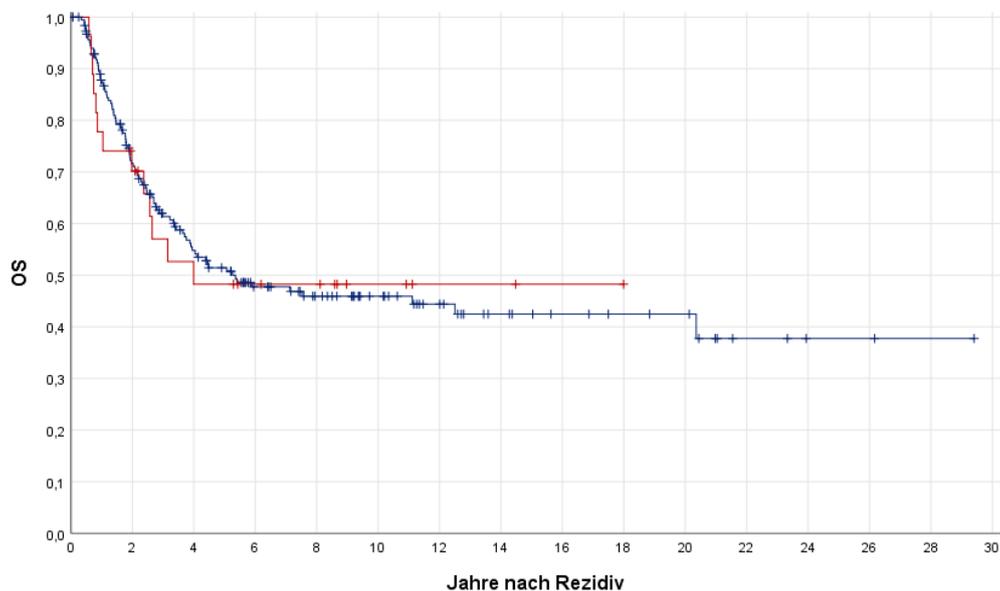


Abb. 12 b: Gesamtüberleben nach Diagnose des ersten Rezidivs von 214 PatientInnen in Abhängigkeit von einer möglicherweise vorliegenden Primärmetastasierung; blau: keine Fernmetastasen ( $n = 187$ ), rot: Fernmetastasen vorhanden ( $n = 27$ );  $p = 0,953$ ; Log-rank-Test

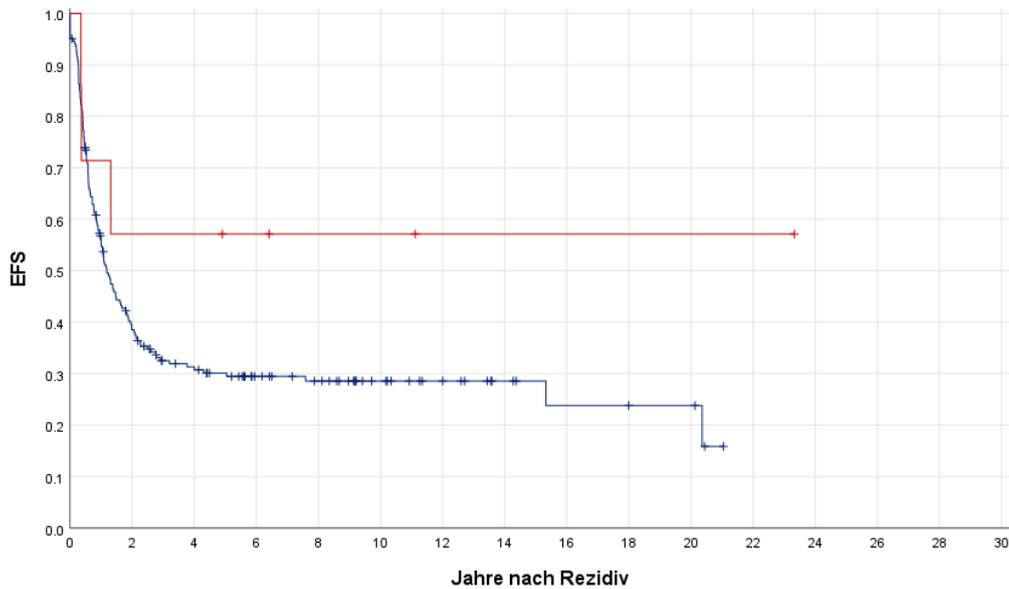


Abb. 13 a: Ereignisfreies Überleben nach Diagnose des ersten Rezidivs von 211 PatientInnen in Abhängigkeit davon, ob das Osteosarkom primär (blau,  $n = 204$ ) oder als Sekundärmalignom (rot,  $n = 7$ ) auftrat;  $p = 0,178$ ; Log-rank-Test

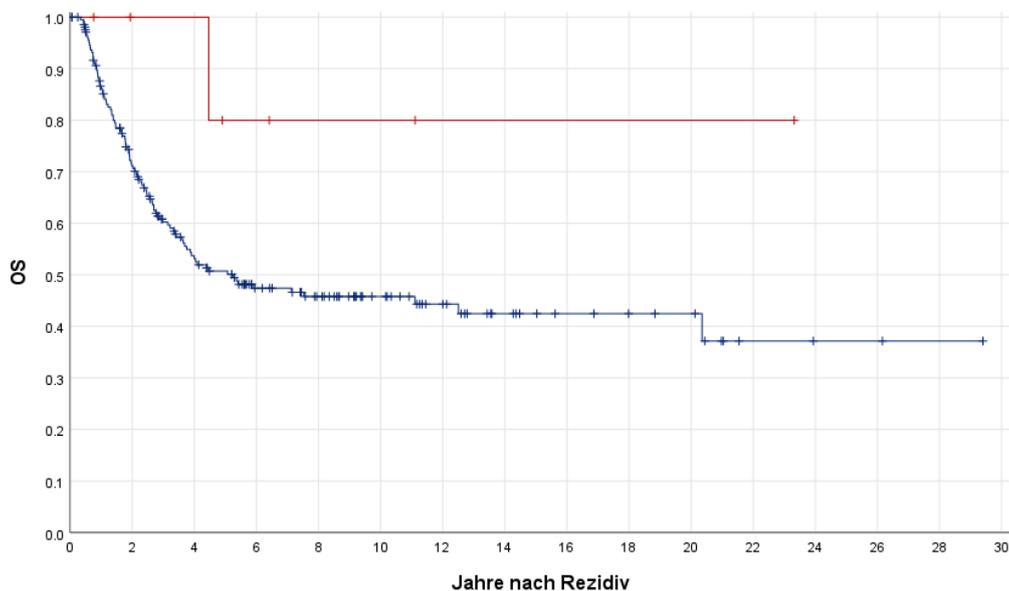


Abb. 13 b: Gesamtüberleben nach Diagnose des ersten Rezidivs von 216 PatientInnen in Abhängigkeit davon, ob das Osteosarkom primär (blau,  $n = 209$ ) oder als Sekundärmalignom (rot,  $n = 7$ ) auftrat;  $p = 0,114$ ; Log-rank-Test

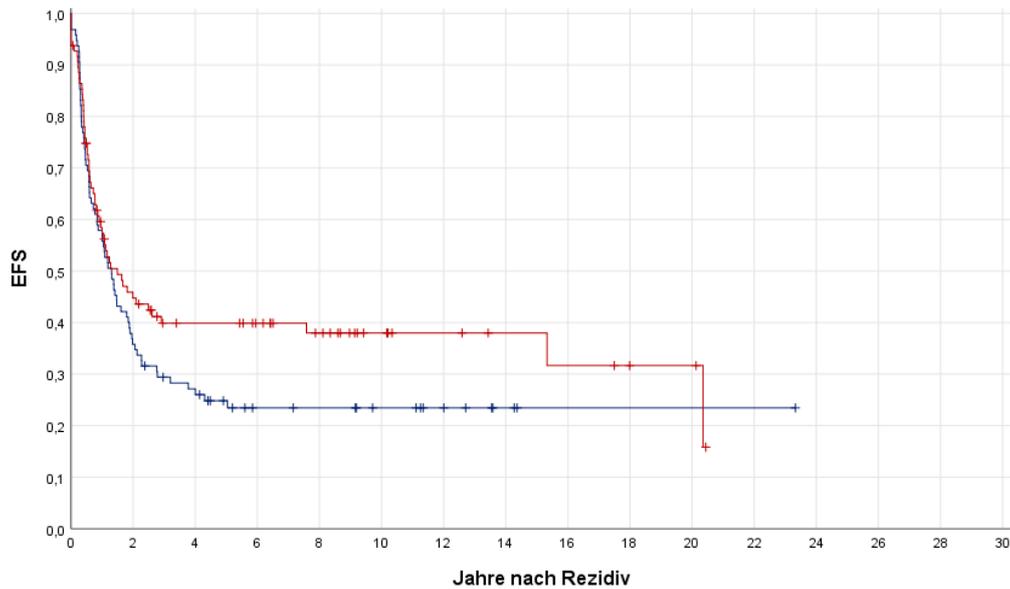


Abb. 14 a: Ereignisfreies Überleben nach Diagnose des ersten Rezidivs von 191 PatientInnen in Abhängigkeit von der Symptombdauer vor Stellung der Erstdiagnose; blau: Symptombdauer < 60 Tage (n = 95), rot: Symptombdauer ≥ 60 Tage (n = 96); p = 0,130; Log-rank-Test

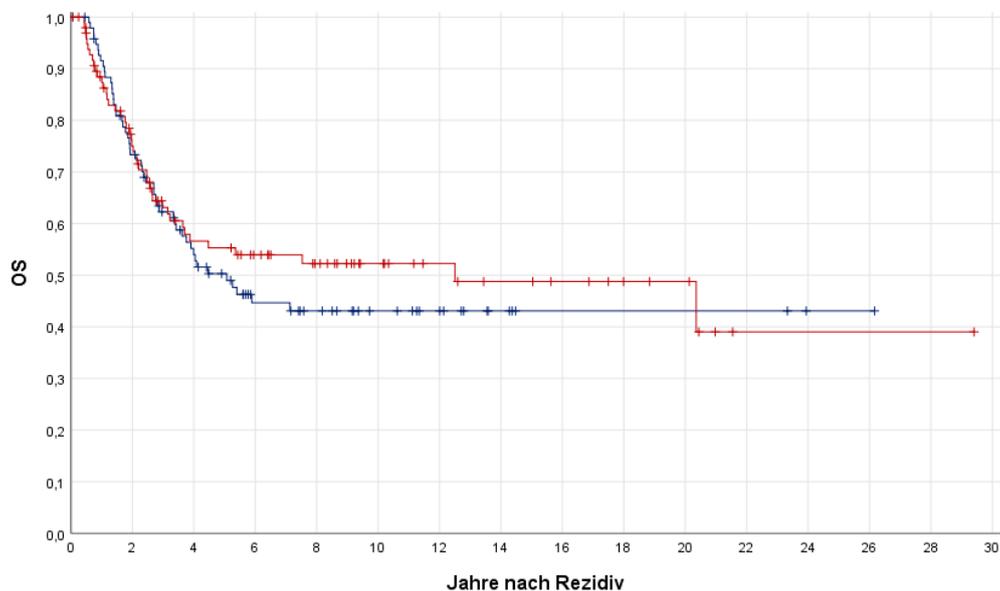


Abb. 14 b: Gesamtüberleben nach Diagnose des ersten Rezidivs von 196 PatientInnen in Abhängigkeit von der Symptombdauer vor Stellung der Erstdiagnose; blau: Symptombdauer < 60 Tage (n = 97), rot: Symptombdauer ≥ 60 Tage (n = 99); p = 0,564; Log-rank-Test

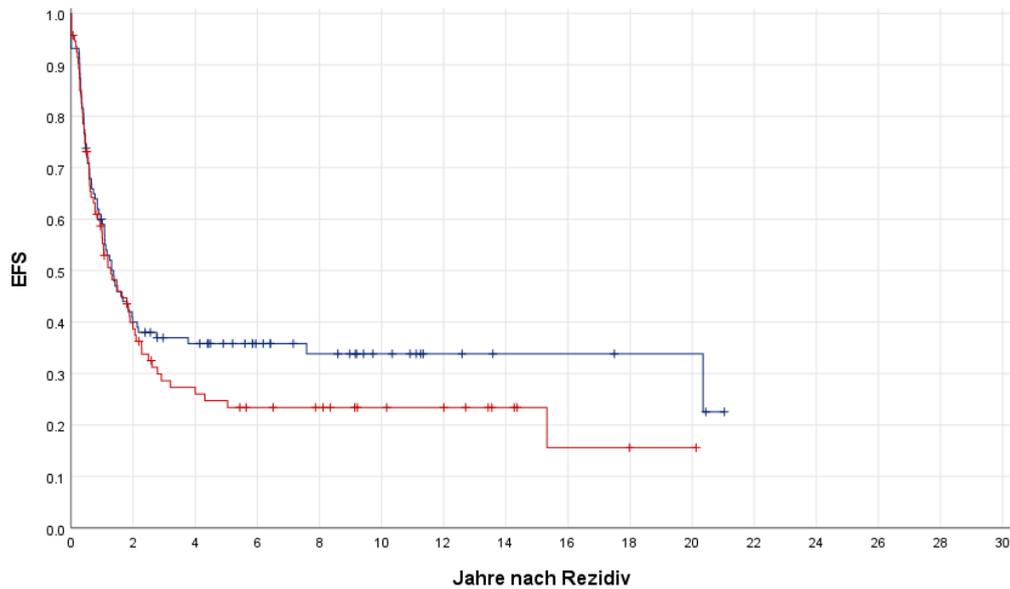


Abb. 15 a: Ereignisfreies Überleben nach Diagnose des ersten Rezidivs von 197 PatientInnen in Abhängigkeit vom Ansprechen der Chemotherapie bei Erstdiagnose; blau: gutes Ansprechen ( $n = 103$ ), rot: schlechtes Ansprechen ( $n = 94$ );  $p = 0,252$ ; Log-rank-Test

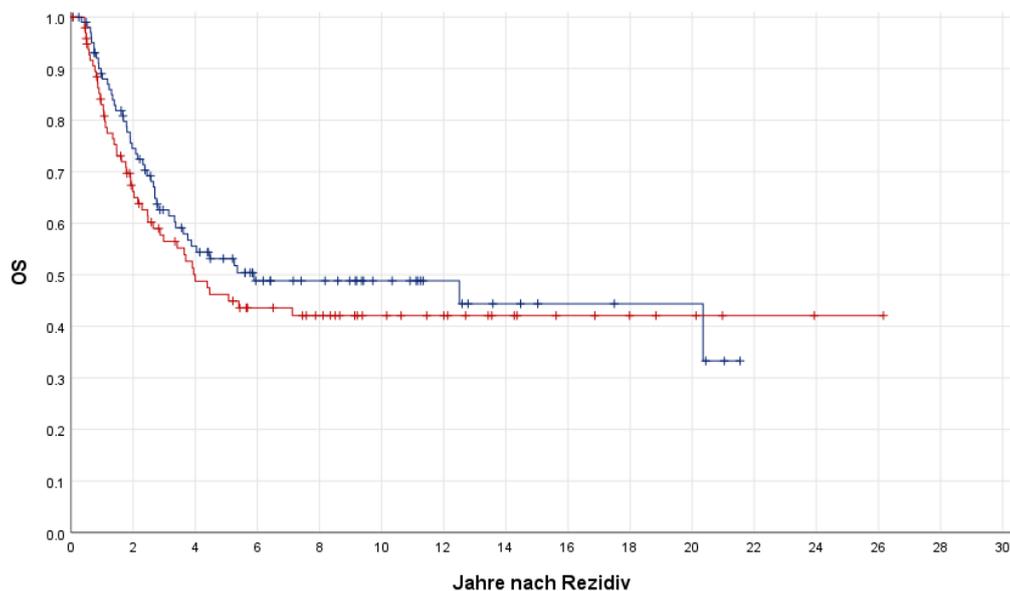


Abb. 15 b: Gesamtüberleben nach Diagnose des ersten Rezidivs von 202 PatientInnen in Abhängigkeit vom Ansprechen der Chemotherapie bei Erstdiagnose; blau: gutes Ansprechen ( $n = 104$ ), rot: schlechtes Ansprechen ( $n = 98$ );  $p = 0,376$ ; Log-rank-Test

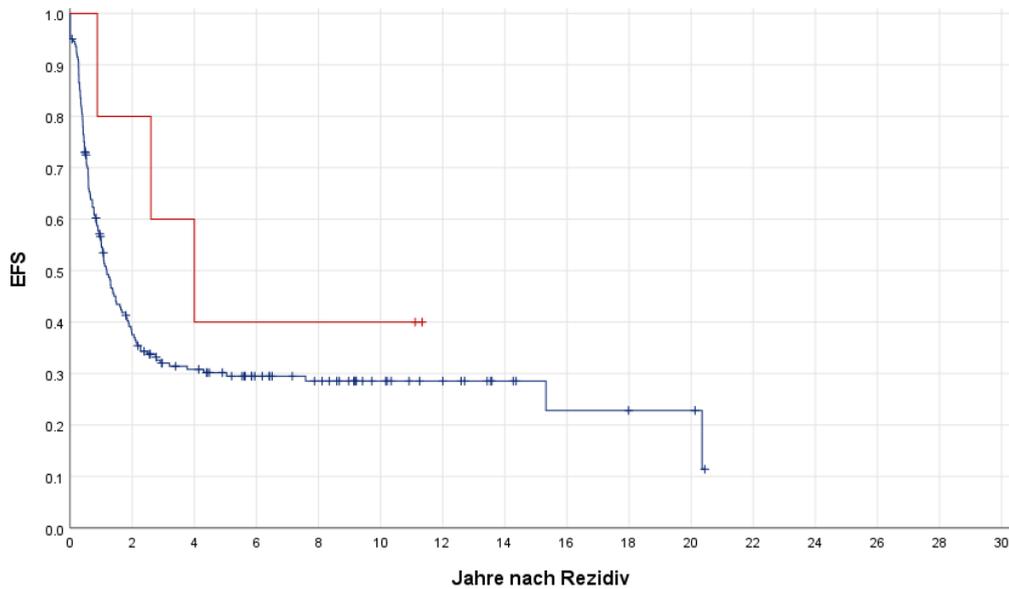


Abb. 16 a: Ereignisfreies Überleben nach Diagnose des ersten Rezidivs von 206 PatientInnen in Abhängigkeit davon, ob kein Tumorprädispositionssyndrom bekannt war (blau,  $n = 206$ ) oder ein solches vorlag (rot,  $n = 5$ );  $p = 0,320$ ; Log-rank-Test

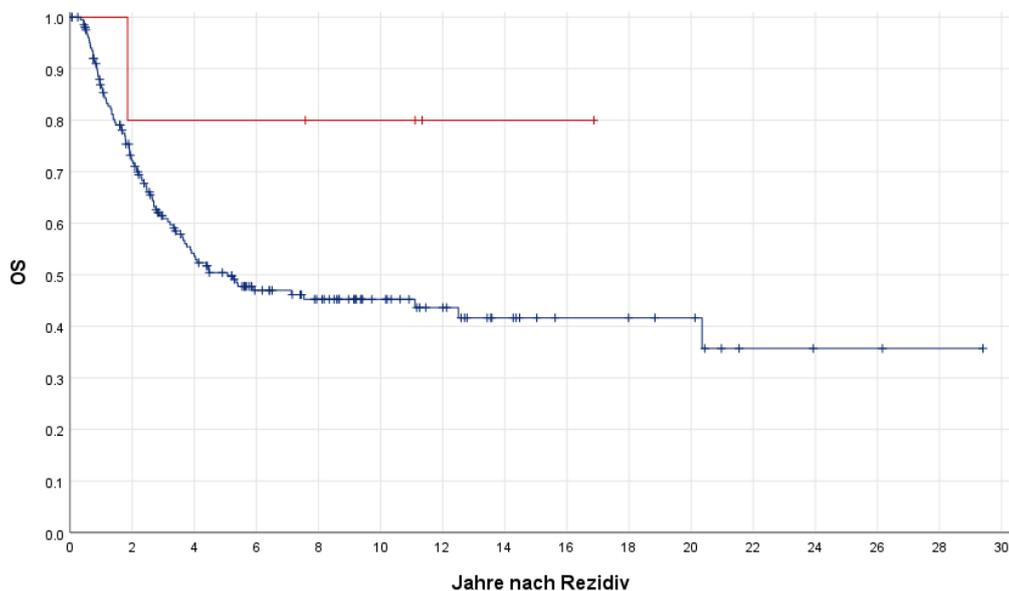


Abb. 16 b: Gesamtüberleben nach Diagnose des ersten Rezidivs von 211 PatientInnen in Abhängigkeit davon, ob kein Tumorprädispositionssyndrom bekannt war (blau,  $n = 201$ ) oder ein solches vorlag (rot,  $n = 5$ );  $p = 0,174$ ; Log-rank-Test

### 3.6.3 Patientenalter bei Rezidivdiagnose

Es fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter bei Rezidivdiagnose und dem ereignisfreien oder Gesamtüberleben.

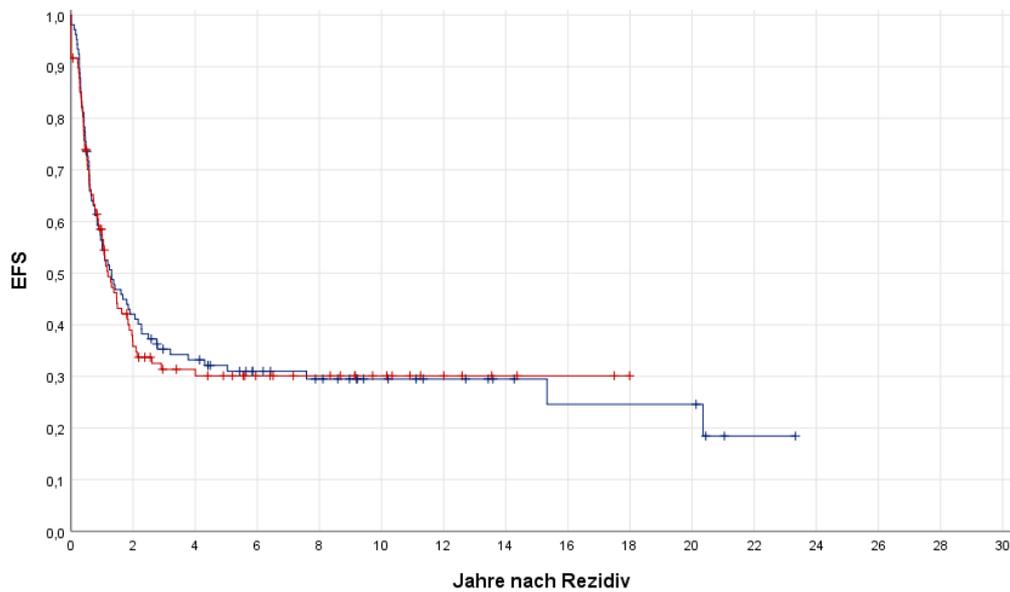


Abb. 17 a: Ereignisfreies Überleben von 214 PatientInnen in Abhängigkeit vom Alter bei Rezidivdiagnose; blau: Alter < 17 Jahre (n = 106), rot: Alter ≥ 17 Jahre (n = 108); p = 0,851; Log-rank-Test

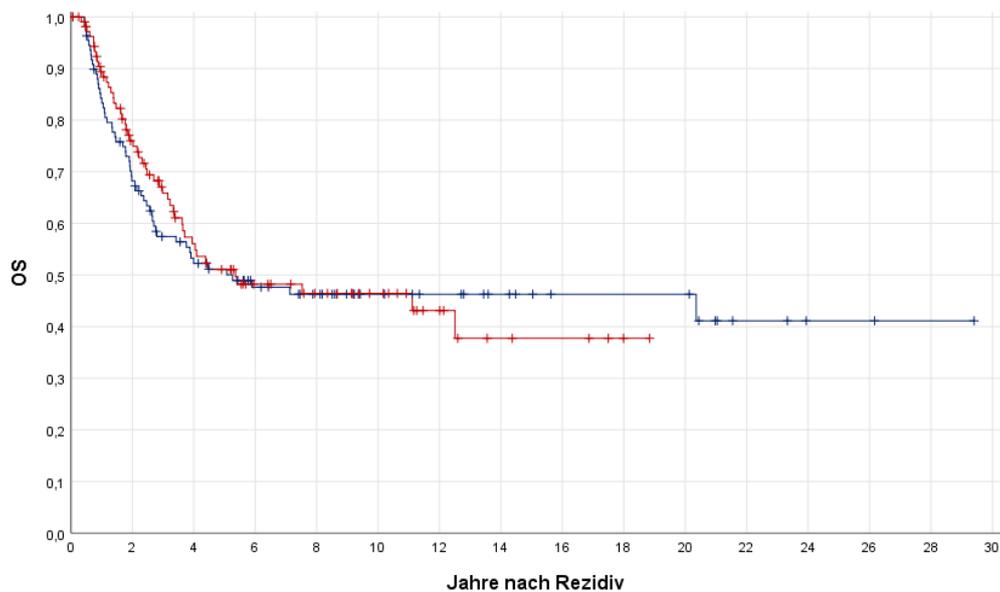


Abb. 17 b: Gesamtüberleben von 219 PatientInnen in Abhängigkeit vom Alter bei Rezidivdiagnose; blau: Alter < 17 Jahre (n = 109), rot: Alter ≥ 17 Jahre (n = 110); p = 0,831; Log-rank-Test

#### 3.6.4 Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv

Im Log-rank-Test konnte zwischen dem Zeitpunkt des Auftretens des ersten Rezidivs und dem Überleben ein Zusammenhang festgestellt werden: Zwar zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens bei der Unterscheidung von Rezidiven, die unter bzw. oberhalb des Medians der Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv auftraten ( $p = 0,239$ ) - allerdings zeigte sich ein Trend bezüglich eines verlängerten Gesamtüberlebens bei PatientInnen, deren Erstrezidiv nach 28 Monaten und später diagnostiziert wurde ( $p = 0,058$ ). Bei einer Einteilung in Rezidive innerhalb der ersten beiden Jahre nach primärer Diagnose eines Osteosarkoms und Rezidive, die zwei Jahre oder später auftraten, fand sich eine Korrelation sowohl mit dem ereignisfreien ( $p = 0,049$ ) als auch mit dem Gesamtüberleben ( $p < 0,001$ ). Auch bei einer Einteilung der Rezidive in Gruppen, das heißt bei Auftreten eines Rezidivs innerhalb des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Jahres sowie nach mehr als fünf Jahren, zeigte sich sowohl hinsichtlich des ereignisfreien ( $p = 0,004$ ) als auch des Gesamtüberlebens ( $p < 0,001$ ) ein signifikanter Einfluss – späte Rezidive waren demnach mit einer besseren Prognose assoziiert.

#### 3.6.5 Diagnosestellung

Die Art der Diagnosestellung korrelierte mit dem ereignisfreien ( $p = 0,047$ ) und dem Gesamtüberleben ( $p = 0,001$ ). Rezidive, die anhand einer Bildgebung erstdiagnostiziert wurden, waren mit einem deutlich höheren Überleben assoziiert, wohingegen solche, die durch Symptome auffielen, mit einer schlechteren Prognose einhergingen.

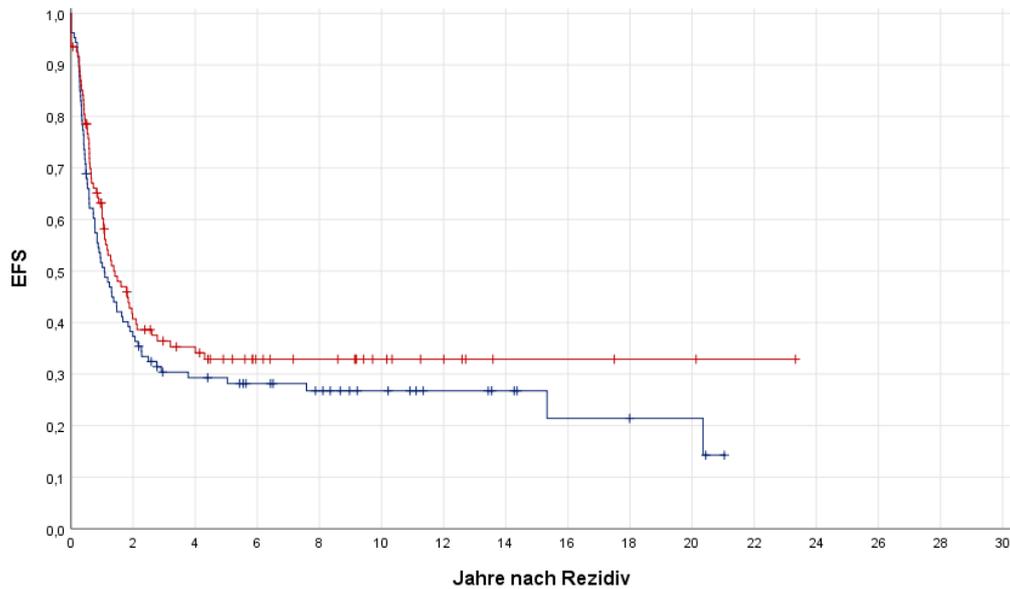


Abb. 18 a: Ereignisfreies Überleben von 214 PatientInnen in Abhängigkeit von der Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv; blau: Intervall < 28 Monate (n = 106), rot: Intervall  $\geq$  28 Monate (n = 108);  $p = 0,239$ ; Log-rank-Test

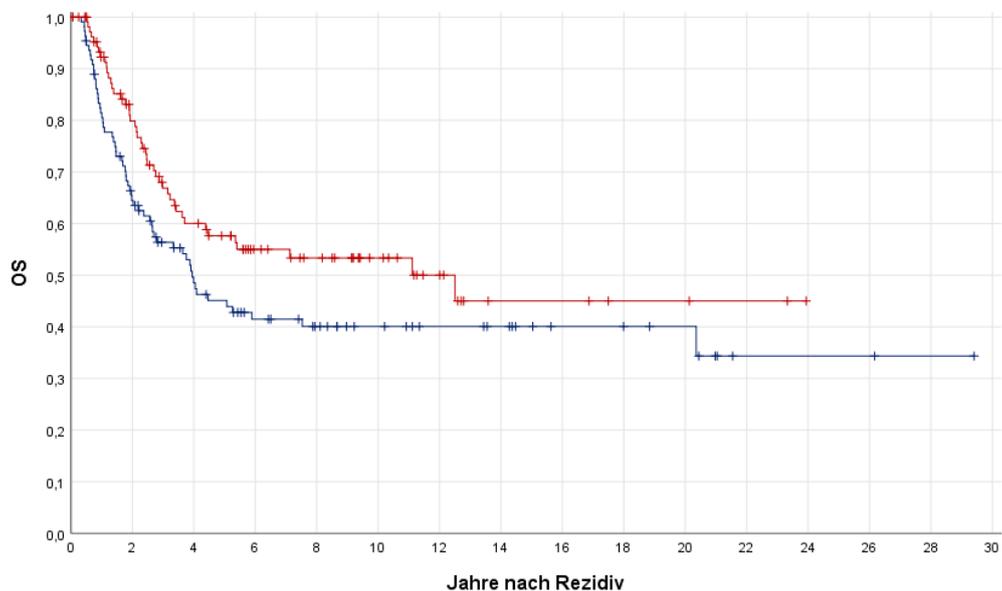


Abb. 18 b: Gesamtüberleben von 219 PatientInnen in Abhängigkeit von der Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv; blau: Intervall < 28 Monate (n = 109), rot: Intervall  $\geq$  28 Monate (n = 110);  $p = 0,058$ ; Log-rank-Test

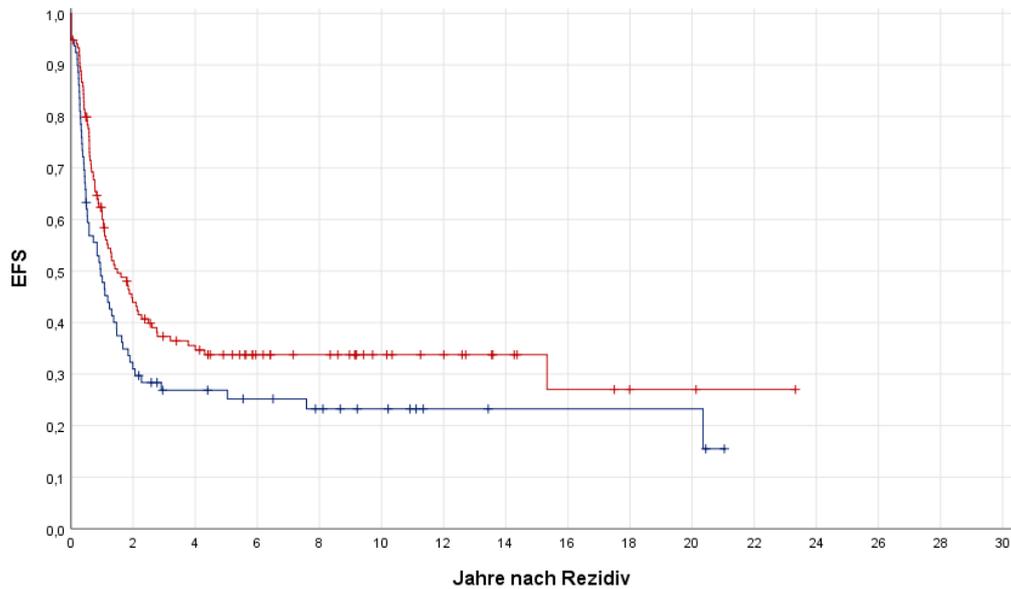


Abb. 19 a: Ereignisfreies Überleben von 214 PatientInnen in Abhängigkeit von der Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv; blau: Intervall < 2 Jahre (n = 79), rot: Intervall  $\geq$  2 Jahre (n = 135);  $p = 0,049$ ; Log-rank-Test

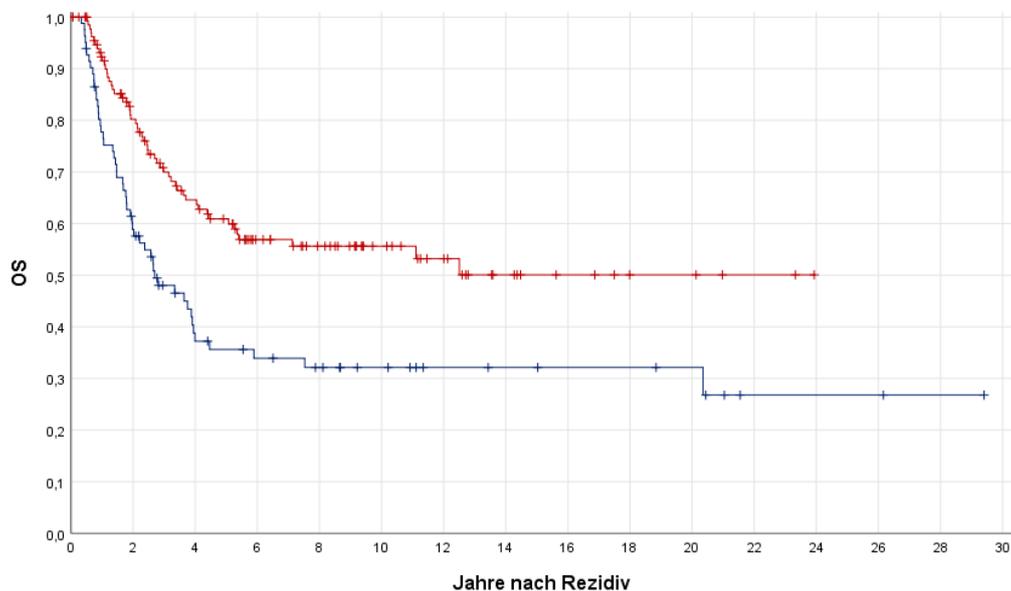


Abb. 19 b: Gesamtüberleben von 219 PatientInnen in Abhängigkeit von der Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv; blau: Intervall < 2 Jahre (n = 82), rot: Intervall  $\geq$  2 Jahre (n = 137);  $p < 0,001$ ; Log-rank-Test

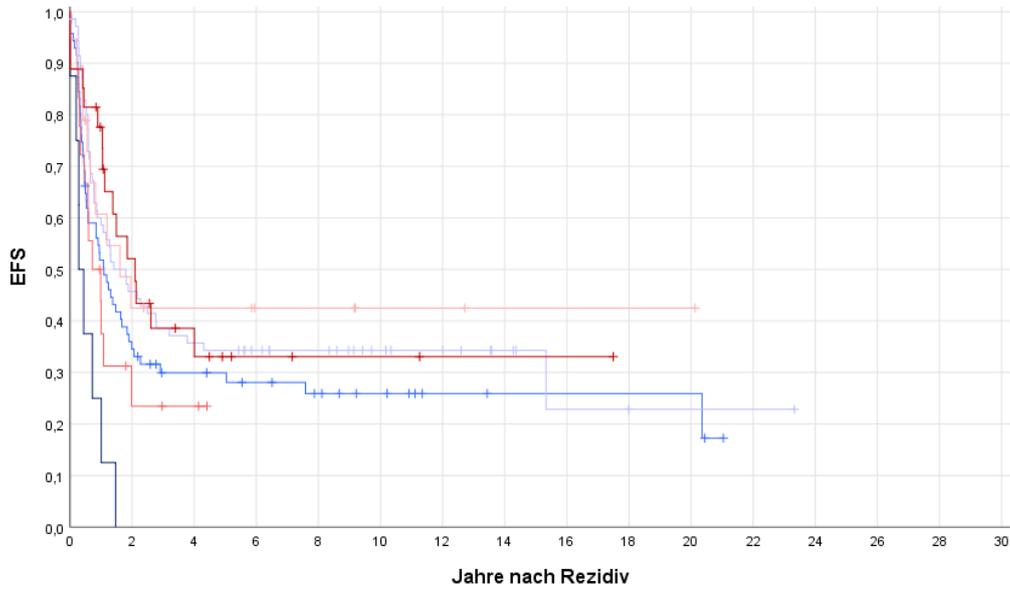


Abb. 20 a: Ereignisfreies Überleben von 214 PatientInnen in Abhängigkeit von der Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv;

- Rezidiv innerhalb des ersten Jahres nach ED (n = 8)
- Rezidiv innerhalb des zweiten Jahres nach ED (n = 71)
- Rezidiv innerhalb des dritten Jahres nach ED (n = 71)
- Rezidiv innerhalb des vierten Jahres nach ED (n = 19)
- Rezidiv innerhalb des fünften Jahres nach ED (n = 18)
- Rezidiv nach mehr als fünf Jahren nach ED (n = 27)

$p = 0,004$ ; Log-rank-Test

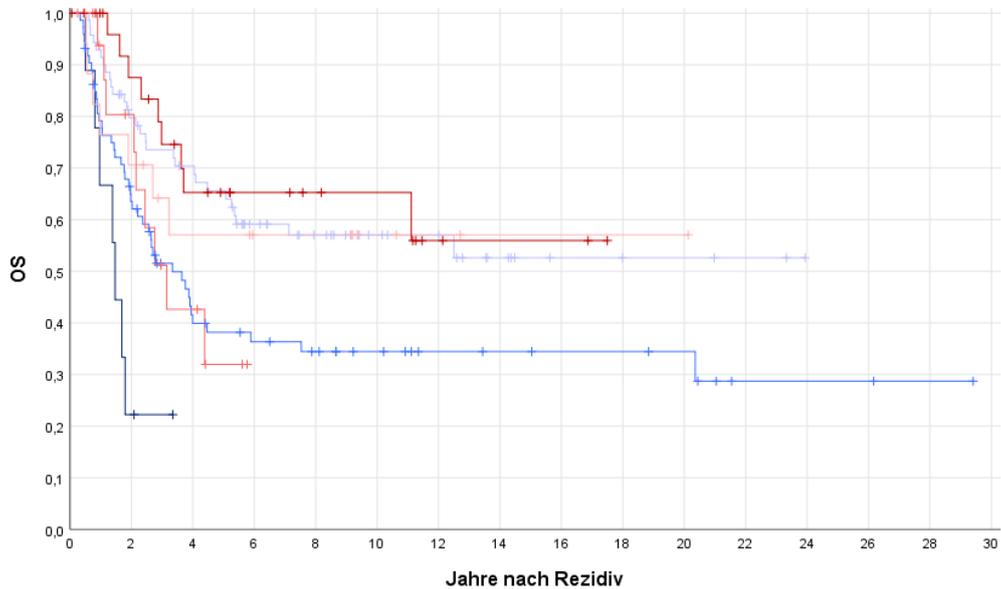


Abb. 20 b: Gesamtüberleben von 219 PatientInnen in Abhängigkeit von der Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv;

- Rezidiv innerhalb des ersten Jahres nach ED (n = 9)
- Rezidiv innerhalb des zweiten Jahres nach ED (n = 73)
- Rezidiv innerhalb des dritten Jahres nach ED (n = 71)
- Rezidiv innerhalb des vierten Jahres nach ED (n = 19)
- Rezidiv innerhalb des fünften Jahres nach ED (n = 18)
- Rezidiv nach mehr als fünf Jahren nach ED (n = 29)

$p < 0,001$ ; Log-rank-Test

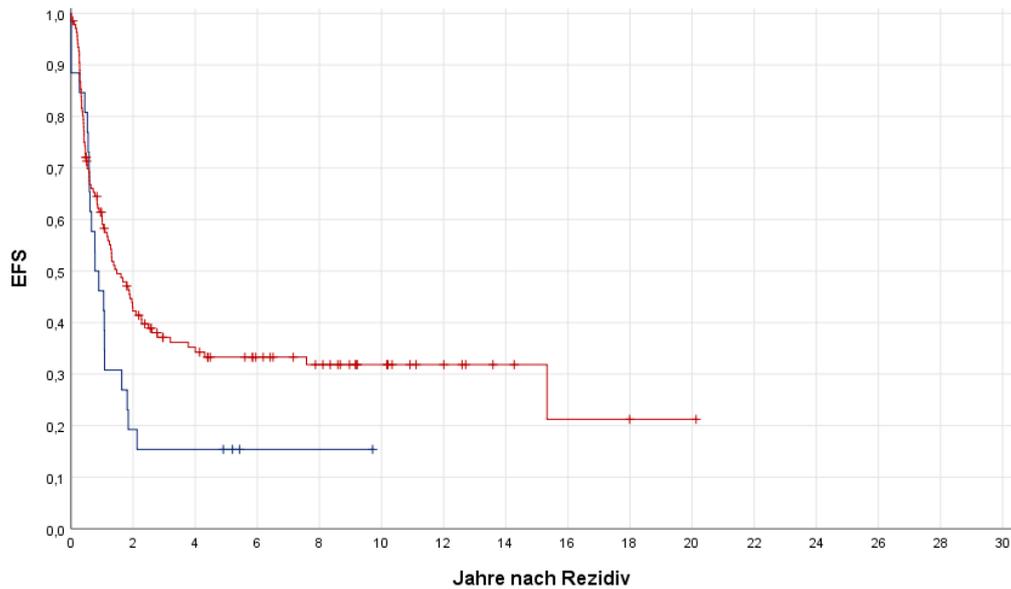


Abb. 21 a: Ereignisfreies Überleben von 163 PatientInnen in Abhängigkeit von der Art der Diagnosestellung; blau: Symptome (n = 26), rot: Bildgebung (n = 137); p = 0,047; Log-rank-Test

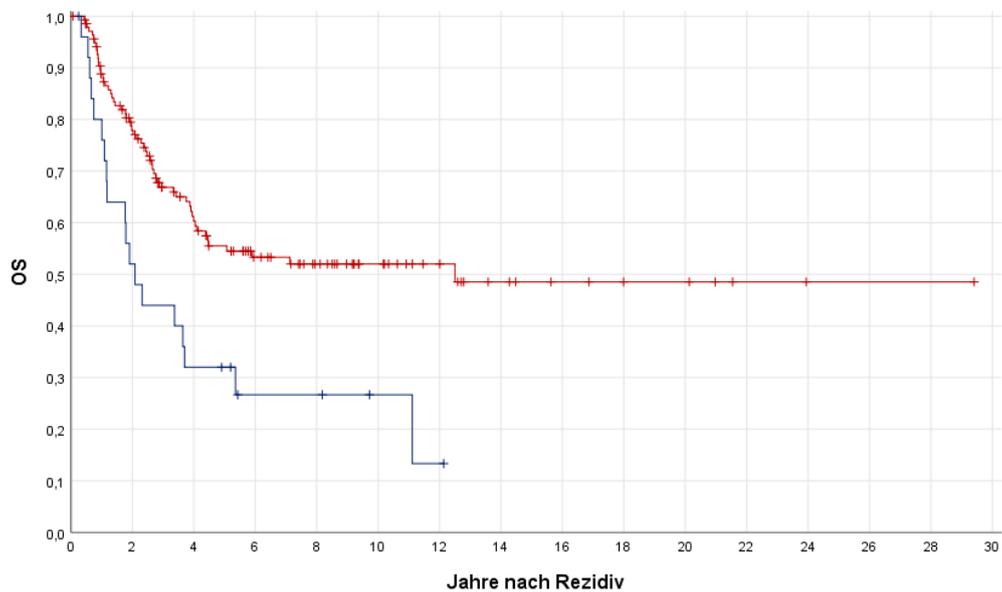


Abb. 21 b: Gesamtüberleben von 166 PatientInnen in Abhängigkeit von der Art der Diagnosestellung; blau: Symptome (n = 26), rot: Bildgebung (n = 140); p = 0,001; Log-rank-Test

### 3.6.6 Größe der Lungenmetastase

Ein signifikanter Einfluss des maximalen Metastasendurchmessers bei Diagnose konnte weder auf des ereignisfreien noch des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden.

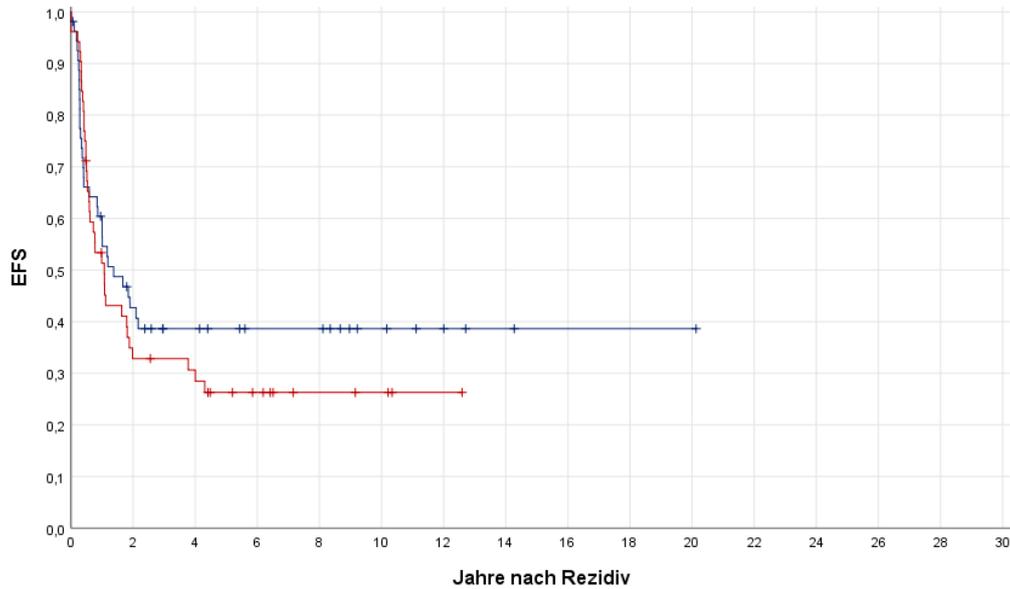


Abb. 22 a: Ereignisfreies Überleben von 106 PatientInnen in Abhängigkeit von der Metastasengröße; blau: max. Durchmesser < 12,5 mm (n = 54), rot: max. Durchmesser  $\geq$  12,5 mm (n = 52);  $p = 0,437$ ; Log-rank-Test

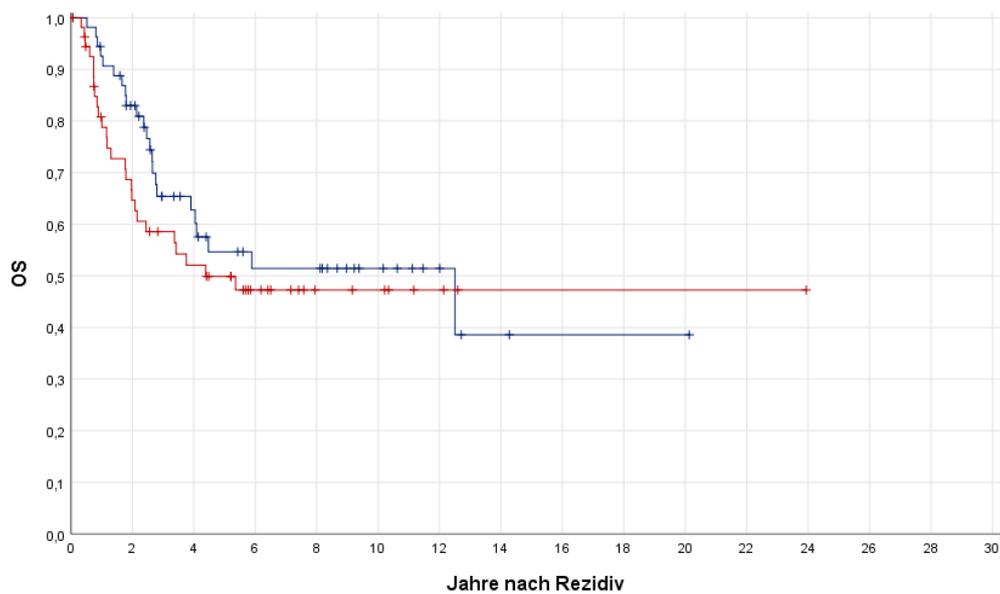


Abb. 22 b: Gesamtüberleben von 110 PatientInnen in Abhängigkeit von der Metastasengröße; blau: max. Durchmesser < 12,5 mm (n = 55), rot: max. Durchmesser  $\geq$  12,5 mm (n = 55);  $p = 0,335$ ; Log-rank-Test

### 3.6.7 Pleuraerguss

Ein Pleuraerguss zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wies eine negative Korrelation mit dem Gesamtüberleben ( $p = 0,034$ ) auf, nicht jedoch mit dem ereignisfreien Leben ( $p = 0,130$ ).

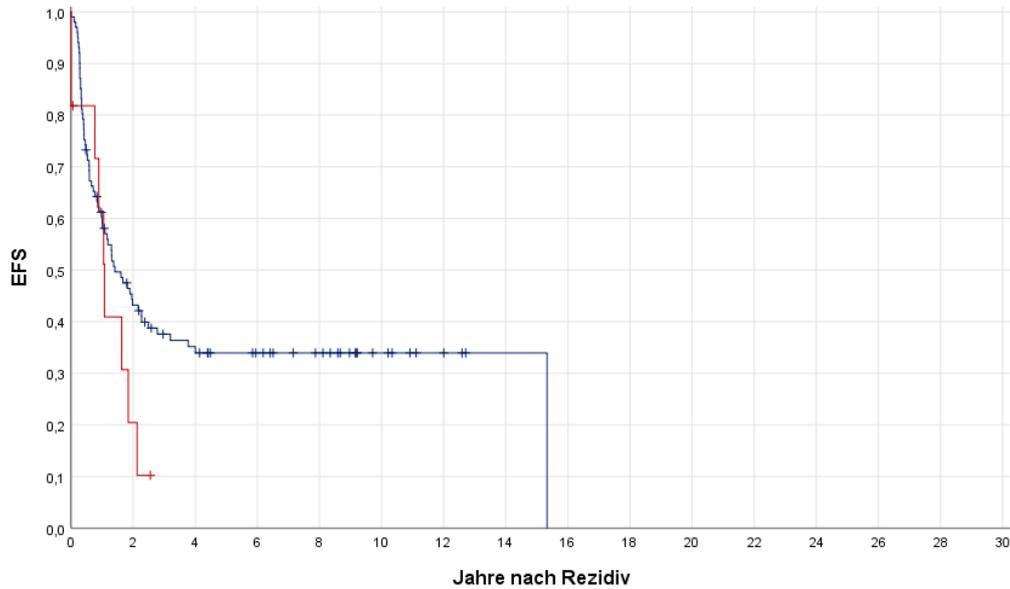


Abb. 23 a: Ereignisfreies Überleben von 112 PatientInnen in Abhängigkeit vom Auftreten eines Pleuraergusses; blau: kein Pleuraerguss ( $n = 101$ ), rot: Pleuraerguss ( $n = 11$ );  $p = 0,130$ ; Log-rank-Test

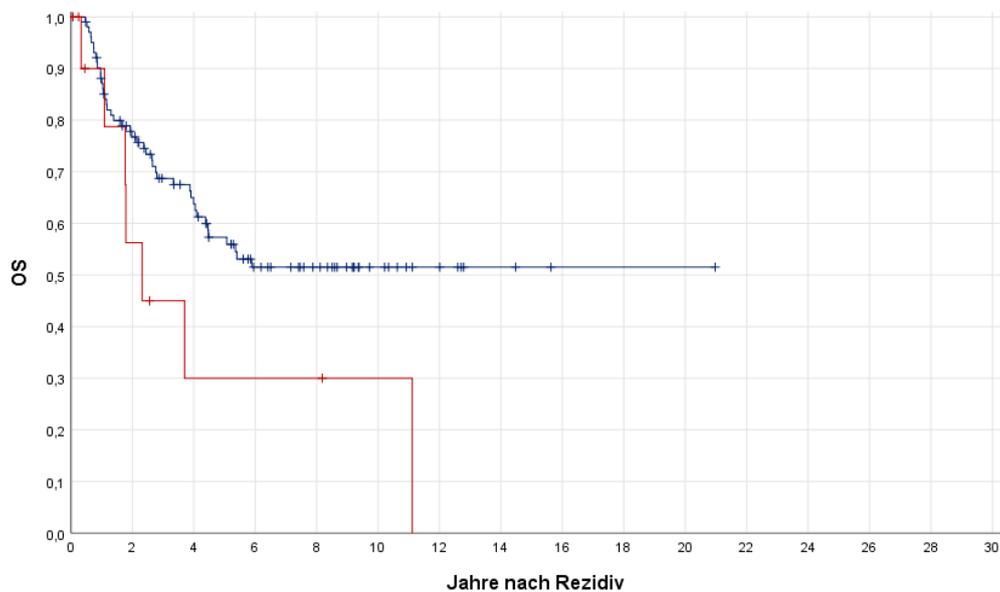


Abb. 23 b: Gesamtüberleben von 115 PatientInnen in Abhängigkeit vom Auftreten eines Pleuraergusses; blau: kein Pleuraerguss ( $n = 102$ ), rot: Pleuraerguss ( $n = 13$ );  $p = 0,034$ ; Log-rank-Test

### 3.6.8 Pleuraperforation

Ein Pleuradurchbruch sowohl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als auch zum Zeitpunkt der Metastasektomie korrelierte mit einem erniedrigten ereignisfreien ( $p < 0,001$  bzw.  $0,005$ ) und Gesamtüberleben ( $p = 0,004$  bzw.  $0,030$ ).

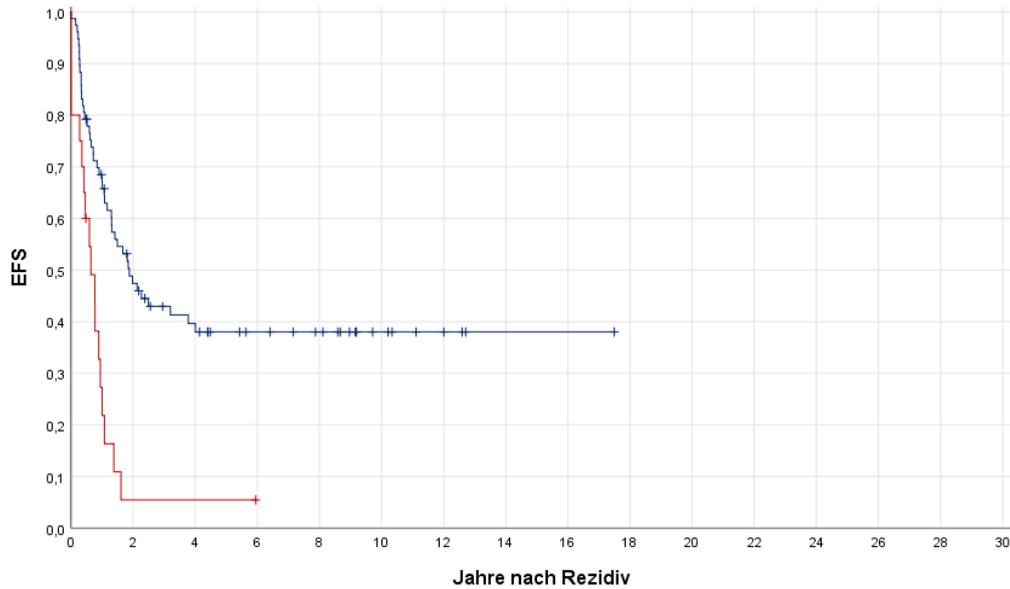


Abb. 24 a: Ereignisfreies Überleben von 97 PatientInnen in Abhängigkeit vom Auftreten einer Pleuraperforation bei Diagnose; blau: keine Pleuraperforation ( $n = 77$ ), rot: Pleuraperforation ( $n = 20$ );  $p < 0,001$ ; Log-rank-Test

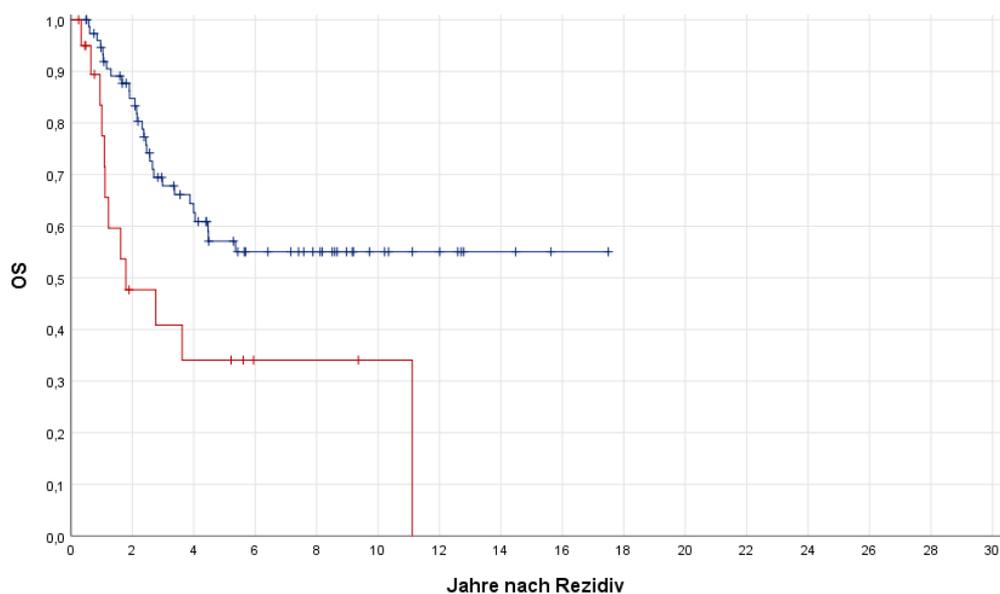


Abb. 24 b: Gesamtüberleben von 98 PatientInnen in Abhängigkeit vom Auftreten einer Pleuraperforation bei Diagnose; blau: keine Pleuraperforation ( $n = 77$ ), rot: Pleuraperforation ( $n = 21$ );  $p = 0,004$ ; Log-rank-Test

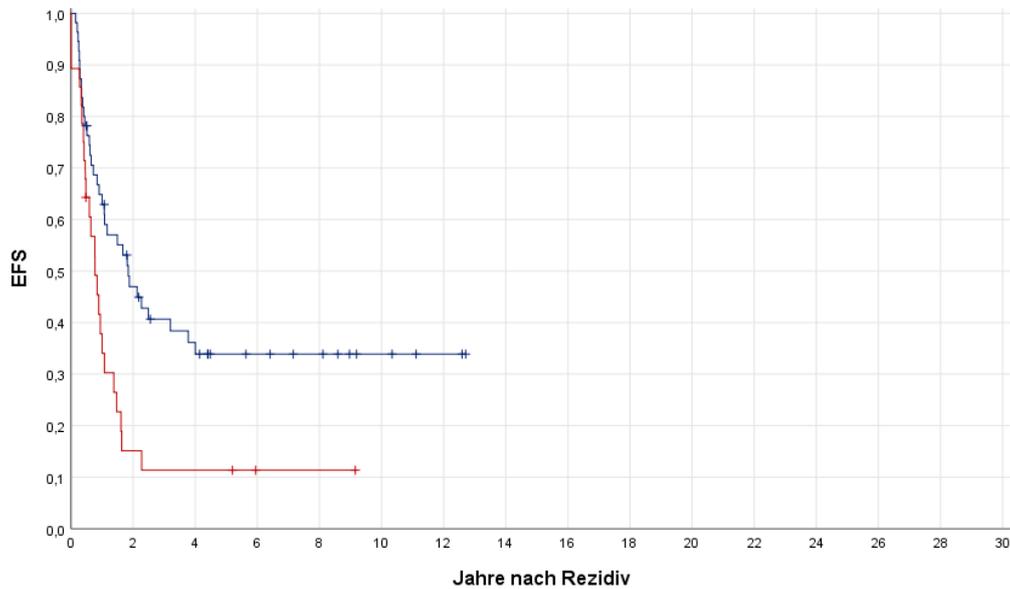


Abb. 25 a: Ereignisfreies Überleben von 83 PatientInnen in Abhängigkeit von einer Pleuraperforation bei Metastasektomie; blau: keine Pleuraperforation (n = 55), rot: Pleuraperforation (n = 28);  $p = 0,005$ ; Log-rank-Test

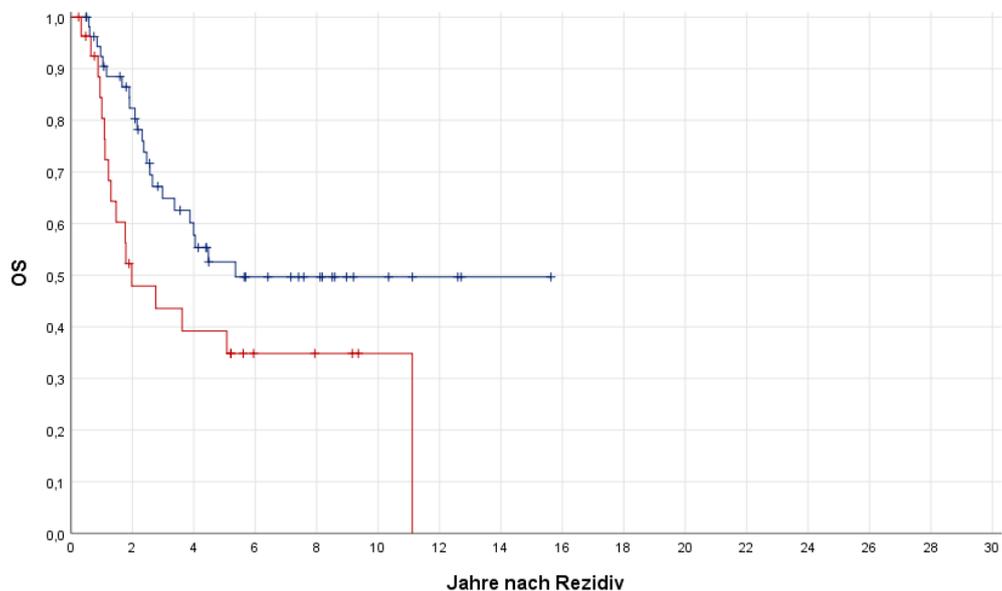


Abb. 25 b: Gesamtüberleben von 83 PatientInnen in Abhängigkeit von einer Pleuraperforation bei Metastasektomie; blau: keine Pleuraperforation (n = 55), rot: Pleuraperforation (n = 28);  $p = 0,030$ ; Log-rank-Test

### 3.6.9 Intraoperatives Upstaging

Zwischen einem intraoperativen Upstaging und dem ereignisfreien sowie Gesamtüberleben zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

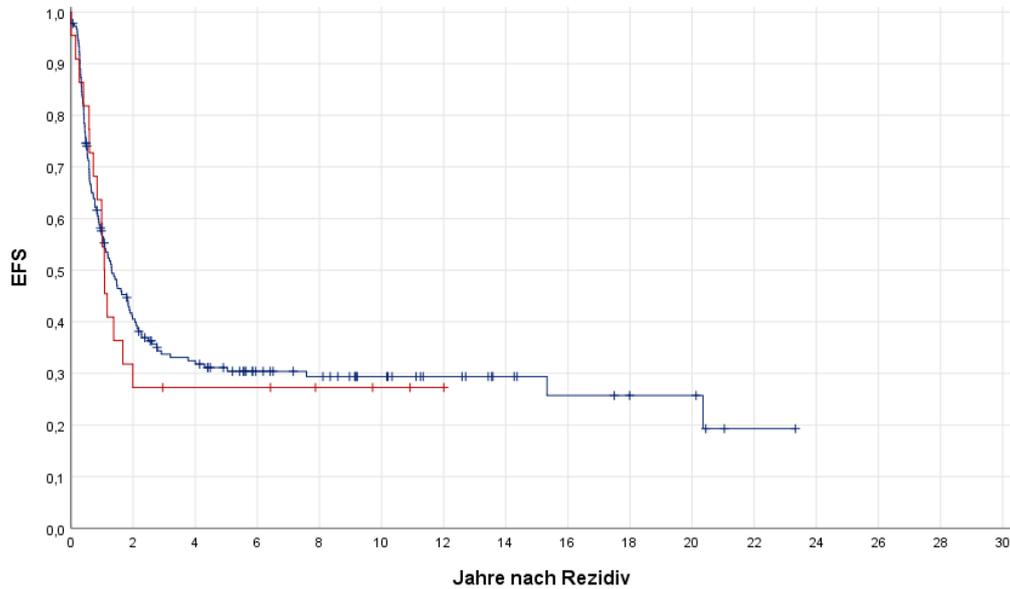


Abb. 26 a: Ereignisfreies Überleben von 204 PatientInnen in Abhängigkeit von einem intraoperativen Upstaging; blau: kein Upstaging ( $n = 182$ ), rot: Upstaging ( $n = 22$ );  $p = 0,707$ ; Log-rank-Test

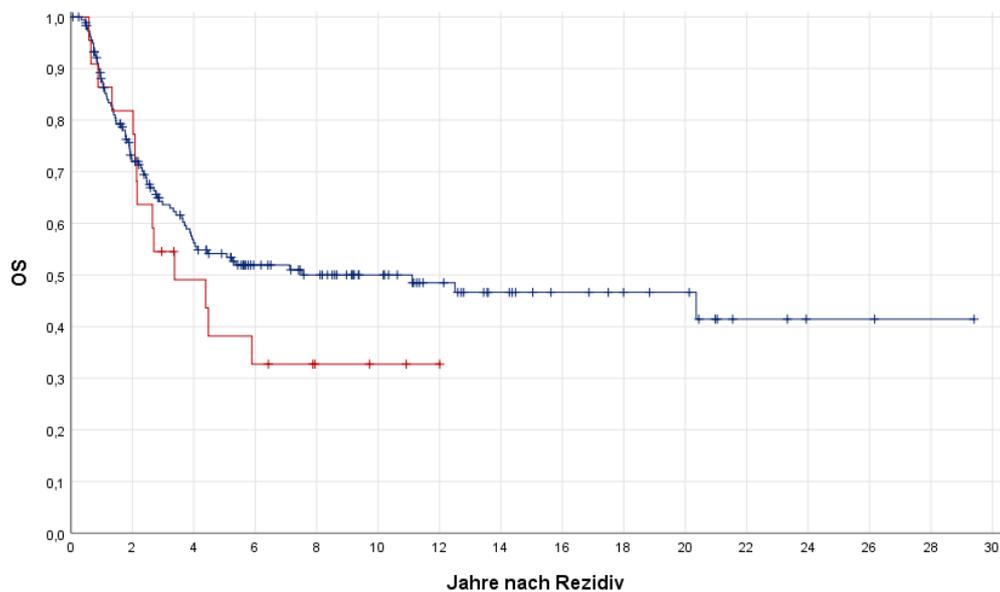


Abb. 26 a: Gesamtüberleben von 204 PatientInnen in Abhängigkeit von einem intraoperativen Upstaging; blau: kein Upstaging ( $n = 182$ ), rot: Upstaging ( $n = 22$ );  $p = 0,227$ ; Log-rank-Test

## 3.6.10 Makroskopisch komplette Remission

Eine makroskopisch komplette Remission beeinflusste signifikant das Gesamtüberleben ( $p = 0,001$ ): Sowohl die 2- als auch die 5-Jahres-Überlebensrate war bei PatientInnen mit chirurgischer Remission mit  $0,742 \pm 0,032$  und  $0,537 \pm 0,037$  deutlich höher als bei PatientInnen, bei denen keine vollständige Metastasenresektion erfolgt war ( $0,400 \pm 0,155$  und  $0,200 \pm 0,126$ ).

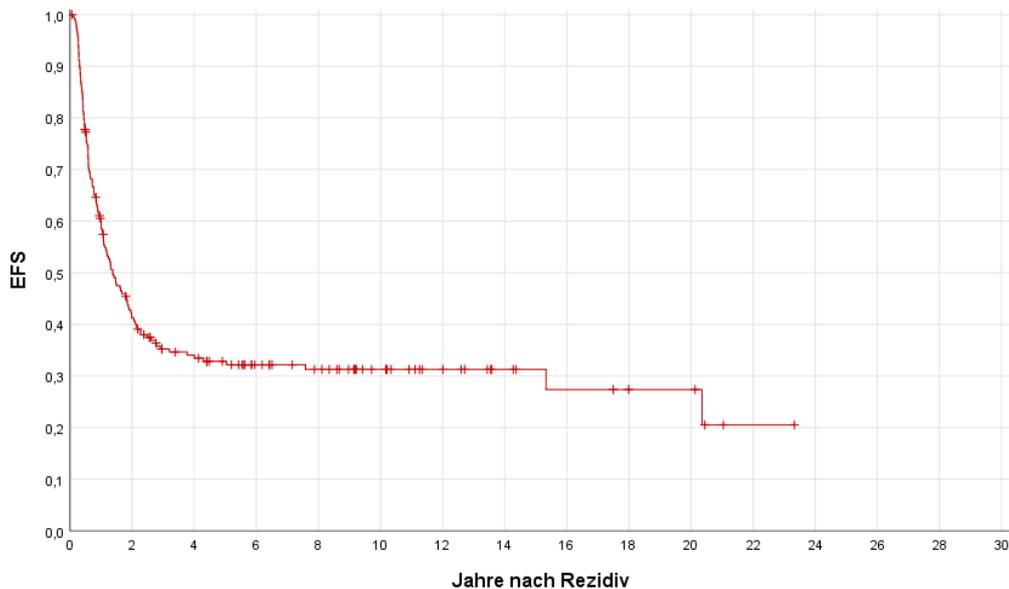


Abb. 27 a: Ereignisfreies Überleben von 203 PatientInnen mit kompletter makroskopischer Remission

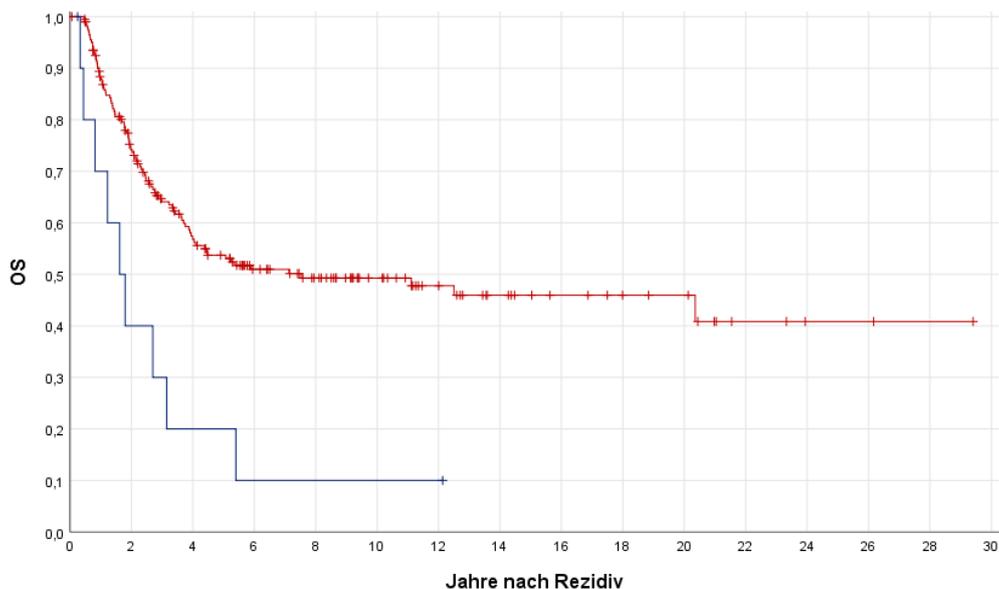


Abb. 27 b: Gesamtüberleben von 214 PatientInnen in Abhängigkeit von einer kompletten makroskopischen Remission (CR); blau: keine CR ( $n = 11$ ), rot: CR erreicht ( $n = 203$ );  $p = 0,001$ ; Log-rank-Test

## 3.6.11 Operativer Zugang der Metastasektomie

Zwischen dem operativen Zugangsweg und dem ereignisfreien oder Gesamtüberleben konnte keine Korrelation festgestellt werden.

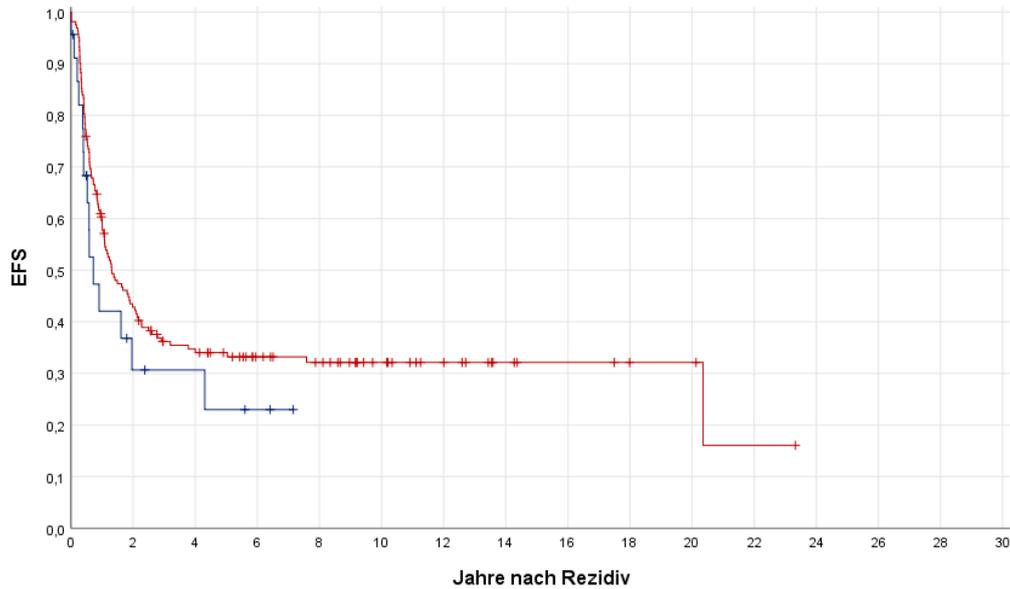


Abb. 28 a: Ereignisfreies Überleben von 185 PatientInnen in Abhängigkeit vom operativen Zugangsweg der Metastasektomie; blau: Thorakoskopie ( $n = 23$ ), rot: Thorakotomie (Sternotomie oder laterale Thorakotomie) ( $n = 162$ );  $p = 0,225$ ; Log-rank-Test

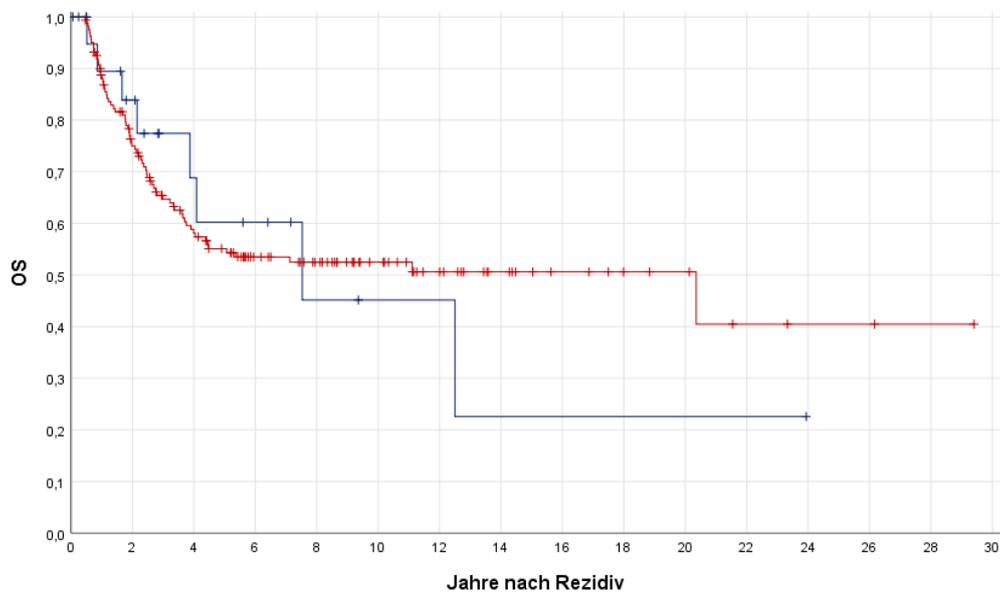


Abb. 28 b: Gesamtüberleben von 185 PatientInnen in Abhängigkeit vom operativen Zugangsweg der Metastasektomie; blau: Thorakoskopie ( $n = 23$ ), rot: Thorakotomie (Sternotomie oder laterale Thorakotomie) ( $n = 162$ );  $p = 0,926$ ; Log-rank-Test

### 3.6.12 Uni- vs. bilaterale Thorakotomie

Auch die Tatsache, ob eine ein- oder beidseitige Exploration zum Ausschluss weiterer Metastasen vorgenommen wurde, hatte keinen Einfluss auf das ereignisfreie oder Gesamtüberleben.

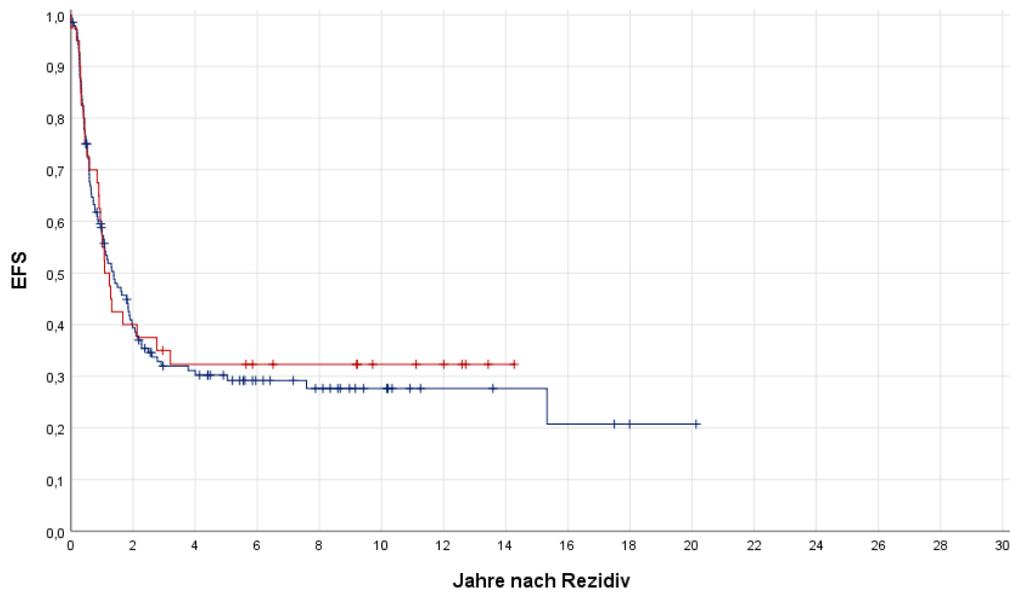


Abb. 29 a: Ereignisfreies Überleben von 181 PatientInnen in Abhängigkeit von der Exploration; blau: unilateral ( $n = 141$ ), rot: bilateral ( $n = 40$ );  $p = 0,791$ ; Log-rank-Test

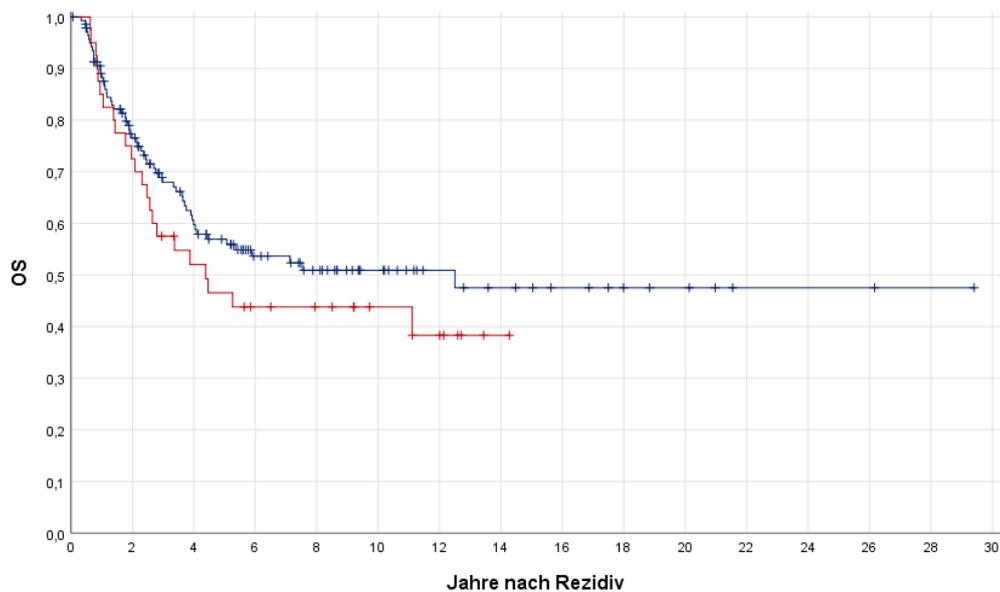


Abb. 29 b: Gesamtüberleben von 181 PatientInnen in Abhängigkeit von der Exploration; blau: unilateral ( $n = 141$ ), rot: bilateral ( $n = 40$ );  $p = 0,285$ ; Log-rank-Test

## 3.6.13 Radiotherapie

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen einer Bestrahlung und dem Überleben konnte nicht nachgewiesen werden.

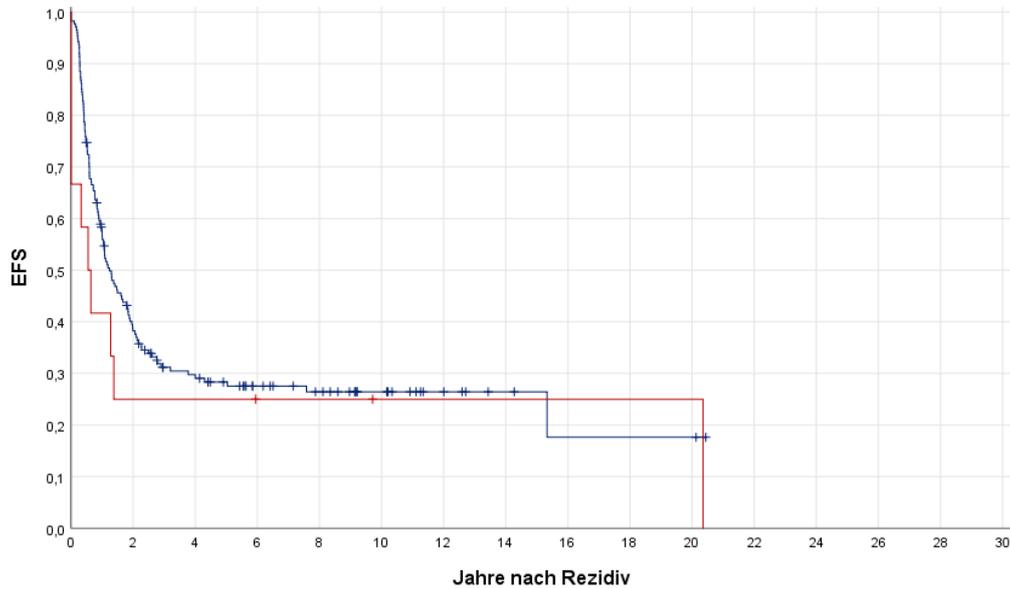


Abb. 36 a: Ereignisfreies Überleben von 186 PatientInnen in Abhängigkeit einer Radiotherapie; blau: keine Radiotherapie ( $n = 174$ ), rot: Radiotherapie ( $n = 12$ );  $p = 0,281$ ; Log-rank-Test

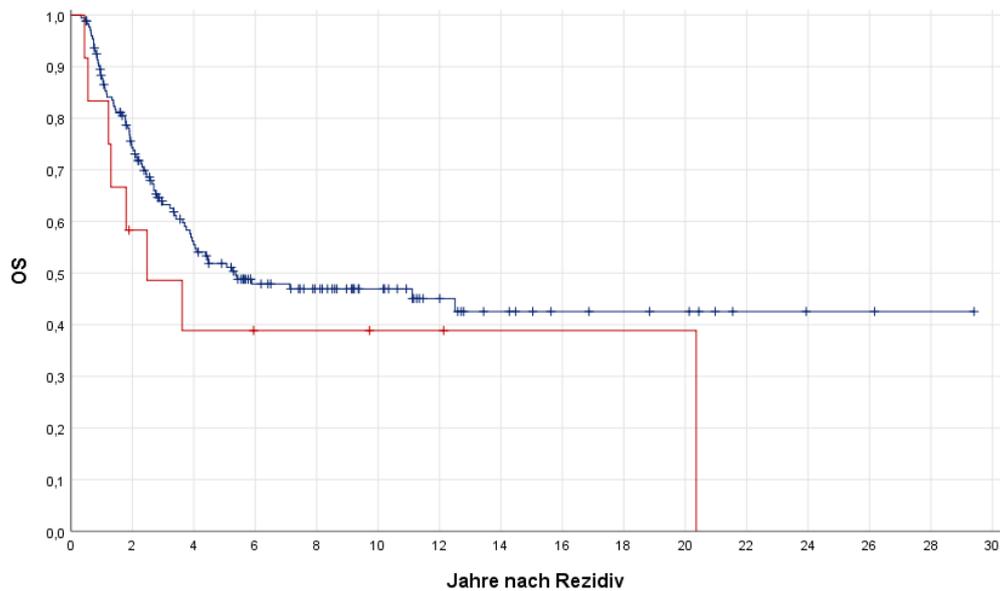


Abb. 36 b: Gesamtüberleben von 186 PatientInnen in Abhängigkeit einer Radiotherapie; blau: keine Radiotherapie ( $n = 174$ ), rot: Radiotherapie ( $n = 12$ );  $p = 0,195$ ; Log-rank-Test

### 3.6.14 Chemotherapie

Die Verabreichung einer Chemotherapie korrelierte weder mit dem ereignisfreien ( $p = 0,834$ ) noch mit dem Gesamtüberleben ( $p = 0,744$ ) der PatientInnen. Wurden die PatientInnen, welche ein Rezidiv innerhalb der ersten drei Jahre nach Diagnose der Ersterkrankung bzw. ein solches nach drei und mehr Jahren erlitten, getrennt voneinander in Bezug auf einen möglichen Einfluss der Chemotherapie auf das Überleben betrachtet, konnte ebenfalls keine Korrelation der Chemotherapie mit dem ereignisfreien ( $p = 0,248$  bzw.  $0,224$ ) oder Gesamtüberleben ( $p = 0,987$  bzw.  $0,589$ ) beobachtet werden.

Im Falle einer erfolgten Chemotherapie korrelierte jedoch deren Zeitpunkt, das heißt ob diese ausschließlich neoadjuvant, adjuvant oder sowohl prä- als auch postoperativ stattfand, sowohl mit dem ereignisfreien ( $p = 0,027$ ) als auch mit dem Gesamtüberleben ( $p = 0,027$ ). Eine adjuvante Gabe ging mit der höchsten Gesamtüberlebensrate einher, während die Prognose bei einer rein neoadjuvanten Therapie am schlechtesten war.

Weiterhin korrelierte die Anzahl der verabreichten Zytostatika mit dem Überleben ( $p_{OS} = 0,004$ ;  $p_{EFS} = 0,001$ ): Die Gruppe der PatientInnen, deren Therapie aus genau zwei Zytostatika bestand, hatte im Vergleich mit einer Monotherapie oder der Verabreichung von drei und mehr Substanzen die höchste Überlebensrate.

Ferner konnte auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Chemotherapie, die Carboplatin und Etoposid (CE) oder Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid (IE/CE) als Bestandteile vorsah, und dem Überleben ( $p_{OS} = 0,006$ ,  $p_{EFS} = 0,022$ ) nachgewiesen werden: Die Überlebensrate bei PatientInnen, deren Regime die genannten Substanzen beinhaltete, war höher als das Überleben der PatientInnen, die nicht mindestens Carboplatin und Etoposid enthielten.

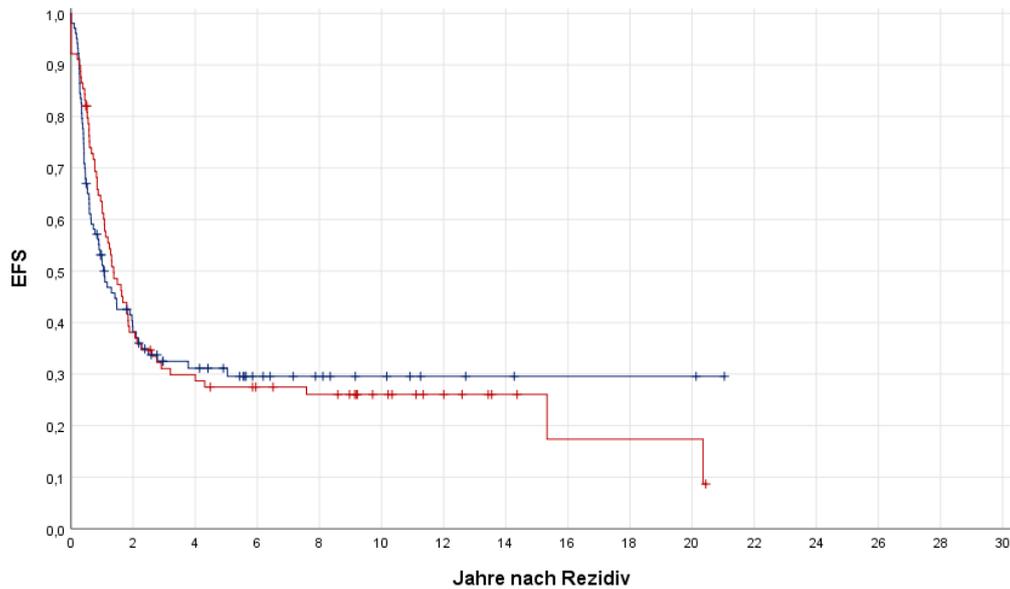


Abb. 30 a: Ereignisfreies Überleben von 192 PatientInnen in Abhängigkeit von einer Chemotherapie im Rezidiv; blau: keine Chemotherapie ( $n = 103$ ), rot: Chemotherapie ( $n = 89$ );  $p = 0,834$ ; Log-rank-Test

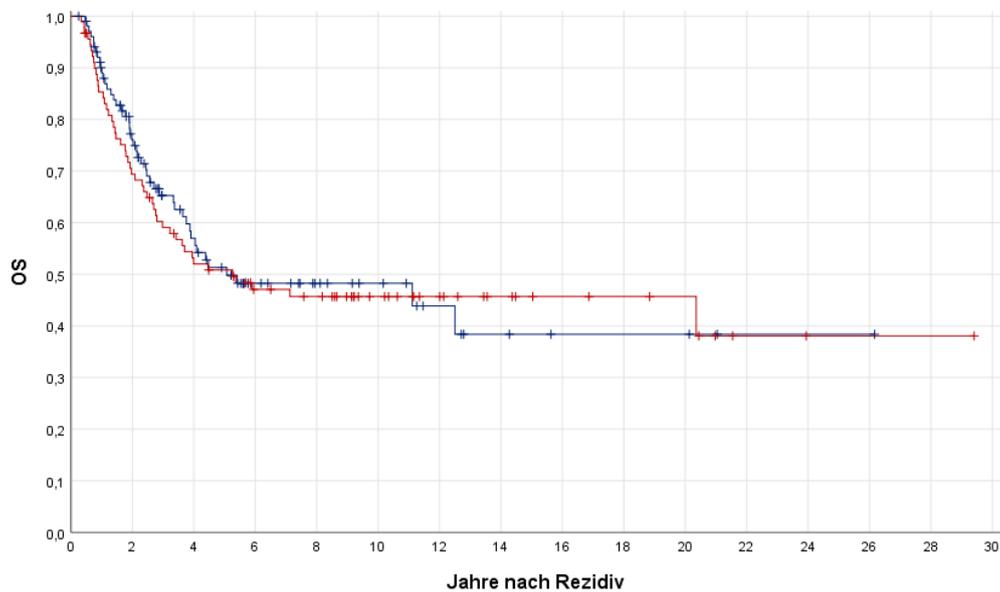


Abb. 30 b: Gesamtüberleben von 194 PatientInnen in Abhängigkeit von einer Chemotherapie im Rezidiv; blau: keine Chemotherapie ( $n = 103$ ), rot: Chemotherapie ( $n = 91$ );  $p = 0,744$ ; Log-rank-Test

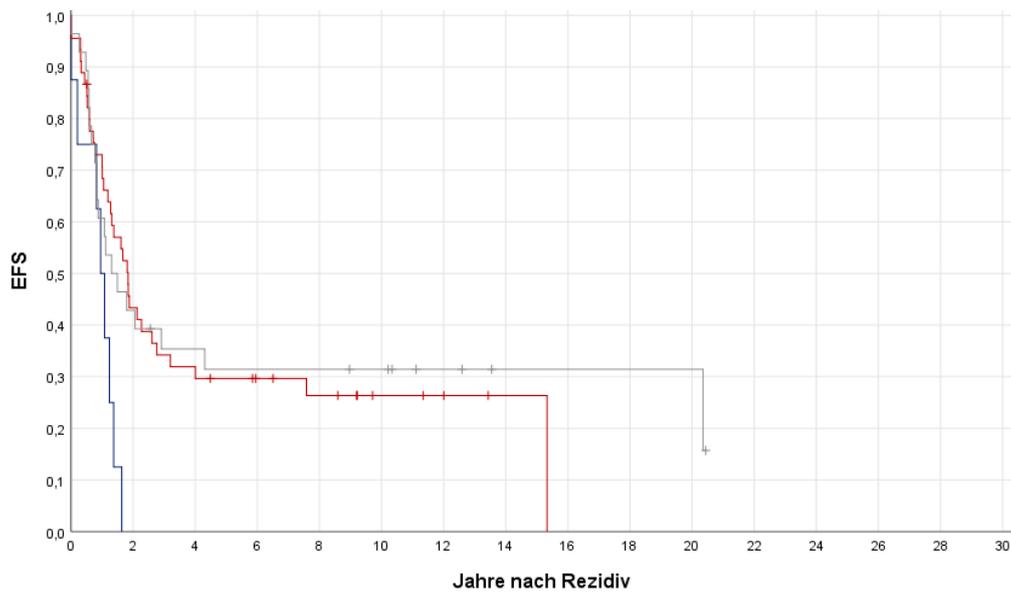


Abb. 31 a: Ereignisfreies Überleben von 81 PatientInnen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Chemotherapie; blau: neoadjuvant (n = 8), rot: adjuvant (n = 45), grau: prä- und postoperativ (n = 28);  $p = 0,027$ ; Log-rank-Test

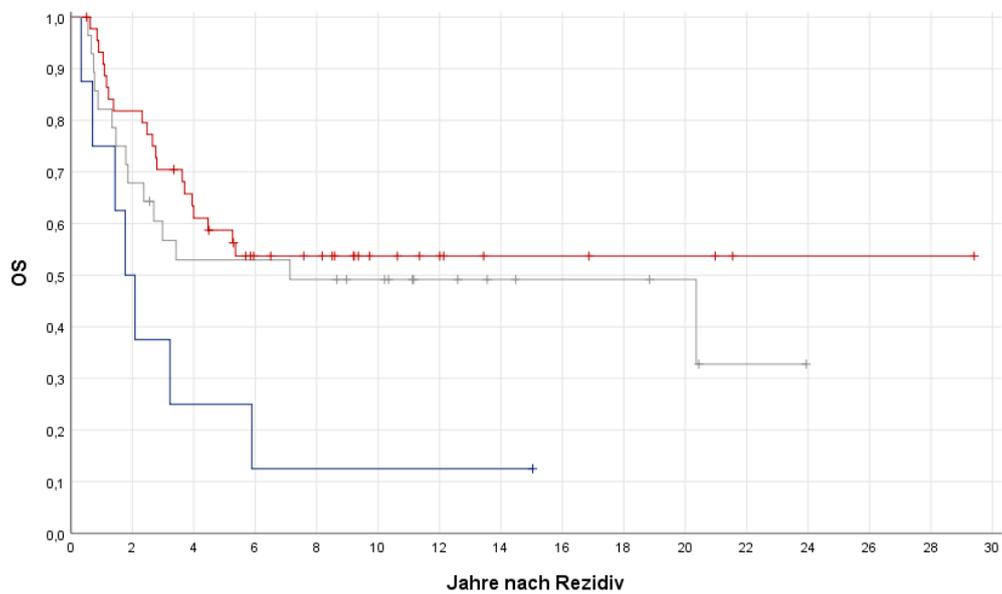


Abb. 31 b: Gesamtüberleben von 81 PatientInnen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Chemotherapie; blau: neoadjuvant (n = 8), rot: adjuvant (n = 45), grau: prä- und postoperativ (n = 28);  $p = 0,027$ ; Log-rank-Test

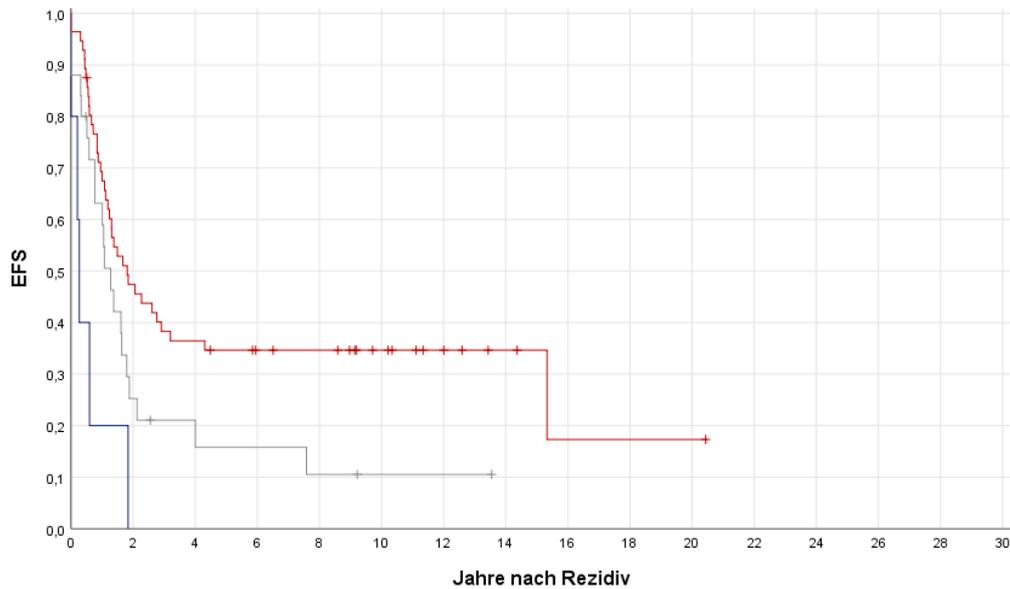


Abb. 32 a: Ereignisfreies Überleben von 86 PatientInnen in Abhängigkeit der Anzahl der verabreichten Chemotherapeutika; blau: ein Zytostatikum ( $n = 5$ ), rot: zwei Zytostatika ( $n = 56$ ), grau:  $\geq$  drei Zytostatika ( $n = 25$ );  $p = 0,001$ ; Log-rank-Test

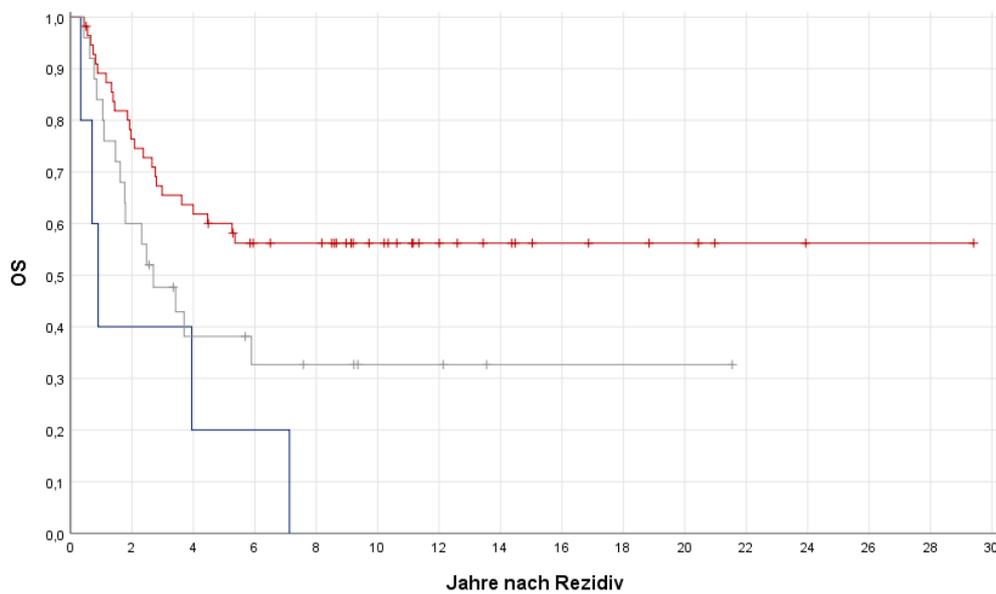


Abb. 32 b: Gesamtüberleben von 87 PatientInnen in Abhängigkeit der Anzahl der verabreichten Chemotherapeutika; blau: ein Zytostatikum ( $n = 5$ ), rot: zwei Zytostatika ( $n = 56$ ), grau:  $\geq$  drei Zytostatika ( $n = 26$ );  $p = 0,004$ ; Log-rank-Test

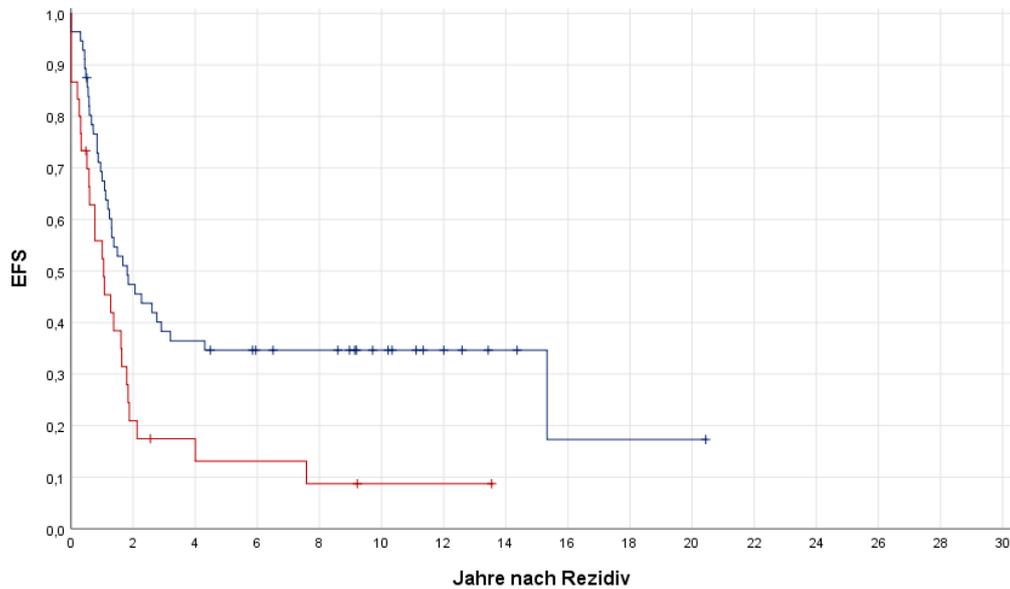


Abb. 33 a: Ereignisfreies Überleben von 86 PatientInnen in Abhängigkeit der Anzahl der verabreichten Chemotherapeutika; blau: zwei Zytostatika ( $n = 56$ ), rot:  $\neq$  zwei Zytostatika ( $n = 30$ );  $p = 0,007$ ; Log-rank-Test

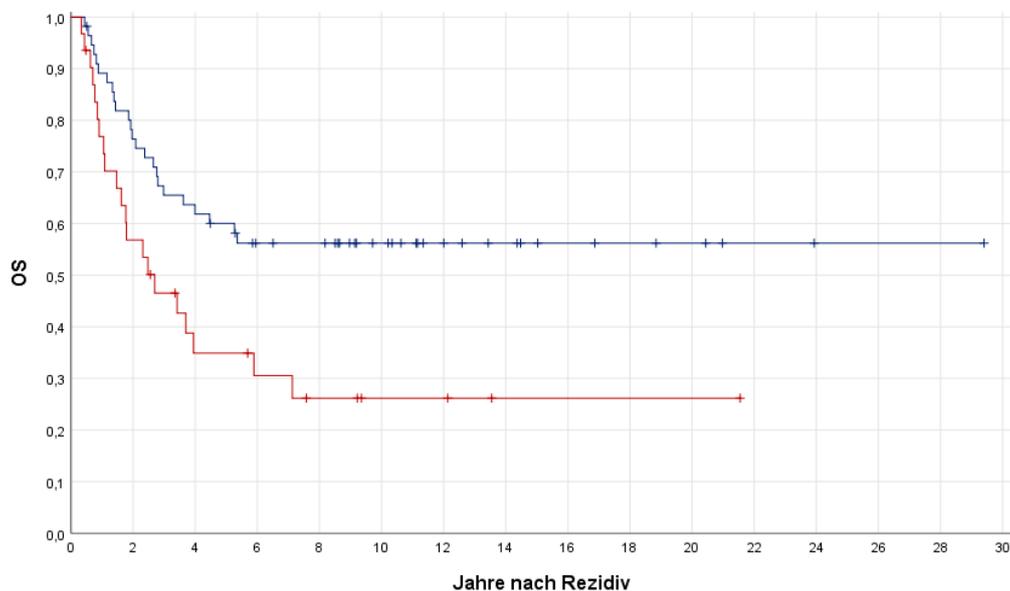


Abb. 33 b: Gesamtüberleben von 87 PatientInnen in Abhängigkeit der Anzahl der verabreichten Chemotherapeutika; blau: zwei Zytostatika ( $n = 56$ ), rot:  $\neq$  zwei Zytostatika ( $n = 31$ );  $p = 0,008$ ; Log-rank-Test

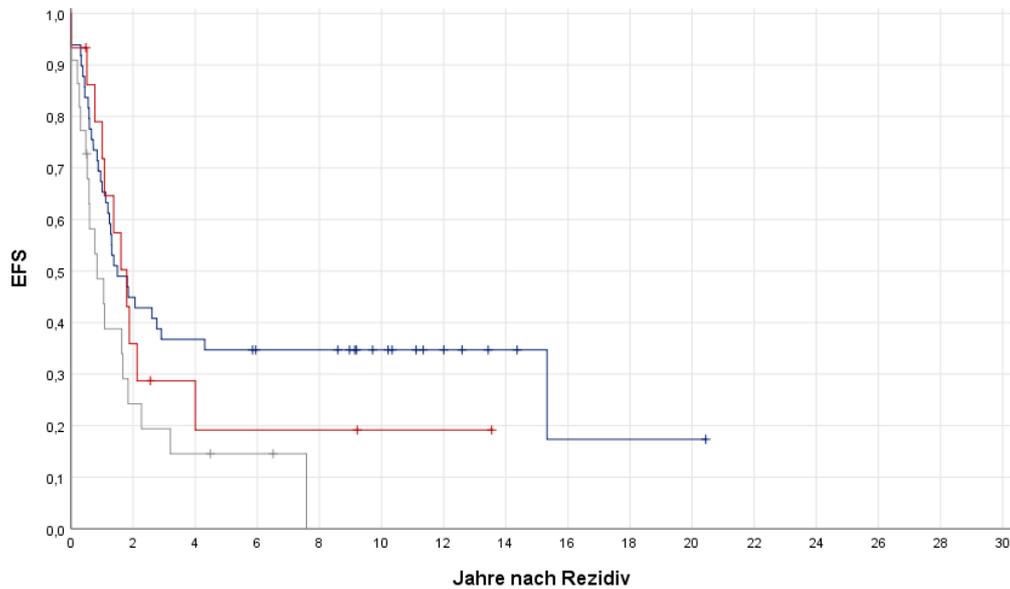


Abb. 34 a: Ereignisfreies Überleben von 86 PatientInnen in Abhängigkeit der Zusammensetzung der Chemotherapie; blau: Carboplatin und Etoposid als Bestandteil ( $n = 49$ ), rot: Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid als Bestandteil ( $n = 15$ ), grau: sonstige Kombinationen ( $n = 22$ );  $p = 0,063$ ; Log-rank-Test

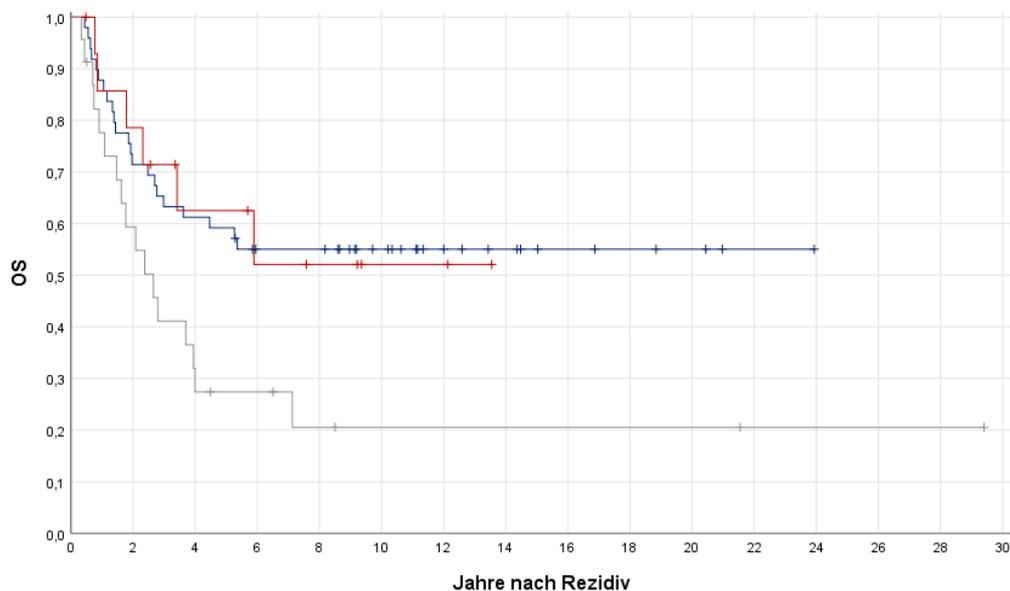


Abb. 34 b: Gesamtüberleben von 87 PatientInnen in Abhängigkeit der Zusammensetzung der Chemotherapie; blau: Carboplatin und Etoposid als Bestandteil ( $n = 49$ ), rot: Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid als Bestandteil ( $n = 15$ ), grau: sonstige Kombinationen ( $n = 23$ );  $p = 0,023$ ; Log-rank-Test

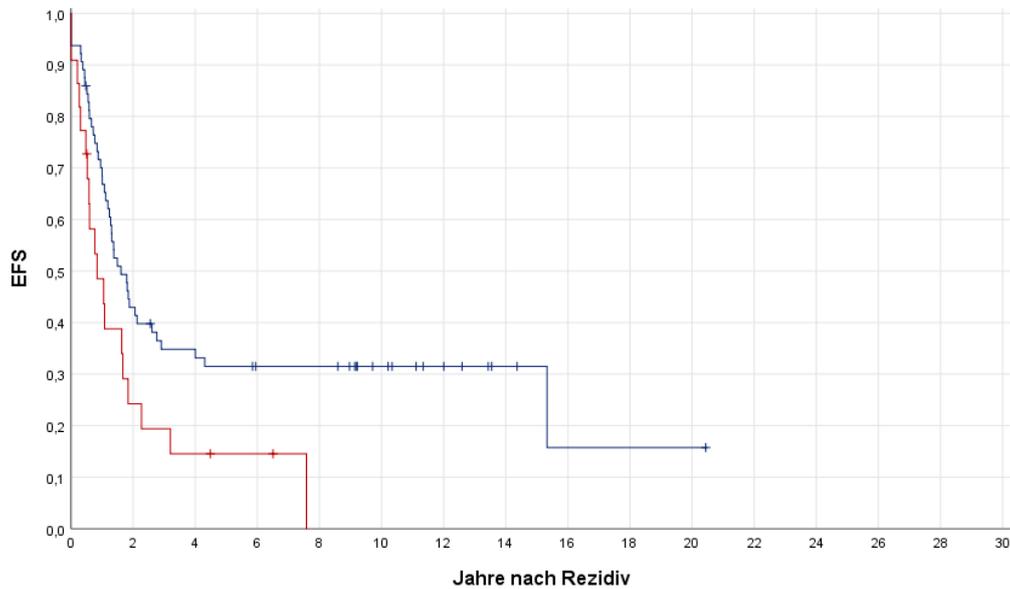


Abb. 35 a: Ereignisfreies Überleben von 86 PatientInnen in Abhängigkeit der Zusammensetzung der Chemotherapie; blau: Carboplatin + Etoposid ± Ifosfamid als Bestandteil (n = 64), rot: sonstige Kombinationen (n = 22);  $p = 0,022$ ; Log-rank-Test

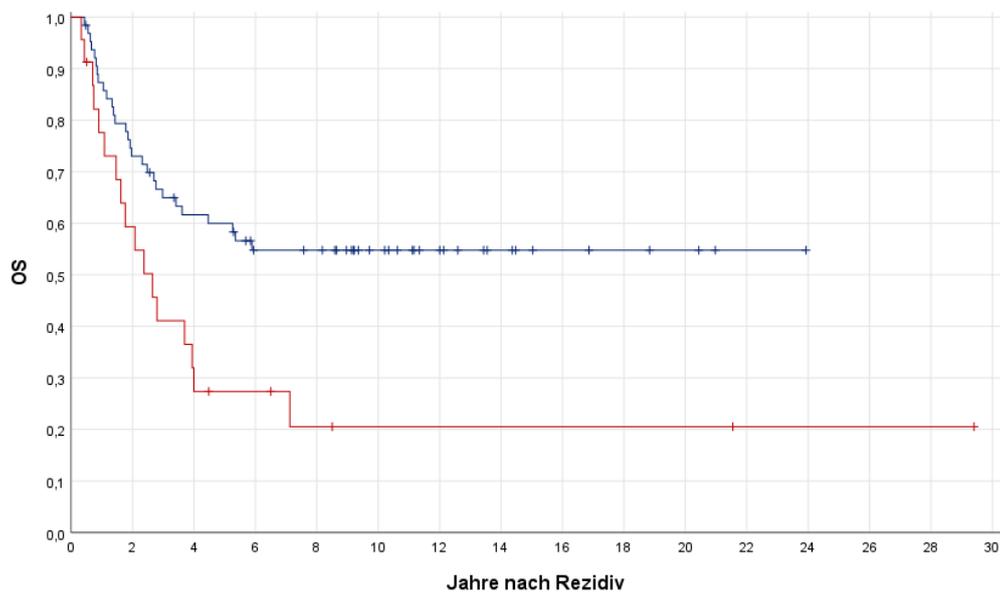


Abb. 35 b: Gesamtüberleben von 87 PatientInnen in Abhängigkeit der Zusammensetzung der Chemotherapie; blau: Carboplatin + Etoposid ± Ifosfamid als Bestandteil (n = 64), rot: sonstige Kombinationen (n = 23);  $p = 0,006$ ; Log-rank-Test

### 3.6.15 Zielgerichtete Therapie oder Immuntherapie

Die Verabreichung einer zielgerichteten Therapie oder einer Immuntherapie korrelieren nicht mit der Überlebensrate der PatientInnen.

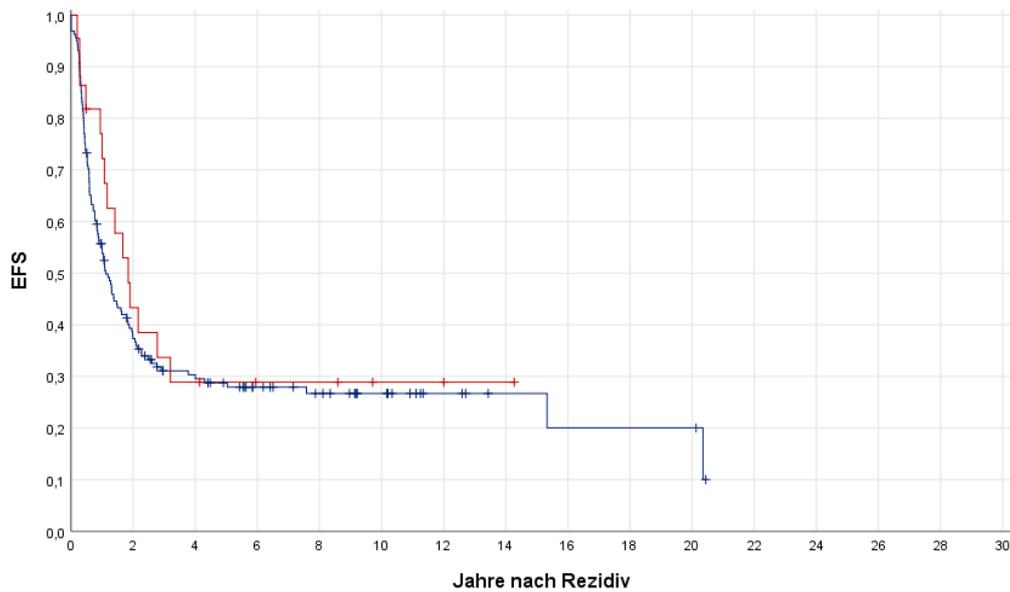


Abb. 37 a: Ereignisfreies Überleben von 183 PatientInnen in Abhängigkeit einer Immun- oder zielgerichteten Therapie; blau: keine Immun- oder zielgerichteten Therapie (n = 161), rot: Immun- oder zielgerichteten Therapie (n = 22); p = 0,489; Log-rank-Test

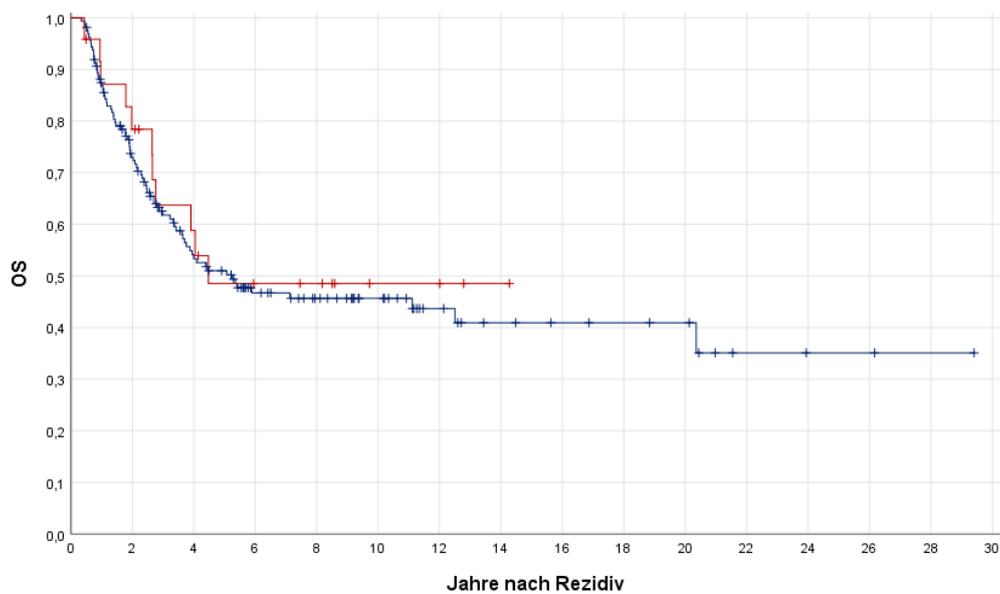


Abb. 37 b: Gesamtüberleben von 185 PatientInnen in Abhängigkeit einer Immun- oder zielgerichteten Therapie; blau: keine Immun- oder zielgerichteten Therapie (n = 161), rot: Immun- oder zielgerichteten Therapie (n = 24); p = 0,659; Log-rank-Test

### 3.6.16 Zweites Rezidivereignis

Ein zweites Rezidiv zeigte einen hochsignifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben ( $p < 0,001$ ). Während die Überlebensrate fünf Jahre nach Erstdiagnose bei PatientInnen, die an keinem zweiten Rezidiv erkrankten, bei  $0,812 \pm 0,043$  lag, war sie bei Auftreten eines zweiten Rezidivs mit  $0,302 \pm 0,044$  deutlich erniedrigt.

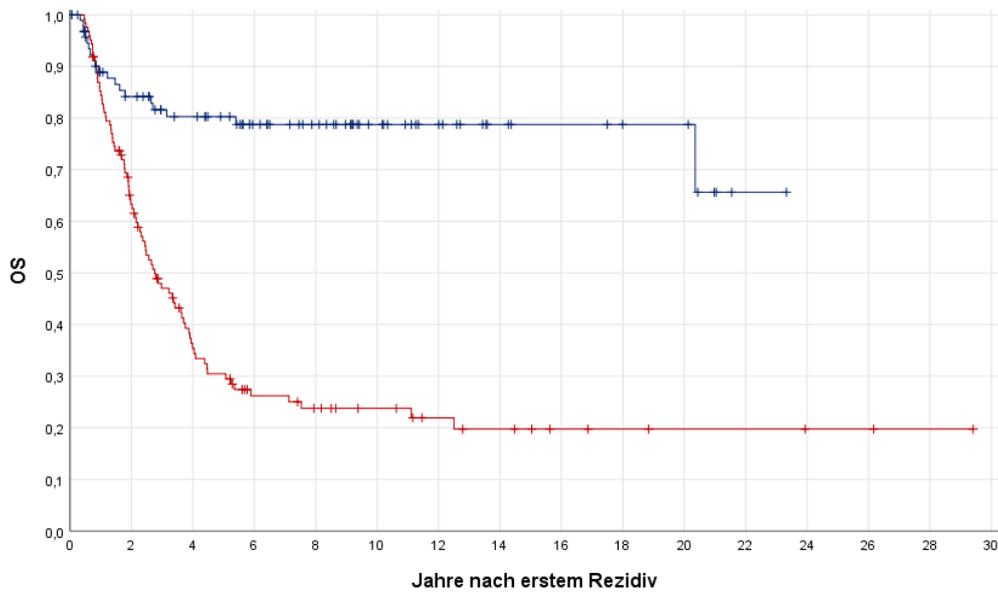


Abb. 38: Gesamtüberleben von 219 PatientInnen in Abhängigkeit vom Auftreten eines zweiten Rezidivs; blau: kein zweites Rezidiv ( $n = 95$ ), rot: Auftreten eines zweiten Rezidivs ( $n = 124$ );  $p < 0,001$ ; Log-rank-Test

## 3.6.17 Gesamtüberleben nach zweitem Rezidiv

Die Überlebensrate nach dem Auftreten eines zweiten Rezidivs lag zwei Jahre nach dem ersten Rezidiv bei  $0,628 \pm 0,044$  und nach fünf Jahren bei  $0,302 \pm 0,044$ . Zwei und fünf Jahre nach dem zweiten Rezidiv betrug sie  $0,468 \pm 0,047$  und  $0,261 \pm 0,043$ .

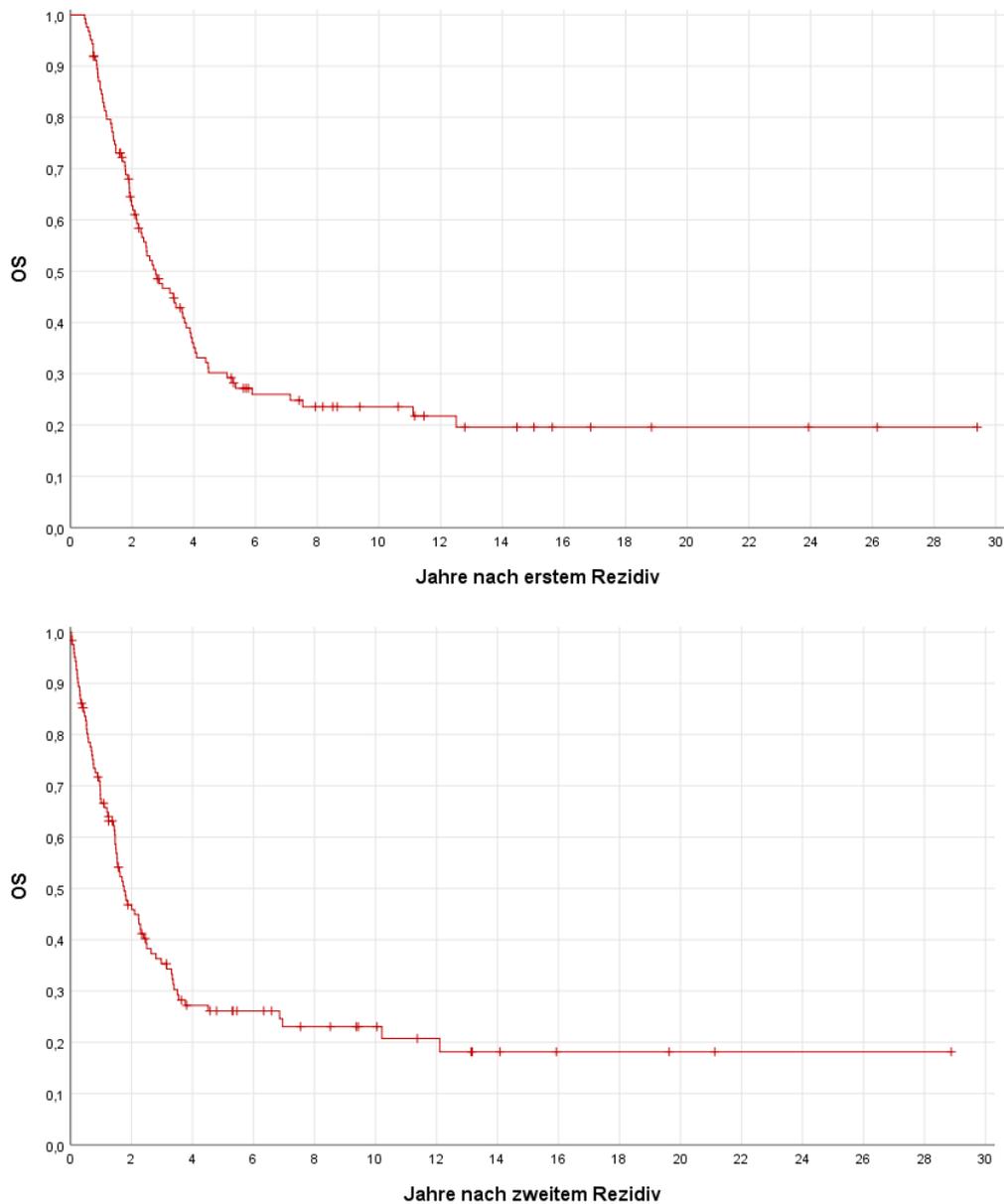


Abb. 39: Gesamtüberleben von 123 PatientInnen, bei denen ein zweites Rezidiv diagnostiziert wurde

## 3.6.18 Zeitdauer bis zum zweiten Rezidiv

Die Zeitdauer vom ersten bis zum zweiten Rezidiv stellte sich als signifikanter prognostischer Faktor heraus: Späte Rezidive, das heißt Rezidive, die 38 Monate und später nach Primärerkrankung ( $p = 0,001$  bzw.  $p = 0,020$ ) oder 9 Monate und später nach dem ersten Rezidiv ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,009$ ) auftraten, gingen mit einer höheren Überlebensrate einher als frühe Rezidive.

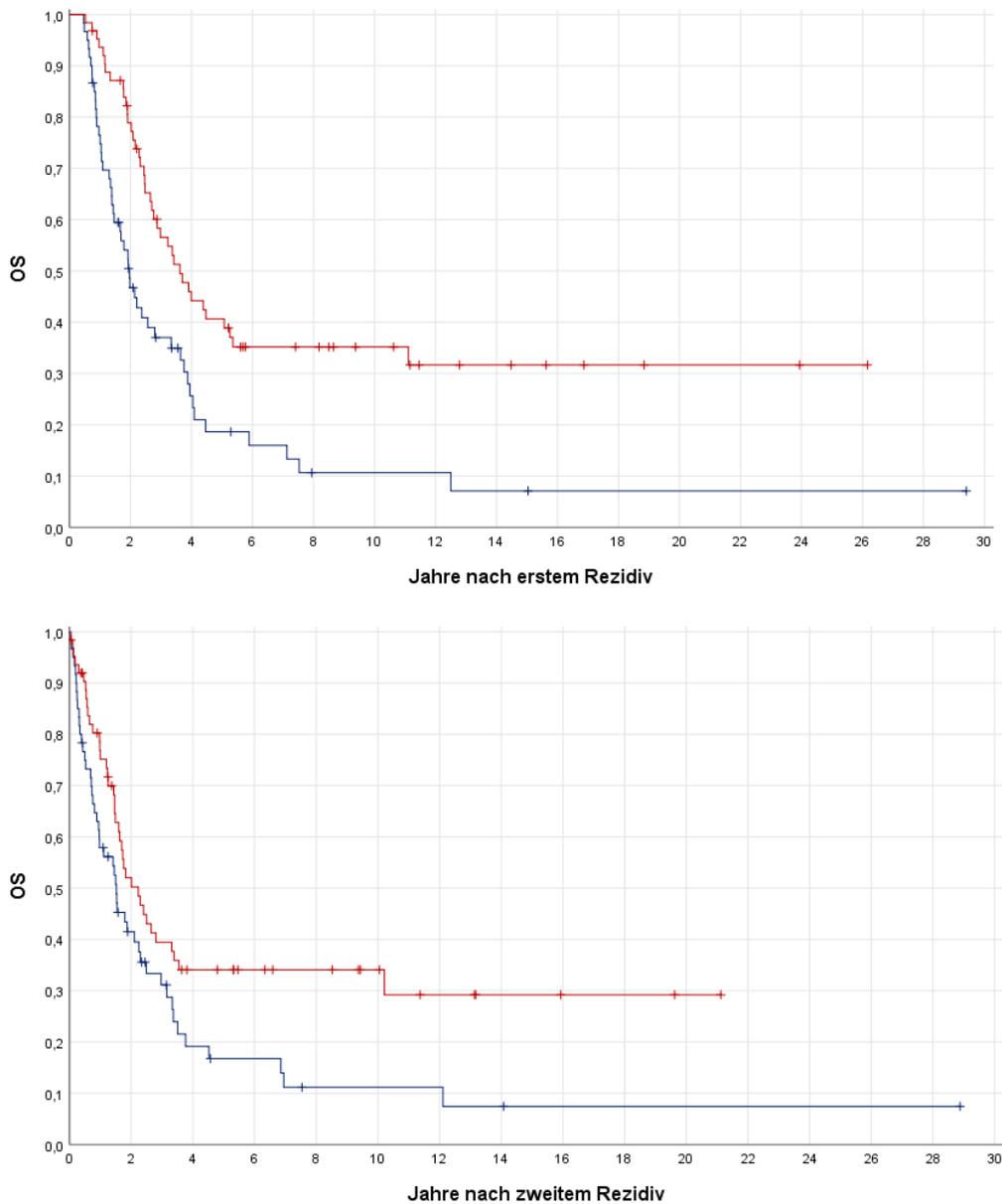


Abb. 40: Gesamtüberleben von 123 PatientInnen in Abhängigkeit von der Zeitdauer von der Erstdiagnose bis zur Diagnose des zweiten Rezidivs; blau: Intervall < 38 Monate ( $n = 60$ ), rot: Intervall  $\geq 38$  Monate ( $n = 63$ );  $p_1 = 0,001$  und  $p_2 = 0,020$ ; Log-rank-Test

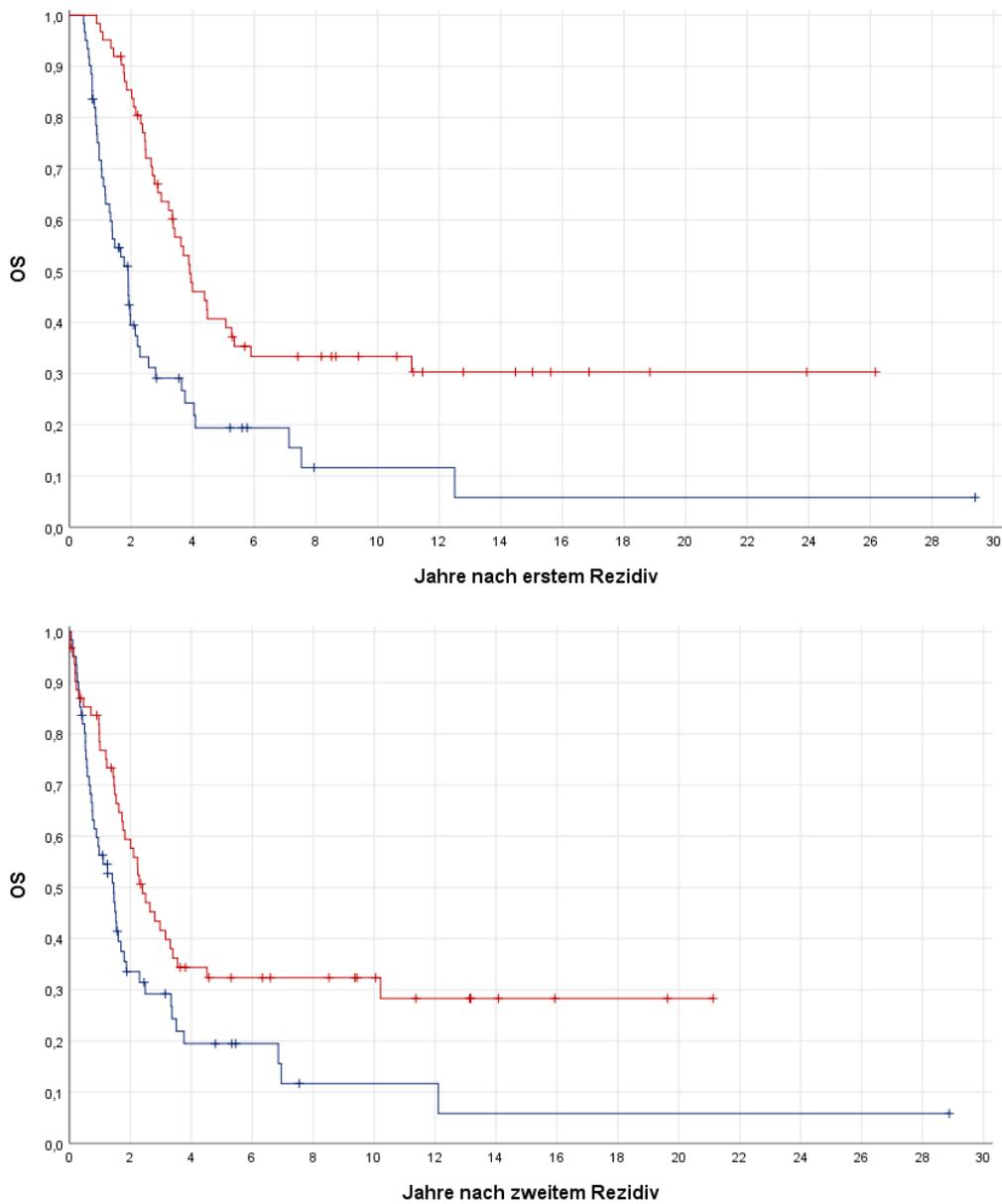


Abb. 41: Gesamtüberleben von 123 PatientInnen in Abhängigkeit von der Zeitdauer von der Diagnose des ersten Rezidivs bis zur Diagnose des zweiten Rezidivs; blau: Intervall < 9 Monate (n = 61), rot: Intervall  $\geq$  9 Monate (n = 62);  $p_1 < 0,001$  und  $p_2 = 0,009$ ; Log-rank-Test

## 3.6.19 Diagnosestellung im zweiten Rezidiv

Zwischen der Art der Diagnosestellung und dem Gesamtüberleben konnte ein hoch-signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ( $p = 0,001$  bzw.  $p < 0,001$ ). PatientInnen, deren zweites Rezidiv in der Bildgebung erstmals auffällig wurde, hatten demnach eine bessere Prognose als solche, deren Rezidiv sich durch Symptome erstmals bemerkbar machte.

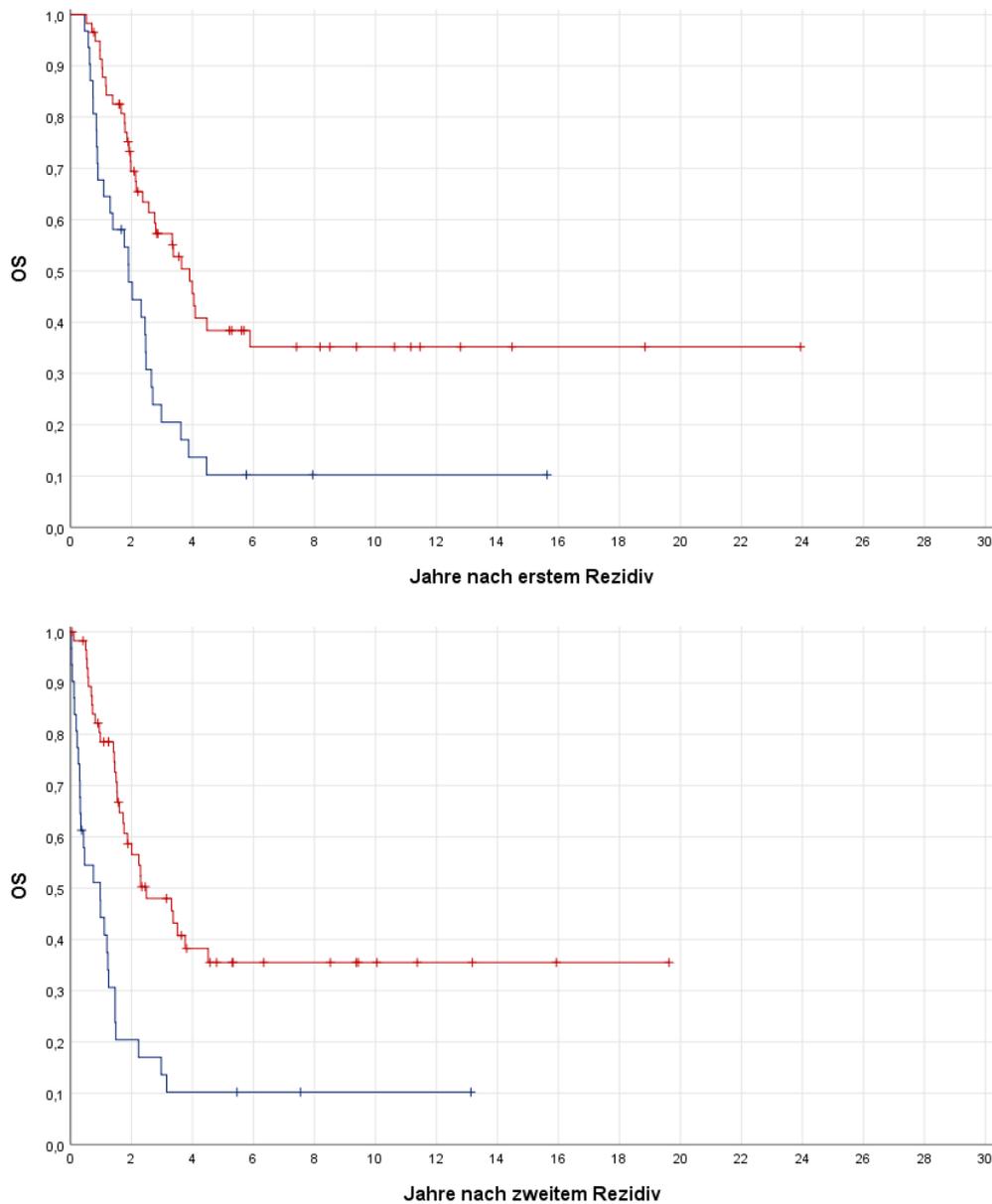


Abb. 42: Gesamtüberleben von 89 PatientInnen in Abhängigkeit von der Art der Diagnosestellung; blau: Symptome ( $n = 31$ ), rot: Bildgebung ( $n = 58$ );  $p_1 = 0,001$  und  $p_2 < 0,001$ ; Log-rank-Test

## 3.6.20 Lokalisation des zweiten Rezidivs

Die Lokalisation des zweiten Rezidivs hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p = 0,005$  bzw.  $p = 0,006$ ). Zeitgleich extra- und intrapulmonal lokalisierte Rezidive gingen mit einem niedrigen Überleben einher, während rein pulmonale oder rein extrapulmonale Rezidive eine bessere Prognose vorweisen konnten.

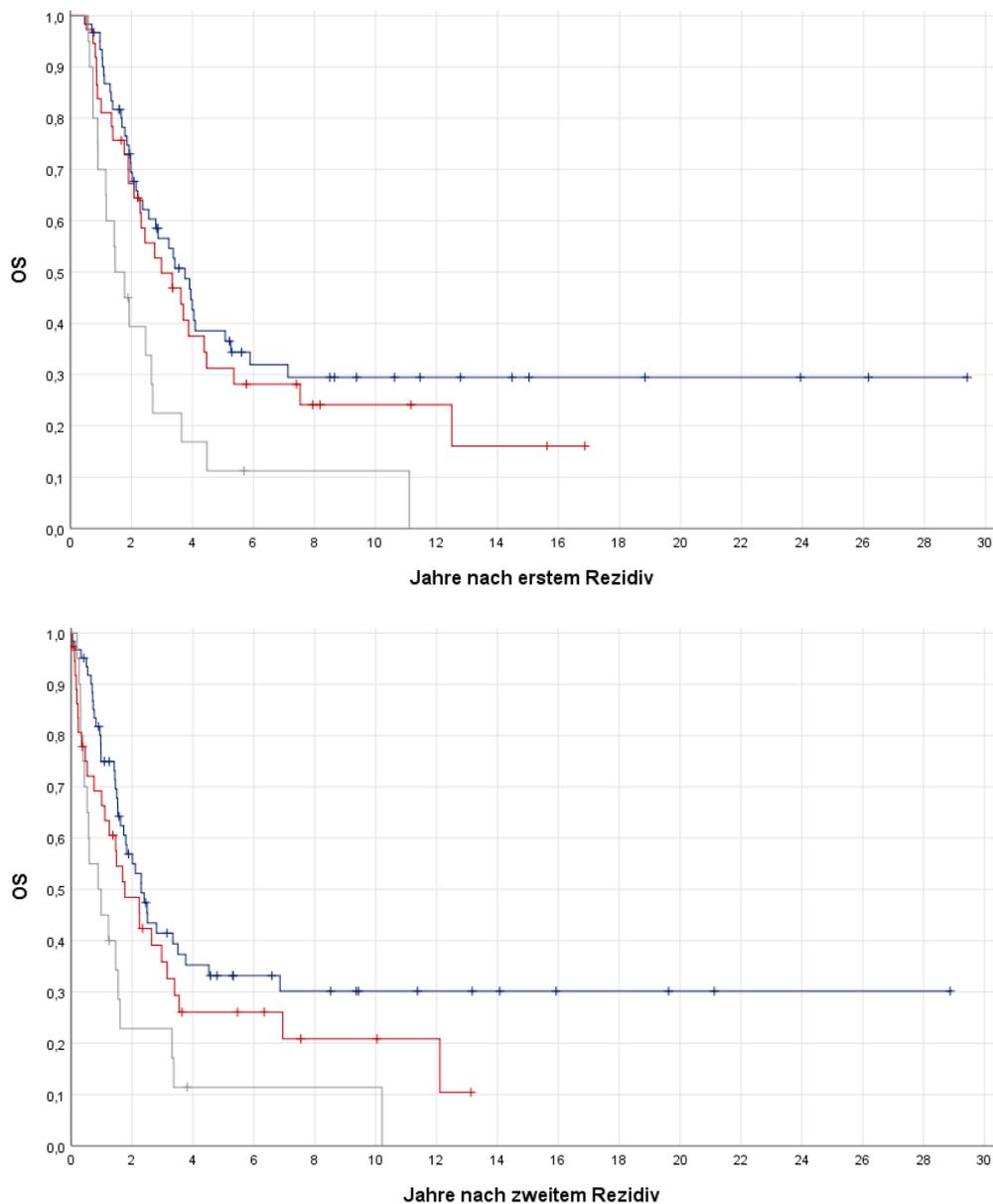


Abb. 43: Gesamtüberleben von 118 PatientInnen in Abhängigkeit der Ausbreitung des zweiten Rezidivs; blau: pulmonal ( $n = 61$ ), rot: extrapulmonal ( $n = 37$ ), grau: intra- und extrapulmonal ( $n = 20$ );  $p_1 = 0,005$  und  $p_2 = 0,006$ ; Log-rank-Test

## 3.6.21 Lateralität bei pulmonaler Beteiligung im zweiten Rezidiv

Ein signifikanter Zusammenhang der Lateralität bezogen auf die Seitenlokalisierung im ersten Rezidiv und dem Überleben konnte nicht gefunden werden, sofern zwischen den Ausprägungen „ipsilateral“, „bilateral“ und „kontralateral“ unterschieden wurde.

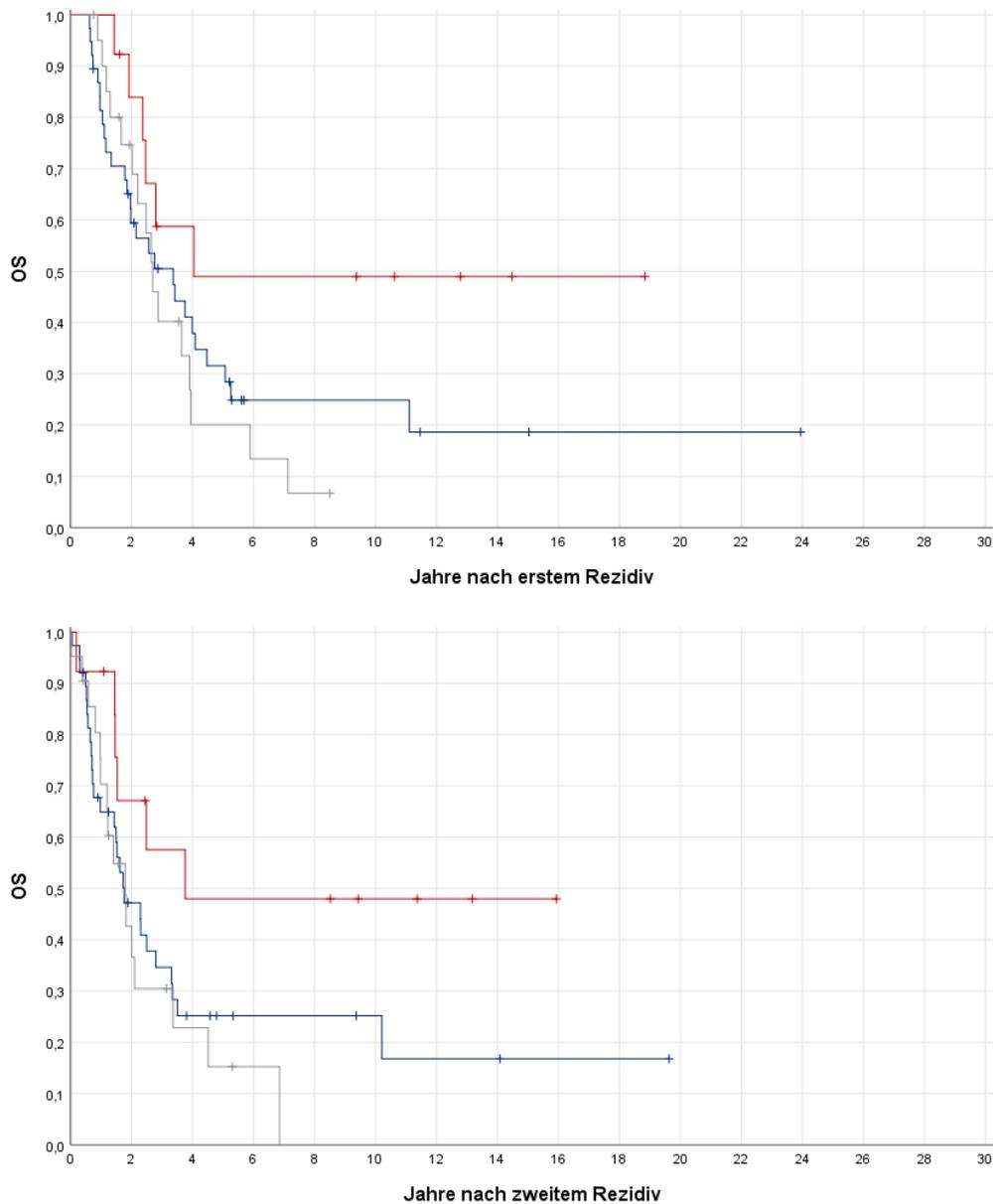


Abb. 44: Gesamtüberleben von 72 PatientInnen in Abhängigkeit der Lateralität bei pulmonaler Beteiligung im zweiten Rezidivs; blau: ipsilateral (n = 38), rot: kontralateral (n = 13), grau: bilateral (n = 21);  $p_1 = 0,128$  und  $p_2 = 0,094$ ; Log-rank-Test

## 3.6.22 Durchmesser der Lungenmetastasen im zweiten Rezidiv

Auch der Durchmesser vorhandener Lungenmetastasen im zweiten Rezidiv korrelierte nicht mit der Prognose.

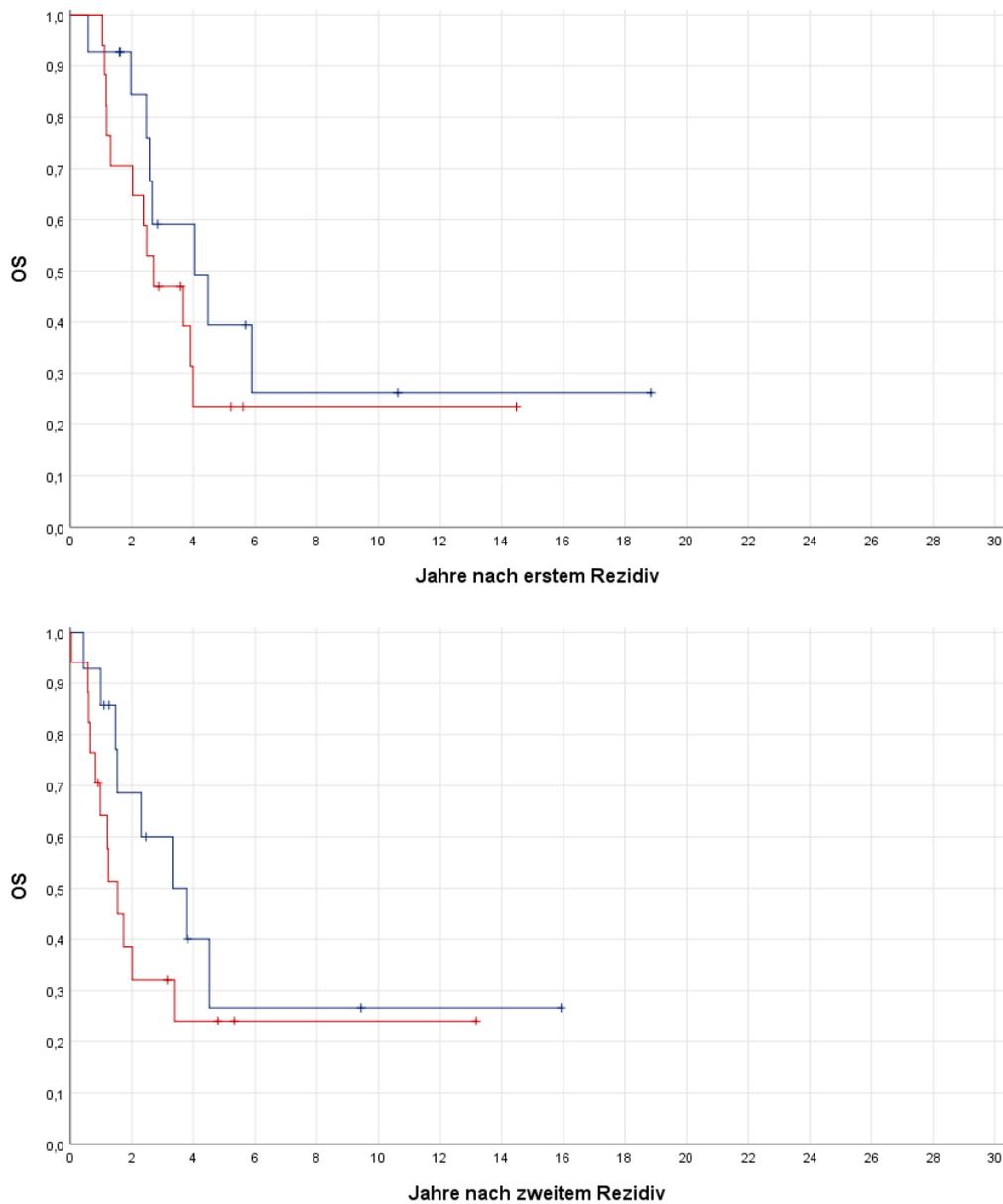


Abb. 45: Gesamtüberleben von 31 PatientInnen in Abhängigkeit vom maximalen Durchmesser der größten Lungenmetastase im zweiten Rezidiv; blau: max. Durchmesser < 17 mm (n = 14), rot: max. Durchmesser ≥ 17 mm (n = 17);  $p_1 = 0,306$  und  $p_2 = 0,246$ ; Log-rank-Test

## 3.6.23 Pleuraerguss im zweiten Rezidiv

Das Auftreten eines Pleuraergusses im zweiten Rezidiv im Falle einer pulmonalen Beteiligung korrelierte ebenso nicht mit dem Überleben der PatientInnen.

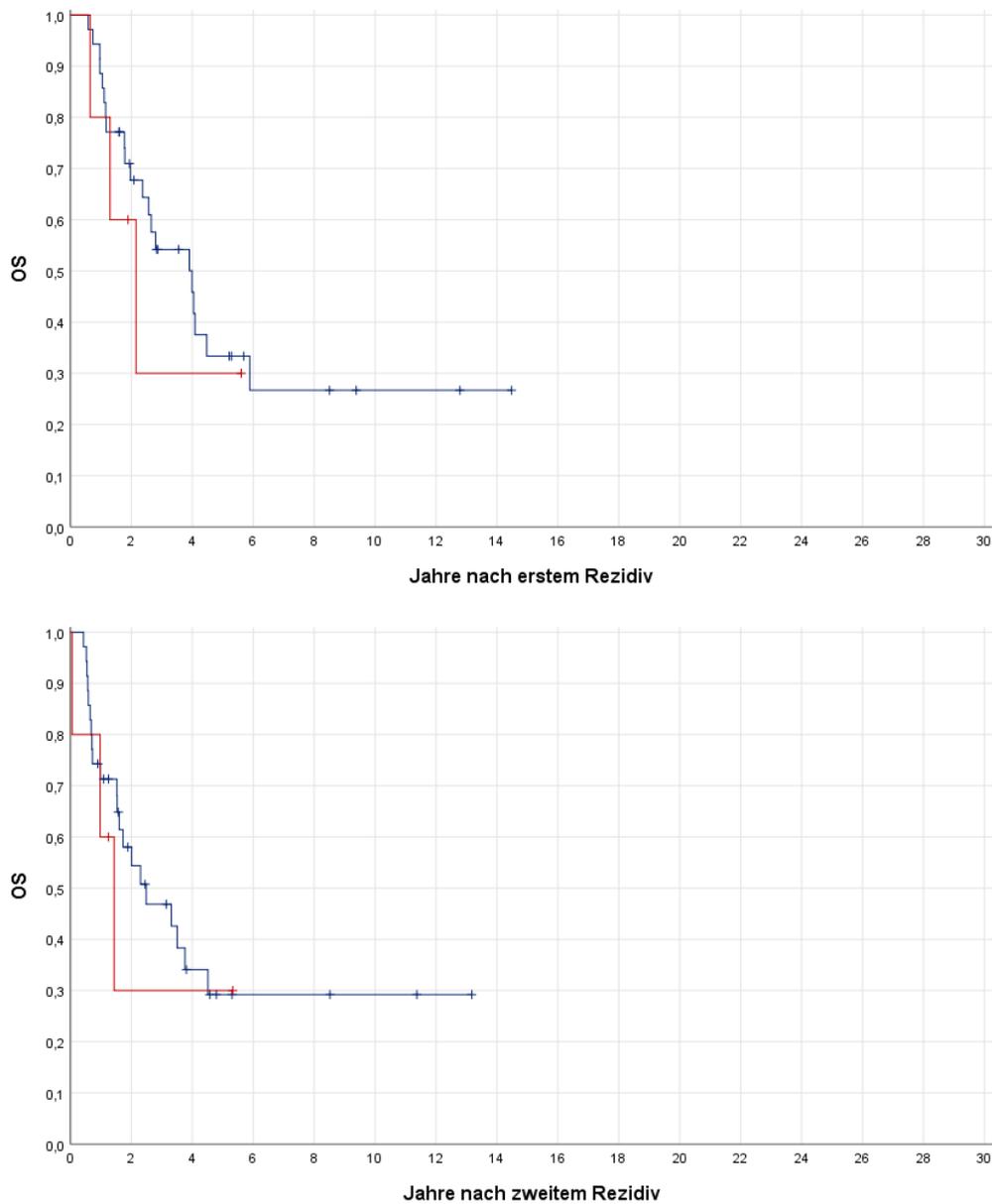


Abb. 46: Gesamtüberleben von 40 PatientInnen in Abhängigkeit vom Auftreten eines Pleuraergusses im zweiten Rezidiv; blau: kein Pleuraerguss ( $n = 35$ ), rot: Pleuraerguss ( $n = 5$ );  $p_1 = 0,572$  und  $p_2 = 0,610$ ; Log-rank-Test

## 3.6.24 Pleuraperforation im zweiten Rezidiv

Auch das Auftreten einer Pleuraperforation im zweiten Rezidiv bei pulmonalen Beteiligung korrelierte nicht mit dem Überleben der PatientInnen.

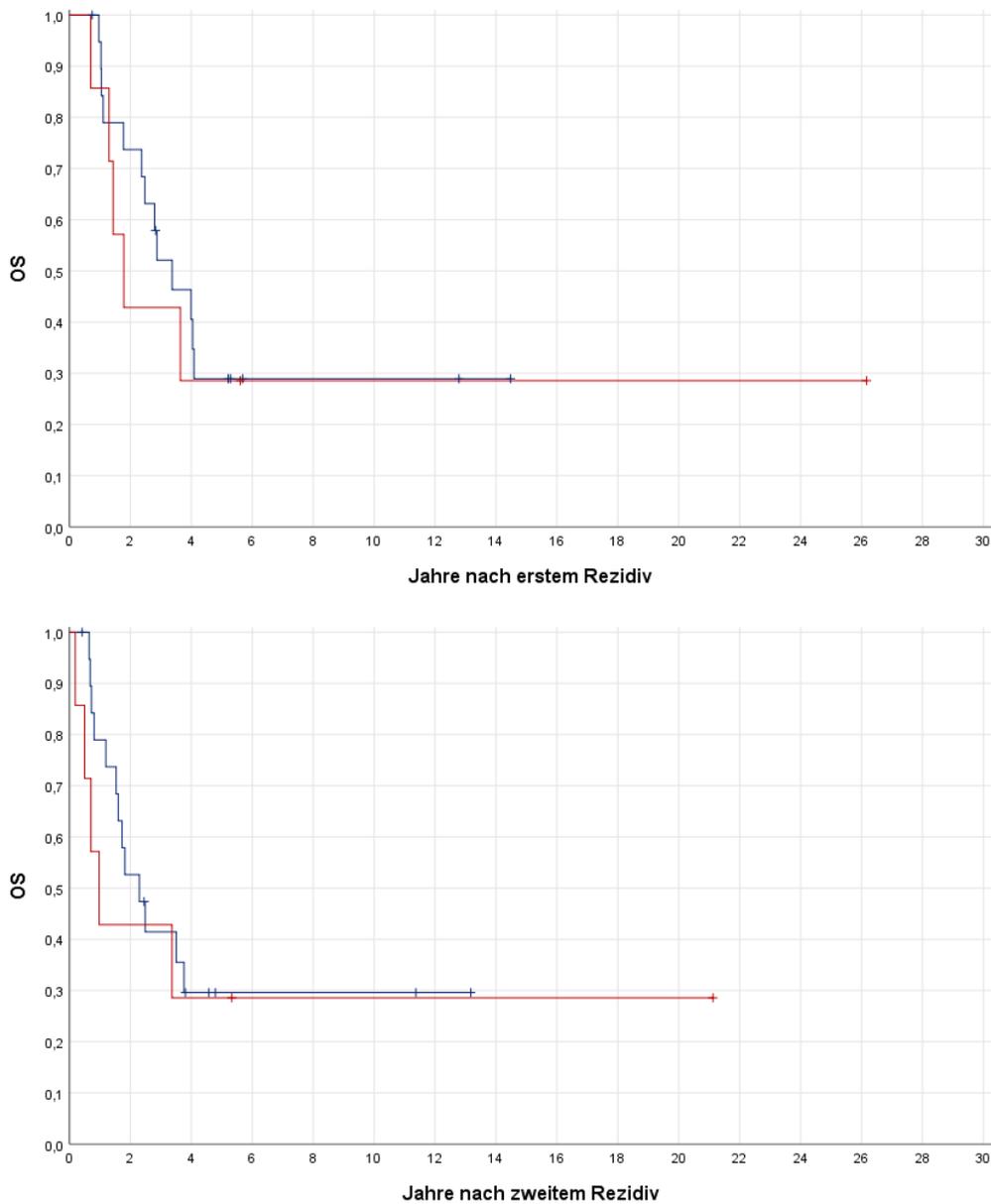


Abb. 47: Gesamtüberleben von 27 PatientInnen in Abhängigkeit vom Auftreten einer Pleuraperforation im zweiten Rezidiv; blau: keine Pleuraperforation (n = 20), rot: Pleuraperforation (n = 7);  $p_1 = 0,673$  und  $p_2 = 0,559$ ; Log-rank-Test

### 3.7 Multivariate Analysen

Aufgrund teilweise fehlender Daten ergab sich bei Einschluss aller in der univariaten Analyse prognostisch signifikanter Kovariaten eine zu niedrige Ereigniszahl für die Durchführung einer COX-Regression. Daher konnte die multivariate Analyse nur an jeweils maximal drei bis vier Kovariaten zugleich durchgeführt werden.

#### 3.7.1 Präsentation des ersten Rezidivs

In der COX-Regressionsanalyse zeigten das Intervall bis zum ersten Rezidiv sowie die Art der Diagnosestellung, das heißt, ob die Metastase primär symptomatisch oder bildgebend entdeckt wurde, einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, wenn zu den genannten Kovariaten ein Pleuraerguss oder eine Pleuraperforation hinzugenommen wurden. Demnach gingen primär symptomatische Metastasen und frühe Rezidive mit einem höheren Risiko zu versterben einher. Eine prognostische Relevanz eines Pleuraergusses oder einer Pleuraperforation, ob bei Diagnosestellung oder Metastasenresektion, konnte in der multivariaten Analyse nicht nachgewiesen werden. Hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens konnte bei der multivariaten Analyse des Intervalls bis zum ersten Rezidiv, einer Diagnosestellung aufgrund einer Bildgebung und dem Vorhandensein eines Pleuraergusses lediglich die Rezidivdiagnose durch Symptome eine signifikante prognostische Relevanz beibehalten. Bei Einschluss einer Pleuraperforation verloren sowohl das Rezidivintervall als auch die Art der Diagnosestellung ihren signifikanten Einfluss auf das ereignisfreie Überleben, allerdings erwies sich dann die Pleuraperforation bei Diagnosestellung als prognostisch signifikant.

|  | Gesamtüberleben |               |                   | Ereignisfreies Überleben |               |              |
|--|-----------------|---------------|-------------------|--------------------------|---------------|--------------|
|  | Exp(B)          | 95-%-KI       | p-Wert            | Exp(B)                   | 95-%-KI       | p-Wert       |
| <b>Zeitdauer</b> bis zum ersten Rezidiv $\geq 2$ Jahre (vs. $< 2$ Jahre) | 0,316           | 0,170 – 0,587 | <b>&lt; 0,001</b> | 0,712                    | 0,434 – 1,170 | 0,181        |
| Rezidivdiagnose durch <b>Bildgebung</b> (vs. Symptome)                   | 0,159           | 0,063 – 0,398 | <b>&lt; 0,001</b> | 0,432                    | 0,199 – 0,939 | <b>0,034</b> |
| <b>Pleuraerguss</b> (vs. kein Erguss) bei Rezidivdiagnose                | 0,596           | 0,199 – 1,787 | 0,356             | 0,943                    | 0,370 – 2,408 | 0,903        |

Tab. 6: Cox-Regression für 108 PatientInnen: Einfluss von Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv, Art der Diagnosestellung und Pleuraerguss auf Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben

|  | Gesamtüberleben |               |                   | Ereignisfreies Überleben |               |              |
|--|-----------------|---------------|-------------------|--------------------------|---------------|--------------|
|  | Exp(B)          | 95-%-KI       | p-Wert            | Exp(B)                   | 95-%-KI       | p-Wert       |
| <b>Zeitdauer</b> bis zum ersten Rezidiv $\geq 2$ Jahre (vs. $< 2$ Jahre) | 0,304           | 0,141 – 0,655 | <b>0,002</b>      | 0,669                    | 0,369 – 1,215 | 0,187        |
| Rezidivdiagnose durch <b>Bildgebung</b> (vs. Symptome)                   | 0,227           | 0,100 – 0,513 | <b>&lt; 0,001</b> | 0,578                    | 0,301 – 1,108 | 0,098        |
| <b>Pleuraperforation</b> (vs. keine Perf.) bei Rezidivdiagnose           | 1,958           | 0,820 – 4,676 | 0,131             | 2,834                    | 0,443 – 5,602 | <b>0,003</b> |

Tab. 7: Cox-Regression für 85 PatientInnen: Einfluss von Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv, Art der Diagnosestellung u. Pleuraperforation bei Rezidivdiagnose auf Gesamt- und ereignisfreies Überleben

|  | Gesamtüberleben |               |                   | Ereignisfreies Überleben |               |        |
|--|-----------------|---------------|-------------------|--------------------------|---------------|--------|
|  | Exp(B)          | 95-%-KI       | p-Wert            | Exp(B)                   | 95-%-KI       | p-Wert |
| <b>Zeitdauer</b> bis zum ersten Rezidiv $\geq 2$ Jahre (vs. $< 2$ Jahre) | 0,240           | 0,113 – 0,512 | <b>&lt; 0,001</b> | 0,557                    | 0,305 – 1,017 | 0,057  |
| Rezidivdiagnose durch <b>Bildgebung</b> (vs. Symptome)                   | 0,248           | 0,111 – 0,554 | <b>&lt; 0,001</b> | 0,584                    | 0,301 – 1,135 | 0,113  |
| <b>Pleuraperforation</b> (vs. keine Perf.) zum OP-Zeitpunkt              | 1,586           | 0,723 – 3,479 | 0,250             | 1,806                    | 0,968 – 3,372 | 0,063  |

Tab. 8: Cox-Regression für 72 (OS) und 73 (EFS) PatientInnen: Einfluss von Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv, Art der Diagnosestellung und intraoperativer Pleuraperforation auf Gesamt- und ereignisfreies Überleben

## 3.7.2 Therapie im ersten Rezidiv

Wurde zu den prognostisch relevanten Kovariaten bezüglich des Gesamtüberlebens aus 3.6.1. eine Carboplatin- und Etoposid-haltige Chemotherapie oder eine von zwei abweichende Anzahl verabreichter Zytostatika hinzugenommen, konnte kein Einfluss der neu eingeschlossenen Kovariaten auf das Gesamtüberleben gezeigt werden.

Hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens verlor bei Hinzunahme der Chemotherapiezusammensetzung oder der Anzahl der Zytostatika die Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv ihren signifikanten Einfluss. Die Anzahl von genau zwei Zytostatika verbesserte die Prognose signifikant.

|  | Gesamtüberleben |               |              | Ereignisfreies Überleben |               |              |
|--|-----------------|---------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------|
|  | Exp(B)          | 95-%-KI       | p-Wert       | Exp(B)                   | 95-%-KI       | p-Wert       |
| <b>Zeitdauer</b> bis zum ersten Rezidiv $\geq 2$ Jahre (vs. $< 2$ Jahre) | 0,392           | 0,175 – 0,878 | <b>0,023</b> | 0,693                    | 0,354 – 1,356 | 0,284        |
| Rezidivdiagnose durch <b>Bildgebung</b> (vs. Symptome)                   | 0,258           | 0,115 – 0,582 | <b>0,001</b> | 0,431                    | 0,218 – 0,850 | <b>0,015</b> |
| <b>(I)CE</b> im Rezidiv (vs. kein (I)CE)                                 | 1,649           | 0,776 – 3,503 | 0,193        | 1,492                    | 0,760 – 2,930 | 0,245        |

Tab. 9: Cox-Regression für 64 (OS) und 63 (EFS) PatientInnen: Einfluss von Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv, Art der Diagnosestellung und Chemotherapie auf Gesamt- und ereignisfreies Überleben

|  | Gesamtüberleben |               |              | Ereignisfreies Überleben |               |              |
|--|-----------------|---------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------|
|  | Exp(B)          | 95-%-KI       | p-Wert       | Exp(B)                   | 95-%-KI       | p-Wert       |
| <b>Zeitdauer</b> bis zum ersten Rezidiv $\geq 2$ Jahre (vs. $< 2$ Jahre) | 0,375           | 0,176 – 0,802 | <b>0,011</b> | 0,702                    | 0,375 – 1,313 | 0,268        |
| Rezidivdiagnose durch <b>Bildgebung</b> (vs. Symptome)                   | 0,296           | 0,131 – 0,669 | <b>0,003</b> | 0,466                    | 0,237 – 0,917 | <b>0,027</b> |
| <b>n</b> Zytostatika $\neq 2$ (vs. <b>n</b> Zytostatika = 2)             | 1,770           | 0,856 – 3,662 | 0,124        | 1,906                    | 1,026 – 3,541 | <b>0,041</b> |

Tab. 10: Cox-Regression für 64 (OS) und 63 (EFS) PatientInnen: Einfluss von Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv, Art der Diagnosestellung und Anzahl der Zytostatika auf Gesamt- und ereignisfreies Überleben

### 3.7.3 Weiterer Krankheitsverlauf

Bei Einschluss einer chirurgischen Remission und des Auftretens eines zweiten Rezidivs zu den Kovariaten mit Einfluss auf das Überleben aus 3.6.1 erwiesen sich alle Kovariaten als prognostisch relevant hinsichtlich des Gesamtüberlebens: Eine chirurgische Remission ging mit einer besseren, ein zweites Rezidiv mit einer schlechteren Prognose einher.

|  | <b>Gesamtüberleben</b> |               |                   |
|--|------------------------|---------------|-------------------|
|  | Exp(B)                 | 95-%-KI       | p-Wert            |
| <b>Zeitdauer</b> bis zum ersten Rezidiv<br>≥ 2 Jahre (vs. < 2 Jahre) | 0,402                  | 0,248 – 0,652 | <b>&lt; 0,001</b> |
| Rezidivdiagnose durch <b>Bildgebung</b><br>(vs. Symptome)            | 0,440                  | 0,254 – 0,764 | <b>0,004</b>      |
| <b>CR2</b><br>(vs. keine CR2)  | 0,065                  | 0,014 – 0,303 | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>Zweites Rezidiv</b><br>(vs. kein zweites Rezidiv)                 | 3,790                  | 2,281 – 6,300 | <b>&lt; 0,001</b> |

Tab. 11: Cox-Regression für 161 PatientInnen: Einfluss von Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv, Art der Diagnosestellung, chirurgischer Remission, Auftreten eines zweiten Rezidivs auf das Gesamtüberleben

Ein langes Intervall zwischen Diagnose des ersten und zweiten Rezidivs und eine Diagnosestellung des zweiten Rezidivs anhand einer Bildgebung erwiesen sich in der multivariaten Analyse als prognostisch günstig. Die Lokalisation des zweiten Rezidivs hatte dagegen keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

|   | <b>Gesamtüberleben</b> |               |                   |
|---|------------------------|---------------|-------------------|
|   | Exp(B)                 | 95-%-KI       | p-Wert            |
| <b>Zeitdauer</b> bis zum zweiten Rezidiv<br>≥ 9 Monate (vs. < 9 Monate)                             | 0,342                  | 0,199 – 0,588 | <b>&lt; 0,001</b> |
| Diagnosestellung des zweiten Rezidivs<br>durch <b>Bildgebung</b> (vs. Symptome)                     | 0,261                  | 0,261 – 0,845 | <b>0,012</b>      |
| <b>Ausbreitung</b> des zweiten Rezidivs:<br>Pulmonal vs. extrapulmonal vs. extra- und intrapulmonal | 0,832                  | 0,832 – 1,258 | 0,278             |

Tab. 12: Cox-Regression für 86 PatientInnen: Einfluss von Zeitdauer bis zum zweiten Rezidiv, Art der Diagnosestellung und Lokalisation des zweiten Rezidivs auf das Gesamtüberleben

## 4 DISKUSSION

Diese Studie an insgesamt 219 PatientInnen kann die Annahme einer besseren Prognose für PatientInnen mit einer solitären pulmonalen Metastase im ersten Rezidiv im Vergleich zu anderweitigen Rezidiven bestätigen. Bei etwas mehr als 90 % aller PatientInnen konnte eine zweite chirurgische Remission erreicht werden. Dennoch überlebte nur knapp die Hälfte aller PatientInnen die ersten 5 Jahre, weniger als ein Drittel erkrankte darüber hinaus weder an einem Folgerezidiv noch an einem Zweitmalignom. Dies macht deutlich, dass auch solitäre Lungenmetastasen trotz vergleichsweise günstiger Prognose ernst zu nehmen sind.

Späte Rezidive zeigten in dieser Kohorte eine höhere Überlebensrate als frühe, ein Pleuraerguss oder eine Pleuraperforation sowie ein aufgrund von Symptomen diagnostiziertes Rezidiv verschlechterten in der univariaten Analyse die Prognose. Therapeutisch ist eine komplette Remission von hoher Bedeutung, weder eine Chemotherapie noch andere systemische Therapien in ihrer Gesamtheit gingen mit einem verlängerten Überleben einher.

### 4.1 Patienten- und Tumorcharakteristik bei Ersterkrankung

Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten- und Tumorcharakteristika entsprachen im Wesentlichen denen von in anderen Studien untersuchten PatientInnen mit hochmalignem Osteosarkom. Keine der bei Ersterkrankung erhobenen Variablen korrelierte signifikant mit dem Postrezidivüberleben.

Der Median des Patientenalters bei Erstdiagnose lag im Einklang mit diversen Publikationen im jugendlichen Alter.<sup>6, 8, 11, 27, 33, 36, 37, 40, 41, 52</sup> Der Zeitpunkt der Erkrankung wird dabei in ursächlichen Zusammenhang mit einem Wachstumsschub während der Pubertät gebracht.<sup>53</sup> Studien, die sich mit PatientInnen im Stadium der Ersterkrankung beschäftigten, ermittelten ein medianes Alter zwischen 13,5 und 15,2 Jahren.<sup>6, 11, 27</sup> In solchen, die sich primär mit PatientInnen im Rezidiv beschäftigen, wurde bei Erstdiagnose ein medianes Alter im Bereich von 13,7 bis 15,3 Jahren erhoben.<sup>8, 33, 36, 37, 40, 41, 52</sup> In vorherigen Studien an den COSS-PatientInnen wurde für die Gesamtkohorte ein medianes Alter von 15 Jahren und für Patienten, die zukünftig ein Rezidiv erleiden sollten, ein medianes Alter von 15,5 Jahren ermittelt.<sup>4, 29</sup> Folglich unterschied sich auch

das mediane Patientenalter von 15 Jahren dieser Arbeit nicht wesentlich vom üblichen Alter, in dem ein Osteosarkom erstmals in Erscheinung tritt.

In vergangenen Studien konnte belegt werden, dass männliche Patienten im Vergleich zu weiblichen in einem höheren Alter erkranken.<sup>2, 53</sup> Das mediane Erkrankungsalter lag in unserer Kohorte beim weiblichen Geschlecht bei 14,1 Jahren, beim männlichen Geschlecht bei 15,7 Jahren - jedoch erwies dieser Altersunterschied sich als nicht signifikant ( $p = 0,153$ ). Das gehäufte Auftreten eines Osteosarkoms beim männlichen Geschlecht konnte in Übereinstimmung mit der bisherigen Erfahrung<sup>2, 4, 10, 29, 31</sup> auch in dieser Arbeit beobachtet werden.

Die Präsentation der Ersterkrankung unserer Kohorte gestaltete sich weitgehend unauffällig. Sowohl die Prädominanz der Lokalisation an den Extremitäten sowie die vorwiegend kniegelenksnahe Verortung des Primärtumors, als auch die relative Tumurlänge im Fall von Tumoren der langen Röhrenknochen decken sich mit den bisherigen Erkenntnissen.<sup>4, 29, 31, 40, 41, 54</sup> Verglichen mit der Gesamtkohorte aller COSS-PatientInnen mit der Diagnose eines Osteosarkoms betrifft das Osteosarkom in der Kohorte dieser Arbeit eher seltener den Rumpf, was insbesondere der Tatsache geschuldet sein könnte, dass Osteosarkome des Rumpfes durch eine erschwerte Therapierbarkeit seltener in Remission gebracht werden können, sodass dementsprechend die Möglichkeit eines Rezidivs seltener gegeben ist.

Dass PatientInnen mit Primärmetastasierung sehr viel wahrscheinlicher ein Rezidiv erleiden, ist wissenschaftlich gut belegt, sodass man vermuten könnte, dass sich umgekehrt auch unter den PatientInnen mit Rezidiv anteilmäßig mehr PatientInnen mit einer Primärmetastasierung finden könnten.<sup>4, 6, 10, 11, 27, 55</sup> Allerdings lag der Anteil der PatientInnen mit Primärmetastasen bei 12,6 % und gleicht demnach dem, der bereits in früheren Analysen der Gesamtkohorte der COSS-PatientInnen festgestellt wurde.<sup>4</sup> Dieser Umstand kann auch in anderen Rezidivarbeiten, welche sich nicht auf eine lokalisierte Erkrankung im Erststadium beschränken, beobachtet werden.<sup>29, 40</sup> Geschuldet könnte dies insbesondere der Tatsache sein, dass eine komplette chirurgische Remission bei PatientInnen mit Primärmetastasierung seltener erreicht werden kann – all diesen PatientInnen ist es demzufolge definitionsgemäß nicht möglich ein Rezidiv zu erleiden.

Dass pulmonale Metastasen die weitaus häufigste Form einer Fernmetastasierung im Stadium der Ersterkrankung ausmachen, konnte auch in der Kohorte dieser Arbeit beobachtet werden – mit einem Anteil von 96,3 % sind pulmonale Metastasen hier sogar

überdurchschnittlich häufig im Vergleich zu anderen untersuchten Gruppen.<sup>4, 6, 11, 29</sup> Zwar steht eine Primärmetastasierung in unserer Kohorte nicht im Zusammenhang mit dem Überleben der PatientInnen, allerdings kam es beim Vorliegen einer solchen gehäuft zu frühen Rezidiven ( $p < 0,001$ ) – frühe Rezidive gingen wiederum mit einer schlechteren Prognose einher.

Die mediane Symptombdauer vor Erstdiagnose der Erkrankung betrug 60 Tage und bewegte sich damit in derselben Größenordnung wie in den Studien von Kaste et al. und Mialou et al., die von einer Symptombdauer von 61 und 85 Tagen berichteten.<sup>6, 11</sup> Der Anteil derer, die ein gutes bzw. schlechtes Ansprechen des Primärtumors auf die präoperative Chemotherapie zeigten, glich den in der Literatur zu findenden Angaben, nach denen jeweils etwa die Hälfte der Tumoren ein gutes bzw. schlechtes Ansprechen zeigt.<sup>4, 11, 29</sup> Spraker-Perlman et al. sowie Bacci et al. konnten einen Einfluss des histologischen Tumoransprechens auf die Zeitdauer bis zu einem ersten Rezidiv feststellen, wonach ein schlechtes Ansprechen mit frühen Rezidiven assoziiert war.<sup>31, 56</sup> Bacci et al. und Gelderblom et al. konnten einen Überlebensvorteil für PatientInnen mit gutem initialen Tumoransprechen nachweisen.<sup>37, 56</sup> In der hier untersuchten Patientenkohorten konnte dagegen weder ein Einfluss des Tumoransprechens auf das Rezidivintervall ( $p = 0,218$ ) noch auf das Überleben ( $p_{(OS)} = 0,376$ ,  $p_{(EFS)} = 0,252$ ) nachgewiesen werden.

## **4.2 Patienten- und Tumorcharakteristik im ersten Rezidiv**

Eine solitäre pulmonale Metastase als erstes Rezidiv trat bei der untersuchten Patientenkohorte im Median 2,3 Jahre nach der Ersterkrankung auf. In Studien, welche Rezidive des Osteosarkoms unabhängig ihrer Lokalisation und Ausbreitung untersuchten, trat das Rezidiv im Median nach 1,1 bis 2,1 Jahren auf.<sup>8, 28, 30, 31, 33, 34, 36-38, 40, 56</sup> Fernandez-Pineda et al. und Daw et al., die sich in ihren Studien mit singulären pulmonalen Metastasen beschäftigten, beobachteten ein Intervall von 2 und 2,5 Jahren bis zum ersten Rezidiv.<sup>41, 54</sup> Damit trat die solitäre pulmonale Metastase ebenso wie in unserer Kohorte vergleichsweise eher spät auf. Anzumerken ist hierbei, dass Daw et al. Rezidive innerhalb des ersten Jahres im Vorhinein ausschlossen, was dazu führen dürfte, dass die mediane Dauer bis zum Rezidiv etwas überschätzt werden könnte - allerdings erkrankten in unserer Kohorte lediglich 9 (4,1 %) PatientInnen

innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnosestellung.<sup>41</sup> Auch Fernandez et al. konnten mehr als 80 % der Rezidive nach mehr als einem Jahr verzeichnen.<sup>54</sup>

Daw et al. konnten einen Trend hinsichtlich eines höheren ereignisfreien Lebens aufzeigen, je länger das Intervall zwischen Erstdiagnose und des ersten Rezidivs war.<sup>41</sup> Auch in unsere Kohorte zeigte die Dauer bis zum ersten Rezidiv einen Einfluss auf das Überleben mit einer signifikant schlechteren Prognose bei Rezidiven innerhalb der ersten beiden Jahre ( $p_{(OS)} < 0,001$ ,  $p_{(EFS)} = 0,049$ ); insbesondere Rezidive im ersten Jahr nach der Ersterkrankung waren mit einem verringerten Überleben assoziiert. Auch in den multivariaten Analysen hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergaben sich für die Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv signifikante Werte. Begründet werden könnte dies mit einer erhöhten Aggressivität der Krebserkrankung bei früh eintretenden Rezidiven. Das insgesamt späte Auftreten solitärer pulmonaler Metastasen könnte eine der Ursachen für die verbesserte Prognose unserer Kohorte sein, während wiederum das spätere Auftreten des Rezidivs mitbegründet sein könnte durch eine geringere Aggressivität des Rezidivs im Falle pulmonaler solitärer Metastasen. Der günstige Einfluss später Rezidive auf die Prognose konnte bereits in diversen anderen Studien beobachtet werden, die sich mit Rezidiven eines Osteosarkoms im Allgemeinen beschäftigten.<sup>8, 30-33, 37, 40, 57</sup> In anderen Publikationen wiederum konnte keine signifikante Relevanz des Rezidivintervalls festgestellt werden – verantwortlich hierfür könnte jedoch die vergleichsweise geringe Fallzahl zwischen 33 und 59 PatientInnen ebenjener Studien sein.<sup>28, 34, 36, 38</sup>

Einen signifikanten Zusammenhang mit dem Überleben wies in dieser Arbeit auch die Art der Diagnosestellung des ersten Rezidivs auf: Wurde die pulmonale Metastase durch eine Bildgebung erstmalig festgestellt, war das Überleben höher als bei Rezidiven, die durch Symptome auffällig wurden ( $p_{(OS)} = 0,001$ ,  $p_{(EFS)} = 0,047$ ). Da die Diagnose symptomatischer Rezidive in der untersuchten Kohorte gehäuft nach einem längeren Zeitintervall erfolgte ( $p = 0,024$ ), scheint der zeitliche Aspekt zumindest mitverantwortlich für die weitere Prognose. Denkbar wäre, dass eine Verzögerung der Diagnosestellung mit einem klinisch weiter fortgeschrittenen, symptomatischen Rezidiv einhergeht. Die Entdeckung des Rezidivs in einem frühen, präsymptomatischen Stadium scheint folglich von hoher Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf zu sein. Allerdings muss bedacht werden, dass ein früh entdecktes Rezidiv schon allein aufgrund des dadurch zeitlich früher gewählten Ausgangspunktes mit einem scheinbar verlängerten Überleben einhergeht – folglich stellt sich die Frage, ob eine frühe Entdeckung

auch zu einer verbesserten Prognose oder nur zu einem verlängerten Zeitraum des Wissens um ein Rezidiv führt. Das sich einstellende Plateau der Überlebenskurve der bildgebend diagnostizierten Rezidive (siehe Abb. 21b) gibt allerdings guten Grund zur Annahme, dass diese Gruppe der Rezidive mit einem tatsächlich verlängerten Überleben einhergeht. Weiterhin bleibt neben der Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv auch eine Diagnosestellung anhand einer Bildgebung in sämtlichen multivariaten Analysen hinsichtlich des Gesamtüberlebens signifikant, sodass angenommen werden kann, dass es sich hierbei um einen unabhängigen prognostischen Faktor handelt. Besondere Relevanz hat dieser Sachverhalt in der Tumornachsorge, in der er der Bildgebung einen hohen Stellenwert einräumt.

Zwar korrelierte auch der maximale Durchmesser der pulmonalen Metastase mit dem Rezidivintervall – große Metastasen wurden gehäuft nach einem längeren Zeitintervall diagnostiziert ( $p = 0,001$ ) – allerdings erwies der Metastasendurchmesser sich nicht als prognostisch signifikant ( $p_{(OS)} = 0,335$ ,  $p_{(EFS)} = 0,437$ ). Daw et al. konnten dagegen einen Trend für ein verlängertes ereignisfreies Leben bei solitären Lungenmetastasen, die weniger als 1,5 cm maßen, feststellen, einen Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigte sich jedoch ebenso wenig.<sup>41</sup>

Während in unserer Patientenkohorte ein Pleuraerguss in der univariaten Analysen mit einem verringerten Gesamt- jedoch mit einem unveränderten ereignisfreien Überleben einherging ( $p_{(OS)} = 0,034$ ,  $p_{(EFS)} = 0,130$ ), verringerte eine Pleuraperforation sowohl das Gesamt- als auch das ereignisfreie Leben. Dabei war unerheblich, ob der Pleuradurchbruch zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose ( $p_{(OS)} = 0,004$ ,  $p_{(EFS)} < 0,001$ ) oder erst bei Metastektomie ( $p_{(OS)} = 0,030$ ,  $p_{(EFS)} = 0,005$ ) festgestellt wurde. Kempf-Bielack et al. beschrieben bereits den prognostisch ungünstigen Einfluss einer Pleuraperforation bei der Gesamtheit der PatientInnen der COSS-Kohorte mit pulmonalem Rezidiv.<sup>29</sup> Auch Harting et al. konnten einen Trend hinsichtlich eines verringerten Gesamtüberlebens bei einer Pleuraperforation durch Lungenmetastasen beobachten.<sup>58</sup> Buddingh et al. berichteten, dass beinahe alle PatientInnen ihrer Studie, bei denen ein Pleuradurchbruch bestand, verstarben, wenngleich kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden konnte.<sup>9</sup> Da auch im Rezidiv eine komplette chirurgische Remission aller Läsionen oberste Priorität für eine Langzeitüberleben hat, lässt sich der prognostische Einfluss einer Pleuraperforation folgendermaßen gut begründen:<sup>29</sup> Bei einer solchen kann angenommen werden, dass eine Kontamination des

gesamten Pleuraraums vorliegt, was eine vollständige chirurgische Resektion aller Herde praktisch unmöglich macht.

Ein intraoperatives Upstaging wurde bei 22 (10,8 %) von 204 unserer PatientInnen vorgenommen. Bei den intraoperativ zusätzlich entdeckten Metastasen kann es sich dabei einerseits um Metastasen handeln, die erst im Zeitraum zwischen Bildgebung und Metastasektomie entstanden waren, zum anderen um solche, die sich der Bildgebung bislang entzogen hatten. Einen prognostisch relevanten Einfluss auf das Überleben hatte ein Upstaging nicht ( $p_{(OS)} = 0,227$ ,  $p_{(EFS)} = 0,707$ ) – anzumerken ist hierbei, dass es bei mindestens 14 von 22 PatientInnen nur zu einer geringe Progression des Rezidivs mit intraoperativ zwei bis drei Metastasen kam.

### 4.3 Therapie im ersten Rezidiv

Eine hochsignifikante Verbesserung der Prognose konnte in unserer Kohorte durch eine makroskopisch komplette Resektion der Metastase erreicht werden ( $p_{(OS)} = 0,001$ ). Der hohe Stellenwert einer operativen Metastasenentfernung mit makroskopisch kompletter Remission wurde bereits in zahlreichen Studien beobachtet – sowohl bei pulmonalen als auch bei anderorts lokalisierten Rezidiven.<sup>28, 32, 33, 38-40, 59</sup>

Ob die Metastasektomie offen oder thorakoskopisch ( $p_{(OS)} = 0,926$ ,  $p_{(EFS)} = 0,225$ ) und die Exploration uni- oder bilateral ( $p_{(OS)} = 0,285$ ,  $p_{(EFS)} = 0,791$ ) erfolgte, zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der PatientInnen unserer Kohorte. Darüber hinaus konnte keinerlei Zusammenhang zwischen der Operationstechnik ( $p = 0,803$ ) oder der Exploration ( $p = 0,863$ ) und dem Auftreten eines zweiten Rezidivs nachgewiesen werden. Ferner korrelierte auch die Seitenlokalisierung eines späteren Rezidivs nicht mit der Exploration im ersten Rezidiv ( $p = 0,881$ ). Demnach konnte in dieser Studie kein Vorteil eines radikaleren Vorgehens durch eine Exploration beider Seiten oder eine offene Thorakotomie erhoben werden, obwohl beide Verfahren die Möglichkeit bieten, Metastasen, die sich (noch) nicht in der Bildgebung zeigen, durch Palpation der Lunge aufzufinden.

So stellten Kayton et al. fest, dass in 19 (35,2 %) von 54 Thorakotomien zusätzliche, in der CT nicht sichtbare Metastasen eines Osteosarkoms entdeckt werden konnten.<sup>60</sup> Ciccarese et al. berichteten davon, dass 14 (6,0 %) von insgesamt 234 operativ entfernten Lungenmetastasen in der CT übersehen worden waren,<sup>61</sup> in einer Studie von Gao et al. konnten 50 (21,9 %) von 228 Metastasen computertomographisch nicht

aufgefunden werden.<sup>62</sup> Su et al. analysierten die Lateralität von Lungenmetastasen: In acht (57,1 %) von 14 Fällen traten kontralaterale Metastasen auf, obwohl zuvor aufgrund der CT eine Unilateralität angenommen worden war.<sup>63</sup> Letzlich kann die CT zwar eine unterstützende Maßnahme bei der Auffindung von Metastasen sein – dabei ist jedoch stets zu bedenken, dass ein unauffälliger CT-Befund nicht zwangsläufig mit einer metastasenfreien Lunge einhergeht.

Da jedoch kein signifikanter Einfluss weder der Operationstechnik noch der Exploration auf die Prognose beobachtet werden konnte, stellt sich die Frage, ob Metastasen, die (noch) nicht in der Bildgebung sichtbar sind, einer sofortigen Therapie bedürfen oder ob eine spätere Diagnose und damit verzögerte Therapie vertretbar ist. Immerhin weist auch eine VATS (video-assisted thorascopic surgery) gegenüber einer offenen Thorakotomie Vorteile auf: Numan et al. begründen eine Favorisierung der VATS zur Entfernung pulmonaler Metastasen bei Uneindeutigkeit eines Überlebensvorteils nach einer Thorakotomie mit einer besseren körperlichen Verfassung einen Monat nach dem Eingriff, einem kürzeren Klinikaufenthalt und einem geringeren postoperativen Schmerzmittelbedarf.<sup>64</sup>

Eine Radiotherapie wirkte sich in unserer Kohorte nicht signifikant auf das Überleben aus ( $p_{(OS)} = 0,195$ ,  $p_{(EFS)} = 0,281$ ). Einschränkend ist hier zu erwähnen, dass vier der zwölf PatientInnen, deren Metastase bestrahlt worden war, keine chirurgische Remission erreichten. Weiterhin kam eine Radiotherapie vergleichsweise häufiger im Falle einer vorliegenden Pleuraperforation zum Einsatz. Demzufolge handelt es sich bei den PatientInnen, welche eine Strahlentherapie erhielten, um solche deren Erkrankung per se eine schlechtere Prognose aufwies. Ein Patient unserer Kohorte mit ausbleibender chirurgischer Remission, der zusätzlich zu einer Radiotherapie zytostatisch behandelt wurde, überlebte dennoch mindestens weitere 12 Jahre, was einen Hinweis auf den Nutzen einer Bestrahlung geben könnte.

Yu et al. verglichen das Überleben von PatientInnen, deren Lungenmetastasen radiotherapeutisch behandelt wurden, mit PatientInnen, deren pulmonale Metastasen operativ entfernt wurden: Sowohl das Gesamt- als auch das ereignisfreie Überleben unterschieden sich nicht signifikant; allerdings waren Komplikationen, die einer therapeutischen Intervention bedurften, in der chirurgisch behandelten Gruppe signifikant höher. Demzufolge sehen Yu et al. in der Radiotherapie eine potenzielle alternative Therapiemethode.<sup>65</sup> Huang et al. konnten dagegen keine signifikante Prognoseverbesserung durch eine Bestrahlung von Lungenmetastasen feststellen.<sup>66</sup>

Auch die Verabreichung einer Chemotherapie ging in unserer Patientenkohorte mit keinem eindeutigen Überlebensvorteil einher ( $p_{(OS)} = 0,744$ ,  $p_{(EFS)} = 0,834$ ). Zu demselben Ergebnis kamen auch Daw et al., die unter anderem den Nutzen einer zytostatischen Therapie bei solitären pulmonalen Rezidivmetastasen untersuchten.<sup>41</sup>

Zu beachten gilt jedoch, dass die Durchführung einer Chemotherapie in unserer Kohorte positiv mit dem Metastasendurchmesser korrelierte ( $p = 0,008$ ) – daraus ergibt sich eine Verzerrung der Stichproben, was mit einer systematischen Verzerrung der Wirksamkeit einer Chemotherapie einhergehen könnte. Einschränkend muss außerdem festgehalten werden, dass die untersuchte Kohorte keine homogene Erstlinientherapie erhielt. Im Rahmen der Ersttherapie kommen je nach eingesetztem Protokoll in wechselnden Kombinationen insbesondere die bei Osteosarkomen nachweislich wirksamen Substanzen Hochdosis-Methotrexat, Doxorubicin, Cisplatin und/oder Ifosfamid zum Einsatz.<sup>15, 16</sup> So können in den meisten Fällen die ersten drei genannten Substanzen und in einigen Fällen auch Ifosfamid im Rezidiv nicht mehr eingesetzt werden. Weiterhin muss bedacht werden, dass die COSS-Zentrale bei kurativer Behandlungsintention in der Regel zu einer Chemotherapie bei PatientInnen mit einem Rezidiv des Osteosarkoms rät - Ausnahme stellen lediglich PatientInnen dar, welche mit einer solitären pulmonalen Metastase später als drei Jahre nach Ersterkrankung vorstellig werden. Demzufolge ist ein Selektionsbias im Sinne der Durchführung einer Chemotherapie bei prognostisch günstigeren späten Rezidiven gut vorstellbar. In dieser Kohorte konnte allerdings kein signifikanter Zusammenhang von Rezidivzeitpunkt und der Verabreichung einer Chemotherapie gefunden werden ( $p = 0,834$ ) – im Gegenteil: Die Verabreichung einer Chemotherapie bei einem Rezidiv innerhalb der ersten drei Jahre erfolgte etwa im gleichen Verhältnis wie bei Rezidiven nach mindestens drei Jahren. In beiden Gruppen zeigte sich unabhängig voneinander keine Korrelation mit dem Überleben bei Verabreichung einer Chemotherapie im Rezidiv.

War die Entscheidung für eine Chemotherapie einmal getroffen worden, konnte das beste Ergebnis mit einer adjuvanten Verabreichung erzielt werden ( $p_{(OS)} = 0,027$ ,  $p_{(EFS)} = 0,027$ ) – doch auch hier steht vermutlich ein Selektionsbias im Vordergrund: Unter den PatientInnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, könnten sich insbesondere solche Rezidive befinden, bei denen man sich erhoffte, durch eine zytostatische Therapie eine bessere Operabilität bei vergleichsweise schlechterer Ausgangslage zu erhalten.

Der Stellenwert einer Chemotherapie im ersten Rezidiv ist umstritten: Ferrari et al. berichteten von einem unveränderten Gesamtüberleben von PatientInnen im ersten Rezidiv, wenn in diesem eine Chemotherapie bei erfolgter chirurgischer Remission durchgeführt wurde. Konnte eine CR jedoch nicht erreicht werden, konnte eine Chemotherapie das Gesamtüberleben erhöhen.<sup>32</sup> Laut Crompton et al. gab es keinen Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens zwischen den PatientInnen ihrer Serie, die eine Chemotherapie erhielten, und denjenigen, die eine solche nicht erhielten, aber unter den 23 PatientInnen, die operiert wurden, hatten diejenigen, die keine Chemotherapie erhielten, ein längeres ereignisfreies Überleben.<sup>34</sup> Hawkins et al. konnten ein verlängertes Gesamtüberleben bei PatientInnen beobachten, die im ersten Rezidiv nur operiert wurden im Vergleich zu PatientInnen welche zusätzlich eine Chemotherapie erhielten – dagegen gab es keinen Unterschied im ereignisfreien Überleben zwischen den PatientInnen, die nur operiert wurden, und denjenigen, die eine Chemotherapie mit oder ohne Metastasenresektion erhielten wurden.<sup>33</sup> Es ist stets zu bedenken, dass eine schlechtere Prognose unter einer zusätzlichen Chemotherapie Folge eines Selektionsbias sein könnte: PatientInnen mit ausgeprägterem Rezidiv und damit schon vorab schlechterer Prognose könnten demnach eher dazu geneigt haben, einer zusätzlichen Chemotherapie zuzustimmen.

Letztendlich bleibt der Nutzen einer Chemotherapie im Rezidiv weiterhin unklar – die Tatsache, dass solitäre pulmonale Metastase mit einer besseren Prognose einhergehen als sonstige Rezidive<sup>33, 40, 41, 43</sup> sowie ein nicht nachweisbarer Überlebensvorteil für PatientInnen unserer Kohorte, die eine Chemotherapie im Rezidiv erhielten, könnte jedoch die alleinige Resektion einer solitären Lungenmetastase als geeignetes Vorgehen rechtfertigen.

Was die Wahl der Zytostatika betrifft, konnte in unserer Kohorte ein signifikanter Überlebensvorteil für Kombinationen, die Carboplatin und Etoposid sowie ggf. Ifosfamid enthielten, gegenüber anderen zytostatischen Regimes nachgewiesen werden ( $p_{(OS)} = 0,006$ ,  $p_{(EFS)} = 0,022$ ). Der Vorteil dieser drei Substanzen dürfte insbesondere darin liegen, dass diese nicht regelhaft in der Erstlinientherapie eingesetzt werden und sich somit vorerst nicht der Nachteil sekundärer Resistenzen ergibt.

Des Weiteren war eine Anzahl von zwei Zytostatika gegenüber einer Anzahl von einem oder drei und mehr Wirkstoffen mit einem höheren Gesamt- und ereignisfreien Überleben assoziiert ( $p_{(OS)} = 0,004$ ,  $p_{(EFS)} = 0,001$ ) – dies könnte allerdings dadurch bedingt sein, dass eine Verabreichung von drei und mehr Zytostatika unter anderem bei

PatientInnen stattfand, bei denen im ersten Therapieversuch des Rezidivs nicht der gewünschte Erfolg eintrat oder bei denen primär von einer schlechteren Prognose ausgegangen wurde.

Van Winkle et al. untersuchten unter anderem bei rezidiviertem Osteosarkom die Wirksamkeit einer Chemotherapie bestehend aus Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid: 18 % der PatientInnen erreichten eine komplette, weitere 18 % eine partielle Remission, bei 38 % schritt die Erkrankung zumindest nicht weiter fort.<sup>67</sup> Massimo et al. berichteten von der Wirksamkeit einer Kombination aus Etoposid und Cyclophosphamid: 19 % der PatientInnen befanden sich darunter in kompletter oder partieller Remission, 35 % in stabiler Erkrankung.<sup>68</sup> In einer Studie von Gentet et al. wurde eine Chemotherapie bestehend aus Etoposid und Ifosfamid bei rezidivierten und refraktären Osteosarkomen auf ihren Nutzen überprüft: 57 % der Erkrankungen zeigten zumindest eine partielle Remission, 22 % blieben stabil.<sup>69</sup> Prinzipiell ist wohl zumindest bei einem Teil der PatientInnen von einer Wirksamkeit der genannten Substanzen im Rezidiv auszugehen – allerdings wurden diese in den genannten Studien nicht auf einen Überlebensvorteil hin untersucht.

Auch bezüglich einer zielgerichteten oder Immuntherapie konnten wir keine prognostische Überlegenheit einer solchen nachweisen ( $p_{(OS)} = 0,659$ ,  $p_{(EFS)} = 0,489$ ). Da jedoch eine Vielzahl verschiedener Substanzen in diese Kategorie fielen, schließt dies bei weitem nicht die Wirksamkeit einzelner Wirkstoffe bei pulmonalen Metastasen im ersten Rezidiv aus.

Am häufigsten wurden in unsere Patientenkohorte die Substanzen Interferon-alpha (elfmal) und Mifamurtid (achtmal) verabreicht. Die Wirksamkeit von Interferon-alpha als alleinige adjuvante Therapie des Osteosarkoms konnte in einer schwedischen Studie gezeigt werden.<sup>70</sup> In EURAMOS-1, einer randomisierten kontrollierten Studie, konnte für PatientInnen mit gutem Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie dagegen kein Nutzen von MAP plus Interferon-alpha im Vergleich zu MAP im Rahmen der Primärerkrankung nachgewiesen werden.<sup>17</sup> Meyers et al. postuliert ein verlängertes Gesamtüberleben und einen Trend zu einem verlängerten ereignisfreien Überleben nach Ersterkrankung bei Hinzunahme von Mifamurtid zur Standardchemotherapie (MAP).<sup>71</sup> Allerdings sind diese Ergebnisse aufgrund der nicht signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Überlebens sowie bislang ausbleibender randomisierter Studien, welche den Einsatz von Mifamurtid rechtfertigen, mit Vorsicht zu betrachten.<sup>72</sup>

Wang et al. berichteten von der Heterogenität von Osteosarkomen auf molekularer Ebene und einer erhöhten genomischen Instabilität, Immunogenität und Mutationshäufigkeit von pulmonalen Metastasen – demnach könnten insbesondere MAPK-Inhibitoren oder Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie PD1-Antikörper vielversprechende Therapieansätze bei pulmonalen Metastasen sein.<sup>73</sup> Duffaud et al. konnten für Regorafenib, einen Multityrosinkinaseinhibitor, in einer randomisierten kontrollierten Studie ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben von PatientInnen mit metastasiertem Osteosarkom nachweisen.<sup>74</sup> Grignani et al. konnten eine klinische Wirksamkeit von Sorafenib, Italiano et al. von Cabozantinib, Longhi et al. von Pazopanib und Xie et al. von Apatinib bei rezidiertem bzw. fortgeschrittenem Osteosarkom zeigen.<sup>75-78</sup> Studien, welche über ein verlängertes OS oder EFS nach erneuter Remission berichten, existieren jedoch bislang nicht.

In Zusammenschau sind zwar zahlreiche neue Ansätze vorhanden – dennoch sind Folgerezidive bzw. ein Fortschreiten der Erkrankung weiterhin keine Seltenheit, sodass eine Verbesserung der Therapie im rezidierten Stadium wünschenswert ist.<sup>74-77,79</sup> Hierfür sind insbesondere weitere randomisierte kontrollierte Studien erforderlich. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die makroskopisch komplette Resektion derzeit von größter Relevanz bei der Therapie solitärer pulmonaler Metastasen ist. Aufgrund der vergleichsweise guten Prognose singulärer Lungenmetastasen und des fraglichen Mehrwerts einer adjuvanten Therapie, kann auf eine solche unter Umständen verzichtet werden. Insbesondere bei nicht resektablem Rezidiv oder Ablehnung einer Operation könnte jedoch eine Chemo-, Radio- oder Immuntherapie als Alternative in Betracht kommen – aufgrund der geringen Anzahl an PatientInnen unserer Kohorte, bei denen keine CR erreicht werden konnte, konnte dieser These nicht weiter nachgegangen werden.

#### **4.4 Weiterer Krankheitsverlauf**

Ein zweites Rezidiv erlitten in unserer Kohorte 124 (56,6 %) von 219 PatientInnen. Der Anteil von PatientInnen die an einem zweiten Rezidiv erkrankten, scheint damit bei PatientInnen mit solitärer Lungenmetastase im ersten Rezidiv höher als bei PatientInnen mit jeglicher Rezidivlokalisierung (43,2 %), wie sie aus vergangenen COSS-Studien bekannt war.<sup>29,42</sup> Ursächlich hierfür ist allerdings die sehr hohe Rate an Remissionen bei solitären pulmonalen Metastasen - betrachtet man die Anzahl der PatientInnen mit

einem zweiten Rezidiv im Verhältnis zu den PatientInnen, die eine CR im ersten Rezidiv erreichen konnten, war die Rezidivrate in der Kohorte dieser Arbeit geringer als bei anderen Rezidivpräsentationen (61,1 % vs. 73,5 %).<sup>29</sup> Dennoch erkrankte mehr als jede(r) zweite PatientIn mit einer Lungenmetastase im ersten Rezidiv an einem Folge Rezidiv, was deutlich macht, dass auch diese Form des Rezidivs, die zwar als prognostisch günstig eingestuft wird, ernst zu nehmen ist.<sup>33, 40, 41, 43</sup>

Im Median trat ein zweites Rezidiv 0,7 Jahre nach Diagnose des ersten Rezidivs auf. Folglich war die Dauer bis zum Auftreten des ersten Rezidivs von 2,3 Jahren im Median deutlich länger als die Dauer vom ersten bis zum zweiten Rezidiv. Diese Beobachtung konnte bereits bei der gesamten Gruppe rezidivierter Osteosarkome der COSS-PatientInnen gemacht werden, bei denen ein erstes Rezidiv nach 1,6 Jahren und ein zweites Rezidiv schon 0,8 Jahre später auftrat.<sup>29, 42</sup> Briccoli et al. berichteten von einem medianen krankheitsfreien Intervall von 1,6 Jahren zwischen Primärerkrankung und erstem Rezidiv und 0,7 Jahren zwischen erstem und zweitem Rezidiv, Bacci et al. von einem Intervall von 2,1 Jahren bis zum ersten und 1,1 Jahren vom ersten bis zum zweiten Rezidiv – dementsprechend war auch in diesen Studien das Intervall zum zweiten Rezidiv deutlich kürzer.<sup>30, 80</sup>

Mit Auftreten eines zweiten Rezidivs verschlechterte sich erwartungsgemäß die Prognose unserer PatientInnen signifikant ( $p_{(OS)} < 0,001$ ): Trat kein weiteres Rezidiv im Verlauf auf, lag das Fünf-Jahres-Überleben nach dem ersten Rezidiv bei 81,2 %, mit Erkrankung an einem zweiten Rezidiv sank dieses auf 30,2 %. Besonders schlecht war die Prognose bei Zweitrezidiven, die neben der Lunge weitere Lokalisationen betrafen: Lediglich 11,4 % dieser PatientInnen lebten noch fünf Jahre nach dem ersten Rezidiv ( $p_{(OS)} = 0,006$ ).

Wie bereits im ersten Rezidiv waren auch im zweiten Rezidiv frühe Rezidive ( $p_{(OS)} < 0,001$ ) sowie solche, deren Diagnose aufgrund von Symptomen gestellt wurde ( $p_{(OS)} = 0,001$ ), mit einem verringerten Gesamtüberleben assoziiert. Keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatten dagegen die Lateralität pulmonaler Metastasen im zweiten Rezidiv ( $p_{(OS)} = 0,128$ ), der Durchmesser einer Lungenmetastase ( $p_{(OS)} = 0,306$ ) sowie ein Pleuraerguss ( $p_{(OS)} = 0,572$ ) oder -durchbruch ( $p_{(OS)} = 0,673$ ). Das Gesamtüberleben unserer Patientenkohorte zwei und fünf Jahre nach dem ersten Rezidiv lag bei 72,0 % und 51,2 %, das ereignisfreie Überleben bei 39,1 % und 31,1 %. Daw et al. ermittelten ein Fünf-Jahres-Postrezidiv-Gesamt- und ereignisfreies Überleben von 56,8 % und 33,0 %, Fernandez-Pineda et al. berichten von einem Fünf-

Jahres-Postrezidiv-Gesamtüberleben von 56,2 %.<sup>41, 54</sup> Folglich bewegte sich die Überlebensrate unserer Kohorte in einer ähnlichen Größenordnung wie der anderer Arbeiten, die sich mit solitären Lungenmetastasen im ersten Rezidiv beschäftigten. Kempf-Bielack et al. analysierten in einer vergangenen Studie Rezidive jeglicher Lokalisation bei COSS-PatientInnen: Das Postrezidiv-Überleben nach zwei und fünf Jahren betrug in dieser 38 % und 23 %, bei rein pulmonalen Rezidiven 42 % und 28 % und bei unilateralen pulmonalen Rezidiven 47 % und 34 %; das Überleben bei unilateralen pulmonalen Rezidiven war darüber hinaus signifikant länger als bei bilateralen Metastasen.<sup>29</sup> Diverse Studien berichten von einem Gesamtpostrezidivüberleben nach fünf Jahren zwischen 17,7 % und 28,7 % hinsichtlich aller Rezidivlokalisationen und einem solchen zwischen 19 % und 44 % bei pulmonalen Rezidiven.<sup>28, 30-32, 36, 37</sup> Des Weiteren wurde von einem ereignisfreien Überleben fünf Jahre nach einem ersten Rezidiv von 26 % und 27,6 % berichtet.<sup>30, 36</sup> Demzufolge können wir die Annahme einer besseren Prognose bestätigen, allerdings kann mit den in dieser Studie ausgewerteten Daten nicht beurteilt werden, ob dieser Unterschied auch signifikant ist.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Ziele dieser Arbeit waren die Charakterisierung des untersuchten Patientenkollektivs, die Bestimmung von Gesamt- und ereignisfreiem Überleben sowie die Ermittlung prognostischer Faktoren. Eingeschlossene PatientInnen mussten eine komplette chirurgische Remission eines hochmalignen Osteosarkoms erreicht haben und im ersten Rezidiv an einer pulmonalen solitären Metastase erkranken.

Die durchgeführte Studie an insgesamt 219 PatientInnen mit einem ersten Rezidiv nach einer medianen Zeit von 2,3 Jahren konnte die Annahme einer besseren Prognose für PatientInnen mit einer solitären Lungenmetastase im ersten Rezidiv im Vergleich zu anderweitigen Rezidiven bestätigen. Bei 203 (94,9 %) von 214 PatientInnen konnte eine zweite chirurgische Remission erzielt werden. Das Gesamtüberleben nach zwei und fünf Jahren betrug 72,0 % und 51,2 %, das ereignisfreie Überleben nach zwei und fünf Jahren lag bei 39,1 % und 31,1 %. Diese Erkenntnisse machen jedoch auch deutlich, dass solitäre Lungenmetastasen trotz einer vergleichsweise günstigen Prognose ernst zu nehmen sind.

Späte Rezidive hatten eine höhere Überlebensrate als frühe, ein Pleuraerguss oder eine Pleuraperforation sowie ein aufgrund von Symptomen diagnostiziertes Rezidiv korrelierten mit einer niedrigeren Überlebensrate. Therapeutisch war eine makroskopisch komplette Remission von hoher Bedeutung, ein zusätzlicher Nutzen einer Chemotherapie im Rezidiv konnte dagegen nicht nachgewiesen werden. Wurde eine Chemotherapie angewandt, waren eine adjuvante Verabreichung, die Anzahl von genau zwei zytostatischen Wirkstoffen und eine Kombination, die Carboplatin und Etoposid beinhaltete, mit einem höheren Gesamtüberleben assoziiert – insbesondere hinsichtlich des Zeitpunkts der Chemotherapie und der Anzahl der Zytostatika sollte jedoch ein möglicher Selektionsbias bedacht werden. Ein zweites Rezidiv ging mit einer schlechteren Prognose einher – besonders dann, wenn es früh auftrat, anhand von Symptomen diagnostiziert wurde oder gleichzeitig pulmonal und extrapulmonal lokalisiert war.

Derzeit stellt die makroskopisch komplette Resektion das wichtigste Therapieelement in der Behandlung des Osteosarkoms dar – insbesondere bei Rezidiven, die nicht resektabel sind oder als prognostisch ungünstig eingeordnet werden, könnten jedoch alternative oder adjuvante Therapien eine wichtige Rolle spielen. Um den Nutzen einer

Chemo-, Radio-, Immun- oder zielgerichteten Therapie im ersten Rezidiv besser beurteilen zu können, sind weitere randomisierte kontrollierte Studien erforderlich.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Erdmann F, KP, Grabow D, Spix C: German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz 2020.
2. Mirabello, L, Troisi, RJ, Savage, SA: Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer*, 115: 1531-1543, 2009.
3. Cole, S, Gianferante, DM, Zhu, B, Mirabello, L: Osteosarcoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results program-based analysis from 1975 to 2017. *Cancer*, 128: 2107-2118, 2022.
4. Bielack, S: *Das Osteosarkom: Therapie und Prognose*, Lengerich, Pabst Science Publisher, 2002.
5. *Soft Tissue and Bone Tumours*, Lyon, World Health Organization, 2020.
6. Kaste, SC, Pratt, CB, Cain, AM, Jones-Wallace, DJ, Rao, BN: Metastases detected at the time of diagnosis of primary pediatric extremity osteosarcoma at diagnosis: imaging features. *Cancer*, 86: 1602-1608, 1999.
7. Jasnau, S, Meyer, U, Potratz, J, Jundt, G, Kevric, M, Joos, UK, Jurgens, H, Bielack, SS, Cooperative Osteosarcoma Study Group, C: Craniofacial osteosarcoma Experience of the cooperative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group. *Oral Oncol*, 44: 286-294, 2008.
8. Chou, AJ, Merola, PR, Wexler, LH, Gorlick, RG, Vyas, YM, Healey, JH, LaQuaglia, MP, Huvos, AG, Meyers, PA: Treatment of osteosarcoma at first recurrence after contemporary therapy: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer*, 104: 2214-2221, 2005.
9. Buddingh, EP, Anninga, JK, Versteegh, MI, Taminiau, AH, Egeler, RM, van Rijswijk, CS, Hogendoorn, PC, Lankester, AC, Gelderblom, H: Prognostic factors in pulmonary metastasized high-grade osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*, 54: 216-221, 2010.
10. Janeway, KA, Barkauskas, DA, Krailo, MD, Meyers, PA, Schwartz, CL, Ebb, DH, Seibel, NL, Grier, HE, Gorlick, R, Marina, N: Outcome for adolescent and young adult patients with osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*, 118: 4597-4605, 2012.
11. Mialou, V, Philip, T, Kalifa, C, Perol, D, Gentet, JC, Marec-Berard, P, Pacquement, H, Chastagner, P, Defaschelles, AS, Hartmann, O: Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long-term outcome--the French pediatric experience. *Cancer*, 104: 1100-1109, 2005.
12. Kager, L, Zoubek, A, Potschger, U, Kastner, U, Flege, S, Kempf-Bielack, B, Branscheid, D, Kotz, R, Salzer-Kuntschik, M, Winkelmann, W, Jundt, G, Kabisch, H, Reichardt, P, Jurgens, H, Gadner, H, Bielack, SS, Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study, G: Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol*, 21: 2011-2018, 2003.
13. Salzer-Kuntschik, M, Brand, G, Dellling, G: [Determination of the degree of morphological regression following chemotherapy in malignant bone tumors]. *Pathologe*, 4: 135-141, 1983.
14. Strauss, SJ, Frezza, AM, Abecassis, N, Bajpai, J, Bauer, S, Biagini, R, Bielack, S, Blay, JY, Bolle, S, Bonvalot, S, Boukovinas, I, Bovee, J, Boye, K, Brennan, B,

- Brodowicz, T, Buonadonna, A, de Alava, E, Dei Tos, AP, Garcia Del Muro, X, Dufresne, A, Eriksson, M, Fagioli, F, Fedenko, A, Ferraresi, V, Ferrari, A, Gaspar, N, Gasperoni, S, Gelderblom, H, Gouin, F, Grignani, G, Gronchi, A, Haas, R, Hassan, AB, Hecker-Nolting, S, Hindi, N, Hohenberger, P, Joensuu, H, Jones, RL, Jungels, C, Jutte, P, Kager, L, Kasper, B, Kawai, A, Kopeckova, K, Krakorova, DA, Le Cesne, A, Le Grange, F, Legius, E, Leithner, A, Lopez Pousa, A, Martin-Broto, J, Merimsky, O, Messiou, C, Miah, AB, Mir, O, Montemurro, M, Morland, B, Morosi, C, Palmerini, E, Pantaleo, MA, Piana, R, Piperno-Neumann, S, Reichardt, P, Rutkowski, P, Safwat, AA, Sangalli, C, Sbaraglia, M, Scheipl, S, Schoffski, P, Sleijfer, S, Strauss, D, Sundby Hall, K, Trama, A, Unk, M, van de Sande, MAJ, van der Graaf, WTA, van Houdt, WJ, Frebourg, T, Ladenstein, R, Casali, PG, Stacchiotti, S, Esmo Guidelines Committee, EG, clinicalguidelines@esmo.org, ERNPEa: Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 32: 1520-1536, 2021.
15. Anninga, JK, Gelderblom, H, Fiocco, M, Kroep, JR, Taminiau, AH, Hogendoorn, PC, Egeler, RM: Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand? *Eur J Cancer*, 47: 2431-2445, 2011.
16. Ritter, J, Bielack, SS: Osteosarcoma. *Ann Oncol*, 21 Suppl 7: vii320-325, 2010.
17. Bielack, SS, Smeland, S, Whelan, JS, Marina, N, Jovic, G, Hook, JM, Krailo, MD, Gebhardt, M, Papai, Z, Meyer, J, Nadel, H, Randall, RL, Deffenbaugh, C, Nagarajan, R, Brennan, B, Letson, GD, Teot, LA, Goorin, A, Baumhoer, D, Kager, L, Werner, M, Lau, CC, Sundby Hall, K, Gelderblom, H, Meyers, P, Gorlick, R, Windhager, R, Helmke, K, Eriksson, M, Hoogerbrugge, PM, Schomberg, P, Tunn, PU, Kuhne, T, Jurgens, H, van den Berg, H, Bohling, T, Picton, S, Renard, M, Reichardt, P, Gerss, J, Butterfass-Bahloul, T, Morris, C, Hogendoorn, PC, Seddon, B, Calaminus, G, Michelagnoli, M, Dhooge, C, Sydes, MR, Bernstein, M, investigators, E-: Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*, 33: 2279-2287, 2015.
18. Ferrari, S, Bielack, SS, Smeland, S, Longhi, A, Egerer, G, Sundby Hall, K, Donati, D, Kevric, M, Brosjo, O, Comandone, A, Werner, M, Monge, O, Palmerini, E, Berdel, WE, Bjerkehagen, B, Paioli, A, Lorenzen, S, Eriksson, M, Gambarotti, M, Tunn, PU, Jeben, NL, Cesari, M, von Kalle, T, Ferraresi, V, Schwarz, R, Bertulli, R, Kasperek, AK, Grignani, G, Krasniqi, F, Sorg, B, Hecker-Nolting, S, Picci, P, Reichardt, P: EURO-B.O.S.S.: A European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: Outcome in primary high-grade osteosarcoma. *Tumori*, 104: 30-36, 2018.
19. Bielack, SS, Lindner, LH, Egerer, G, Benzler, K, Blattmann, C, Grube, M, Hahn, D, Kager, L, Kuhne, T, Mettmann, V, Reichardt, P, Hecker-Nolting, S: Osteosarcomas in older adults: A report from the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Geriatr Oncol*, 14: 101445, 2023.
20. Souhami, RL: Chemotherapy for osteosarcoma. *Br J Cancer*, 59: 147-148, 1989.
21. Skinner, KA, Eilber, FR, Holmes, EC, Eckardt, J, Rosen, G: Surgical treatment and chemotherapy for pulmonary metastases from osteosarcoma. *Arch Surg*, 127: 1065-1070; discussion 1070-1061, 1992.
22. Isakoff, MS, Bielack, SS, Meltzer, P, Gorlick, R: Osteosarcoma: Current Treatment and a Collaborative Pathway to Success. *J Clin Oncol*, 33: 3029-3035, 2015.

23. Berner, K, Johannesen, TB, Berner, A, Haugland, HK, Bjerkehagen, B, Bohler, PJ, Bruland, OS: Time-trends on incidence and survival in a nationwide and unselected cohort of patients with skeletal osteosarcoma. *Acta Oncol*, 54: 25-33, 2015.
24. Goorin, AM, Shuster, JJ, Baker, A, Horowitz, ME, Meyer, WH, Link, MP: Changing pattern of pulmonary metastases with adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma: results from the multiinstitutional osteosarcoma study. *J Clin Oncol*, 9: 600-605, 1991.
25. Bacci, G, Ruggieri, P, Picci, P, Briccoli, A, Ferraro, A, Ferrari, S, Tienghi, A, Iantorno, D, Campanacci, M: Changing pattern of relapse in osteosarcoma of the extremities treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. *J Chemother*, 7: 230-239, 1995.
26. Smeland, S, Bielack, SS, Whelan, J, Bernstein, M, Hogendoorn, P, Krailo, MD, Gorlick, R, Janeway, KA, Ingleby, FC, Anninga, J, Antal, I, Arndt, C, Brown, KLB, Butterfass-Bahloul, T, Calaminus, G, Capra, M, Dhooge, C, Eriksson, M, Flanagan, AM, Friedel, G, Gebhardt, MC, Gelderblom, H, Goldsby, R, Grier, HE, Grimer, R, Hawkins, DS, Hecker-Nolting, S, Sundby Hall, K, Isakoff, MS, Jovic, G, Kuhne, T, Kager, L, von Kalle, T, Kabickova, E, Lang, S, Lau, CC, Leavey, PJ, Lessnick, SL, Mascarenhas, L, Mayer-Steinacker, R, Meyers, PA, Nagarajan, R, Randall, RL, Reichardt, P, Renard, M, Rechnitzer, C, Schwartz, CL, Strauss, S, Teot, L, Timmermann, B, Sydes, MR, Marina, N: Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur J Cancer*, 109: 36-50, 2019.
27. Bacci, G, Mercuri, M, Briccoli, A, Ferrari, S, Bertoni, F, Donati, D, Monti, C, Zanoni, A, Forni, C, Manfrini, M: Osteogenic sarcoma of the extremity with detectable lung metastases at presentation. Results of treatment of 23 patients with chemotherapy followed by simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *Cancer*, 79: 245-254, 1997.
28. Duffaud, F, Digue, L, Mercier, C, Dales, JP, Baciuchka-Palmaro, M, Volot, F, Thomas, P, Favre, R: Recurrences following primary osteosarcoma in adolescents and adults previously treated with chemotherapy. *Eur J Cancer*, 39: 2050-2057, 2003.
29. Kempf-Bielack, B, Bielack, SS, Jurgens, H, Branscheid, D, Berdel, WE, Exner, GU, Gobel, U, Helmke, K, Jundt, G, Kabisch, H, Kevric, M, Klingebiel, T, Kotz, R, Maas, R, Schwarz, R, Semik, M, Treuner, J, Zoubek, A, Winkler, K: Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol*, 23: 559-568, 2005.
30. Bacci, G, Briccoli, A, Longhi, A, Ferrari, S, Mercuri, M, Faggioli, F, Versari, M, Picci, P: Treatment and outcome of recurrent osteosarcoma: experience at Rizzoli in 235 patients initially treated with neoadjuvant chemotherapy. *Acta Oncol*, 44: 748-755, 2005.
31. Spraker-Perlman, HL, Barkauskas, DA, Krailo, MD, Meyers, PA, Schwartz, CL, Doski, J, Gorlick, R, Janeway, KA, Isakoff, MS: Factors influencing survival after recurrence in osteosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*, 66: e27444, 2019.
32. Ferrari, S, Briccoli, A, Mercuri, M, Bertoni, F, Picci, P, Tienghi, A, Del Prever, AB, Faggioli, F, Comandone, A, Bacci, G: Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol*, 21: 710-715, 2003.
33. Hawkins, DS, Arndt, CA: Pattern of disease recurrence and prognostic factors in patients with osteosarcoma treated with contemporary chemotherapy. *Cancer*, 98: 2447-2456, 2003.

34. Crompton, BD, Goldsby, RE, Weinberg, VK, Feren, R, O'Donnell, RJ, Ablin, AR: Survival after recurrence of osteosarcoma: a 20-year experience at a single institution. *Pediatr Blood Cancer*, 47: 255-259, 2006.
35. Chi, SN, Conklin, LS, Qin, J, Meyers, PA, Huvos, AG, Healey, JH, Gorlick, R: The patterns of relapse in osteosarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer*, 42: 46-51, 2004.
36. Berlanga, P, Canete, A, Salom, M, Montalar, J, Guasp, M, Marco, A, Castel, V: Postrelapse Prognostic Factors in Nonmetastatic Osteosarcoma: A Single-institution Experience. *J Pediatr Hematol Oncol*, 38: 176-181, 2016.
37. Gelderblom, H, Jinks, RC, Sydes, M, Bramwell, VH, van Glabbeke, M, Grimer, RJ, Hogendoorn, PC, McTiernan, A, Lewis, IJ, Nooij, MA, Taminiau, AH, Whelan, J, European Osteosarcoma, I: Survival after recurrent osteosarcoma: data from 3 European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials. *Eur J Cancer*, 47: 895-902, 2011.
38. Tabone, MD, Kalifa, C, Rodary, C, Raquin, M, Valteau-Couanet, D, Lemerle, J: Osteosarcoma recurrences in pediatric patients previously treated with intensive chemotherapy. *J Clin Oncol*, 12: 2614-2620, 1994.
39. Tsuchiya, H, Kanazawa, Y, Abdel-Wanis, ME, Asada, N, Abe, S, Isu, K, Sugita, T, Tomita, K: Effect of timing of pulmonary metastases identification on prognosis of patients with osteosarcoma: the Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 20: 3470-3477, 2002.
40. Leary, SE, Wozniak, AW, Billups, CA, Wu, J, McPherson, V, Neel, MD, Rao, BN, Daw, NC: Survival of pediatric patients after relapsed osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer*, 119: 2645-2653, 2013.
41. Daw, NC, Chou, AJ, Jaffe, N, Rao, BN, Billups, CA, Rodriguez-Galindo, C, Meyers, PA, Huh, WW: Recurrent osteosarcoma with a single pulmonary metastasis: a multi-institutional review. *Br J Cancer*, 112: 278-282, 2015.
42. Bielack, SS, Kempf-Bielack, B, Branscheid, D, Carrle, D, Friedel, G, Helmke, K, Kevric, M, Jundt, G, Kuhne, T, Maas, R, Schwarz, R, Zoubek, A, Jurgens, H: Second and subsequent recurrences of osteosarcoma: presentation, treatment, and outcomes of 249 consecutive cooperative osteosarcoma study group patients. *J Clin Oncol*, 27: 557-565, 2009.
43. Tirtei, E, Asaftei, SD, Manicone, R, Cesari, M, Paioli, A, Rocca, M, Ferrari, S, Fagioli, F: Survival after second and subsequent recurrences in osteosarcoma: a retrospective multicenter analysis. *Tumori*, 104: 202-206, 2018.
44. Winkler, K, Beron, G, Kotz, R, Salzer-Kuntschik, M, Beck, J, Beck, W, Brandeis, W, Ebell, W, Ertmann, R, Gobel, U, et al.: Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of a Cooperative German/Austrian study. *J Clin Oncol*, 2: 617-624, 1984.
45. Bielack, S, Jurgens, H, Jundt, G, Kevric, M, Kuhne, T, Reichardt, P, Zoubek, A, Werner, M, Winkelmann, W, Kotz, R: Osteosarcoma: the COSS experience. *Cancer Treat Res*, 152: 289-308, 2009.
46. Bielack, SS, Kager, L, Kuhne, T, Langer, T, Reichardt, P, Blattmann, C, Kevric, M, Mettmann, V, Sorg, B, Hecker-Nolting, S: Establishment, Maintenance, and Performance of the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *Cancers (Basel)*, 15, 2023.
47. Casali, PG, Bielack, S, Abecassis, N, Aro, HT, Bauer, S, Biagini, R, Bonvalot, S, Boukovinas, I, Bovee, J, Brennan, B, Brodowicz, T, Broto, JM, Brugieres, L, Buonadonna, A, De Alava, E, Dei Tos, AP, Del Muro, XG, Dileo, P, Dhooge, C, Eriksson, M, Fagioli, F, Fedenko, A, Ferraresi, V, Ferrari, A, Ferrari, S, Frezza, AM, Gaspar, N, Gasperoni, S, Gelderblom, H, Gil, T, Grignani, G, Gronchi, A, Haas, RL,

- Hassan, B, Hecker-Nolting, S, Hohenberger, P, Issels, R, Joensuu, H, Jones, RL, Judson, I, Jutte, P, Kaal, S, Kager, L, Kasper, B, Kopeckova, K, Krakorova, DA, Ladenstein, R, Le Cesne, A, Lugowska, I, Merimsky, O, Montemurro, M, Morland, B, Pantaleo, MA, Piana, R, Picci, P, Piperno-Neumann, S, Pousa, AL, Reichardt, P, Robinson, MH, Rutkowski, P, Safwat, AA, Schoffski, P, Sleijfer, S, Stacchiotti, S, Strauss, SJ, Sundby Hall, K, Unk, M, Van Coevorden, F, van der Graaf, WTA, Whelan, J, Wardelmann, E, Zaikova, O, Blay, JY, Esmo Guidelines Committee, P, Ern, E: Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 29: iv79-iv95, 2018.
48. Kaplan, EL, Meier, P: Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53: 457-481, 1958.
49. Mantel, N: Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*, 50: 163-170, 1966.
50. Cox, DR: Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*, 34: 187-220, 1972.
51. Ripperger, T, Bielack, SS, Borkhardt, A, Brecht, IB, Burkhardt, B, Calaminus, G, Debatin, KM, Deubzer, H, Dirksen, U, Eckert, C, Eggert, A, Erlacher, M, Fleischhack, G, Fruhwald, MC, Gnekow, A, Goehring, G, Graf, N, Hanenberg, H, Hauer, J, Hero, B, Hettmer, S, von Hoff, K, Horstmann, M, Hoyer, J, Illig, T, Kaatsch, P, Kappler, R, Kerl, K, Klingebiel, T, Kontny, U, Kordes, U, Korholz, D, Koscielniak, E, Kramm, CM, Kuhlen, M, Kulozik, AE, Lamottke, B, Leuschner, I, Lohmann, DR, Meinhardt, A, Metzler, M, Meyer, LH, Moser, O, Nathrath, M, Niemeyer, CM, Nustede, R, Pajtler, KW, Paret, C, Rasche, M, Reinhardt, D, Riess, O, Russo, A, Rutkowski, S, Schlegelberger, B, Schneider, D, Schneppenheim, R, Schrappe, M, Schroeder, C, von Schweinitz, D, Simon, T, Sparber-Sauer, M, Spix, C, Stanulla, M, Steinemann, D, Strahm, B, Temming, P, Thomay, K, von Bueren, AO, Vorwerk, P, Witt, O, Wlodarski, M, Wossmann, W, Zenker, M, Zimmermann, S, Pfister, SM, Kratz, CP: Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A*, 173: 1017-1037, 2017.
52. Slade, AD, Warneke, CL, Hughes, DP, Lally, PA, Lally, KP, Hayes-Jordan, AA, Austin, MT: Effect of concurrent metastatic disease on survival in children and adolescents undergoing lung resection for metastatic osteosarcoma. *J Pediatr Surg*, 50: 157-160; discussion 160, 2015.
53. Glass, AG, Fraumeni, JF, Jr.: Epidemiology of bone cancer in children. *J Natl Cancer Inst*, 44: 187-199, 1970.
54. Fernandez-Pineda, I, Daw, NC, McCarville, B, Emanus, LJ, Rao, BN, Davidoff, AM, Shochat, SJ: Patients with osteosarcoma with a single pulmonary nodule on computed tomography: a single-institution experience. *J Pediatr Surg*, 47: 1250-1254, 2012.
55. Bielack, SS, Kempf-Bielack, B, Delling, G, Exner, GU, Flege, S, Helmke, K, Kotz, R, Salzer-Kuntschik, M, Werner, M, Winkelmann, W, Zoubek, A, Jurgens, H, Winkler, K: Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol*, 20: 776-790, 2002.
56. Bacci, G, Mercuri, M, Longhi, A, Ferrari, S, Bertoni, F, Versari, M, Picci, P: Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. *Eur J Cancer*, 41: 2079-2085, 2005.

57. Ferrari, S, Briccoli, A, Mercuri, M, Bertoni, F, Cesari, M, Longhi, A, Bacci, G: Late relapse in osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*, 28: 418-422, 2006.
58. Harting, MT, Blakely, ML, Jaffe, N, Cox, CS, Jr., Hayes-Jordan, A, Benjamin, RS, Raymond, AK, Andrassy, RJ, Lally, KP: Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *J Pediatr Surg*, 41: 194-199, 2006.
59. Antunes, M, Bernardo, J, Salete, M, Prieto, D, Eugenio, L, Tavares, P: Excision of pulmonary metastases of osteogenic sarcoma of the limbs. *Eur J Cardiothorac Surg*, 15: 592-596, 1999.
60. Kayton, ML, Huvos, AG, Casher, J, Abramson, SJ, Rosen, NS, Wexler, LH, Meyers, P, LaQuaglia, MP: Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. *J Pediatr Surg*, 41: 200-206; discussion 200-206, 2006.
61. Ciccicarese, F, Bazzocchi, A, Ciminari, R, Righi, A, Rocca, M, Rimondi, E, Picci, P, Bacchi Reggiani, ML, Albisinni, U, Zompatori, M, Vanel, D: The many faces of pulmonary metastases of osteosarcoma: Retrospective study on 283 lesions submitted to surgery. *Eur J Radiol*, 84: 2679-2685, 2015.
62. Gao, E, Li, Y, Zhao, W, Zhao, T, Guo, X, He, W, Wu, W, Zhao, Y, Yang, Y: Necessity of thoracotomy in pulmonary metastasis of osteosarcoma. *J Thorac Dis*, 11: 3578-3583, 2019.
63. Su, WT, Chewing, J, Abramson, S, Rosen, N, Gholizadeh, M, Healey, J, Meyers, P, La Quaglia, MP: Surgical management and outcome of osteosarcoma patients with unilateral pulmonary metastases. *J Pediatr Surg*, 39: 418-423; discussion 418-423, 2004.
64. Numan, RC, Baas, P, Klomp, HM, Wouters, MW: Optimal surgical management of pulmonary metastases: VATS versus thoracotomy. *Respirology*, 21: 188-190, 2016.
65. Yu, W, Tang, L, Lin, F, Li, D, Wang, J, Yang, Y, Shen, Z: Stereotactic radiosurgery, a potential alternative treatment for pulmonary metastases from osteosarcoma. *Int J Oncol*, 44: 1091-1098, 2014.
66. Huang, X, Zhao, J, Bai, J, Shen, H, Zhang, B, Deng, L, Sun, C, Liu, Y, Zhang, J, Zheng, J: Risk and clinicopathological features of osteosarcoma metastasis to the lung: A population-based study. *J Bone Oncol*, 16: 100230, 2019.
67. Van Winkle, P, Angiolillo, A, Krailo, M, Cheung, YK, Anderson, B, Davenport, V, Reaman, G, Cairo, MS: Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma: the Children's Cancer Group (CCG) experience. *Pediatr Blood Cancer*, 44: 338-347, 2005.
68. Berger, M, Grignani, G, Ferrari, S, Biasin, E, Brach del Prever, A, Aliberti, S, Saglio, F, Aglietta, M, Fagioli, F: Phase 2 trial of two courses of cyclophosphamide and etoposide for relapsed high-risk osteosarcoma patients. *Cancer*, 115: 2980-2987, 2009.
69. Gentet, JC, Brunat-Mentigny, M, Demaille, MC, Pein, F, Avet-Loiseau, H, Berger, C, De Lumley, L, Pacquement, H, Schmitt, C, Sariban, E, Pillon, P, Bernard, JL, Kalifa, C: Ifosfamide and etoposide in childhood osteosarcoma. A phase II study of the French Society of Paediatric Oncology. *Eur J Cancer*, 33: 232-237, 1997.
70. Muller, CR, Smeland, S, Bauer, HC, Saeter, G, Strander, H: Interferon-alpha as the only adjuvant treatment in high-grade osteosarcoma: long term results of the Karolinska Hospital series. *Acta Oncol*, 44: 475-480, 2005.
71. Meyers, PA, Schwartz, CL, Krailo, MD, Healey, JH, Bernstein, ML, Betcher, D, Ferguson, WS, Gebhardt, MC, Goorin, AM, Harris, M, Kleinerman, E, Link, MP, Nadel, H, Nieder, M, Siegal, GP, Weiner, MA, Wells, RJ, Womer, RB, Grier, HE,

- Children's Oncology, G: Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, 26: 633-638, 2008.
72. Bielack, SS, Marina, N, Ferrari, S, Helman, LJ, Smeland, S, Whelan, JS, Reaman, GH: Osteosarcoma: the same old drugs or more? *J Clin Oncol*, 26: 3102-3103; author reply 3104-3105, 2008.
73. Wang, D, Niu, X, Wang, Z, Song, CL, Huang, Z, Chen, KN, Duan, J, Bai, H, Xu, J, Zhao, J, Wang, Y, Zhuo, M, Xie, XS, Kang, X, Tian, Y, Cai, L, Han, JF, An, T, Sun, Y, Gao, S, Zhao, J, Ying, J, Wang, L, He, J, Wang, J: Multiregion Sequencing Reveals the Genetic Heterogeneity and Evolutionary History of Osteosarcoma and Matched Pulmonary Metastases. *Cancer Res*, 79: 7-20, 2019.
74. Duffaud, F, Mir, O, Boudou-Rouquette, P, Piperno-Neumann, S, Penel, N, Bompas, E, Delcambre, C, Kalbacher, E, Italiano, A, Collard, O, Chevreau, C, Saada, E, Isambert, N, Delaye, J, Schiffler, C, Bouvier, C, Vidal, V, Chabaud, S, Blay, JY, French Sarcoma, G: Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 20: 120-133, 2019.
75. Grignani, G, Palmerini, E, Dileo, P, Asaftei, SD, D'Ambrosio, L, Pignochino, Y, Mercuri, M, Picci, P, Fagioli, F, Casali, PG, Ferrari, S, Aglietta, M: A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol*, 23: 508-516, 2012.
76. Longhi, A, Paioli, A, Palmerini, E, Cesari, M, Abate, ME, Setola, E, Spinnato, P, Donati, D, Hompland, I, Boye, K: Pazopanib in relapsed osteosarcoma patients: report on 15 cases. *Acta Oncol*, 58: 124-128, 2019.
77. Xie, L, Xu, J, Sun, X, Tang, X, Yan, T, Yang, R, Guo, W: Apatinib for Advanced Osteosarcoma after Failure of Standard Multimodal Therapy: An Open Label Phase II Clinical Trial. *Oncologist*, 24: e542-e550, 2019.
78. Italiano, A, Mir, O, Mathoulin-Pelissier, S, Penel, N, Piperno-Neumann, S, Bompas, E, Chevreau, C, Duffaud, F, Entz-Werle, N, Saada, E, Ray-Coquard, I, Lervat, C, Gaspar, N, Marec-Berard, P, Pacquement, H, Wright, J, Toulmonde, M, Bessedé, A, Crombe, A, Kind, M, Bellera, C, Blay, JY: Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 21: 446-455, 2020.
79. Kleinerman, ES, Gano, JB, Johnston, DA, Benjamin, RS, Jaffe, N: Efficacy of liposomal muramyl tripeptide (CGP 19835A) in the treatment of relapsed osteosarcoma. *Am J Clin Oncol*, 18: 93-99, 1995.
80. Briccoli, A, Rocca, M, Salone, M, Bacci, G, Ferrari, S, Balladelli, A, Mercuri, M: Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer*, 104: 1721-1725, 2005.

**Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bei Cancer Medicine zur Veröffentlichung angenommen. DOI: 10.1002/cam4.6409.**

## 7 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name: Vanessa Laura Mettmann

Geburtsdatum/-ort: 13.10.1993 in Kandel

Familienstand: ledig

### SCHULISCHER WERDEGANG

2000-2004 Ludwig-Riedinger-Grundschule Kandel

2004-2013 Europa-Gymnasium Wörth

08.03.2013 Allgemeine Hochschulreife

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

10/2014-09/2016 Grundstudium der Humanmedizin an der  
Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

29.03.2017 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)

04/2017-03/2019 Hauptstudium der Humanmedizin an der  
Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

08.10.2020 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)

11/2020-10/2021 Praktisches Jahr an der  
Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg

17.11.2021 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

## 8 DANKSAGUNG

Besonderen Dank schulde ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Matthias Dürken für die hervorragende Betreuung sowie die hilfreichen Ratschläge in allen Phasen dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Stefan Bielack und Frau Dr. Stefanie Hecker-Nolting aus der COSS-Studienzentrale danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, für zahlreiche Anregungen im weiteren Verlauf sowie die fortwährende überaus kompetente Hilfestellung bei der Verfassung dieser Dissertation.

Ein herzliches Dankeschön an dieser Stelle schulde ich auch Frau PD Dr. Claudia Blattmann, deren Anregungen insbesondere die Publikation dieser Auswertung entscheidend voranbrachten.

Ebenso danke ich Herrn Benjamin Sorg, M. Sc., und Herrn Matthias Kevric, die durch jahrelange unermüdliche Arbeit bereits den Grundpfeiler der Datenerhebung dieser Arbeit gesetzt hatten und mir stets mit Ratschlägen bei der Datenerhebung und -auswertung zur Seite standen.

Zuletzt danke ich ganz besonders all denjenigen PatientInnen sowie ihren Familien, die mit ihrem Einverständnis zur Aufnahme in die COSS-Studien einen wertvollen Beitrag zur Erforschung des Osteosarkoms leisten und damit Studien wie diese überhaupt erst ermöglichen.