

Diplomarbeit

**CRP als Tumormarker bei Ewing-, Osteo- und
Weichteilsarkomen bei pädiatrischen Patient*innen
- eine retrospektive Studie**

eingereicht von

Deniz Tekin

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Kinder – und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie

unter der Anleitung von

Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr. med.univ. Daniela Sperl

Graz, am 08.03.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 08.03.2024

Deniz Tekin eh.

Danksagungen

Besonderen Dank möchte ich meinen Eltern aussprechen, welche mir mein Studium ermöglicht haben und mich in allen Belangen meines Lebens unterstützen. Außerdem bei meinem Freund, der mit viel Geduld und Verständnis immer für mich da war, wenn ich es brauchte.

Weiters möchte ich meiner Diplomarbeitbetreuerin Frau Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr. med.univ. Daniela Sperl für die Bereitstellung des interessanten Themas, sowie der freundlichen Unterstützung bei der Erstellung dieser Diplomarbeit bedanken.

Zusammenfassung

Einleitung

Knochen- und Weichteilsarkome stellen relativ seltene Tumorarten dar, jedoch zählen sie zu den Hauptursachen für Krebstodesfälle bei Personen unter 20 Jahren in entwickelten Ländern. Die Komplexität und Seltenheit dieser Tumore stellt eine Herausforderung beim Krankheitsmanagement dar. Einfach erhebbare prognostische Parameter könnten bei der schnellen Diagnosestellung und der Entscheidung eines adäquaten Therapieschemas helfen. Es gibt bereits zahlreiche Studien, die zeigen, dass prätherapeutisch erhöhte CRP-Werte bei bestimmten Tumorarten mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert sind. Das Ziel dieser Diplomarbeit war es daher zu untersuchen, ob prätherapeutisch erhöhte CRP-Werte die Prognose bei pädiatrischen Patient*innen mit Osteo-, Ewing- und Weichteilsarkomen vorhersagen.

Material und Methoden

Das Patient*innenkollektiv umfasste Patient*innen mit Osteo-, Ewing-, und Weichteilsarkomen, welche von 2001-2021 an der klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie in Behandlung waren und bei der Diagnosestellung im Alter von 0-20 Jahren waren. Nach Anwendung der Einschluss- und Ausschlusskriterien, konnten aus dem ursprünglichen Patient*innenkollektiv aus 116 Patient*innen, 82 Patient*innen in die retrospektive Analyse eingeschlossen werden. Die statistische Datenanalyse erfolgte zunächst deskriptiv, anschließend erfolgte die explorative Datenanalyse, um Gruppenunterschiede zwischen den CRP-Werten festzustellen. Die statistische Auswertung der Überlebenszeit erfolgte nach Kaplan-Meier.

Ergebnisse

Ewing Sarkompatient*innen, bei denen es im Beobachtungszeitraum zur Krankheitsprogression kam, sowie jene, die während dem Nachbeobachtungszeitraum Rezidive entwickelten, wiesen signifikant höhere CRP-Werte auf als jene, bei denen es zu keiner Krankheitsprogression ($p=0,047$) und Entwicklung eines Rezidivs kam ($p=0,024$). In allen drei Tumorentitäten waren initial vorhandene Fernmetastasen mit einem signifikant schlechteren krebsspezifischen Überleben assoziiert. Bei Patient*innen mit Weichteilsarkom bestand zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen initialen Fernmetastasen und der Entwicklung eines Rezidivs ($p=0,006$).

Ein signifikanter Zusammenhang konnte auch zwischen dem AJCC-Stadium und dem klinischen Verlauf bei Patient*innen mit Ewing- und Weichteilsarkomen festgestellt werden: Patient*innen mit Ewingsarkom und Weichteilsarkom im fortgeschrittenem Stadium zeigten eine signifikant kürzere krebsspezifische 5-Jahresüberlebensrate und eine verkürzte progressionsfreie Überlebenszeit als Patient*innen im frühen Stadium. In der multivariaten Analyse konnten das M-Stadium, sowie das N-Stadium als unabhängige negative prognostische Parameter für das krebsspezifische und progressionsfreie Überleben identifiziert werden.

Diskussion

Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit zeigen, dass bei Patient*innen mit Ewingsarkom signifikante Unterschiede in den CRP-Werten zwischen Patient*innen mit und ohne Tumorprogression vorhanden sind. Ein größeres und homogeneres Patient*innenkollektiv ist nötig, um diesen Zusammenhang weiter zu eruieren. Die Ergebnisse unterstreichen die bereits bekannten prognostischen Parameter, wie das Vorhandensein von Metastasen und einem hohem Tumorstadium, die mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind. Die Bedeutung der Identifizierung einfach erhebbarer Parameter zur frühzeitigen Diagnosestellung und Prognoseeinschätzung wird somit deutlich und sollte Anlass zur weiteren Forschung geben.

Abstract

Introduction

Bone and soft tissue sarcomas are relatively rare tumor types, but they are among the leading causes of cancer deaths in people under the age of 20 in developed countries. The complexity and rarity of these tumors pose a challenge in disease management. Easily measurable prognostic parameters could help in the early diagnosis and decision of an adequate treatment regimen. There are already numerous studies showing that pretherapeutically elevated CRP levels are associated with a poorer clinical outcome in certain tumor types. The aim of this thesis was therefore to investigate whether pretherapeutically elevated CRP levels predict prognosis in pediatric patients with osteo-, ewing- and soft tissue sarcomas.

Methods

The patient cohort included patients with osteo-, ewing-, and soft tissue sarcomas who were treated at the clinical department of pediatric hemato-oncology from 2001-2021 and were aged 0-20 years at the time of diagnosis. After applying the inclusion and exclusion criteria, 82 patients from the original patient collective of 116 patients were included in the retrospective analysis. The statistical data analysis was initially descriptive, followed by exploratory data analysis to determine group differences between the CRP values. The statistical analysis of survival time was performed according to Kaplan-Meier.

Results

Ewing sarcoma patients who experienced disease progression during the observation period and those who developed recurrences during the follow-up period had significantly higher CRP levels than those who did not experience disease progression ($p=0.047$) and recurrence ($p=0.024$).

In all three tumor entities, initial distant metastases were associated with significantly poorer cancer-specific survival. In patients with soft tissue sarcoma, there was also a significant correlation between initial distant metastases and the development of recurrence ($p=0.006$).

A significant correlation was also found between the AJCC stage and the clinical course in patients with Ewing's and soft tissue sarcomas: Patients with advanced-stage Ewing's sarcoma and soft tissue sarcoma showed a significantly shorter cancer-specific 5-year

survival rate and a shorter progression-free survival time than early-stage patients. In the multivariate analysis, M-stage and N-stage were identified as independent negative prognostic parameters for cancer-specific and progression-free survival.

Discussion

The results of this retrospective analysis show that there are significant differences in CRP levels between patients with and without tumor progression in patients with Ewing's sarcoma. A larger and more homogeneous patient population is needed to further investigate this correlation. The results underline the already known prognostic parameters, such as the presence of metastases and a high tumor stage, which are associated with a poorer outcome. The importance of identifying easily measurable parameters for early diagnosis and prognosis assessment thus becomes clear and should give rise to further research.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	1
Zusammenfassung	2
Abstract.....	4
Inhaltsverzeichnis	6
Abkürzungen und deren Erklärung.....	8
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
Einleitung	11
1.1 Allgemeines	11
1.2 Osteosarkom	12
1.2.1 Definition.....	12
1.2.2 Epidemiologie.....	13
1.2.3 Ätiologie	14
1.2.4 Histologische Einteilung	16
1.2.5 Klinische Präsentation	18
1.2.6 Diagnostik.....	19
1.2.7 Staging.....	21
1.2.8 Therapie	23
1.2.9 Prognostische Faktoren	24
1.3 Ewing Sarkom	29
1.3.1 Definition.....	29
1.3.2 Epidemiologie.....	29
1.3.3 Ätiologie	30
1.3.4 Klinische Präsentation	30
1.3.5 Diagnostik.....	31
1.3.6 Therapie	32
1.3.7 Prognostische Faktoren	33
1.4 Weichteilsarkome	37
1.4.1 Definition.....	37
1.4.2 Epidemiologie.....	37
1.4.3 Ätiologie	39

1.4.4	Histologische Einteilung	41
1.4.5	Klinische Präsentation	42
1.4.6	Diagnostik.....	43
1.4.7	Staging	45
1.4.8	Therapie	47
1.4.9	Prognostische Faktoren	48
2	Material und Methoden	51
3	Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen.....	53
3.1	Deskriptive Statistik	53
	Geschlecht und Alter	53
	Tumorart	54
	T-Status.....	55
	N-Status	55
	M-Status	56
	Grading	56
	Stadieneinteilung nach dem AJCC-Schema.....	56
	Therapieverfahren.....	57
	Prätherapeutische CRP-Werte	58
3.2	Explorative Analyse	59
3.3	Überlebensanalyse	62
3.3.1	Krebsspezifisches Überleben (CSS).....	62
3.3.2	Progressionsfreies Überleben (PFS).....	67
3.3.3	Rezidivfreies Überleben (RFS)	72
3.3.4	Regressionsanalyse.....	75
4	Diskussion	78
	Literaturverzeichnis	82

Abkürzungen und deren Erklärung

AJCC:	American Joint Committee on Cancer
BSG:	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BLM-Gen:	Bloom-Syndrom-Gen
bzw.:	beziehungsweise
ca.:	ungefähr
CD99:	Cluster of Differentiation 99 Antigen
CI:	confidence interval
CRP:	C-reaktives Protein
CT:	Computertomographie
EBV:	Epstein-Barr-Virus
EURAMOS:	European and American Osteosarcoma Study
EWS:	Ewing-Sarkom
FDG PET:	Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie
HBV:	Hepatitis B Virus
HCV:	Hepatitis C Virus,
HPV:	Humanes Papillomavirus
IL-6:	Interleukin-6
IL-8:	Interleukin-8
M:	Metastasen
MAP:	Methotrexate, Doxorubicin, und Cisplatin
MRT:	Magnetresonanztomographie
N:	Lymphknoten
NRSTS:	Non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcomas
P53:	Tumorsuppressorprotein p53
PET:	Positronenemissionstomographie
PNET:	Primitive neuroektodermale Tumoren
RMS:	Rhabdomyosarkom
T:	Tumorgröße
VAC:	Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid
VAI:	Vincristin, Actinomycin D und Ifosfamid
VID:	Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin und Etoposid
vs.:	versus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechtsverteilung	54
Abbildung 2: Tumorart.....	55
Abbildung 3: AJCC-Stadieneinteilung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 4: CRP-Werte	59
Abbildung 5: Krebspezifische Gesamtmortalität.....	62
Abbildung 6: CSS Geschlecht	63
Abbildung 7: CSS bei Fernmetastasen	64
Abbildung 8: CSS im AJCC-Stadium I-IV	65
Abbildung 9: CSS bei CRP > 5mg/l vs <5mg/l.....	66
Abbildung 10: PFS Gesamtkollektiv	67
Abbildung 11: PFS Geschlecht.....	68
Abbildung 12: PFS bei Fernmetastasen.....	69
Abbildung 13: PFS im AJCC-Stadium I-IV	70
Abbildung 14: PFS bei CRP >5mg/l vs <5mg/l.....	71
Abbildung 15: RFS Gesamtkollektiv in Monaten	72
Abbildung 16: RFS im AJCC-Stadium I-IV	74
Abbildung 17: RFS bei CRP >5mg/l vs <5mg/l.....	75

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Enneking-System für Knochensarkome	22
Tabelle 2: AJCC-System für Knochensarkome.....	22
Tabelle 3: TNM primär maligne Knochensarkome.....	23
Tabelle 4: AJCC-Stadieneinteilung für Weichteilsarkome des Rumpfs und der Extremitäten.....	45
Tabelle 5: AJCC-Stadieneinteilung für Weichteilsarkome des Retroperitoneums	46
Tabelle 6: TNM-Klassifikation von Weichteilsarkomen	46
Tabelle 7: TNM-Klassifikation von Weichteilsarkomen	46
Tabelle 8: T-Klassifikation von Weichteilsarkomen.....	47
Tabelle 9: Altersverteilung	54
Tabelle 10: Mann-Whitney-U-Test	60
Tabelle 11: Prognoseparameter - Krebspezifisches Überleben (CSS).....	76
Tabelle 12: Prognoseparameter - Progressionsfreies Überleben (PFS).....	76
Tabelle 13: Prognoseparameter - Rezidivfreies Überleben (RFS)	77

Einleitung

1.1 Allgemeines

Die Prognostik ist in der Medizin für die Wahl angemessener Therapiestrategien und medizinischer Entscheidungen von großer Bedeutung (1).

Trotz der Fortschritte in der Medizin, stellt die Prognose des klinischen Verlaufs bei Patient*innen mit Tumorerkrankungen eine Herausforderung dar.

In der Literatur gibt es zahlreiche Hinweise dazu, dass erhöhte CRP Werte bei Patient*innen mit bestimmten Krebserkrankungen mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium verbunden und mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert sind (2) (3).

Das C-reaktive Protein, kurz CRP, ist ein Akute-Phase-Protein, das bei einer Vielzahl von Reaktionen wie Gewebsverletzungen, Entzündungen oder Infektionen in der Leber synthetisiert und ins Blut abgegeben wird (4).

Die schnelle Kinetik des CRP-Stoffwechsels, die eng mit dem Entzündungsverlauf einhergeht, unterstützt seinen Wert als akutes Maß für die Krankheitsaktivität. Eine Reihe von epidemiologischen Studien hat gezeigt, dass erhöhte CRP-Werte ein wichtiger Risikofaktor für viele Krankheiten sind, darunter auch Krebserkrankungen (1).

Besonders auffällig ist der Zusammenhang zwischen erhöhten CRP Werten und dem klinischen Outcome bei malignen Tumoren des Magen-Darm-Trakts und der Nieren. Bei anderen soliden Tumoren, darunter Ösophaguskarzinome und Pankreastumore, war ein erhöhter CRP-Wert ebenfalls mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert (2) (3).

Der prognostische Wert von CRP wurde auch bei Patient*innen mit Knochen- und Weichteilsarkomen untersucht, auch hier zeigte sich ein erhöhtes präoperatives CRP prognostisch für schlechtere Outcomes bei Knochensarkomen (5) und Weichteilsarkomen (6).

Sarkome bilden eine heterogene Gruppe maligner Neoplasien, welche ihren Ursprung aus den mesenchymalen Zellen nehmen. Sie werden unterteilt in dutzende histologische Kategorien und können ihren Ausgang in jeder anatomischen Region nehmen. Die Einteilung in ihre histologischen Kategorien kombiniert mit dem primären Ausgangspunkt ist von hoher klinischer Relevanz, da die Prognose und Therapiestrategien hiervon abhängen (7).

Knochen- und Weichteilsarkome sind relativ seltene Krebsarten, die zusammen etwa 1 % der soliden Tumore bei Erwachsenen und 12 % aller Krebserkrankungen in der Pädiatrie

ausmachen. Die häufigsten Sarkome des Knochens sind das Osteosarkom und Ewing-Sarkom, während Weichteilsarkome weitgehend in Rhabdomyosarkome und Nicht-Rhabdomyosarkome der Weichgewebe eingeteilt werden.

Trotz ihrer relativen Seltenheit sind diese Tumore nach wie vor eine der Hauptursachen für Krebstodesfälle bei Personen im Alter von <20 Jahren in entwickelten Ländern (8).

Die Komplexität und die Seltenheit dieser Gruppe von Tumoren, stellt eine Herausforderung in der medizinischen Forschung dar (7).

Ein erhöhter CRP-Wert hat sich als Indikator für eine schlechte Prognose bei verschiedenen Krebsarten erwiesen, weswegen CRP-Messungen einen potenziellen Nutzen als Diagnoseinstrument für die Beurteilung des Krankheitsstatus und des Krankheitsverlaufs bei Tumorerkrankungen erweist (3).

Da sich der Großteil der Literaturberichte jedoch auf erwachsene Patienten*innen bezieht, ist das Ziel dieser Arbeit, herauszufinden, ob auch bei pädiatrischen Patient*innen mit Osteo-, Ewing-, und Weichteilsarkomen ein Zusammenhang zwischen initial erhöhten CRP Werten und dem klinischen Verlauf besteht und ob sich im weiteren Sinne der klinische Verlauf dieser Patient*innen anhand der CRP Werte vorhersagen lässt. Diese Erkenntnis würde einerseits bei der schnelleren Diagnosefindung helfen, andererseits auch bei der Vorhersage der Prognose der Patient*innen.

1.2 Osteosarkom

1.2.1 Definition

Das Osteosarkom ist ein primär maligner Tumor des Knochens, dessen neoplastische Zellen Osteoid produzieren. Es tritt überwiegend bei Kindern und Jugendlichen auf und betrifft vor allem die Metaphyse der langen Röhrenknochen. Mit steigendem Alter nimmt auch die Inzidenz des Osteosarkoms in anderen Regionen wie dem Achsen skelett zu.

Aufgrund klinischer, röntgenologischer und histologischer Merkmale wird das Osteosarkom in unterschiedliche Subtypen unterteilt. Den Großteil aller Osteosarkome bildet das hochgradig maligne konventionelle Osteosarkom, das ein variables röntgenologisches Erscheinungsbild aufweisen kann. Klinisch ähnlich präsentiert sich das telangiektatische Osteosarkom, das weniger als 4% aller Osteosarkome ausmacht.

Weitere Subtypen bilden das kleinzellige Osteosarkom, das niedrigmaligne zentrale (intramedulläre) Osteosarkom, das parosteale Osteosarkom, das periosteale Osteosarkom,

das hochmaligne oberflächliche Osteosarkom und das sekundäre Osteosarkom, das im Rahmen von vorbestehenden Knochenveränderungen wie chronischer Osteomyelitis oder Morbus Paget entsteht (9).

1.2.2 Epidemiologie

Das Osteosarkom stellt den häufigsten primären Knochtumor dar und macht 35% aller malignen Knochtumore aus. Etwa 15 % entstehen bei Erwachsenen sekundär zu einer vorbestehenden Erkrankung, z. B. der Paget-Krankheit, Strahlenschäden, Knocheninfarkten oder chronischer Osteomyelitis (9).

Die Inzidenz des Osteosarkoms liegt bei 3,3/Million Einwohner*innen/Jahr und weist zwei Häufigkeitsgipfel auf. Ihren ersten Häufigkeitsgipfel erreicht es bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10-19 Jahren und den zweiten Häufigkeitsgipfel bei Personen über 60 Jahren.

Die Inzidenz im Alter von 0-19 Jahren beträgt 5,7/Million Einwohner*innen/Jahr bei einer 5 Jahresüberlebensrate von 68% (10). Die Inzidenz bei Patient*innen über 60 Jahre liegt bei 3,5/Million Einwohner*innen/Jahr(11).

Zu beachten ist, dass das Osteosarkom im frühen Kindesalter relativ selten ist, mit einer Inzidenz von 1,9/Million Einwohner*innen/Jahr im Alter von 0-9 (11), in der Adoleszenz jedoch einen deutlichen Höhepunkt zeigt, mit einer Inzidenz von 10,1/Million Einwohner*innen/Jahr im Alter von 10-14 Jahren (10), was eine Korrelation mit dem Wachstumsschub nahelegt (12). Weiters ist der erste Peak bei Mädchen früher zu sehen als bei Jungen, nämlich im Alter von 10-14 und bei Jungen im Alter von 15-19 Jahren (11). Die frühere Inzidenz bei Mädchen korrespondiert demnach mit dem früheren Wachstumsschub bei Mädchen (13).

Während die Inzidenz des Osteosarkoms im Kindesalter unter 15 Jahren keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede aufweist, zeigt sich in der Adoleszenz eine deutlich höhere Inzidenz beim männlichen Geschlecht. Insgesamt betrifft das Osteosarkom das männliche Geschlecht häufiger als das weibliche Geschlecht, mit einem Verhältnis von 1,2:1 (11).

Eine höhere Inzidenz konnte auch bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe und Menschen mit hispanischer Abstammung festgestellt werden (11).

Weibliche Patientinnen weisen mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 63,9 % im Vergleich zu männlichen Patienten mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 56,5%, eine deutlich bessere Prognose auf. Die beste Prognose unter den Subtypen des Osteosarkoms weist das

parosteale Osteosarkom mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 91,9 % und die schlechteste Prognose weisen Patient*innen mit sekundären Osteosarkomen im Rahmen eines Morbus Paget auf (29,9 %) (11).

Das Osteosarkom tritt vor allem in der Metaphyse der langen Röhrenknochen der unteren Extremität auf und scheint eng mit dem Knochenwachstum zusammenzuhängen (12) (13). Die häufigsten Lokalisationen sind der distale Femur, die proximale Tibia und der proximale Humerus (9).

1.2.3 Ätiologie

Die Ätiologie des Osteosarkoms ist mit derzeitigem Wissensstand noch nicht eindeutig geklärt. Vermutet wird ein Zusammenspiel von Umwelteinflüssen und genetischen Merkmalen. Die derzeit bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung eines Osteosarkoms assoziiert sind, umfassen ionisierende Strahlung, alkylierende Agenzien, die Paget-Krankheit, hereditäres Retinoblastom, das familiäre Li-Fraumeni-Syndrom und andere Chromosomenanomalien, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Es gibt einige genetische Veränderungen, die mit der Entstehung des Osteosarkoms assoziiert sind (13). Bei einer Vielzahl von Osteosarkomfällen konnte durch genetische Analysen festgestellt werden, dass häufig Mutationen mit Verlust eines Allels, die bestimmte Tumorsuppressorgene codieren, zu finden sind. Am häufigsten betreffen diese genetischen Mutationen das Tumorsuppressorgen *p53*, das auf dem Chromosom 17p lokalisiert ist, das Retinoblastomsuppressorgen *RBI* (Chromosom 13q) und das Chromosom 18q (14).

Mutationen des *TP53*-Gens kommen in mehr als 50% aller menschlichen Krebserkrankungen vor, beim sporadischen Osteosarkom liegt der Anteil Berichten zufolge zwischen 21 und 63% (13).

Neben der Mutation des *TP53*-Gens sind auch die Veränderung anderer Gene, die am *TP53*-Regulationsweg beteiligt sind, bei pädiatrischen Osteosarkomen dokumentiert. Demnach wurde eine *MDM2*-Amplifikation bei einigen pädiatrischen Osteosarkomen nachgewiesen und in einigen Berichten wurde sie sogar mit einer schlechten Prognose oder mit metastasierenden Tumoren in Verbindung gebracht (14).

Das Li-Fraumeni-Syndrom ist eine autosomal dominante Störung, die durch eine Mutation im *p53* Gen verursacht wird und durch ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Osteosarkoms charakterisiert ist. 3% der Kinder mit Osteosarkomen weisen ein Li-Fraumeni-Syndrom auf (13).

Das *RBI*-Gen, das auf Chromosom 13q14 lokalisiert ist, kodiert das Tumorsuppressorprotein *pRB* (15). Bei Patient*innen mit Retinoblastom sind Mutationen in beiden Allelen des *RBI*-Gens vorhanden (16). Das Retinoblastom, insbesondere der hereditäre Typ, ist als häufig mit der späteren Entwicklung eines Osteosarkoms verbunden beschrieben worden (13). So besteht bei Patient*innen mit hereditärem Retinoblastom ein 400fach erhöhtes Risiko an einem Osteosarkom zu erkranken, als in der gesunden Bevölkerung (17). Das höhere Auftreten von Osteosarkomen bei Überlebenden des hereditären Retinoblastoms unterstützt die Schlussfolgerung, dass eine Keimbahnmutation von *RBI* beim Osteosarkom eine Rolle spielt (13).

Das Rothmund-Thomson-Syndrom (RTS) ist eine seltene autosomal-rezessive Genodermatose, die mit einem erhöhten Risiko für Osteosarkome und Hautkrebs einhergeht (16). Es gibt zwei Typen des Syndroms: Der RTS-Typ II macht 60-65% der Fälle aus und wird durch Mutationen im *RECQL4* Helikase-Gen verursacht. Beim RTS-Typ I ist die Ursache unbekannt. Die geschätzte Prävalenz von Osteosarkomen bei RTS liegt bei 30% (18).

Zwei weitere *RECQ*-Helikase-Mutationen, das Bloom- und das Werner-Syndrom, werden ebenfalls mit der Entstehung von Osteosarkomen in Verbindung gebracht. Patient*innen mit Bloom-Syndrom weisen Mutationen im *BLM*-Gen auf und Patient*innen mit Werner-Syndrom tragen Mutationen im *WRN*-Gen auf (13).

Zudem ist das Osteosarkom häufig mit chronischen Knochenveränderungen wie chronischer Osteomyelitis und Morbus Paget assoziiert. Osteosarkome bei Patient*innen, die älter als 40 Jahre sind, sind häufig mit dem Paget-Syndrom verbunden. Etwa 1 % der Patient*innen mit Paget-Syndrom entwickeln ein Osteosarkom. Paget-Osteosarkome sind hochgradige Sarkome, mit einer schlechten Prognose (13).

Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Osteosarkoms stellen ionisierende Strahlen und alkylierende Substanzen dar. 3,3 Prozent aller Osteosarkome entstehen sekundär nach einer Strahlentherapie (19).

Das höchste Risiko für die Entwicklung eines sekundär strahleninduzierten Osteosarkoms besteht beim Ewing-Sarkom, da die Patient*innen üblicherweise höhere Strahlendosen für die Therapie des Ewing-Sarkoms verabreicht bekommen (20).

Weiters gibt es einige Studien, die berichten, dass eine vorausgegangene Chemotherapie mit alkylierenden Substanzen das Risiko eines sekundären Osteosarkoms erhöhen, wenn diese zusammen mit einer Strahlentherapie eingesetzt wurde (21) (22).

Die Chemotherapie allein ist nicht mit einem erhöhten Risiko verbunden, sie verstärkt jedoch die Wirkung der Strahlentherapie erheblich (23).

1.2.4 Histologische Einteilung

Gemäß der aktuellen WHO Klassifikation werden Osteosarkome histologisch in 6 Subtypen unterteilt. Diese sind: niedrigmaligne zentrale (medulläre) Osteosarkome, nicht näher spezifizierte Osteosarkome (osteosarcoma NOS: not otherwise specified), worunter auch das konventionelle, das telangiektatische und das kleinzellige Osteosarkom fallen. Weitere Subtypen bilden parosteale Osteosarkome, periosteale Osteosarkome, hochmaligne Oberflächenosteosarkome und sekundäre Osteosarkome (24).

Den Großteil aller Osteosarkome bildet das hochmaligne konventionelle Osteosarkom, das vor allem junge Menschen betrifft. Es tritt am häufigsten in der zweiten Lebensdekade auf, wobei etwa 60 % der Patient*innen unter 25 Jahre alt sind. 30 % der Osteosarkome treten bei Patient*innen über 40 Jahren auf. Männliche Personen sind in einem Verhältnis von 3:2 häufiger betroffen als weibliche (9). Das konventionelle Osteosarkom kommt vor allem in der Metaphyse der langen Röhrenknochen vor, insbesondere dem distalen Femur, der proximalen Tibia und dem proximalen Humerus. Das konventionelle Osteosarkom ist ein stark anaplastischer, pleomorpher Tumor. Die Menge an Knorpel- und/oder Fasergewebe können stark variieren, weshalb es je nach vorherrschender Matrix in drei Subtypen unterteilt werden kann: osteoblastische (50%), chondroblastische (25%) und fibroblastische (25 %) Osteosarkom (9) (24).

Eine weitere, jedoch seltener vorkommende Gruppe, bildet das telangiektatische Osteosarkom, welches weniger als 4% aller Osteosarkome ausmacht und durch eine ausgeprägte Osteolyse und mit einer blutgefüllten zystischen Architektur gekennzeichnet ist. Die zystischen Areale sind durch Septen getrennt, in denen sich hochgradig maligne atypische mononukleäre Tumorzellen befinden. Die Tumorzellen sind hyperchromatisch und pleomorph mit hoher mitotischer Aktivität, einschließlich atypischer Mitosen. Klinisch präsentiert sich das telangiektatische Osteosarkom ähnlich wie das konventionelle. Charakteristisch für diesen Tumor ist die pathologische Fraktur, die in einem Viertel der Fälle auftritt. Dies lässt sich durch die massive Knochendestruktion erklären (9).

1,5% aller Osteosarkome macht das kleinzellige Osteosarkom aus, dessen Zellen Osteoid produzieren. Das kleinzellige Osteosarkom wird je nach dominierendem Zelltyp in rundzell-artig oder spindelzell-artig eingeteilt. Im Gegensatz zum konventionellen

Osteosarkom weist das kleinzellige Osteosarkom eine geringfügig schlechtere Prognose auf (9).

Das niedrigmaligne zentrale Osteosarkom macht 1-2% aller Osteosarkome aus. In der Regel handelt es sich um große metaphysäre oder diaphysäre intramedulläre Tumore, die in 50% der Fälle den Femur betreffen. Es weist ein fibroblastisches Stroma mit wenigen bis mäßig vielen Zellen auf, die unterschiedliche Mengen an Osteoid produzieren. Die Tumorzellen weisen meist nur ein geringes Maß an zellulären Atypien wie Zellkernvergrößerungen und/ oder Hyperchromasie auf. Trotz der geringen Malignität des Tumors, ist er bei unzureichender Resektion mit einer hohen Inzidenz von Lokalrezidiven assoziiert. Die Rezidive sind meist schlechter differenziert und weisen ein hohes Metastasierungspotential auf (9).

Das parosteale Osteosarkom präsentiert sich als eine an dem Kortex haftende stark mineralisierte Masse, mit der Tendenz, sich um den betroffenen Knochen zu wickeln. Es ist ein niedrigmaligner oberflächlicher Knochentumor der 4% der Osteosarkome ausmacht. Es handelt sich um einen dicht mineralisierten Tumor mit zahlreichen dünnen Knochen trabekel. Ungefähr 70% betreffen die Oberfläche des distalen Femurs. In einem Viertel der Fälle besteht auch eine Invasion in das Knochenmark, was jedoch nicht mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren liegt unabhängig von einer Invasion bei 91%, wodurch die Prognose des parostealen Osteosarkoms sehr gut ist. Bei unvollständiger Exzision kann es zu einem Rezidiv mit einer Entdifferenzierung kommen, wobei hier die Prognose ähnlich wie die eines konventionellen Osteosarkoms ist (9).

Das periosteale Osteosarkom ist ein mittelgradig bösartiges chondroblastisches Osteosarkom, das weniger als 2% aller Osteosarkome ausmacht. Es betrifft vor allem die Diaphyse der langen Röhrenknochen der Tibia und des Femurs. Das periosteale Osteosarkom geht oberflächlich durch endochondrale Verknöcherung aus dem Kortex hervor und kann den gesamten Knochen umschließen. Die Verkalkung nimmt vom Kortex zur Peripherie hin ab. Die Prognose ist besser als die des konventionellen Osteosarkoms, dennoch besteht eine Metastasierungsrate von 15% und eine Tendenz für Rezidive, vor allem bei unzureichender Exzision; hier beträgt die Rezidivrate 70%.

Das hochmaligne Oberflächenosteosarkom macht weniger als ein Prozent der Osteosarkome aus. Es handelt sich um einen hochmalignen Tumor, der an der Oberfläche des Knochens vorkommt, dabei den darunterliegenden Kortex zerstört und sich ins Weichteilgewebe ausbreitet. Am häufigsten ist der Femur betroffen, gefolgt vom Humerus

und der Tibia. Histologisch ähnelt es dem konventionellen Osteosarkom, es wird zwischen überwiegend osteoblastischer, chondroblastischer oder fibroblastischer Differenzierung unterschieden. Allen Formen ist jedoch gleich, dass hochgradige zytologische Atypien vorkommen.

Eine weitere Subgruppe der Osteosarkome bilden die sekundären Osteosarkome, die im Rahmen von bereits existierenden Knochenveränderungen auftreten. In der WHO-Klassifikation 2020 werden sekundäre Osteosarkome in 6 Untertypen unterteilt: Osteosarkom bei Morbus Paget, strahlenassoziiertes Osteosarkom, infarktbedingtes Osteosarkom, Osteosarkom aufgrund chronischer Osteomyelitis, implantatbedingtes Osteosarkom und Osteosarkom als Folge von kariösen postzygotischen Störungen wie fibröser Dysplasie. In den meisten Fällen treten sekundäre Osteosarkome bei Patient*innen mit Morbus Paget auf (24).

Patient*innen die an Morbus Paget erkrankt sind, können in seltenen Fällen ein Osteosarkom entwickeln, wobei das mediane Alter 64 Jahre beträgt.

In den meisten Fällen sind die langen Röhrenknochen der Extremitäten betroffen. Paget Osteosarkome sind hochgradig und sind meistens osteoblastisch oder fibroblastisch. Ihre Prognose ist mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 11% schlecht.

Osteosarkome, die nach einer Bestrahlung entstehen, machen 3,4-5,5% aller Osteosarkome aus und sind meistens ebenfalls hochgradige Osteosarkome. Sie treten vor allem in der Schulter- und Beckenregion auf, können aber in jeder bestrahlten Region auftreten. Bei Vorliegen des Osteosarkoms im Stamm ist die Prognose mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 27,3% wesentlich ungünstiger als in den Extremitäten, wo die 5-Jahresüberlebensrate 68,2% beträgt (9). Die Prognose des Paget-Osteosarkoms und des strahlenassoziierten Osteosarkoms ist schlechter als die des konventionellen Osteosarkoms (24).

1.2.5 Klinische Präsentation

Da die Symptomatik von Osteosarkomen oft unspezifisch ist, vergehen oft Monate bis Wochen, bis die Diagnose gestellt wird. Das Leitsymptom stellen Schmerzen mit oder ohne Schwellung dar. Der Schmerz ist belastungsunabhängig und kann anfangs intermittierend und später dauerhaft auftreten. Sie werden meistens als tiefsitzend, bohrend und sehr stark beschrieben. Bei Nervenkompression des Tumors kann dieser auch ausstrahlen und/oder Nervenausfälle verursachen.

In fortgeschrittenen Stadien kann die Schwellung auch zu Hautveränderungen wie Ulzerationen führen.

Schmerzen und Schwellung sind die häufigsten zwei Symptome eines Osteosarkoms, daneben können jedoch auch Symptome wie eingeschränkte Mobilität, Ödeme und lokale Überwärmung sein.

In fortgeschrittenen Stadien kann es auch zu Knochenbrüchen kommen. Knochenbrüche kommen in 5-10% der Patient*innen mit konventionellem Osteosarkom, in ¼ der Patient*innen mit telangiektatischem Osteosarkom und in 12-20% der Patient*innen mit sekundärem Osteosarkom vor.

Allgemeinsymptome wie Fieber, Mattigkeit und Gewichtsabnahme können ebenfalls vorhanden sein (9).

1.2.6 Diagnostik

Eine dem Osteosarkom entsprechende Klinik, so insbesondere anhaltende Knochenschmerzen, die nicht durch ein mechanisches Problem verursacht wurden, sollte Anlass zu einer ausführlichen Untersuchung mittels Bildgebung geben (25).

Die konventionelle Röntgenaufnahme in zwei Ebenen ist in der Regel die erste bildgebende Untersuchung, die durchgeführt wird (25).

Das radiologische Erscheinungsbild des Osteosarkoms ist sehr variabel. In der Bildgebung erscheint das Osteosarkom als destruktiver Prozess, der entweder osteoblastischer oder osteolytischer Natur sein kann. Meistens handelt es sich um eine gemischte lytische und blastische Läsion, die mit einer Zerstörung der Kortikalis und einer Ausbreitung des Tumors in das Weichgewebe einhergeht (9).

Im konventionellen Röntgen erscheint das Osteosarkom mottenfraßartig mit unscharfen Rändern und kann durch mehrere kleine Kortikalis-Erosionen durchlässig erscheinen.

Periostale Knochenneubildung um den Tumor tritt häufig auf, sobald der Tumor die Kortikalis durchbrochen hat. Die periostale Knochenneubildung kann eine Vielzahl von Formen annehmen, charakteristisch für ein Osteosarkom ist das Sunburst-Phänomen, ein zwiebelschalenartiges Muster des Periosts und die Bildung eines Codman- Dreiecks. Ein Codman-Dreieck entsteht, wenn an der Tumorgrenze ein dreieckiger Bereich mit neuer subperiostaler Knochenneubildung das Periost vom Knochen abhebt (26).

Zur Bestimmung der proximalen und distalen Ausdehnung des Tumors, sowie zur Identifizierung von Skip-Metastasen ist die Schnittbildgebung nützlich (27).

Sobald der Verdacht nach einem Osteosarkom gestellt wird, ist die MRT der entscheidende nächste Schritt für das lokale Staging und die Diagnostik einer möglichen Weichteilbeteiligung. Die MRT eignet sich aufgrund ihres guten Knochenmark- und

Weichteilkontrasts, sowie der Möglichkeit der multiplanaren Darstellung, am besten für das lokale Staging eines Osteosarkoms (26).

So kann mittels MRT eine Beteiligung des Gelenkspalts, der neurovaskulären Bündel oder eine Invasion angrenzender Muskeln bestimmt werden. In jüngster Zeit wird sogar das Ansprechen auf eine Chemotherapie mittels MRT beurteilt, da die Neoangiogenese mit der Chemotherapie abnimmt, Nekrosen auftreten und der Tumor bei eventuell besserer Kapselung schrumpft (28).

Zur Diagnostik von Skip-Läsionen sollte die MRT den gesamten betroffenen Knochen in seiner Längsausdehnung mit ihren angrenzenden Gelenken (z.B. die ganze untere oder obere Extremität der betroffenen Seite) umfassen.

Skip-Läsionen sind Tumorherde, die außerhalb der reaktiven Zone, aber innerhalb desselben Knochens oder in einem benachbarten Gelenk vorkommen; sie stellen regionale Metastasen dar. Patient*innen mit Skip-Läsionen haben eine schlechtere Prognose und haben eine höhere Wahrscheinlichkeit für Fernmetastasen (26).

Etwa 20 % der Kinder mit Osteosarkom weisen nachweisbare Metastasen auf, von denen sich die meisten in der Lunge befinden. Beim Nachweis von Lungenmetastasen ist die Computertomographie (CT) den konventionellen Röntgenaufnahmen eindeutig überlegen (29), da das Thorax-Röntgen für die frühzeitige Erkennung kleiner subzentraler Knötchen weniger empfindlich als die CT - Untersuchung (28).

Neben dem Nachweis von Lungenmetastasen, ist die Computertomographie wichtig für die Darstellung von Verkalkungen, periostaler Knochenbildung und Kortikaliszerstörung (25). Besonders vorteilhaft ist die CT-Bildgebung bei der Abklärung von Osteosarkomen in Bereichen mit schwieriger Knochenstruktur, wie Oberkiefer, Unterkiefer oder Becken, sowie bei der Darstellung von flachen Knochen, bei denen periostale Veränderungen schwieriger zu erkennen sein können. Zusätzlich kann die Computertomographie kleine Mengen an mineralisierter Knochenmatrix darstellen, die auf Röntgenbildern nicht zu sehen sind (26).

Die Skelettszintigraphie mit Tc99-Methyldiphosphonat (Tc99 MDP) ist die am häufigsten verwendete Untersuchung zum Nachweis multifokaler Herde (28).

Osteosarkome zeigen eine erhöhte Aufnahme vom Radioisotop Technetium-99m Methyldiphosphonat. Die Sensitivität der Skelettszintigraphie bei der Diagnose von Osteosarkomen ist hoch, die Spezifität jedoch gering, da eine Vielzahl von Knochenläsionen eine erhöhte Isotopenaufnahme aufweisen (26).

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird eine breite Palette von Radiotracern verwendet, am häufigsten F-18-Fluor-2-Desoxy-D-Glukose (FDG-PET). Die FDG-Aufnahme in Körpergeweben entspricht der Intensität des Glukosestoffwechsels, der in bösartigem Gewebe um ein Vielfaches erhöht ist. So kann mittels FDG-PET Untersuchung zwischen einer bösartigen und gutartigen Läsion unterschieden werden und die Region bestimmt werden, die am ehesten diagnostische Informationen für eine Biopsie liefert. Auch erkennt sie bereits kleinere Läsionen und ist daher für die Frühdiagnose des Osteosarkoms gut geeignet (26).

Die FDG-PET hat sich auch als vielversprechende Untersuchung zur Beurteilung des Ansprechens auf eine Chemotherapie und zur Erkennung von Rezidiven etabliert. Für den Nachweis von Knochenmetastasen beim Osteosarkom ist die FDG-PET der Knochenszintigraphie jedoch unterlegen (29).

Entscheidend für die Diagnose des Osteosarkoms ist letztendlich die Biopsie. Sie bestätigt die Diagnose, zeigt den spezifischen Typ und liefert den Grad des Tumors. Unterschieden wird zwischen einer offenen oder einer geschlossenen Biopsie. Bei der geschlossenen Biopsie werden die Feinnadelaspirations-Zytologie (FNAC) und die Kernnadelbiopsie unterschieden, wobei beide bildgesteuert durchgeführt werden. Eine offene Biopsie wird durch einen kleinen Einschnitt durchgeführt und hat den großen Vorteil, dass sie eine angemessene Menge an Probe für die Histopathologie sowie für ergänzende Untersuchungen entnehmen kann, wohingegen bei der minimalinvasiven geschlossenen Methode in einigen Fällen die entnommene Probe nicht ausreichend oder repräsentativ ist (28).

Labortests für die Diagnostik von Osteosarkomen sind begrenzt, jedoch kann anhand der Werte von Alkalischer Phosphatase und Laktatdehydrogenase das Therapieansprechen überwacht werden (9). Hohe Werte nach der Behandlung können bei Resterkrankung oder bei Rezidiven und bei Vorhandensein von Metastasen beobachtet werden und sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert (28).

1.2.7 Staging

Es gibt zwei gängige Staging-Systeme für primäre maligne Knochentumore. Das Enneking-System wird für das Staging maligner muskuloskelettaler Tumore und das AJCC-System für das Staging von Knochensarkomen herangezogen (28).

Die Staging Systeme basieren auf einem zweistufigen Grading-System (niedriggradig vs. hochgradig). Bei der am häufigsten verwendeten dreistufigen Einstufung wird Grad 1 als niedriggradig angesehen und Grad 2 und 3 als hochgradig. In dem weniger verbreiteten vierstufigen System werden die die Grade 1 und 2 als als niedriggradig und die Grade 3 und 4 als hochgradig eingestuft (30). Das Ewing-Sarkom ist immer hochgradig (31).

Das **Enneking-System** basiert auf dem histologischen Grad des Tumors, seiner lokalen Ausdehnung und dem Vorhandensein oder Fehlen von Metastasen (28).

Stadium	Grad	Lokale Ausdehnung	Metastasen
IA	niedrig	intrakompartimentell	keine
IB	niedrig	extrakompartimentell	keine
IIA	hoch	intrakompartimentell	keine
IIB	hoch	extrakompartimentell	keine
III	Niedrig oder hoch	Intra- oder extrakompartimentell	Regionale oder Fernmetastasen

Tabelle 1: Enneking-System für Knochensarkome

Das **AJCC-System** (American Joint Committee on Cancer) für Knochensarkome basiert auf dem Tumorgrad, der Größe, dem Vorhandensein und der Lage von Metastasen (28).

Stadium	Grad	Größe	Fernmetastasen	Lymphknotenmetastasen
IA	niedrig	T1 (<8cm)	M0	N0
IB	niedrig	T2 (>8cm)	M0	N0
IIA	hoch	T1 (<8cm)	M0	N0
IIB	hoch	T2 (>8cm)	M0	N0
III	Jeder Grad	T3	M0	N0
IV-A	Jeder Grad	Jedes T	M1a	N0
IV-B	Jeder Grad	Jedes T	Jedes M	N1
			M1b	

Tabelle 2: AJCC-System für Knochensarkome

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T1	Tumor 8cm oder kleiner in größter Ausdehnung

T2	Tumor >8cm in größter Ausdehnung
T3	Diskontinuierliche Ausbreitung im primär befallenen Knochen
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Lungenmetastasen
M1b	Andere Fernmetastasen

Tabelle 3: TNM primär maligne Knochensarkome

Regionale Lymphknoten sind selten, und Fälle, in denen der Lymphknotenstatus nicht beurteilt wird, können als N0 anstelle von NX oder pNX eingestuft werden (31).

1.2.8 Therapie

Die Behandlung des hochgradigen Osteosarkoms erfolgt im Rahmen von internationalen Therapiestudien; die Therapie von Patient*innen bis zum Alter von 40 Jahren erfolgt im Rahmen des EURAMOS-1 Protokolls und für Patient*innen im Alter von 41-65 Jahren gemäß dem Euro-BOSS Protokoll (32).

Das EURAMOS-1 Protokoll umfasst eine neoadjuvante Chemotherapie mit den Substanzen Cisplatin, Doxorubicin (Adriamycin) und hoch dosiertem Methotrexat (MAP), gefolgt von der chirurgischen Resektion und einer darauffolgenden adjuvanten Chemotherapie mit MAP. Die neoadjuvante Chemotherapie besteht aus zwei Zyklen Cisplatin/Doxorubicin und 4 Zyklen Methotrexat, die adjuvante Chemotherapie besteht aus zwei Zyklen Cisplatin/Doxorubicin, zwei Zyklen Doxorubicin und acht Zyklen Methotrexat (33) (34). Die neoadjuvante Chemotherapie beim hochgradigen Osteosarkom hat sich aufgrund ihrer Vorteile zum Standard entwickelt: Sie lässt Zeit für die chirurgische Planung, erleichtert möglicherweise die Entfernung des Tumors und ermöglicht die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie (35).

Im Vergleich zu einer alleinigen chirurgischen Behandlung erhöht eine multimodale Behandlung mit Chemotherapie die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens von 10-20 % auf > 60 % (25).

Auch primär metastasierte Osteosarkome sollten nach den jeweiligen Studien therapiert werden, sofern der Tumor und die Metastasen resektabel sind, wodurch Fünfjahresüberlebensraten von ca. 30–40% erreicht werden können (32).

Anders sieht es bei rezidierten Osteosarkomen aus: Eine Verbesserung der Überlebensrate durch eine adjuvante Chemotherapie konnte bisher nicht festgestellt werden, wodurch es keine etablierten Zweitlinien-Chemotherapien gibt. Allein eine konsequente chirurgische Metastasektomie ist prognostisch bedeutsam (32).

Die Wahl der Rezidivchemotherapie kann das vorherige krankheitsfreie Intervall berücksichtigen und umfasst häufig Ifosfamid oder Cyclophosphamid, möglicherweise in Verbindung mit Etoposid und/oder Carboplatin; andere Wirkstoffe und Kombinationen umfassen Gemcitabin und Docetaxel, Sorafenib oder Regorafenib (25).

Im Allgemeinen ist die Prognose der rezidivierenden Erkrankung trotz der Zweitlinientherapie mit einer Remissionsrate von 20-30% weiterhin schlecht (32).

Niedrig-gradige parosteale Osteosarkome haben ein geringeres metastatisches Potenzial und werden allein durch eine chirurgische Resektion behandelt.

Ziel der chirurgischen Resektion ist es, einen tumorfreien Resektionsrand bei gleichzeitigem Erhalt des funktionellen Status der betroffenen Extremität zu erreichen (25). Das funktionserhaltende Verfahren umfasst sowohl die En-bloc-Resektion des Tumors als auch die Rekonstruktion mit synthetischen Materialien und/ oder biologischen Materialien (36).

Eine Strahlentherapie wird bei Osteosarkomen nicht routinemäßig eingesetzt, sie ist Situationen vorbehalten, in denen keine vollständige chirurgische Resektion durchgeführt werden kann. Darüber hinaus kann die Bestrahlung auch im palliativen Setting eingesetzt werden, um die mit dem Primärtumor oder mit Fernmetastasen verbundenen Symptome zu lindern. Aufgrund des bekannten schlechten Ansprechens von Osteosarkomen auf Bestrahlung, erfordert die Radiatio des Osteosarkoms eine höhere Dosis als die Behandlung anderer bösartiger Erkrankungen. Es wird angenommen, dass eine höhere Dosis pro Fraktion mit einer besseren lokalen Kontrolle verbunden ist (37) (8).

1.2.9 Prognostische Faktoren

Auch wenn die Einführung eines multimodalen Therapieansatzes mit Resektion und adjuvanter und neoadjuvanter Chemotherapie die 5-Jahres-Überlebensraten auf mehr als 60% erhöhen konnte, nimmt die Erkrankung in vielen Fällen noch einen fatalen Verlauf. Die Suche nach prognostischen Faktoren, welche Hochrisikopatient*innen vorhersagen lassen und die Durchführung frühzeitiger Behandlungen ermöglichen, ist entscheidend um die Gesamtüberlebensrate von Osteosarkompatient*innen zu verbessern (38).

Bekannte prognostische Faktoren, welche mit einem schlechteren Outcome korrelieren sind:

- **Höheres Alter:** Obwohl die höchste Inzidenz des Osteosarkoms im jüngeren Alter zu beobachten ist, ist die Prognose schlechter mit zunehmendem Alter. Dies könnte auf eine unterschiedliche Tumorbiologie bei jüngeren Patient*innen und eine bessere Verträglichkeit der Chemotherapie im Vergleich zu älteren Patient*innen zurückzuführen sein. Auch das häufigere Vorkommen des Osteosarkoms in therapeutisch schwer zugänglichen Lokalisationen wie dem Achsenskelett und dem Vorhandensein von Begleiterkrankungen bei älteren Patient*innen könnte eine Rolle spielen (38).
- **Männliches Geschlecht:** Die schlechtere Prognose der männlichen Patienten könnte auf mehrere Gründe zurückzuführen sein. Das Osteosarkom kommt grundsätzlich häufiger bei männlichen Personen vor. Darüber hinaus liegt der Höhepunkt der Osteosarkom-Inzidenz bei weiblichen Patientinnen im Alter von 10-14 Jahren, während er bei männlichen Patienten im Alter von 15-19 Jahren liegt; da auch ein höheres Alter mit einer schlechteren Prognose korreliert, könnte die schlechte Prognose des männlichen Geschlechts mit dem höheren Alter des Häufigkeitsgipfel beim männlichen Geschlecht korrelieren (38) (39).
- **Schlechtes Therapieansprechen:** ein gutes Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie (Nekroserate von mehr als 90%) ist ein signifikanter Prädiktor für eine bessere Prognose (38) (39).
- **Chirurgische Therapie:** Eine chirurgische Resektion des Osteosarkoms verbessert die Prognose signifikant; hier gibt es Unterschiede zwischen den zwei Methoden. Die Amputation ist im Vergleich zur Gliedmaßen-erhaltenden Resektion mit einer schlechteren Prognose verbunden. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass Patient*innen, die für eine Gliedmaßen-erhaltende Resektion ausgewählt werden, bei der Diagnose generell keine Metastasen oder nur eine begrenzte Beteiligung der Weichteile, Gelenke und Nervengefäße aufweisen, gut auf die Chemotherapie ansprechen und nach der Chemotherapie eine Kapselung des Tumors aufweisen, sodass adäquate chirurgische Ränder erzielt werden können (38) (39).
- **Tumorlokalisierung und Größe:** Eine Lokalisation des Osteosarkoms im Achsenskelett, sowie eine proximale Tumorlokalisierung sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Eine periphere Lage des Tumors und eine Größe, die weniger

als 1/3 des Extremitätendurchmessers ausmacht, sind günstige prognostische Parameter (32) (38).

- Initiale Metastasierung: Metastasen bei der Erstdiagnose korrelieren mit einer deutlich niedrigeren 5-Jahresüberlebensrate als bei Patient*innen ohne initiale Metastasen (39).
- Biomarker: Immer mehr Studien konzentrieren sich auf Biomarker, um die Frühdiagnose und die Prognose von Krebs zu verbessern. Für das Osteosarkom gibt es zahlreiche Hinweise, dass die Überexpression einiger Biomarker, darunter ALP und LDH, mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind (40).

Da sich diese Diplomarbeit mit der Frage des prognostischen Wertes von CRP befasst, soll an dieser Stelle spezifisch auf den aktuellen Wissenstand von CRP als prognostischen Biomarker eingegangen werden.

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akute-Phase-Protein, das bei einer Vielzahl von Reaktionen von Hepatozyten synthetisiert und ins Blut abgegeben wird. Der CRP-Spiegel steigt als Reaktion auf ein Trauma, eine Entzündung oder eine Infektion sehr schnell an und sinkt ebenso schnell wieder ab, wenn der Zustand abgeklungen ist (4).

Entzündungsreaktionen stehen nachweislich in einem engen Zusammenhang mit der Krebsentwicklung (41). In Anbetracht dieser Tatsache ist es nicht überraschend, dass bei verschiedenen Krebsarten erhöhte CRP-Werte festgestellt werden (5).

Insbesondere bei malignen Tumoren des Magen-Darm-Traktes und der Nieren, hat sich der prätherapeutische CRP-Wert daher als unabhängigen prognostischen Faktor erwiesen (2) (3).

Obwohl der genaue Zusammenhang zwischen CRP und der Entstehung von Krebs nach wie vor unklar ist, wurden mehrere Hypothesen zur Erklärung dieses Zusammenhangs vorgeschlagen. So wird angenommen, dass chronische Entzündungen einen Anstieg von CRP verursachen und zur Entwicklung von Krebs beitragen. Bekannt ist, dass chronische Infektionen mit HBV, HCV, HPV und EBV an der Entwicklung vielerlei Krebserkrankungen verantwortlich sind, wie beispielsweise Leber- und Gebärmutterhalskrebs (5) (41).

Eine weitere Hypothese besagt, dass beim Tumorwachstum eine lokale Entzündung hervorgerufen wird, die zu einem Anstieg der CRP-Werte führt (5). Der Mechanismus der krebsbedingten systemischen Entzündung ist nach wie vor unklar; er könnte auf eine unspezifische Reaktion zurückzuführen sein, die durch Hypoxie, Nekrose oder Onkogen-

Mutationen ausgelöst wird (41). Ein dritter Mechanismus besagt, dass das körpereigene und das adaptive Immunsystem auf Tumorantigene mit einem Anstieg des CRP-Spiegels reagieren können. Ein vierter vorgeschlagener Mechanismus beruft sich auf die Tatsache, dass Tumorzellen selbst CRP produzieren können und auch in der Lage sind, Zytokine wie IL-6 und IL-8 freizusetzen, die zum Anstieg der CRP-Werte beitragen (5).

Eine 2019 veröffentlichte retrospektive Studie von Jettoo et. al (42) befasste sich mit der Frage, ob einfache Routine-Bluttests, darunter die Bestimmung des prätherapeutischen CRP-Wertes, bei der Vorstellung das Gesamtüberleben von Patient*innen mit Osteosarkom vorhersagen. 79 Patient*innen mit hochgradigen Osteosarkomen, die von 1998-2015 behandelt wurden, wurden in die Studie aufgenommen. Darunter 44 männliche und 35 weibliche Patient*innen, mit einem mittleren Alter von 27 Jahren (Altersspanne 4–87 Jahre). Die CRP-Werte wurden vor der Biopsie erhoben. Ein hoher CRP-Wert wurde definiert als >5 mg/L. Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt in dieser Studie; es wurde definiert als der Zeitraum von der Diagnose bis zum Tod, die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 45 Monate. Das Gesamtüberleben war bei Patient*innen mit erhöhten CRP-Werten signifikant niedriger, sowie auch bei Patient*innen mit erhöhten BSG-Werten. Auch ein höheres Alter, ein schlechtes histologisches Ansprechen auf die Chemotherapie, sowie eine Metastasierung bei der Präsentation, waren mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

Zu beachten ist jedoch, dass das Vorhandensein anderer systemischer Erkrankungen, die mit erhöhten Entzündungsmarkern verbunden sein könnten, beim Patient*innenkollektiv nicht berücksichtigt wurden. Außerdem wurde beim primären Endpunkt nicht zwischen tumorbedingten und nicht-tumorbedingten Todesfällen differenziert, da keine spezifischen Todesursachen erhoben werden konnten.

Eine weitere retrospektive Studie wurde 2015 in China veröffentlicht (43). Die Studie inkludierte 85 Patient*innen und zeigte, dass Patient*innen mit hohen präoperativen CRP-Werten ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben aufwiesen als Patient*innen mit normalen CRP-Werten. Das Durchschnittsalter der Patient*innen in der Studie betrug 20 Jahre. Der primäre Endpunkt in dieser Studie war das Gesamtüberleben, welches als der Zeitraum von der Diagnose bis zum Tod oder der letzten Nachuntersuchung definiert war, wobei auch hier nicht-tumorbedingte Todesfälle in die Zensierung einbezogen wurden. Von den 85 Patient*innen hatten 28 einen hohen CRP-Serumspiegel (>1 mg/dL), während die anderen 57 Patient*innen einen normalen CRP-Serumspiegel (<1 mg/dL) aufwiesen.

Zwischen der Gruppe mit hohem CRP und der Gruppe mit normalem CRP konnten keine Unterschiede bezüglich Geschlecht oder Alter festgestellt werden. Zu erwähnen ist jedoch, dass man nur von 60 der Patient*innen Informationen darüber hatte, ob sie eine Chemotherapie erhielten oder nicht. Von den 28 Patient*innen mit hohem CRP-Serumspiegel wiesen 60 % Metastasen auf. Darüber hinaus waren die Tumorgöße (≥ 10 cm) und das schlechte Ansprechen auf eine Chemotherapie ebenfalls unabhängige Prädiktoren für ein schlechtes Gesamtüberleben. Die Ergebnisse der Studie zeigen also, dass ein hoher CRP-Serumspiegel ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Gesamtüberleben ist (43).

Eine 2011 veröffentlichte, in Wien durchgeführte retrospektive Studie (44), untersuchte den Einfluss präoperativer CRP-Werte auf das krankheitsspezifische Überleben. Dafür wurden in einer Datenbankanalyse des Wiener Knochen- und Weichteiltumorregisters 79 Patient*innen selektiert, die sich zwischen 1998 und 2008 einer chirurgischen Behandlung wegen eines Osteosarkoms unterzogen hatten. Patient*innen mit einer aktiven Infektion, sowie Patient*innen, die älter als 60 Jahre waren, wurden ausgeschlossen. Das Patient*innenkollektiv umfasste 37 weibliche (46,8 %) und 42 männliche (53,2 %) Patient*innen mit einem Durchschnittsalter von 18 Jahren (Altersspanne 6-50 Jahre). Alle Diagnosen wurden histologisch durch eine offene Biopsie bestätigt und alle Patient*innen wurden in kurativer Absicht mit einer multimodalen Behandlung behandelt, die eine breite Tumorsektion und eine (neo-) adjuvante Chemotherapie nach dem COSS-96-Protokoll (66 Patienten, 83,5 %), dem EURAMOS-1-Protokoll (sieben Patienten, 8,9 %) oder anderen Protokollen (sechs Patienten, 7,6 %) umfasste. Die CRP-Werte wurden präoperativ bestimmt und ein Wert von < 1 mg/dl wurde als normal angesehen. Die Studie zeigte, dass der präoperative CRP-Wert, sowie das Alter und das histologische Ansprechen auf die Chemotherapie mit dem krankheitsspezifischen Überleben korrelierten und somit unabhängige Prädiktoren für das Überleben von Patient*innen mit hochgradigem Osteosarkom sind. Patient*innen mit einem CRP-Wert von über 1 mg/dl hatten eine signifikant niedrigere krankheitsspezifische Fünfjahresüberlebensrate von 36,7 % im Vergleich zu 73,8 % bei Patient*innen mit normalen CRP-Werten. Außerdem wiesen Patient*innen mit teleangiektatischem oder hochgradigem parostealen Osteosarkom signifikant höhere CRP-Werte als Patient*innen mit dem konventionellen Subtyp auf, wobei der Subtyp aber keinen Einfluss auf das Überleben zeigte und die geringe Anzahl dieser Untergruppe (6 von 79) die Aussagekraft dieser Ergebnisse einschränkt.

Auch diese Studie hat jedoch nur die präoperativen CRP-Werte vor der Tumorresektion untersucht und nicht die CRP-Werte vor Beginn der Chemotherapie, wodurch aus diesen Ergebnissen keine Schlüsse über den Wert des CRPs als Prädiktor vor einer neoadjuvanten Behandlung gezogen werden können.

1.3 Ewing Sarkom

1.3.1 Definition

Das Ewing-Sarkom ist der zweithäufigste maligne Knochentumor des Kindes-, und Jugendalters und bildet gemeinsam mit dem peripheren primitiven neuroektodermalen Tumor (PNET) die Familie der Ewing-Tumore. Dabei handelt es sich um hochgradig maligne, schlecht differenzierte, kleinzellige Tumore mit einer ausgeprägten Neigung zur Metastasierung (45). Der primitive neuroektodermale Tumor (PNET) wurde früher als eine Weichteilvariante des knöchernen Ewing-Sarkoms angesehen und als "extraossäres Ewing-Sarkom" bezeichnet (46). Die jüngste WHO-Klassifikation sieht jedoch allein die Terminologie „Ewing-Sarkom“ vor, da das Ewing-Sarkom und das PNET aufgrund gleichartiger molekularer Muster lediglich eine unterschiedliche Differenzierung derselben Tumorart aufweisen (46)(47)(48).

1.3.2 Epidemiologie

Das Ewing-Sarkom ist nach dem Osteosarkom der zweithäufigste maligne Knochentumor bei Kindern und Jugendlichen (49).

Die Inzidenz des Ewing-Sarkoms liegt bei 0,1/100.000 Einwohner*innen/ Jahr in Europa (7) und bei ungefähr 0,3/100.000 Einwohner*innen/ Jahr bei unter 20 Jährigen in den USA (50).

Das Ewing-Sarkom kommt vor allem bei Kindern und Jugendlichen vor, so liegt der Häufigkeitsspitzenpunkt zwischen 10 und 19 Jahren und Personen über 40 Jahre sind nur selten betroffen (49). Knapp 80% der Patient*innen mit Ewing-Sarkom machen Patient*innen unter 25 Jahren aus (51).

Die männliche Bevölkerung ist mit einem Verhältnis von 1,5:1 häufiger betroffen als die weibliche Bevölkerung (52) und das männliche Geschlecht ist mit einer schlechteren Überlebensrate assoziiert (51). Im Gegensatz zum Osteosarkom, weist das Ewing-Sarkom eine höhere Inzidenz bei Personen kaukasischer Herkunft auf und ist relativ selten bei

nicht-kaukasischen Personen, so kommt es bei Kaukasier*innen 9-mal häufiger vor als bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe. Auch wenn das Ewing-Sarkom bei der kaukasischen Bevölkerung häufiger vorkommt, konnte man bisher keine Unterschiede im Überleben in Abhängigkeit mit der ethnischen Herkunft finden (49)(51).

Die 5-Jahresüberlebensrate der nicht-metastasierten Erkrankung liegt bei ungefähr 70%, während die 5-Jahresüberlebensrate der metastasierten Erkrankung bei regionalen Metastasen bei ungefähr 60% und bei Fernmetastasen bei 35-39 % liegt (50)(51).

1.3.3 Ätiologie

Die Ewing-Tumorfamilie ist gekennzeichnet durch eine wiederkehrende $t(11;22)(q24;q12)$ chromosomale Translokation, die in etwa 85% der Fälle nachweisbar ist. Dabei kommt es zur Fusion des *EWS*-Gens und des *FLI-1* -Gens, einem Mitglied der *ETS*-Familie von Transkriptionsfaktoren. 10-15% der Fälle weisen eine $t(21;22)(q22;q12)$ Translokation auf, wobei es zur Fusion des *EWS*-Gens mit einem anderen *ETS*-Gen, dem *ERG*-Gen, kommt. Auch weitere Fusionen des *EWS*-Gens mit anderen *ETS*-Genen sind bekannt, daher scheinen praktisch alle Ewing-Sarkome eine Form der *EWS/ETS*-Genfusion zu exprimieren. *EWS/ETS*-Proteine haben als pathologische Transkriptionsfaktoren eine starke onkogene Aktivität und können die Tumorentwicklung bestimmen (9).

Eine familiäre Häufung, sowie ein Zusammenhang mit angeborenen Syndromen, wie dem Li-Fraumeni-Syndrom oder dem Bloom-Syndrom, konnten bisher nicht nachgewiesen werden, was eine familiäre Prädisposition nicht nahelegt. Auch umweltbedingte Auslöser konnten bis heute nicht festgestellt werden, wenn auch die Unterschiede der Inzidenz zwischen den Ethnien einen Zusammenhang vermuten lassen (53).

Im Gegensatz zum Osteosarkom treten Ewing-Sarkome nur selten sekundär nach einer Krebsbehandlung im Kindesalter auf und bis heute konnte kein Zusammenhang zwischen einer vorangegangenen Strahlentherapie und der Entstehung eines Ewing-Sarkoms im späteren Lebensalter nachgewiesen werden (54).

1.3.4 Klinische Präsentation

Das Leitsymptom stellen wie beim Osteosarkom auch, Schmerzen in der betroffenen Region mit oder ohne Schwellung dar. Schwellungen sind ein häufiges und frühes Zeichen, diese können jedoch in einigen Fällen fehlen. Laborchemisch wird häufig ein Anstieg des der Blutsenkungsgeschwindigkeit beobachtet, manchmal in Verbindung mit Leukozytose,

Anämie und Fieber, was initial den Verdacht einer Osteomyelitis oder einer Infektion wecken könnte (52). Das Ewing-Sarkom entsteht in der Regel in der Diaphyse oder dem metaphysär-diaphysären Teil der langen Knochen und pathologische Frakturen kommen nur sehr selten vor (9). In den Extremitäten betrifft es am häufigsten das Femur, gefolgt von der Tibia, den Humerus, die Fibula und die Unterarmknochen (52). Das Becken und die Rippen sind ebenfalls häufige Lokalisationen. Der Schädel, die Wirbel, die Scapula und die kurzen Röhrenknochen der Hände und Füße sind selten betroffen (9). Schätzungsweise 10 bis 20 % der Fälle sind extraossär (46).

1.3.5 Diagnostik

Der diagnostische Algorithmus beim Ewing-Sarkom ist gleich wie beim Osteosarkom. Initial sollte ein konventionelles Röntgen durchgeführt werden. Zur Diagnostik der lokalen Ausdehnung des Tumors, wird ein MRT durchgeführt. Auch hier sollte die MRT die Längsausdehnung des Tumors, insbesondere den Abstand zwischen dem Tumor und dem proximalen und distalen Ende des Knochens, begrenzen (29).

Typische Befunde für ein Ewing-Sarkom im konventionellen Röntgen und in der Computertomographie sind eine permeative Osteolyse, eine Mineralisierung der Matrix und Periostreaktionen, die wie beim Osteosarkom unterschiedliche Erscheinungsformen, wie ein zwiebelschalenartiges Muster oder ein Codman-Dreieck, annehmen können. Im MRT zeigt sich das Ewing-Sarkom als solide Tumormasse im Knochen mit geringer Signalintensität in T1 und hoher Signalintensität in T2. Die MRT ist die Methode der Wahl zur Darstellung der lokalen Ausdehnung des Tumors und ist für die Bestimmung der extraossären Tumordinfiltration unerlässlich. Sie liefert die entscheidenden Informationen für die Planung der Biopsie, indem sie solides Tumorgewebe, Zysten, Nekrosen, Blutungen und extraossäre Tumorkomponenten unterscheidet. Eine Weichteilmasse, sowie ein peritumorales Ödem sind beim Ewing-Sarkom häufig vorhanden (55).

Etwa 25% der Patient*innen mit Ewing-Sarkom haben nachweisbare Metastasen, davon 50% in der Lunge. Die CT ist bei der Erkennung von Lungenmetastasen den konventionellen Röntgenaufnahmen eindeutig überlegen. Zur Beurteilung von Knochen-, und Skip-Metastasen ist eine funktionelle Bildgebung notwendig. Bei Patient*innen mit Ewing-Sarkom scheint die FDG-PET der Knochenszintigraphie beim Nachweis von Knochenmetastasen überlegen zu sein, während bei Kindern mit Osteosarkom die FDG-PET gleich oder weniger empfindlich sein kann als die Knochenszintigraphie. Die Durchführung einer FDG-PET-Untersuchung sollte bei Patient*innen mit Ewing-Sarkom

dringend erwogen werden, wenn der Primärtumor in der Knochenszintigraphie negativ ist (29).

Zur definitiven Diagnosestellung, zur Beurteilung des histologischen Subtyps und zur Ergänzung geeigneter molekulargenetischer Analysen, ist eine Biopsie notwendig. Die Biopsie sollte entweder offen chirurgisch oder als perkutane Kernnadelbiopsie in Begleitung eines CTs/MRTs erfolgen. Die Genauigkeit der offenen Biopsie liegt in einigen Veröffentlichungen bei nahezu 100 %. Die Erfolgsquoten der Kernnadelbiopsie bei Sarkompatient*innen schwanken zwischen 50 % und 98 %. Die Biopsie sollte jedenfalls ausreichend Material für konventionelle Histologie, Immunhistochemie und Molekularpathologie liefern (55).

In ungefähr 95% der Ewing-Sarkome ist immunhistochemisch eine membranöse Expression von CD99 nachweisbar. CD99 ist ein Zelloberflächen-Glykoprotein und ein sehr empfindlicher, aber wenig spezifischer diagnostischer Marker für das Ewing-Sarkom, da man auch in vielen normalen Geweben und einer Vielzahl anderer Tumorarten eine Expression findet. Derzeit kann die Diagnose des Ewing-Sarkoms daher nur durch molekularpathologische Untersuchungen bestätigt werden (55). In etwa 85% der Fälle ist eine Translokation des Chromosoms 11 und 22 mit Bildung der *EWS-FLI-1* Fusion nachweisbar (9).

1.3.6 Therapie

Die Therapie des Ewing-Sarkoms läuft aufgrund der Seltenheit und Komplexität des Tumors im Rahmen von Therapiestudien ab (32). Im deutschsprachigen Raum läuft die Therapie von neu diagnostizierten Ewing-Sarkompatient*innen aktuell gemäß des Internationalen Euro Ewing Registers (iEwing Register) ab, die Therapieempfehlungen entsprechen den bisherigen Therapieprotokollen (56) (57). Diese beinhalten eine Induktionschemotherapie aus 6 Zyklen VIDE (Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin und Etoposid), eine chirurgische Resektion, eine adjuvante Therapie und in bestimmten Fällen eine Strahlentherapie. Nach 6 Zyklen VIDE erfolgt die Operation oder in nicht-operablen Fällen die Strahlentherapie. Die weitere Therapie erfolgt je nach histopathologischem Therapieansprechen: Bei gutem Therapieansprechen (weniger als 10% vitale Tumorzellen) mit lokalisierter Erkrankung erhalten die Patient*innen entweder zusätzlich 8 Zyklen VAC (Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid) oder VAI (Vincristin, Actinomycin D und Ifosfamid). Dazu erhalten sie randomisiert entweder eine Zusatzbehandlung mit Zoledronsäure oder keine. Bei schlechtem Therapieansprechen (mehr als 10% vitale

Tumorzellen) oder einem anfänglichen Tumolvolumen von über 200ml erhalten die Patient*innen randomisiert entweder 8 weitere Zyklen VAI oder eine Hochdosistherapie mit Busulfan/Melphalan und anschließender autologer Stammzellreinfusion.

Patient*innen mit metastasierter Erkrankung erhalten nach der VIDE-Induktionschemotherapie anschließend randomisiert entweder weitere acht Zyklen Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid (VAC) oder eine hochdosierte Treosulfan-Melphalan-Chemotherapie (TreoMel) mit anschließender autologer Stammzellreinfusion, gefolgt von acht Zyklen VAC-Chemotherapie (58).

Da das Ewing-Sarkom im Gegensatz zum Osteosarkom ein strahlenempfindlicher Tumor ist, kann in bestimmten Fällen zusätzlich eine Strahlentherapie zur lokalen Kontrolle verwendet werden (8)(32).

Sofern durchführbar, stellt die vollständige chirurgische Exzision die beste Methode der lokalen Kontrolle dar. Eine postoperative Strahlentherapie sollte bei unzureichenden chirurgischen Rändern und bei einem schlechten histologischen Therapieansprechen durchgeführt werden (25). Da die Prognose bei einer Therapie mit Bestrahlung ohne chirurgische Resektion schlechter ist, sollte eine alleinige Strahlentherapie ohne chirurgische Resektion jenen Patient*innen vorbehalten bleiben, bei denen der Primärtumor nicht resektabel ist (25)(32).

Im Falle eines Rezidivs sind alle Therapiemodalitäten zu prüfen, da derzeit keine standardisierten Therapieschemata für Rezidive existieren. Rezidivtherapien mit guten Ansprechraten sind Kombinationen von Topotecan/ Cyclophosphamid und Temozolomid/Irinotecan (32)(59).

1.3.7 Prognostische Faktoren

Die Prognose des Ewing-Sarkoms war als es noch keine systemische Therapieform des Ewing-Sarkoms gab, sehr schlecht. Die 5-Jahresüberlebensrate lag damals trotz radikaler Resektion bei weniger als 10 Prozent.

Durch die Einführung der Chemotherapie konnte die 5-Jahresüberlebensrate bei nicht metastasierter Erkrankung auf bis zu 80 Prozent verbessert werden (32).

Dennoch ist die Prognose für Patient*innen mit Rezidiven oder primärer Fernmetastasierung nach wie vor ungünstig (60). Die Ermittlung von prognostischen Faktoren könnte dabei helfen, Hochrisikopatient*innen frühzeitig zu identifizieren und adäquat zu therapieren.

Bereits bekannte prognostische Faktoren, die mit einem schlechteren Outcome korrelieren, sind:

- Metastasierung bei der Diagnosestellung: Der wichtigste prognostische Faktor, der das Überleben beeinflusst, ist das Vorhandensein von Metastasen bei der Diagnosestellung. Diese sind unabhängig und signifikant mit einem schlechteren Gesamtüberleben verbunden (60)(61). Knochenmetastasen haben dabei eine schlechtere Prognose als Lungenmetastasen (25).
- Tumorgröße und Tumolvolumen: Die Tumorgröße und das Tumolvolumen beeinflussen die Prognose signifikant. Tumordurchmesser über 8 cm und Tumolvolumina über 200ml sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert (61). Außerdem weisen Patient*innen mit Tumorgrößen über 8 cm häufiger Metastasen bei der Diagnose auf (60).
- Tumorlokalisation: Bei Ewing-Sarkomen im Achsenskelett, insbesondere im Becken, wurden schlechtere Überlebensraten festgestellt, während Tumore in den Extremitäten, insbesondere in den distalen Extremitäten, bessere Überlebensraten zeigen (61). Außerdem weisen Patient*innen mit einem Ewing-Sarkom in axialer Lage signifikant häufiger eine Fernmetastasierung auf (51)(60).
- Schlechtes Therapieansprechen: Ein gutes histologisches Ansprechen (<10% vitale Tumorzellen) auf die neoadjuvante Therapie ist mit einer besseren Prognose assoziiert (25)(61).
- Männliches Geschlecht: das männliche Geschlecht ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Dies konnte bisher jedoch nur bei Patienten mit kaukasischer Herkunft festgestellt werden (51).
- Höheres Alter: Die Prognose verschlechtert sich mit zunehmendem Alter. Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass bei älteren Patient*innen öfter Fernmetastasen vorhanden sind (60).
- Fehlen einer Chemotherapie: Das Fehlen einer Systembehandlung, ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. So liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei alleiniger Operation oder alleiniger Strahlentherapie, d. h. ohne Chemotherapie, bei <10 % (25).
- Erhöhte Biomarker: In den letzten Jahren haben Meta-Analysen signifikante Zusammenhänge zwischen verschiedenen Biomarkern und der Prognose bei

Tumorpatient*innen nachgewiesen. Im Falle des Ewing Sarkoms wurde Laktatdehydrogenase (LDH) als prognostischer Biomarker identifiziert. Es gibt zahlreiche Studien, die zeigen, dass erhöhte LDH-Werte bei Patient*innen mit Ewing-Sarkom mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind (62).

Neben dem prognostischen Wert von LDH häufen sich auch Studien zum prognostischen Wert des C-reaktiven Proteins bei Ewing-Sarkomen.

Eine im März 2023 erschienene retrospektive Studie von Errani et al. (63) befasste sich mit der prognostischen Rolle des C-reaktiven Proteins (CRP) bei Kindern und Jugendlichen mit Ewing-Sarkom. Inkludiert wurden 151 Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre, die sich zwischen 1997 und 2020 einer multimodalen Behandlung des Ewing-Sarkoms im Bereich des appendikulären Skeletts unterzogen hatten. Darunter waren 111 (73,5%) männliche und 40 (26,5%) weibliche Patient*innen. Ausgeschlossen wurden jene Patient*innen, die sich einer früheren Behandlung unterzogen hatten, Patient*innen, die vor der Biopsie klinische Anzeichen einer Infektion aufwiesen, Patient*innen, die sich in den letzten 30 Tagen vor der Diagnose einer größeren chirurgischen Behandlung unterzogen hatten, sowie Patient*innen mit unvollständigen Labordaten und Patient*innen, deren Nachbeobachtungszeit weniger als 24 Monate betrug. Das Durchschnittsalter lag im Patient*innenkollektiv bei 13 Jahren (Altersspanne: 3 bis 18 Jahre) und die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 75 Monate. 75,5% der Patient*innen erhielten eine multimodale Therapie inklusive chirurgischer Resektion. Die CRP-Werte wurden prätherapeutisch ermittelt. Ein pathologischer CRP-Wert wurde definiert als ein Wert > 1 mg/100 mL.

Ermittelt wurden die 5-Jahresüberlebensraten - wobei jedoch nicht zwischen tumorbedingten und nicht-tumorbedingten Todesfällen unterschieden wurde - und das ereignisfreie Überleben. Dafür wurde das Patient*innenkollektiv aufgeteilt in die Gruppe mit lokalisierter Erkrankung und in die Gruppe mit metastasierter Erkrankung.

Die Studie zeigte, dass das CRP ein negativer prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben nach 5 Jahren sowohl bei Patient*innen mit metastasierter als auch mit lokalisierter Erkrankung war. Die 5-Jahresüberlebensrate bei Patient*innen mit lokalisierter Erkrankung betrug 65,6 % bei Patient*innen mit pathologischem CRP und 92,7 % bei Patient*innen mit normalem CRP-Wert. In der Gruppe der Patient*innen mit initialer Metastasierung betrug die 5-Jahresüberlebensrate 12,5 % bei Patient*innen mit pathologischem CRP und 50 % bei Patient*innen mit normalem CRP. Darüber hinaus

zeigte sich das CRP-Wert als ein negativer prognostischer Faktor für das rezidivfreie Überleben.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass der prätherapeutische CRP-Wert, sowie Metastasen bei der Präsentation, unabhängige Prädiktoren für das Überleben von Patient*innen mit Ewing-Sarkom darstellen.

Eine weitere retrospektive Studie von Consalvo et al. (64) umfasste 40 Patient*innen mit einer gesicherten Ewing-Sarkom-Diagnose, die zwischen 2004 und 2019 am Klinikum rechts der Isar behandelt wurden. Die Bestimmung der CRP-Werte erfolgte prätherapeutisch, wobei ein pathologischer Wert ab 0,5 mg/dL definiert wurde. Zu den Ausschlusskriterien gehörten fehlende Laborwerte, fehlende Informationen zur Nachsorge, Hinweise auf Infektionen und ein Rx- oder R1/R2-Resektionsstatus. Das Durchschnittsalter der Patient*innen betrug 21,5 Jahre (Altersspanne: 4-62 Jahre). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 4,8 Jahre (0-17 Jahre). Die Mehrheit der Kohorte war männlich (70% vs. 30%).

Der mittlere CRP-Spiegel lag bei Patient*innen, die während der Beobachtungszeit verstarben, bei 4,6 mg/dL (0,1-32,8 mg/dL). Bei Patient*innen, die im Beobachtungszeitraum Fernmetastasen oder ein Lokalrezidiv aufwiesen, lag der mediane CRP-Wert bei 0,6 mg/dL (0,1-0,6 mg/dL), während der mediane CRP-Wert der krankheitsfreien-Gruppe bei 0,7 mg/dL (0,1-5,8 mg/dL) lag. Jene Patient*innen, die letztlich an den Folgen des Ewing-Sarkoms starben, wiesen also im Durchschnitt höhere präoperative CRP-Werte auf.

Die mediane krankheitsfreie-Überlebenszeit betrug bei erhöhten präoperativen CRP-Werten 7 Monate (0-17 Jahre), während sie bei Patient*innen mit normalen CRP-Werten bei 5,5 Jahren (0-11 Jahre) lag. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug bei Patient*innen mit normalen CRP-Werten 92% und bei Patient*innen mit erhöhten CRP-Werten 46%.

Auch diese Studie zeigte, dass erhöhte CRP-Werte mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind. Zu beachten ist hier jedoch, dass keine Untergruppenanalyse zwischen lokalisierter und metastasierter Erkrankung durchgeführt wurde, was einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte. Auch die geringe Größe des Kollektivs, in der 13 Patient*innen (von insgesamt 40) keine chirurgische Therapie erhielten, könnte die Ergebnisse der Analyse beeinflusst haben.

1.4 Weichteilsarkome

1.4.1 Definition

Weichteilsarkome bilden eine heterogene Gruppe seltener Tumore, die ihren Ursprung aus dem extraskelatalen mesenchymalen Gewebe nehmen, dazu gehören unter anderem Muskel-, Binde-, und Fettgewebe (65) (66).

Da es mehr als 50 histologische Subtypen gibt, stellen Weichteilsarkome erhebliche diagnostische und therapeutische Herausforderungen dar. Die meisten Weichteilsarkome der Extremitäten und der Rumpfwand präsentieren sich als schmerzlose Weichteilmasse, die zufällig entdeckt werden (9). Grob unterscheidet man Rhabdomyosarkome, die die häufigsten Weichteilsarkome darstellen, und die Gruppe der Nicht-Rhabdomyosarkome (8). Das Rhabdomyosarkom, welches unterteilt wird in das alveoläre und das embryonale Rhabdomyosarkom, stellt dabei das häufigste Weichteilsarkom bei Kindern bis 14 Jahren dar, während Nicht-Rhabdomyosarkome, darunter unter anderem das Fibrosarkom, das extraossäre Ewing-Sarkom und das Synovialsarkom, häufiger bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auftritt (67).

1.4.2 Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz von Weichteilsarkomen bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren beträgt in Deutschland 10/Million Kindern unter 18 Jahren pro Jahr und macht ungefähr 6% der Krebsfälle in der pädiatrischen Altersgruppe aus. Die jährliche Inzidenz in Deutschland liegt bei 125 Erkrankungen pro Jahr, mehr als die Hälfte davon weisen ein Rhabdomyosarkom nach und insgesamt besteht eine Prädominanz des männlichen Geschlechts (68). Wie fast alle anderen bösartigen Erkrankungen nehmen auch die Weichteilsarkome mit zunehmendem Alter zu; das Durchschnittsalter von Weichteilsarkomen liegt bei 65 Jahren (9).

Das Rhabdomyosarkom ist das häufigste Weichteilsarkom bei Kindern unter 15 Jahren mit einer Inzidenz von 4,6/Million Einwohner*innen/Jahr, was ungefähr die Hälfte aller Weichteilsarkome in dieser Altersgruppe ausmacht (67).

Die Inzidenz des Rhabdomyosarkoms variiert je nach histologischem Subtyp. Das embryonale RMS betrifft überwiegend männliche Patienten, wobei die Inzidenz mit 4/Million in der Altersgruppe der 0- bis 4- Jährigen am höchsten ist. Bei Jugendlichen ist die Inzidenz mit etwa 1,5/Million Einwohner*innen/Jahr geringer. Die Inzidenz des

alveolären RMS ist im Kindesalter relativ konstant (1/Million) und weist keine geschlechtsspezifische Prädisposition auf (36).

Obwohl das Rhabdomyosarkom überall im Körper auftreten kann, gibt es unterschiedliche Alters- und Typisierungsmuster. Bei Kindern und Jugendlichen sind eher Kopf- und Halsregion betroffen, wobei es sich in der Regel um den embryonalen Typ (eRM) handelt. Rhabdomyosarkome an den Extremitäten treten häufiger bei Jugendlichen auf und sind in der Regel vom alveolären Typ (aRM). Botryoide Rhabdomyosarkome treten in Hohlorganen auf, meist bei Kindern. Das pleomorphe Rhabdomyosarkom tritt typischerweise in den Extremitäten auf und betrifft hauptsächlich Erwachsene. Zu den häufigen Metastasierungsorten des Rhabdomyosarkoms gehören Lunge, Knochenmark und Lymphknoten (69). Die Prognose des Rhabdomyosarkoms hängt von mehreren Faktoren ab, darunter klinische, biologische und pathologische Merkmale. Im Allgemeinen haben Erwachsene im Vergleich zu Kindern eine schlechtere 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate (27 % gegenüber 61 %). Die Gesamtüberlebensrate von Patient*innen mit metastasiertem Rhabdomyosarkom ist gering und liegt in der Regel nicht über 25 %. Parameningeale Rhabdomyosarkome und Rhabdomyosarkome der Extremitäten haben im Vergleich zu anderen Lokalisationen tendenziell eine schlechtere Prognose (69).

Bei den Nicht-Rhabdomyosarkomen (NRSTS) liegen die Inzidenzraten je nach Region bei 1,8-5,0/100.000 Einwohner*innen/Jahr (z.B. 1,8 pro 100.000 in Schweden und 4-5 pro 100.000 in den USA). Diese regionalen Unterschiede sind womöglich auf ethnische Unterschiede, sowie auf diskrepante Kaposi-Sarkom-Inzidenzraten zurückzuführen, welche während der AIDS-Epidemie in den späten 1980er Jahren erheblich gestiegen sind (8). Die höchsten NRSTS-Inzidenzraten wurden in der schwarzen Bevölkerung festgestellt, wobei das Kaposi-Sarkom maßgeblich zur höheren Inzidenz von Weichteilsarkomen bei Personen mit schwarzer Hautfarbe beitrug (70).

Die Inzidenz von NRSTS nimmt mit dem Alter zu und bei älteren Jugendlichen sind NRSTS häufiger als RMS, obwohl keine einzelne Histologie von NRSTS mehr als 15 % aller Fälle ausmacht. Auch Säuglinge erkranken an NRSTS, aber ihre Tumore weisen eine Reihe unterschiedlicher Histologien auf, darunter das infantile Fibrosarkom und das maligne Hämangioperizytom, die bei Jugendlichen nicht vorkommen (67). Die Inzidenz von NRSTS zeigt einen bimodalen Häufigkeitsgipfel. Der erste Gipfel ist bei Kleinkindern unter 5 Jahren und der höchste Gipfel liegt im Alter von etwa 60 Jahren. Das Durchschnittsalter bei der Diagnose beträgt 58 Jahre (8). Die altersbedingten Inzidenzen variieren; das Synovialsarkom tritt meist bei jungen Erwachsenen auf, während

pleomorphe hochgradige Sarkome, Liposarkome und Leiomyosarkome bei älteren Menschen dominieren (9). Die Gesamtüberlebensraten variieren je nach prognostischen Faktoren, wie dem histologischer Subtyp und Metastasierung, sehr stark (71). Anatomisch gesehen sind die Extremitäten die häufigste Lokalisation für Weichteilsarkome, wobei die untere Extremität häufiger betroffen ist als die obere (66). 10 Prozent der Weichteilsarkome treten in der Rumpfwand und im Retroperitoneum auf, dabei sind retroperitoneale Tumore oft viel größer, bevor sie symptomatisch werden. Ein Zehntel der Patient*innen hat nachweisbare Metastasen (am häufigsten in der Lunge) bei der Diagnose des Primärtumors (9).

1.4.3 Ätiologie

Die Ätiologie der meisten Weichteilsarkome ist derzeit noch unbekannt. In Betracht stehen jedoch genetische und umweltbedingte Faktoren, Bestrahlung, virale Infektionen und Immunschwäche. Es gibt auch vereinzelte Berichte über Weichteilsarkome, die in Narbengewebe, an Bruchstellen und in der Nähe von chirurgischen Implantaten entstehen. Allerdings scheint die große Mehrheit der Weichteilsarkome de novo zu entstehen, ohne dass ein ursächlicher Faktor erkennbar ist (9). Die meisten Weichteilsarkome sind auf sporadische Mutationen zurückzuführen, aber einige wenige können mit genetischen Syndromen wie dem Li-Fraumeni-Syndrom, dem hereditären Retinoblastom und der Neurofibromatose in Verbindung gebracht werden (36). Dabei ist das Durchschnittsalter bei der Diagnose bei Patient*innen mit einem genetischen Syndrom deutlich jünger als bei der sporadischen Population (72).

Patient*innen mit Li-Fraumeni-Syndrom haben ein erhöhtes Risiko für verschiedene Krebsarten, darunter Weichteil-, und Knochensarkome. Die Hälfte der Patient*innen hat bereits im Alter von 30 Jahren bösartige Tumore entwickelt, darunter in mehr als 30 % der Fälle Weichteil- und Knochensarkome.

Die hereditäre Form des Retinoblastoms konnte ebenfalls mit der Entwicklung von Sarkomen in Verbindung gebracht werden (9). Weichteilsarkome machen 12 % bis 32 % der sekundären Krebserkrankungen bei Retinoblastom-Überlebenden aus und treten innerhalb von 10 bis 50 Jahren nach der Retinoblastom-Diagnose auf, vermutlich als Folge der Strahlenbelastung und der hohen akkumulativen Dosen der alkylierenden Chemotherapie, die zur Behandlung des Retinoblastoms verabreicht wurde. Die am

häufigsten identifizierten Weichteilsarkome in dieser Situation sind uterine Leiomyosarkome (72).

Neurofibromatose Typ 1 (NF-1) tritt mit einer Häufigkeit von 1:3000 Lebendgeburten auf und ist durch spezifische klinische Merkmale gekennzeichnet, darunter Neurofibrome, Cafe'-au-lait-Flecken, axillären oder inguinalen Sommersprossen und Lisch-Knötchen. Die Prävalenz von Rhabdomyosarkomen bei Kindern mit NF-1 ist 20-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung. Rhabdomyosarkome, die mit NF-1 assoziiert sind, treten häufig in der Blase und der Prostata auf (72). Ungefähr 4% der Patient*innen mit Neurofibromatose Typ 1 entwickeln bösartige periphere Nervenscheidentumore (73).

Weiters wurden Weichteilsarkome mit einigen chemischen und medikamentösen Expositionen in Zusammenhang gebracht. Alkylierungsmittel, die therapeutisch zur Behandlung früherer bösartiger Erkrankungen im Kindesalter verabreicht wurden, sind mit Sarkomen bei Erwachsenen in Verbindung gebracht worden (74). Die Exposition gegenüber Polyvinylchlorid, das in den 1970er Jahren in der Kunststoffindustrie in großem Umfang verwendet wurde, erhöht das Risiko eines Angiosarkoms der Leber (72). Auch wurden Arsenexposition und Thoriumdioxid mit Angiosarkomen in Verbindung gebracht (74).

Ein weiteres Risiko für die Entwicklung von Weichteilsarkomen stellt eine vorangegangene Strahlentherapie dar. Bei den meisten strahlenassoziierten Sarkomen handelt es sich um Osteosarkome, aber auch Weichteilsarkome wurden beschrieben (74). Die meisten Inzidenzschätzungen basieren auf Brustkrebspatientinnen, die mit Strahlung als adjuvante Therapie behandelt wurden. Das Risiko steigt mit der Dosis und die Zeit zwischen Exposition und Tumordiagnose liegt bei etwa 10 Jahren (9).

Schließlich wurden bestimmte Viren, insbesondere im Zusammenhang mit einer Immunsuppression, mit der Entwicklung von Weichteilsarkomen in Verbindung gebracht. Am bekanntesten ist der Zusammenhang zwischen dem Kaposi-Sarkom, das oft bei Menschen mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) auftritt und durch das Kaposi-Sarkom-assoziierte Herpesvirus (Humanes Herpesvirus 8) verursacht wird. Kaposi-Sarkome treten auch bei Patient*innen ohne eine HIV-Infektion auf, die aber eine immunsupprimierende Therapie erhalten, wie nach einer Transplantation oder bei Colitis ulcerosa. Es gibt auch seltene Berichte über einen Zusammenhang zwischen dem Epstein-Barr-Virus und Tumoren der glatten Muskulatur, einschließlich Leiomyosarkome, der ebenfalls mit der Immunsuppression zusammenzuhängen scheint (72).

1.4.4 Histologische Einteilung

Histologisch ist das Rhabdomyosarkom (RMS) ein kleinzelliger, runder Blauzelltumor, der durch die Expression muskelspezifischer Antigene wie Desmin und MyoD und durch das Vorhandensein eosinophiler Rhabdomyoblasten in der pathologischen Standardfärbung gekennzeichnet ist (67). Das RMS wird in 3 histologische Subtypen unterteilt: Das embryonale, alveoläre und pleomorphe RMS. Das embryonale RMS wird weiter unterteilt in den embryonalen, botryoiden und spindelzelligen Subtyp (36).

Das embryonale RMS ist nach seiner Ähnlichkeit mit unreifen Skelettmuskeln benannt, macht 60 % der RMS-Fälle bei Patient*innen unter 20 Jahren aus und tritt in der Regel im Kopf- und Halsbereich, in den Augenhöhlen und im Urogenitalbereich auf (67).

Embryonale RMS weisen häufig einen Heterozygotieverlust auf 11p15 und Zugewinne auf Chromosom 8 auf. Ein Drittel der Fälle weist Mutationen von Genen des RAS-Signalwegs (NRAS, KRAS, HRAS und NF1) auf. Botryoide RMS entstehen unter der

Schleimhautoberfläche von Körperöffnungen wie der Vagina, der Blase, dem Nasopharynx und den Gallenwegen und machen etwa 10 % aller RMS-Fälle aus. Die spindelzellige Variante des embryonalen RMS wird am häufigsten an der paratestikulären Region beobachtet. Botryoide und spindelzellige Subtypen haben eine sehr günstige Prognose (36). Das alveoläre RMS, benannt nach seiner Ähnlichkeit mit dem normalen

Lungenparenchym, tritt vorwiegend im Kopf- und Halsbereich und in den Extremitäten auf (67). Das alveoläre RMS macht etwa 20 % der Fälle aus, wobei es häufiger bei Kindern über 10 Jahren und an den Extremitäten, am Rumpf und am Perineum/Perianalbereich auftritt (36). Das alveoläre RMS ist durch das Vorhandensein einer von zwei

wiederkehrenden chromosomalen Translokationen gekennzeichnet: $t(2;13)(q35;q14)$, die in 55 % der Fälle vorkommt, oder $t(1;13)(p36;q14)$, die in 22 % der Fälle auftritt. Diese fusionieren das FKHR-Gen auf Chromosom 13 mit PAX 3 (Chromosom 2) oder PAX 7 (Chromosom 1). In jedem Fall ist die DNA-Bindungsdomäne des PAX-Gens mit der Transaktivierungsdomäne des FKHR-Gens fusioniert. Eine Störung der PAX-Gene führt zu einer abnormen Muskelentwicklung, was auf einen kausalen Zusammenhang zwischen der Translokation und der Entstehung von Malignität schließen lässt (67). Die PAX3-Fusionen scheinen eine schlechtere Prognose zu haben als PAX7-Fusionen, welche eher bei jüngeren Patient*innen auftreten (73).

Pleomorphes RMS tritt vorwiegend bei Erwachsenen über 30 Jahren auf und ist bei Kindern selten. Bei Kindern werden diese Tumoren als anaplastisch bezeichnet und haben möglicherweise keine schlechtere Prognose.

Weichteilsarkome der Gruppe Nicht-Rhabdomyosarkome (NRSTS) stammen von Zellen ab, die mesenchymalen Zellen ähnlich sind (Fibroblasten, glatte Muskelzellen Zellen und perineurale Zellen). Sie werden nach der International Classification of Childhood Cancers in 4 Gruppen eingeteilt: (1) Fibrosarkome, (2) Kaposi-Sarkome, (3) die "anderen spezifizierten" Weichteilsarkome (Synovialsarkom, Angiosarkom, Hämangioperizytom, Leiomyosarkom, Liposarkom und extraossäres Ewing-Sarkom) und (4) in unspezifizierte Weichteilsarkome. Diese Klassifizierungen haben keinen Einfluss auf die Behandlung und die Prognose. Die meisten haben charakteristische Chromosomentranslokationen, die für die Diagnose charakteristisch sind (36).

1.4.5 Klinische Präsentation

Die meisten Weichteilsarkome der Extremitäten und der Rumpfwand präsentieren sich als schmerzlose Weichteilmassen, die trotz des oft großen Tumolvolumens die Funktion oder den allgemeinen Gesundheitszustand nicht beeinträchtigen und daher oft zufällig entdeckt werden. Die scheinbar harmlose Präsentation und die Seltenheit von Weichteilsarkomen führen häufig zu einer Fehlinterpretation als gutartige Erkrankungen (9).

Wenn das Sarkom wächst, kann es sich mit Drucksymptomen auf benachbarte Organe, Nerven, Muskeln oder Blutgefäße äußern und auch zu Schmerzen oder Schwäche führen. Neben dem Potenzial für lokal destruktives Wachstum, haben Weichteilsarkome auch ein erhebliches Risiko der Fernmetastasierung, das je nach histologischem Typ und Grad in den meisten Fällen zwischen 20 % und fast 100 % liegt. Einige histologisch niedrig-gradige Weichteilsarkome haben ein Metastasierungsrisiko von nur 2-10 %, aber solche Läsionen können bei einem Lokalrezidiv in ihrem Grad zunehmen und dadurch ein höheres Fernmetastasierungsrisiko haben (z. B. Myxofibrosarkom und Leiomyosarkom) (9). Da Weichteilsarkome an verschiedenen Stellen des Körpers entstehen können, sind die lokalen Merkmale sehr unterschiedlich. Etwa 40 % der pädiatrischen Rhabdomyosarkome haben ihren Ursprung im Kopf- und Halsbereich, wobei sie sich mit Kopfschmerzen, Krampfanfällen, Erbrechen, Hirnnervenlähmung, Proptosis oder einer polypoiden Masse, die aus der Nasen- oder Ohrenhöhle herausragt, präsentieren.

Rhabdomyosarkome, die von den Extremitäten ausgehen, stellen sich gewöhnlich als schmerzlose Knoten, oft mit alveolärer Histologie dar. In 50 % der Fälle kommt es dabei zu einem Lymphknotenbefall. Rhabdomyosarkome in der Körperhöhle (Thorax, Abdomen oder Becken) können Symptome wie Atembeschwerden, Darmverschluss und Verstopfung verursachen (73).

Bei etwa 15-25 % der neu diagnostizierten RMS werden Fernmetastasen festgestellt, wobei die Lunge die häufigste Lokalisation ist (50 %); weitere sind Knochenmark (30-40 %), Knochen (10 %) und Lymphknoten je nach Lokalisation (5-50 %). Systemische Symptome (z. B. Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß) sind jedoch selten.

Die NRSTS treten am häufigsten am Rumpf und an den Extremitäten auf.

Synovialsarkome, die häufigsten bei Kindern gemeldeten NRSTS, treten vor allem an den unteren Extremitäten auf. Etwa 30 % der Patient*innen mit Synovialsarkomen sind jünger als 20 Jahre. Bei der Präsentation sind nur wenige metastasiert und die Lunge ist der häufigste Ort. Knochen-, Knochenmark- und Lebermetastasen sind sehr selten. Ein Befall der Lymphknoten wird beim klarzelligen und epitheloidem Weichteilsarkom gesehen (73).

1.4.6 Diagnostik

Da Weichteilsarkome häufig schmerzlos und symptomarm sind, wird die Diagnose häufig im fortgeschrittenen Stadium gestellt (75).

Aufgrund der Heterogenität der Weichteilsarkome ist es nicht möglich klinische Merkmale eines Sarkoms spezifisch zu definieren. Weichteilknoten, die eines der folgenden Merkmale aufweisen, sind bis zum Beweis des Gegenteils als bösartig anzusehen:

Oberflächliche Weichgewebsläsionen die größer als 5 cm sind, tiefsitzende Weichgewebsläsionen (unabhängig von der Größe) und Schmerzhaftigkeit sind klinische Merkmale einer Malignität. Je mehr dieser klinischen Merkmale vorhanden sind, desto größer ist das Risiko, dass eine Weichteilmasse bösartig ist, wobei die zunehmende Größe der beste individuelle Indikator ist (9) (66).

Bei Malignitätsverdacht ist eine bildgebende Untersuchung mittels MRT und CT indiziert. Die MRT ist äußerst wertvoll für die Darstellung der genauen Lokalisation und Größenausdehnung des Primärtumors, sowie der Beteiligung von Nerven, Gefäßen, Muskeln und Gelenken. Diese Faktoren spielen eine wesentliche Rolle bei der Bestimmung der Resektabilität des Tumors und der zu erwartende Qualität der Operationsränder. Aufgrund des hohen Weichteilkontrasts und der anatomischen

Detailgenauigkeit können selbst kleine Läsionen mit großer Genauigkeit erkannt werden. MRT-Scans der betroffenen Region sollten das gesamte anatomische Kompartiment, die betroffene Stelle und die angrenzenden Gelenke umfassen. Malignitätsverdächtig im MRT sind: Tiefsitzende große Masse, heterogenes Signal, umgebendes Ödem und eine begleitende Knochendestruktion.

Die CT ist unerlässlich für das systemische Staging, um pulmonale Metastasen auszuschließen, sowie zur Orientierung bei der Entnahme von Kernnadelbiopsien. Außerdem hat es eine höhere Sensitivität für Verkalkungen. Das PET-CT wird als Teil des routinemäßigen systemischen Stagings empfohlen. Es hat sich gezeigt, dass PET zusätzlich zur konventionellen Bildgebung das präoperative Staging verbessert und kürzlich wurde nachgewiesen, dass PET-CT-Scans eine höhere Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit, einen höheren negativen Vorhersagewert und einen höheren positiven Vorhersagewert haben als PET oder CT allein und daher als Teil der diagnostischen Routinebildgebung bei Weichteilsarkomen empfohlen werden (66).

Positronen-Emissions-Tomographien (PET) sind in den meisten Fällen über das Weichteilsarkom aktiv, aber noch wichtiger ist, dass sie bei der Suche nach Metastasen, zusätzlichen Läsionen oder insbesondere Lymphknotenbefall nützlich sind (75).

Obwohl Röntgenaufnahmen für die Beurteilung von Weichteilsarkomen nicht besonders nützlich sind, können sie wertvolle Informationen liefern. Die Verkalkung einer Weichteilmasse kann auf ein extraossales knochenbildendes Sarkom oder ein Synovialsarkom hinweisen (66).

Der Goldstandard für die Bestätigung eines Weichteilsarkoms ist die Biopsie. Zu den Biopsietechniken gehören die CT-geführte Nadelbiopsie und die offene Biopsie (66).

Anhand der Gewebprobe erfolgt die Identifizierung des histologischen Tumortyps und des Tumorgrades, was wichtig für die weitere Therapieplanung ist.

Offene Biopsien haben ein relativ hohes Komplikationsrisiko, aber eine geringe Wahrscheinlichkeit einer Fehldiagnose, während Nadelbiopsien im Hinblick auf Komplikationen sicher sind, aber häufig auch weniger eindeutig und genau sind.

Bei den Nadelbiopsien werden zwei Arten unterschieden: die Feinnadelaspiration und Kernbiopsie, die in der Regel unter CT- oder, seltener, Ultraschallkontrolle durchgeführt werden. Mit der letztgenannten Technik sollte es möglich sein, mehrere Kerne, möglicherweise von verschiedenen Stellen, zu entnehmen, um sicherzustellen, dass die Biopsien repräsentativ sind, und auch um einige der speziellen Färbungen anzuwenden und durchflusszytometrische Untersuchungen durchzuführen. Diese zusätzlichen

Untersuchungen sind bei Feinnadelaspirationsverfahren aufgrund der begrenzten Menge des verfügbaren Gewebes schwierig (75).

1.4.7 Staging

Für die Stadieneinteilung bei Weichteilsarkomen wird in erster Linie das System des American Joint Committee on Cancer (AJCC) verwendet, das nach primärer Tumorlokalisation variiert. Dabei werden vier Tumorlokalisationen beschrieben:

- Rumpf und Extremitäten
- Retroperitoneum
- Kopf und Hals
- viszerale Lokalisationen

Das AJCC-System für Weichteilsarkome basiert auf dem Tumorgrad, der Größe und dem Vorhandensein von Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen (76).

AJCC-Stadieneinteilung für Weichteilsarkome des Rumpfs und der Extremitäten

Stadium	Tumorgrad	Größe	Lymphknotenmetastasen	Fernmetastasen
IA	G1, GX	T1	N0	M0
IB	G1, GX	T2, T3, T4	N0	M0
II	G2, G3	T1	N0	M0
IIIA	G2, G3	T2	N0	M0
IIIB	G2, G3	T3, T4	N0	M0
IV	Jeder Grad	Jedes T	N1	M0
			Jedes N	M1

Tabelle 4: AJCC-Stadieneinteilung für Weichteilsarkome des Rumpfs und der Extremitäten

AJCC-Stadieneinteilung für Weichteilsarkome des Retroperitoneums

Stadium	Tumorgrad	Größe	Lymphknotenmetastasen	Fernmetastasen
IA	G1, GX	T1	N0	M0
IB	G1, GX	T2, T3, T4	N0	M0
II	G2, G3	T1	N0	M0

IIIA	G2, G3	T2	N0	M0
IIIB	G2, G3	T3, T4	N0	M0
	Jedes G	Jedes T	N1	M0
IV	Jedes G	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 5: AJCC-Stadieneinteilung für Weichteilsarkome des Retroperitoneums

TNM-Klassifikation von Weichteilsarkomen des Rumpfs, der Extremitäten und des Retroperitoneums

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T1	Tumor 5cm oder kleiner in größter Ausdehnung
T2	Tumor >5cm und ≤10cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor >10cm und ≤15cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor >15cm in größter Ausdehnung
N0	Lymphknotenmetastasen sind nicht vorhanden oder können nicht beurteilt werden
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 6: TNM-Klassifikation von Weichteilsarkomen

T-Klassifikation von Weichteilsarkomen des Kopf- und Halsbereichs

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T1	Tumor ≤2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor >2cm und ≤4cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor >4cm in größter Ausdehnung
T4a	Invasion der Orbita, Schädelbasis/Dura, der zentralen Strukturen, Beteiligung des Gesichtsskeletts oder Beteiligung der Pterygoid-Muskeln
T4b	Invasion des Hirnparenchyms, Einschluss der A. carotis, Befall der prävertebralen Muskulatur oder Beteiligung des zentralen Nervensystems durch perineurale Ausbreitung

Tabelle 7: TNM-Klassifikation von Weichteilsarkomen

T-Klassifikation von Weichteilsarkomen des Thorax und Abdomens

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
----	---

T1	Tumorausbreitung begrenzt auf ein Organ
T2a	Tumor infiltriert Serosa oder viszerales Peritoneum
T2b	Tumorausbreitung jenseits der Serosa
T3	Tumorinfiltration eines zusätzlichen Organs
T4a	Multifokale Beteiligung (2 Lokalisationen)
T4b	Multifokale Beteiligung (3-5 Lokalisationen)
T4c	Multifokale Beteiligung (>5 Lokalisationen)

Tabelle 8: T-Klassifikation von Weichteilsarkomen

Bei Weichteilsarkomen im Kopf- und Halsbereich sowie den Eingeweiden des Thorax und Abdomens sind derzeit keine Stadien definiert (76).

1.4.8 Therapie

Kinder und Jugendliche mit einem Weichteilsarkom werden im Rahmen von standardisierten Therapieprotokollen behandelt. Durch die standardisierten Protokolle im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien konnten durch die Kombinationstherapie in den letzten Jahren 10-Jahresüberlebensraten von über 70% erreicht werden.

Derzeit werden Patient*innen im deutschsprachigen Raum im SoTiSar-Register erfasst und gemäß der CWS-Leitlinie (CWS-Guidance) behandelt (77).

Bei der Behandlung ist es wichtig, das Rhabdomyosarkom von Nicht-Rhabdomyosarkomen (NRSTS) zu unterscheiden, da Rhabdomyosarkome im Allgemeinen sehr chemosensibel sind und zumeist chemoresistent, aber strahlensensibel sind (73).

Die Behandlung von Patient*innen mit Rhabdomyosarkom variiert gemäß der CWS-Guidance je nach Risikogruppe, die anhand Alter, Lage, Art und Größe des Tumors bestimmt wird (77):

- Patient*innen mit niedrigem Risiko erhalten eine Therapie bestehend aus einer kompletten Tumorresektion und einer 22-wöchigen adjuvanten Chemotherapie mit Vincristin und Actinomycin D (Dactinomycin)
- Patient*innen der Standardisikogruppe erhalten zur oben genannten Chemotherapie zusätzlich Ifosfamid. Die lokale Tumorkontrolle wird mittels chirurgischer Resektion und meist zusätzlich durch eine adjuvante Strahlentherapie erreicht
- Bei Patient*innen mit hohem Risiko wird die Tumorresektion je nach Ausdehnung des Tumors entweder vor oder nach Beginn der Chemotherapie durchgeführt. Im

Gegensatz zu den beiden anderen Risikogruppen, werden alle Patient*innen der Hochrisikogruppe bestrahlt. Die Chemotherapie erfolgt mit Vincristin, Actinomycin D, Ifosfamid und teilweise Doxorubicin (Adriamycin) und dauert etwa 25 Wochen. Hochrisikopatient*innen werden in Zukunft gemäß der neuen europäischen Therapie-Leitlinie „ERN-Guidance“ behandelt (77).

Die Bestrahlung wird in der Regel etwa 9 Wochen nach Chemotherapie begonnen, bei parameningealen Tumoren auch früher (73).

Die Behandlung von Patient*innen mit RMS-Metastasen oder eines RMS-Rezidivs entspricht ebenfalls der CWS-Guidance und zukünftig der europäischen ERN-Leitlinie. Dabei erhalten die Patient*innen an eine intensiviertere Chemotherapie folgend eine Erhaltungstherapie mit Cyclophosphamid und Vinorelbin oder eine rein orale Erhaltungstherapie mit Trofosfamid, Idarubicin und Etoposid (O-TIE) über ein Jahr (77).

Die Behandlung von Nicht-Rhabdomyosarkomen (NRSTS) stellt nach wie vor eine Herausforderung dar, da sie Großteils nicht chemosensibel sind (73). Während die chirurgische Resektion bei den meisten dieser Tumore die Hauptstütze der Behandlung darstellt, ist in vielen Fällen ein multimodaler therapeutischer Ansatz einschließlich Strahlen- und Chemotherapie erforderlich. NRSTS unterscheiden sich nämlich nicht nur in ihrer Histologie und ihrem klinischen Verhalten, sondern auch in ihrer Empfindlichkeit gegenüber der Chemotherapie. Einige NRSTS, wie beispielsweise das Synovialsarkom, reagieren empfindlicher auf eine Chemotherapie als andere NRSTS-Arten, die nahezu chemotherapieresistent sind (78). Bei diesen Patient*innen werden derzeit neue zielgerichtete Therapiemöglichkeiten („New agent“ Therapien) geprüft (77).

NRSTS sind strahlenempfindliche Tumore. Eine adjuvante Strahlentherapie ist indiziert bei Patient*innen mit unzureichenden tumorfreien Rändern, bei Rezidiven und großen hochgradigen NRSTS. Das Ausmaß der Resektion ist der entscheidende Faktor für die Strahlentherapie, da sie bei vollständig resezierten niedrig-gradigen Tumoren nicht indiziert ist (73). Auch bei hochgradigen NRSTS, die kleiner als 5cm sind und bei denen eine R0-Resektion erreicht werden konnte, wird keine Strahlentherapie empfohlen (78).

1.4.9 Prognostische Faktoren

Die Prognose von Patient*innen mit Weichteilsarkomen hat sich in den letzten Jahrzehnten dank des multimodalen Therapieschemas deutlich gebessert. Somit liegt die 10-

Jahresüberlebensrate bei nicht metastasierter Erkrankung bei über 70%. Die Prognose bei metastasierten Weichteilsarkomen ist jedoch weiterhin schlecht.

Die Ermittlung prognostischer Faktoren kann bei der Optimierung der Behandlung helfen. Bereits bekannte prognostische Faktoren, anhand dieser auch die Therapie geplant wird, sind:

- Tumorgöße und Lokalisation des Tumors: größere Tumore und für eine chirurgische Resektion ungünstige Lage des Tumors, sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert (77) (79)
- Lymphknotenbefall und Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert (77)
- Alter: jüngere Patient*innen vertragen die Chemotherapie besser (77) und ein höheres Alter ist mit einer höheren Mortalität assoziiert (79)
- Histologischer Subtyp: Das alveoläre Rhabdomyosarkom ist im Gegensatz zum embryonalen Rhabdomyosarkom mit einer höheren Mortalität assoziiert (5-Jahresmortalität bei 53,3% vs. 26,7%) (79). Außerdem bestimmt die Tumorart die Therapieempfindlichkeit und hat Einfluss auf die Metastasierung und Rezidivneigung (77)
- Chirurgische Tumorresektion: Patient*innen, bei denen keine chirurgische Resektion durchgeführt wurde, weisen eine erhöhte krankheitsspezifische Mortalität auf. Die lokale Tumorkontrolle stellt den wichtigsten prognostischen Faktor dar (79)
- Erhöhte Biomarker: Studien zur prognostischen Rolle von verschiedenen hämatologischen Biomarkern haben sich in den letzten Jahren gehäuft. Es gibt einige Studien, die zeigen, dass erhöhte LDH-Werte mit einer schlechteren Prognose von verschiedenen Tumoren assoziiert sind, darunter auch bei Weichteilsarkomen. Hohe prätherapeutische LDH-Werte sind signifikant mit dem Vorhandensein von Fernmetastasen, einem hohen histologischen Grad und ein schlechteres krankheitsspezifisches Überleben bei Weichteilsarkomen assoziiert (80). Wie bei anderen Tumorarten, gibt es auch im Bezug zu Weichteilsarkomen Studien, die zeigen, dass erhöhte CRP-Werte mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind (81). Neben der geringen Anzahl dieser Studien, beziehen sie sich auch vorwiegend auf adulte Weichteilsarkome und Daten zum prognostischen Wert des CRPs bei pädiatrischen Weichteilsarkomen sind kaum vorhanden.

Eine im Juli 2011 publizierte Studie von Nakamura et.al. (82) befasste sich mit der Frage, ob prätherapeutische CRP-Werte das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben bei Patient*innen mit Weichteilsarkomen vorhersagen. Diesbezüglich wurden 102 Patient*innen, die zwischen den Jahren 2003 und 2009 wegen eines primären Weichteilsarkoms mit chirurgischer Resektion (100 Patient*innen) oder Strahlentherapie (2 Patient*innen) behandelt wurden, retrospektiv untersucht. 15 Patient*innen erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Patient*innen, die zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen aufwiesen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Das Patient*innenkollektiv umfasste 56 männliche und 46 weibliche Patient*innen, mit einem medianen Alter von 55 Jahren (Altersspanne: 10-89 Jahre). Die mittlere Beobachtungszeit betrug 35 Monate. Die CRP-Werte wurden prätherapeutisch ermittelt und erhöhte CRP-Werte wurden definiert als Werte über 0,3mg/dl.

18 Patient*innen wiesen erhöhte CRP-Werte auf; 58% davon hatten ein Leiomyosarkom. 61% der Patient*innen mit erhöhten CRP-Werten entwickelten ein lokales Rezidiv oder eine Metastase während der Nachbeobachtungszeit und fast die Hälfte dieser Patient*innen zeigte eine neuerliche Erhöhung des CRP-Wertes postoperativ. In der Gruppe der Patient*innen mit normalen CRP-Werten, entwickelten 15% ein Rezidiv oder eine Metastase. Der Tumorgrad, das Tumorstadium und die Tumorgröße waren bei Patient*innen mit erhöhten Werten signifikant höher. Patient*innen mit erhöhten prätherapeutischen CRP-Werten wiesen ein schlechteres Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben auf: Das geschätzte Gesamtüberleben nach 3 und 5 Jahren betrug 75,3 % bzw. 53,8 % gegenüber 90,3 % bzw. 81,3 %. Die Schätzungen für das ereignisfreie Überleben nach 2 und 5 Jahren lagen bei 53,2 % bzw. 33,2 % gegenüber 83,2 % bzw. 81,3 %. Andere Faktoren wie Alter, Geschlecht, BMI, Bluthochdruck und/oder Diabetes in der Anamnese standen in keinem signifikanten Zusammenhang mit dem CRP-Wert.

Eine 2013 an der Medizinischen Universität Graz durchgeführten Studie von Skzandera et. al. (83) untersuchte ebenfalls die prognostische Rolle von prätherapeutischen CRP-Werten. Dafür wurden die Daten von 304 Weichteilsarkompatient*innen, die zwischen 1998 und 2010 an der Abteilung für orthopädische Chirurgie der Medizinischen Universität Graz operiert wurden, ausgewertet. Insgesamt gab es 158 männliche und 146 weibliche Patient*innen. Das mittlere Alter bei der Diagnose betrug 61 Jahre und die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 36 Monate. Alle Patient*innen erhielten eine chirurgische

Resektion, 193 (63,5 %) der Patient*innen erhielten eine adjuvante Strahlentherapie und 39 (12,8 %) Patient*innen erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Ein erhöhter CRP-Wert wurde definiert als ein Wert über 6,8mg/l. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 77 Monate in der Gruppe mit niedrigen CRP-Werten und 81 Monate in der Gruppe mit hohen CRP-Werten.

Ein erhöhter präoperativer CRP-Spiegel stellte auch bei dieser Studie einen unabhängigen prognostischen Faktor dar, der eine schlechte Prognose vorhersagt. Die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate für Patient*innen mit niedrigen CRP-Werten lag bei 92,8 % im Vergleich zu 73,4 % bei Patient*innen mit hohen CRP-Werten. Ein Rezidiv trat bei 15,2% der Patient*innen mit niedrigen und 32,9% bei Patient*innen mit erhöhten CRP-Werten auf. Krebsbedingte Todesfälle im Beobachtungszeitraum traten bei 11,7 % der Patient*innen mit niedrigen und bei 30,8 % der Patient*innen mit hohen CRP-Werten auf. Erhöhte CRP-Werte korrelierten auch signifikant mit höherem Alter, hohem Tumorgrad, Tumortiefe, sowie großer Tumorgröße und -stadium, während kein Zusammenhang mit dem Geschlecht und der Tumoralage festgestellt werden konnte.

2 Material und Methoden

Das Patient*innenkollektiv umfasste Patient*innen mit Osteo-, Ewing-, und Weichteilsarkomen, welche von 2001-2021 an der klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie in Behandlung waren und bei der Diagnosestellung im Alter von 0-20 Jahren waren. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand von MEDOCS®, sowie dem Archiv der klinischen Abteilung für pädiatrische Hämato-Onkologie.

Einschlusskriterien:

- histologische Diagnose eines Osteo-, Ewing- oder Weichteilsarkoms
- Vorhandensein von prätherapeutischen CRP-Werten
- Diagnosestellung in den letzten 20 Jahren (2001-2021)
- Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 0-20 Jahre
- Fehlen einer anderen Ursache für CRP-Erhöhung (z.B. floride Infektion)

Ausschlusskriterien:

- Alter >20 Jahre
- Fehlen von prätherapeutischen CRP-Werten
- andere Ursache für eine CRP-Erhöhung (z.B. floride Infektion)

Nach Anwendung der Einschluss- und Ausschlusskriterien, konnten aus dem ursprünglichen Patient*innenkollektiv aus 116 Patient*innen, 82 Patient*innen in die retrospektive eingeschlossen werden.

Die erhobenen Daten wurden in eine selbst erstellte Microsoft Excel® Tabelle eingetragen, dabei wurden die Patient*innen pseudonymisiert, indem sie mit einer fortlaufenden Nummer kodiert wurden.

Folgende Daten wurden erhoben:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Diagnosedatum
- Alter bei der Diagnosestellung
- Lokalisation
- TNM-Stadium
- Tumorgrad
- Prätherapeutischer CRP-Wert
- Therapiewahl nach Diagnosestellung
- OP-Datum
- Resektionsstatus
- Regressionsgrad
- Metastasen bei Diagnosestellung und im Verlauf
- Rezidive
- Nachbeobachtungszeit
- Palliativbetreuung
- Sterbedatum
- Letzte Kontrolle

Die Daten wurden mittels IBM SPSS Statistics 29 ausgewertet.

Die statistische Datenanalyse erfolgte zunächst deskriptiv, wobei der Mittelwert, der Median, die relative und die absolute Häufigkeit, sowie die Standardabweichung berechnet wurde. Anschließend erfolgte die explorative Datenanalyse, wobei zunächst mittels Kolmogorov-Smirnov Test die Normalverteilung ermittelt wurde. Bei Nicht-Vorliegen einer Normalverteilung, wurde der Mann-Whitney-U Test angewandt, um Gruppenunterschiede zwischen den CRP-Werten festzustellen.

Anschließend wurde eine Überlebensanalyse mittels Kaplan-Meier durchgeführt und mittels Log-rank Test auf signifikante Unterschiede geprüft. Zuletzt wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, um unabhängige prognostische Parameter zu identifizieren.

Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% festgelegt ($p < 0,05$).

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz geprüft und freigegeben.

3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

3.1 Deskriptive Statistik

Geschlecht und Alter

Insgesamt ergab sich ein Kollektiv aus 82 Patient*innen, davon waren 50 (60,98%) des männlichen und 32 (39,02%) des weiblichen Geschlechts. Der Altersdurchschnitt des Kollektivs liegt bei 11 Jahren, der jüngste Fall ist 0 Jahre und der älteste 19 Jahre alt.

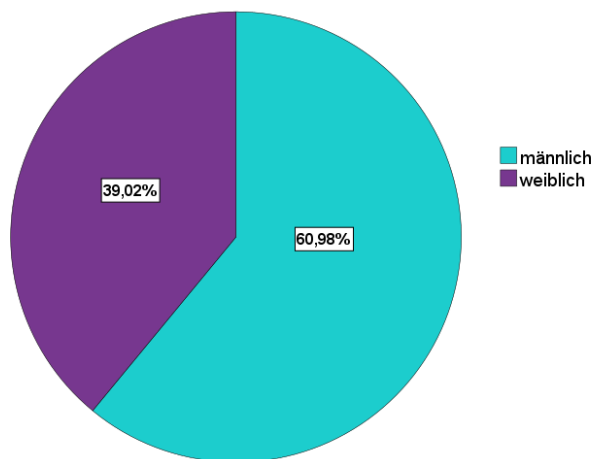


Abbildung 1: Geschlechtsverteilung Gesamtkollektiv

Das Alter bei der Erstdiagnose lag bei männlichen Patienten im Durchschnitt bei 12 Jahren und bei weiblichen Patientinnen bei 11 Jahren.

Geschlecht	Anzahl	Mittelwert	Median	Std.Abweichung
männlich	50	12	13	5
weiblich	32	11	12	5

Tabelle 9: Altersverteilung Gesamtkollektiv

37 Patient*innen hatten ein Osteosarkom, davon waren 24 (65%) männlich und 13 (35%) weiblich. Der Altersdurchschnitt bei der Erstdiagnose lag sowohl im weiblichen, als auch männlichen Kollektiv bei 13 Jahren.

24 Patient*innen hatten ein Ewing-Sarkom, davon waren 14 (58%) männlich und 10 (42%) weiblich. Der Altersdurchschnitt bei der Erstdiagnose lag im männlichen Kollektiv bei 12 Jahren und im weiblichen Kollektiv bei 11 Jahren.

21 Patient*innen wiesen ein Weichteilsarkom auf, davon waren 9 weiblich und 12 männlich. Der Altersdurchschnitt lag im weiblichen Kollektiv bei 8 Jahren und im männlichen Kollektiv bei 9 Jahren.

Tumorart

24 der Patient*innen (29,3%) wiesen ein Ewing-Sarkom auf, 14 Patient*innen (17,1%) wiesen ein Nicht-Rhabdomyosarkomartiges-Weichteilsarkom (NRSTS), 37 (45,1%) ein Osteosarkom und 7 Patient*innen (8,5%) ein Rhabdomyosarkom auf.

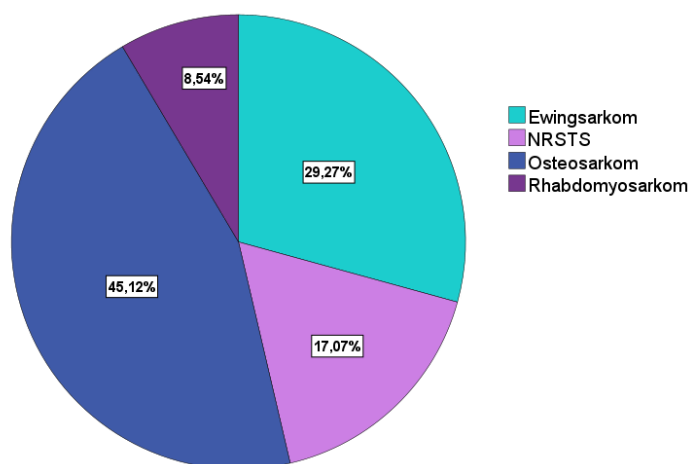


Abbildung 2: Tumorentitäten

T-Status

27 Patient*innen (32,9%) wiesen bei der Diagnose ein T1-Stadium auf, 39 Patient*innen (47,6%) ein T2-Stadium, 10 Patient*innen (12,2 %) ein T3-Stadium und 2 Patient*innen (2,4%) ein T4-Stadium auf. Bei 4 Patient*innen (4,9%) konnte das T-Stadium nicht erhoben werden.

In der Osteosarkomgruppe wiesen 15 Patient*innen (40,5%) ein T1-Stadium, 17 Patient*innen (46%) ein T2-Stadium und 4 Patient*innen (11%) ein T3-Stadium auf. In einem Fall konnte das T-Stadium nicht erhoben werden.

In der Gruppe mit Ewing-Sarkomen wiesen 7 Patient*innen (29%) ein T1-Stadium, 11 Patient*innen (46%) ein T2-Stadium und 4 Patient*innen (17%) ein T3-Stadium auf. In 2 Fällen konnte das T-Stadium nicht erhoben werden.

In der Weichteilsarkomgruppe wiesen 5 Patient*innen (24%) ein T1-Stadium, 11 (52%) ein T2-Stadium, 2 (9,5%) ein T3-Stadium und weitere 2 (9,5%) ein T4-Stadium auf. Bei einem Fall konnte das T-Stadium nicht bestimmt werden.

N-Status

75 Patient*innen (91,5%) zeigten keinen Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen und konnten dem Stadium N0 zugeordnet werden, bei 4 Patient*innen (4,9%) waren regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden und wurden somit dem Stadium N1 zugeordnet, bei 3 Patient*innen (3,7%) lag kein eindeutiger Befund vor.

In der Osteosarkomgruppe konnten 36 Patient*innen (97%) dem Stadium N0 zugeordnet werden und 1 Patient*in dem Stadium N1 (3%). In der Ewing-Sarkomgruppe konnten 21 Patient*innen (87,5%) dem Stadium N0 zugeordnet werden und 6 Patient*in dem Stadium N1 (25%). In der Weichteilsarkomgruppe konnten 18 Patient*innen (86%) dem Stadium N0 zugeordnet werden und 2 Patient*innen dem Stadium N1 (9,5%).

M-Status

Bei 65 Patient*innen (79,3 %) konnten keine Fernmetastasen festgestellt werden, diese wurden somit dem Stadium M0 zugeordnet, 16 Patient*innen (19,5 %) wiesen Fernmetastasen auf und wurden dem Stadium M1 zugeordnet und bei einer Person (1,2 %) war der Befund unklar.

In der Osteosarkomgruppe wiesen 30 Patient*innen (81%) keine Fernmetastasen auf, 7 Patient*innen (19%) wiesen bei der Diagnose Fernmetastasen nach. In der Ewing-Sarkomgruppe wiesen 18 Patient*innen (75%) keine Fernmetastasen auf, 6 Patient*innen (25%) wiesen bei der Diagnose Fernmetastasen nach. In der Weichteilsarkomgruppe wiesen 17 Patient*innen (81%) keine Fernmetastasen auf, 3 Patient*innen (14%) wiesen bei der Diagnose Fernmetastasen nach. In einem Fall konnte der M-Status nicht ermittelt werden.

Grading

Beim histopathologischen Tumorgrading wiesen 2 Patient*innen (2,4 %) Grad 1 auf, 2 Patient*innen (2,4 %) Grad 2 und 62 Patient*innen (75,6 %) Grad 3 auf. Bei 16 Patient*innen (19,5 %) lag kein histopathologischer Befund vor.

In der Osteosarkomgruppe wiesen 2 Patient*innen (5%) Grad 1 auf und 35 Patient*innen (95%) Grad 3 auf. Alle Ewing-Sarkome werden als G3-Tumor klassifiziert.

In der Weichteilsarkomgruppe wiesen 2 Patient*innen (9,5%) Grad 2 und bei 3 Patient*innen (14%) Grad 3 auf. In 16 Fällen (76%) konnte der Tumorgrad aufgrund fehlender Daten nicht ermittelt werden.

Stadieneinteilung nach dem AJCC-Schema

Gemäß dem AJCC-Schema wurden 10 Patient*innen (14,7%) dem Stadium I, 38 Patient*innen (55,9%) dem Stadium II, 5 Patient*innen (7,4%) dem Stadium III und 15

Patient*innen (22,1%) dem Stadium IV zugeordnet. In 14 Fällen war keine Zuordnung möglich.

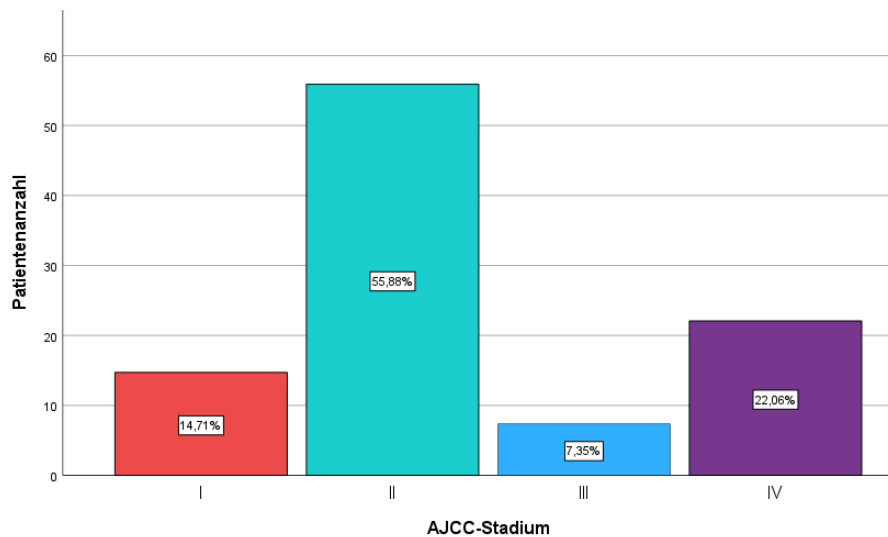


Abbildung 3: AJCC-Stadium Gesamtkollektiv

In der Osteosarkomgruppe wurden 2 Patient*innen (5%) dem Stadium I, 24 Patient*innen (65%) dem Stadium II, 3 Patient*innen (8%) dem Stadium III und 7 Patient*innen (19%) dem Stadium IV zugeteilt. In einem Fall (3%) konnte das Stadium nicht bestimmt werden.

In der Ewing-Sarkomgruppe wurden 14 Patient*innen (58%) dem Stadium II, 2 Patient*innen (8%) dem Stadium III und 6 Patient*innen (25%) dem Stadium IV zugeteilt. In 2 Fällen (8%) konnte das Stadium nicht bestimmt werden.

In der Weichteilsarkomgruppe wurden 8 Patient*innen (38%) dem Stadium I und 2 Patient*innen (9,5%) dem Stadium IV zugeteilt. In 11 Fällen (52%) konnte das Stadium nicht bestimmt werden.

Therapieverfahren

73 Patient*innen (89%) wurden einer chirurgischen Resektion unterzogen. Davon konnten bei 62 Patient*innen (75,6%) tumorfreie Resektionsränder, also ein R0-Status, erreicht werden. Bei 9 Patient*innen (11%) wurde ein R1-Status erreicht und bei 2 Patient*innen (2,4%) lag kein Befund zum Resektionsstatus vor. 70 Patient*innen (85,4%) erhielten zusätzlich eine Chemotherapie und 26 (31,7%) zusätzlich eine Strahlentherapie. In 3 Fällen (3,7%) wurde eine alleinige chirurgische Resektion als Therapieschema gewählt. 9

Patient*innen wurden einer Chemotherapie beziehungsweise einer Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Radiatio ohne chirurgisches Verfahren unterzogen.

Alle Patient*innen der Osteosarkomgruppe wurden einer chirurgischen Resektion unterzogen, bei 36 Patient*innen konnten tumorfreie Resektionsränder (R0) erzielt werden, in einem Fall lag kein Befund zum Resektionsstatus vor. 36 Patient*innen (97,3%) erhielten zusätzlich eine Chemotherapie und 2 Patient*innen zusätzlich eine Strahlentherapie (5,4%). In einem Fall (2,7%) wurde eine alleinige chirurgische Resektion als Therapieschema gewählt.

In der Ewing-Sarkomgruppe wurden 21 Patient*innen (87,5%) einer chirurgischen Resektion unterzogen und erhielten eine begleitende Chemotherapie. Davon konnten bei 16 Patient*innen (76%) tumorfreie Resektionsränder, also ein R0-Status, erreicht werden. Bei 5 Patient*innen (24%) wurde ein R1-Status erreicht. 15 Patient*innen (62,5%) erhielten zusätzlich eine Strahlentherapie. 3 Patient*innen wurden einer Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Radiatio ohne chirurgisches Verfahren unterzogen.

In der Weichteilsarkomgruppe wurden 15 Patient*innen (71%) einer chirurgischen Resektion unterzogen, 13 (62%) davon erhielten eine begleitende Chemotherapie und 9 (43%) davon erhielten zusätzlich eine Strahlentherapie. Bei 10 Patient*innen (48%) konnten tumorfreie Resektionsränder, also ein R0-Status, erreicht werden. Bei 4 Patient*innen (19%) wurde ein R1-Status erreicht. In einem Fall konnte der Resektionsstatus nicht ermittelt werden.

4 Patient*innen (19%) wurden einer Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Radiatio ohne chirurgisches Verfahren unterzogen. 2 Patient*innen (9,5%) erhielten eine alleinige Chemotherapie.

Prätherapeutische CRP-Werte

Ein erhöhter CRP-Wert wurde definiert als ein Wert über 5mg/l. Ein prätherapeutisch erhöhter CRP-Wert trat bei 27 Patient*innen (32,9%) auf. 55 Patient*innen (67,1%) wiesen CRP-Werte <5mg/l auf. Der durchschnittliche CRP-Wert lag bei 13,9mg/l, mit einem Maximalwert von 162,9mg/l.

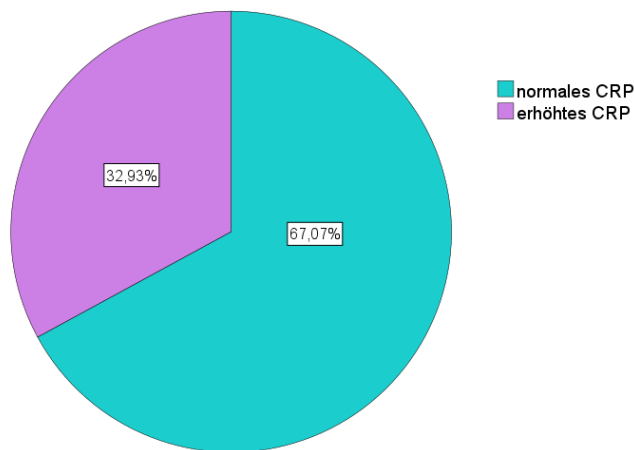


Abbildung 4: CRP-Werte Gesamtkollektiv

In der Osteosarkomgruppe wiesen 27 Patient*innen (73%) einen physiologischen CRP-Wert auf und 10 Patient*innen (27%) wiesen einen erhöhten CRP-Wert auf. Der mittlere CRP-Wert lag bei 9,4mg/l und im Median bei 1,7mg/l, mit einem Maximalwert von 75,7mg/l.

In der Ewing-Sarkomgruppe wiesen 12 Patient*innen (50%) einen physiologischen CRP-Wert und 12 Patient*innen (50%) einen erhöhten CRP-Wert auf. Der mittlere CRP-Wert lag bei 19,7mg/l und im Median bei 4,3mg/l, mit einem Maximalwert von 113,7mg/l.

In der Weichteilsarkomgruppe wiesen 16 Patient*innen (76%) physiologische CRP-Werte und 5 Patient*innen (24%) pathologische CRP-Werte auf. Der mittlere CRP-Wert lag bei 15,2mg/l und im Median bei 1,3mg/l, bei einem Maximalwert von 162,9mg/l.

3.2 Explorative Analyse

Der CRP-Wert der weiblichen Patientinnen lag im Median bei 1,8 mg/l und bei männlichen Patienten bei 2,05 mg/l ($p=0,909$).

In der Gruppe, die während der Beobachtungszeit nicht überlebte, betrug der CRP-Wert im Median 1,95 mg/l, während er in der Gruppe, die überlebte, bei 2,05 mg/l im Median lag ($p=0,750$).

In der Gruppe, die ein Rezidiv entwickelte, betrug der CRP-Wert im Median 3,3 mg/l und in der Gruppe ohne Rezidiv, betrug der CRP-Wert im Median 1,6 mg/l. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,157$).

In der Gruppe der Patient*innen mit initialen Fernmetastasen betrug der CRP-Wert im Median 2,2 mg/l und in der Gruppe ohne Fernmetastasen 2 mg/l ($p=0,990$).

Patient*innen mit Progression hatten einen CRP-Wert im Median von 2,9 mg/l, im Vergleich zu Patient*innen ohne Progression, bei denen der mediane CRP-Wert bei 1,7 mg/l lag (p=0,141).

In den Stadien I-II lag der mediane CRP-Wert bei 1,8 mg/l, in den Stadien III-IV bei 3,6 mg/l (p=0,213)

CRP						
Gruppenvariable:	Geschlecht	Überleben	Rezidiv	Fernmetastasen	Progression	Stadium
Mann-Whitney-U-Test	788,000	501,000	448,000	519,000	637,500	388,000
Wilcoxon-W	1316,000	2712,000	1933,000	2664,000	1963,500	1564,000
Z	-,115	-,318	-1,416	-,012	-1,473	-1,244
Asymp.Sig. (2-seitig)	,909	,750	,157	,990	,141	,213

Tabelle 10: Mann-Whitney-U-Test Gesamtkollektiv

Bei der explorativen Analyse des Gesamtkollektivs konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der CRP-Werte festgestellt werden.

In der Osteosarkomgruppe lag der CRP-Wert der weiblichen Patientinnen im Median bei 1,9 mg/l und bei männlichen Patienten bei 1,3 mg/l (p=0,387).

In der Gruppe, die während der Beobachtungszeit nicht überlebte, betrug der CRP-Wert im Median 1,8 mg/l, während er in der Gruppe, die überlebte, bei 1,7 mg/l im Median lag (p=0,987). In der Gruppe, die ein Rezidiv entwickelte, betrug der CRP-Wert im Median 1,9 mg/l und in der Gruppe ohne Rezidiv, betrug der CRP-Wert im Median 1,5 mg/l (p=0,552). In der Gruppe der Patient*innen mit initialen Fernmetastasen betrug der CRP-Wert im Median 0,5 mg/l und in der Gruppe ohne Fernmetastasen 1,7 mg/l (p=0,276). Patient*innen mit Progression hatten einen CRP-Wert im Median von 1,8 mg/l, im Vergleich zu Patient*innen ohne Progression, bei denen der mediane CRP-Wert bei 1,4 mg/l lag (p=0,497). In den Stadien I-II lag der mediane CRP-Wert bei 1,7 mg/l, in den Stadien III-IV bei 1,8 mg/l (p=0,958). Es konnten in der Osteosarkomgruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der CRP-Werte festgestellt werden.

In der Ewing-Sarkomgruppe lag der CRP-Wert der weiblichen Patientinnen im Median bei 3,1 mg/l und bei männlichen Patienten bei 4,2 mg/l ($p=0,709$).

In der Gruppe, die während der Beobachtungszeit nicht überlebte, betrug der CRP-Wert im Median 6,25 mg/l, während er in der Gruppe, die überlebte, bei 3,1 mg/l im Median lag ($p=1,0$). In der Gruppe, die ein Rezidiv entwickelte, betrug der CRP-Wert im Median 43,45 mg/l und in der Gruppe ohne Rezidiv, betrug der CRP-Wert im Median 2,5 mg/l (**$p=0,024$**). In der Gruppe der Patient*innen mit initialen Fernmetastasen betrug der CRP-Wert im Median 6,25 mg/l und in der Gruppe ohne Fernmetastasen 4,3 mg/l ($p=0,537$). Patient*innen mit Progression hatten einen CRP-Wert im Median von 17,95 mg/l, im Vergleich zu Patient*innen ohne Progression, bei denen der mediane CRP-Wert bei 2,5 mg/l lag (**$p=0,047$**). In den Stadien I-II lag der mediane CRP-Wert bei 2,9 mg/l, in den Stadien III-IV bei 36 mg/l ($p=0,082$).

Zwischen den Patient*innen, bei denen es zur Tumorprogression und Entwicklung eines Rezidivs kam, konnten signifikante Unterschiede zwischen den CRP-Werten festgestellt werden.

In der Weichteilsarkomgruppe lag der CRP-Wert der weiblichen Patientinnen im Median bei 1,05 mg/l und bei männlichen Patienten bei 2,05 mg/l ($p=0,277$).

In der Gruppe, die während der Beobachtungszeit nicht überlebte, betrug der CRP-Wert im Median 81,85 mg/l, während er in der Gruppe, die überlebte, bei 1,3 mg/l im Median lag ($p=0,343$). In der Gruppe, die ein Rezidiv entwickelte, betrug der CRP-Wert im Median 0,5 mg/l und in der Gruppe ohne Rezidiv, betrug der CRP-Wert im Median 1,3 mg/l ($p=0,654$). In der Gruppe der Patient*innen mit initialen Fernmetastasen betrug der CRP-Wert im Median 3,2 mg/l und in der Gruppe ohne Fernmetastasen 1,3 mg/l ($p=0,616$). Patient*innen mit Progression hatten einen CRP-Wert im Median von 0,8 mg/l, im Vergleich zu Patient*innen ohne Progression, bei denen der mediane CRP-Wert bei 1,55 mg/l lag ($p=0,913$). In den Stadien I-II lag der mediane CRP-Wert bei 1,05 mg/l, in den Stadien III-IV bei 2,8 mg/l ($p=0,711$). Es konnten in der Weichteilsarkomgruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der CRP-Werte festgestellt werden.

3.3 Überlebensanalyse

3.3.1 Krebspezifisches Überleben (CSS)

Die Hauptzielgröße dieser retrospektiven Studie stellte das Krebspezifische Überleben (CSS) dar, welches definiert wurde als die Zeitspanne zwischen der Diagnosestellung bis zum Eintreten des Todes durch den Tumor.

Insgesamt sind 16 Patient*innen (19,5%) während dem Beobachtungszeitraum an der Grunderkrankung verstorben. 6 Patient*innen verstarben noch vor Therapieabschluss. Die durchschnittliche krebsspezifische Überlebensdauer betrug 110 Monate.

Die 3-Jahresüberlebensrate des Gesamtkollektivs lag bei 86%, die 5-Jahresüberlebensrate bei 79% und die 10-Jahresüberlebensrate bei 67%.

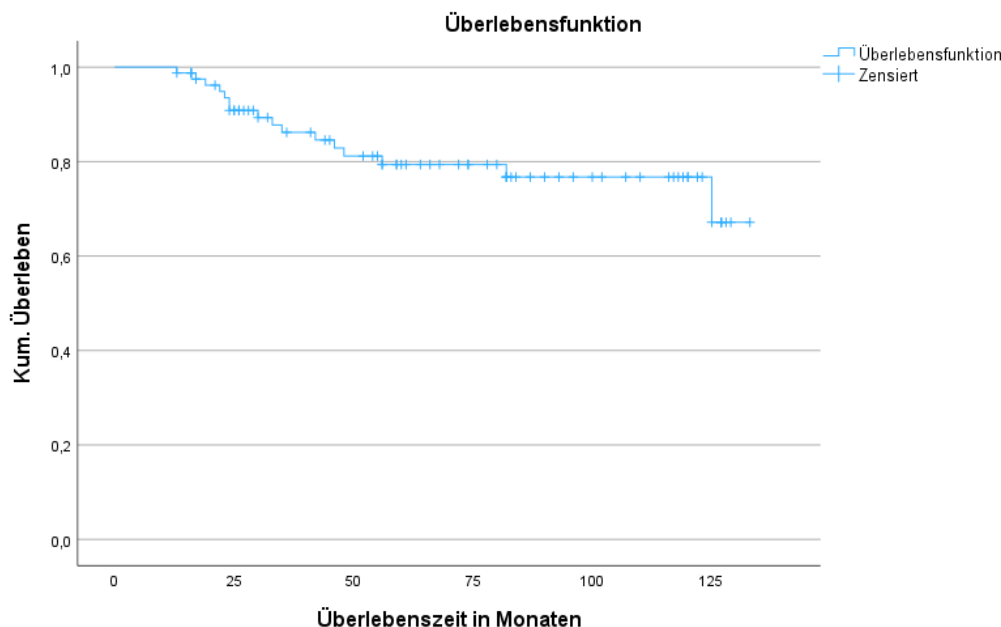


Abbildung 5: Krebspezifische Gesamtmortalität

In der Osteosarkomgruppe verstarben 12 Patient*innen (32%) während dem Beobachtungszeitraum. Die mittlere krebsspezifische Überlebensdauer betrug 99 Monate. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 71%.

In der Ewing-Sarkomgruppe verstarben 2 Patient*innen (8%) während dem Beobachtungszeitraum. Die mittlere krebsspezifische Überlebensdauer betrug 124 Monate und die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 91%. In der Weichteilsarkomgruppe verstarben 2 Patient*innen (9,5%) während dem Beobachtungszeitraum. Die mittlere krebsspezifische Überlebensdauer betrug 106 Monate und die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 87%.

	Mittlere Überlebensdauer	5-Jahresüberlebensrate
Osteosarkom	99 Monate	71%
Ewing-Sarkom	124 Monate	91%
Weichteilsarkom	106 Monate	87%

Tabelle 11: CSS Osteosarkom, Ewingsarkom, Weichteilsarkom

Geschlecht

Die mittlere Überlebenszeit des männlichen Patientenkollektivs betrug 108 Monate mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 79%. Beim weiblichen Patientinnenkollektiv betrug die mittlere Überlebenszeit 109 Monate mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 80%. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Überleben und dem Geschlecht festgestellt werden ($p=0,0619$).



Abbildung 6: CSS Geschlecht

Auch bei der getrennten Analyse der Tumorentitäten gab es keinen signifikanten zwischen dem Überleben und dem Geschlecht:

	Osteosarkom	Ewing-Sarkom	Weichteilsarkom
Log-Rank	$p=0,969$	$p=0,262$	$p=0,919$

Tabelle 12: CSS Geschlecht - Osteosarkom, Ewingsarkom, Weichteilsarkom

Initiale Fernmetastasierung

Es bestand ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Überleben und dem Vorhandensein von initialen Fernmetastasen ($p < 0,001$). Patient*innen mit initialen Fernmetastasen hatten eine mittlere Überlebenszeit von 73 Monaten und eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 43%, während Patient*innen ohne initialer Fernmetastasierung eine mittlere Überlebenszeit von 116 Monaten und eine 5-Jahresüberlebensrate von 88% aufwiesen.

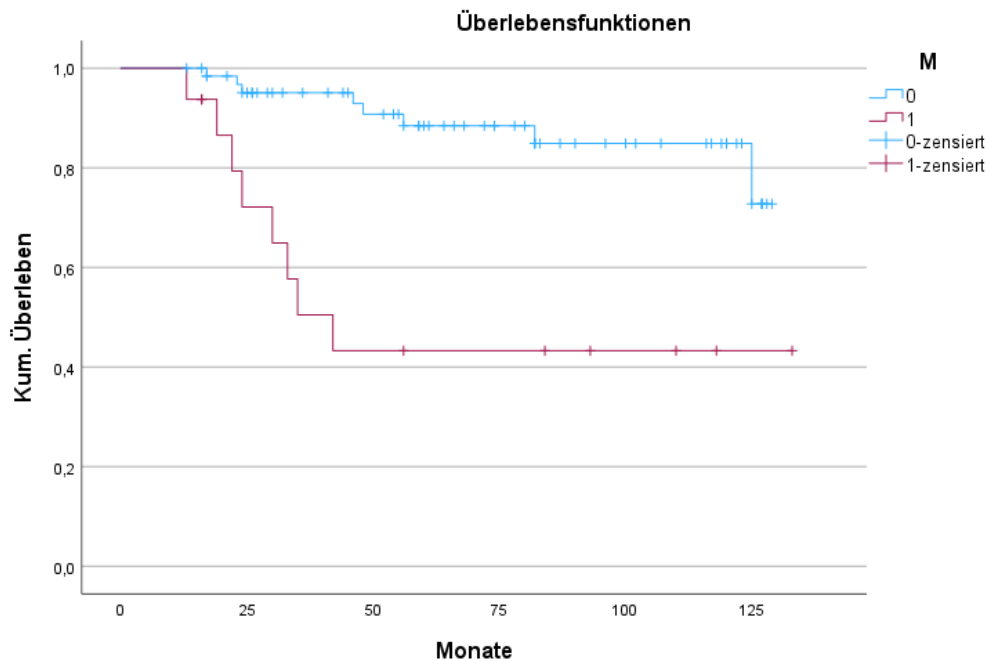


Abbildung 7: CSS bei Fernmetastasen

Dieser signifikanter Zusammenhang konnte auch bei Patient*innen mit Osteosarkomen festgestellt werden ($p = 0,001$). Patient*innen mit Fernmetastasen hatten eine mittlere Überlebenszeit von 47 Monaten, Patient*innen ohne Fernmetastasen von 110 Monaten. Die 5-Jahresüberlebensrate bei Patient*innen mit Fernmetastasen betrug 29%, bei Patient*innen ohne Fernmetastasen 82%.

Auch bei Patient*innen mit Ewing-Sarkom konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Überleben und dem Vorhandensein von Metastasen festgestellt werden ($p = 0,014$). In der Gruppe mit Fernmetastasen verstarben 2 Patient*innen (33%) innerhalb der Beobachtungszeit, diese innerhalb der ersten 3 Jahre (3-Jahresüberlebensrate 67%), in der Gruppe ohne Fernmetastasen gab es keine Todesfälle.

Ein signifikanter Zusammenhang war schließlich auch bei Patient*innen mit Weichteilsarkom zu sehen: Patient*innen mit Fernmetastasen hatten eine mittlere Überlebenszeit von 19 Monaten, Patient*innen ohne Fernmetastasen von 112 Monaten.

Die 5-Jahresüberlebensrate bei Patient*innen mit Fernmetastasen lag bei 0%, bei Patient*innen ohne Fernmetastasen 92%. Dieser Zusammenhang war hochsignifikant ($p < 0,001$).

	Osteosarkom	Ewing-Sarkom	Weichteilsarkom
Sig.	$p=0,001$	$p=0,014$	$p < 0,001$

Tabelle 13: CSS Fernmetastasierung - Osteo-, Ewing-, Weichteilsarkom

AJCC-Stadium

Patient*innen im Tumorstadium I und II zeigten mit einer mittleren Überlebenszeit von 113 Monaten ein deutlich besseres Überleben, verglichen mit den Stadien III und IV, die eine mittlere Überlebenszeit von 85 Monaten zeigten.

Die 5-Jahresüberlebensrate betrug in der Gruppe mit den Tumorstadien I oder II 85%, während sie in der Gruppe mit den Tumorstadien III oder IV bei 54% lag.

Es lag ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und dem Überleben vor ($p=0,015$).

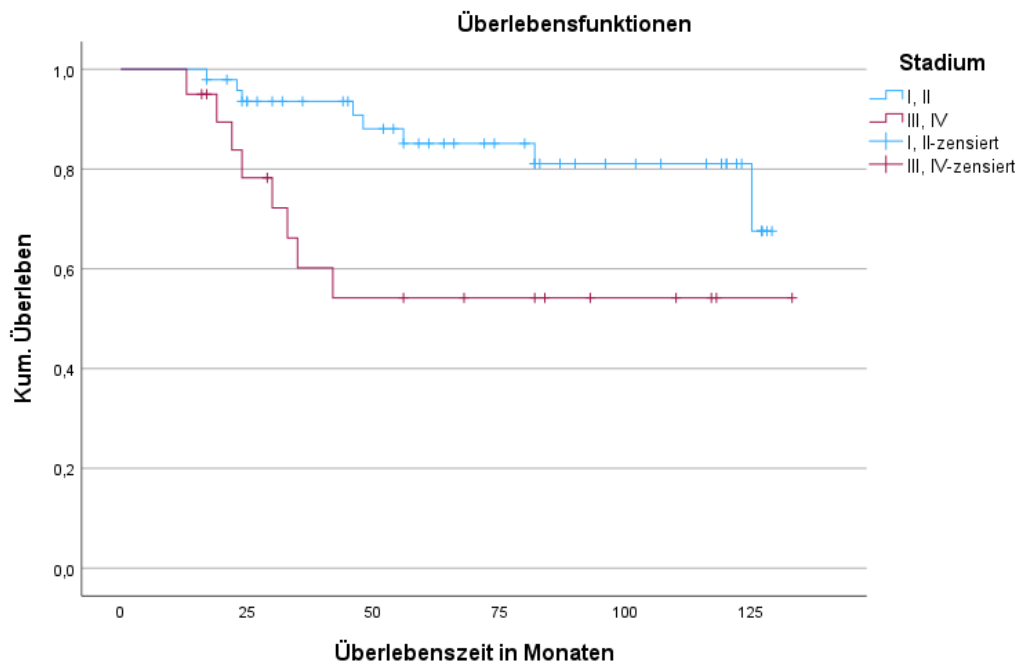


Abbildung 8: CSS im AJCC-Stadium I-IV

Bei Patient*innen mit Osteosarkom konnte dieser signifikanter Zusammenhang nicht festgestellt werden ($p=0,094$), während bei Patient*innen mit Ewing-Sarkom ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem AJCC-Stadium und dem Überleben vorhanden war ($p=0,030$). Die 5-Jahresüberlebensrate im Stadium I und II betrug 100%, im Stadium

III und IV 67%. Auch bei Patient*innen mit Weichteilsarkom bestand ein signifikanter Zusammenhang: Die 5-Jahresüberlebensrate im Stadium I und II betrug 83%, im Stadium III und IV 0% (p=0,008).

	Osteosarkom	Ewing-Sarkom	Weichteilsarkom
Sig.	p=0,094	p=0,030	p=0,008

Tabelle 14: CSS AJCC-Stadium - Osteo-, Ewing-, Weichteilsarkom

CRP

Ein prätherapeutisch erhöhter CRP-Wert lag bei 27 Patient*innen vor, 5 davon (18,5%) verstarben im Beobachtungszeitraum. In der Gruppe mit physiologischen CRP-Werten verstarben 11 Patient*innen von den insgesamt 55 Patient*innen (20%).

Die durchschnittliche Überlebenszeit in der Gruppe mit physiologischen CRP-Werten lag bei 110 Monaten, während sie in der Gruppe mit erhöhten CRP-Werten bei 102 Monaten lag.

Die 5-Jahresüberlebensrate in der Gruppe mit physiologischen CRP-Werten lag bei 81%, während sie in der Gruppe mit erhöhten CRP-Werten bei 76% lag.

Zwischen erhöhten prätherapeutischen CRP-Werten und dem krebspezifischen Überleben konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (p=0,827).

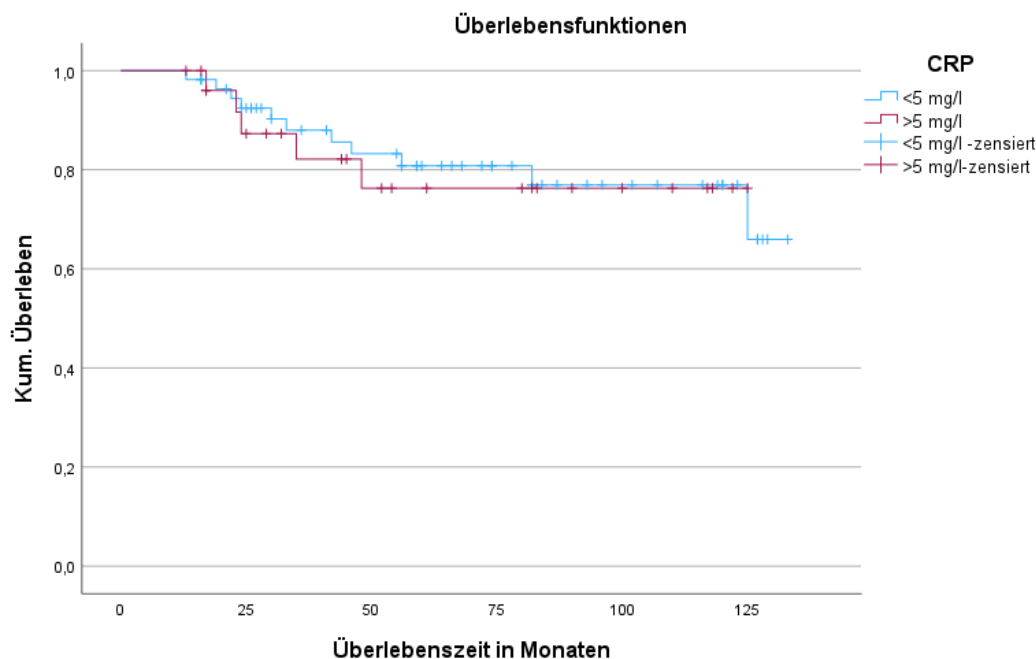


Abbildung 9: CSS bei CRP > 5mg/l vs <5mg/l

Sowohl in der Osteosarkomgruppe ($p=0,716$), als auch in der Ewing-Sarkomgruppe ($p=0,949$), konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Überleben und den prätherapeutischen CRP-Werten festgestellt werden.

In der Gruppe mit Weichteilsarkomen betrug die mittlere Überlebenszeit bei Patient*innen mit pathologischen CRP-Werten 62 Monate und die 5-Jahresüberlebensrate 50% vs. 112 Monate und 93% bei Patient*innen mit physiologischen CRP-Werten. Auch wenn eine klare Tendenz sichtbar war, konnte auch hier kein statistisch signifikantes Ergebnis festgestellt werden ($p=0,128$).

	Osteosarkom	Ewing-Sarkom	Weichteilsarkom
Sig.	$p=0,716$	$p=0,949$	$p=0,128$

Tabelle 15: CSS CRP-Werte - Osteo., Ewing-, Weichteilsarkom

3.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben wurde definiert als die Zeitspanne zwischen der Diagnosestellung und dem erstmaligen Auftreten eines Rezidivs oder des Eintreffens des Todes. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit im Gesamtkollektiv betrug 88 Monate.

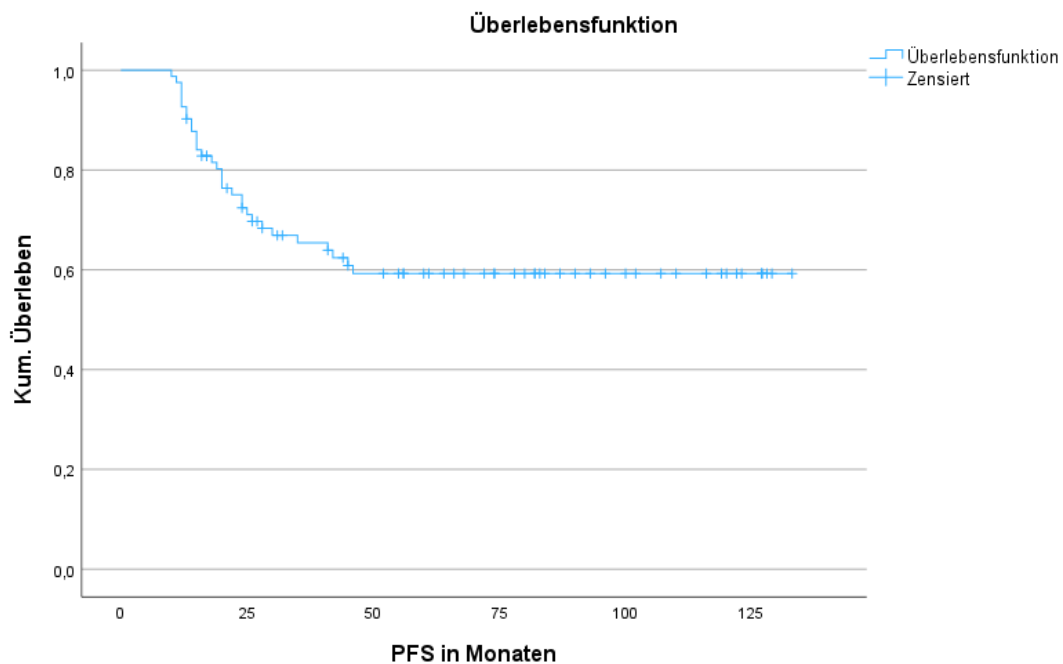


Abbildung 10: PFS Gesamtkollektiv

In der Osteosarkomgruppe kam es bei 17 Patient*innen (46%) zu einer Krankheitsprogression. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit betrug 79 Monate. In der Ewing-Sarkomgruppe kam es bei 7 Patient*innen (29%) zur Krankheitsprogression, die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit betrug 101 Monate. In der Weichteilsarkomgruppe kam es bei 7 Patient*innen (33%) zu einer Krankheitsprogression, die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit betrug 80 Monate.

	Osteosarkom	Ewing-Sarkom	Weichteilsarkom
N	17 (46%)	7 (29%)	7 (33%)
Mittlere PFS	79 Monate	101 Monate	80 Monate

Tabelle 16: PFS - Osteo-,Ewing-,Weichteilsarkom

Geschlecht

Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit im weiblichen Kollektiv betrug 92 Monate und im männlichen Kollektiv 84 Monate ($p=0,510$).

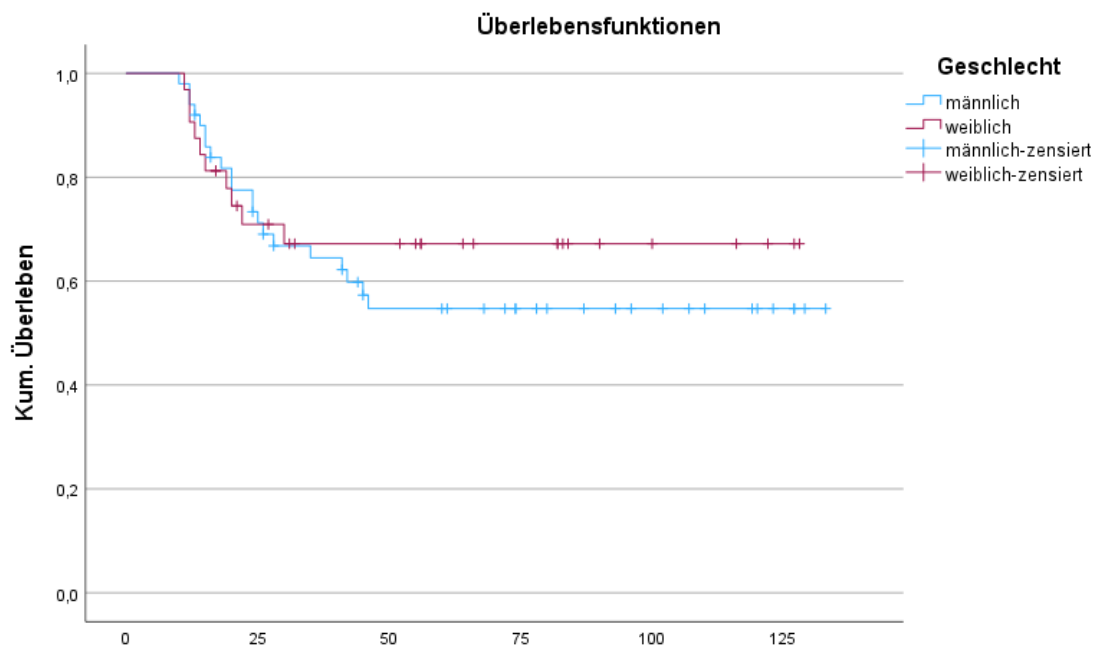


Abbildung 11: PFS Geschlecht

Auch in der getrennten Analyse der einzelnen Tumorentitäten konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem progressionsfreien Überleben und dem Geschlecht festgestellt werden:

	Osteosarkom	Ewing-Sarkom	Weichteilsarkom
Log-Rank	p=0,632	p=0,510	p=0,919

Initiale Fernmetastasierung

Zwischen dem Vorhandensein von initialen Fernmetastasen und dem progressionsfreien Überleben bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,020$). Patient*innen ohne Fernmetastasen hatten eine mittlere progressionsfreie Überlebenszeit von 92 Monaten, während Patient*innen mit initialen Fernmetastasen eine mittlere progressionsfreie Überlebenszeit von 60 Monaten hatten. Bei den 16 Patient*innen mit initialen Fernmetastasen, kam es bei 10 Patient*innen (62,5%) zu einer Krankheitsprogression. Bei 65 Patient*innen ohne initialen Fernmetastasen, kam es hingegen bei 21 Patient*innen (32,3%) zu einer Progression.

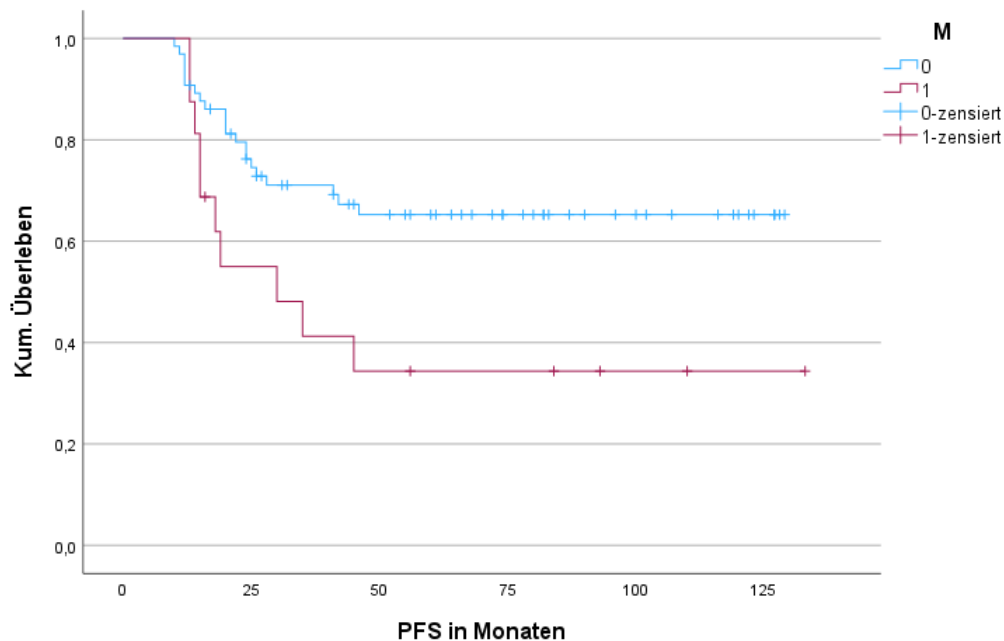


Abbildung 12: PFS bei Fernmetastasen

In der getrennten Analyse der einzelnen Tumorentitäten konnte dieser signifikanter Zusammenhang nicht festgestellt werden:

	Osteosarkom	Ewing-Sarkom	Weichteilsarkom
Log-Rank	p=0,084	p=0,284	p=0,066

Tabelle 17: PFS Fernmetastasierung - Osteo-,Ewing-,Weichteilsarkom

AJCC-Stadium

Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit im Stadium I und II betrug 94 Monate, in den fortgeschrittenen Stadien (III und IV) war die progressionsfreie Überlebenszeit mit 64 Monaten geringer. Dieser Zusammenhang war statistisch signifikant ($p=0,018$).

Die progressionsfreie 5-Jahresüberlebensrate lag im Stadium I und II bei 67% vs. 38% im Stadium III und IV.

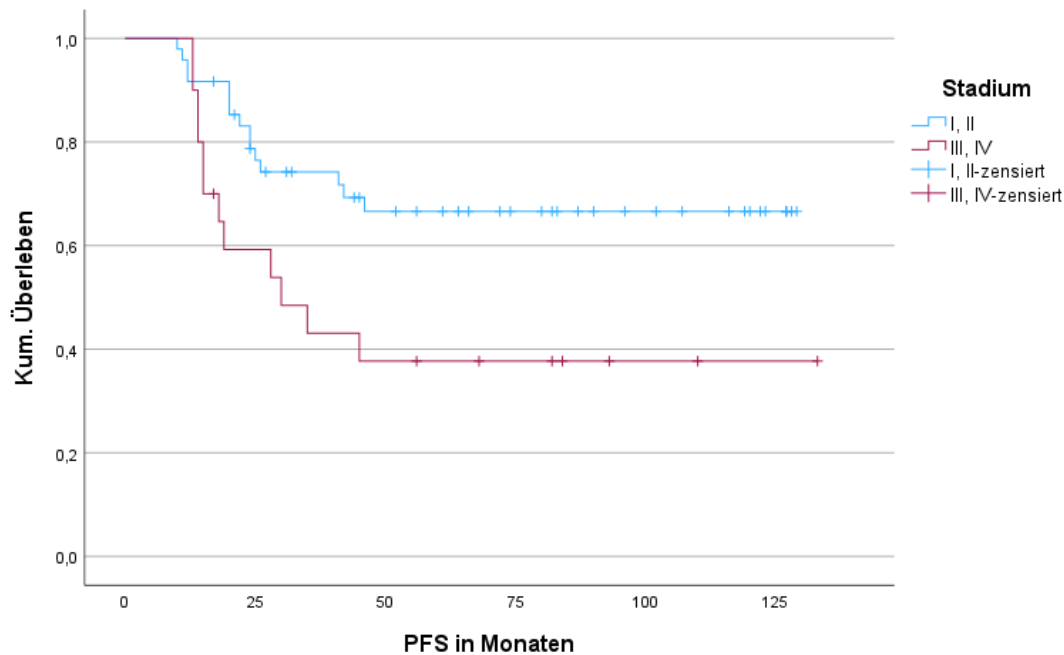


Abbildung 13: PFS im AJCC-Stadium I-IV

Bei Patient*innen mit Osteosarkomen konnte zwischen dem AJCC-Stadium und dem progressionsfreien Überleben kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,349$).

Bei Patient*innen mit Ewing-Sarkom hingegen konnte zwischen dem progressionsfreien Überleben und dem Stadium ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,041$). Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit betrug im Stadium I und II 110 Monate vs. im Stadium III und IV 75 Monate. Die progressionsfreie 5-Jahresüberlebensrate lag im Stadium I und II bei 86% und im Stadium III und IV bei 45%. Ein signifikanter Zusammenhang konnte auch bei Patient*innen mit Weichteilsarkomen festgestellt werden: Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit betrug im Stadium I und II 84 Monate vs. im Stadium III und IV 17 Monate. Die progressionsfreie 5-Jahresüberlebensrate lag im Stadium I und II bei 63% und im Stadium III und IV bei 0% ($p=0,001$).

	Osteosarkom	Ewing-Sarkom	Weichteilsarkom
Log-Rank	p=0,349	p=0,041	p=0,001

Tabelle 18: PFS AJCC Stadium - Osteo-,Ewing-,Weichteilsarkom

CRP

In der Gruppe mit physiologischen CRP-Werten kam es bei 19 von 55 Patient*innen (35%) zu einer Progression, während es in der Gruppe mit pathologischen CRP-Werten bei 12 von 27 Patient*innen (44%) zu einer Progression kam. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit war in der Gruppe mit physiologischen CRP-Werten mit 93 Monaten besser, als in der Gruppe mit pathologischen CRP-Werten, in der sie 72 Monate betrug. Obwohl eine klare Tendenz ersichtlich war, konnte statistisch kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (p=0,261).

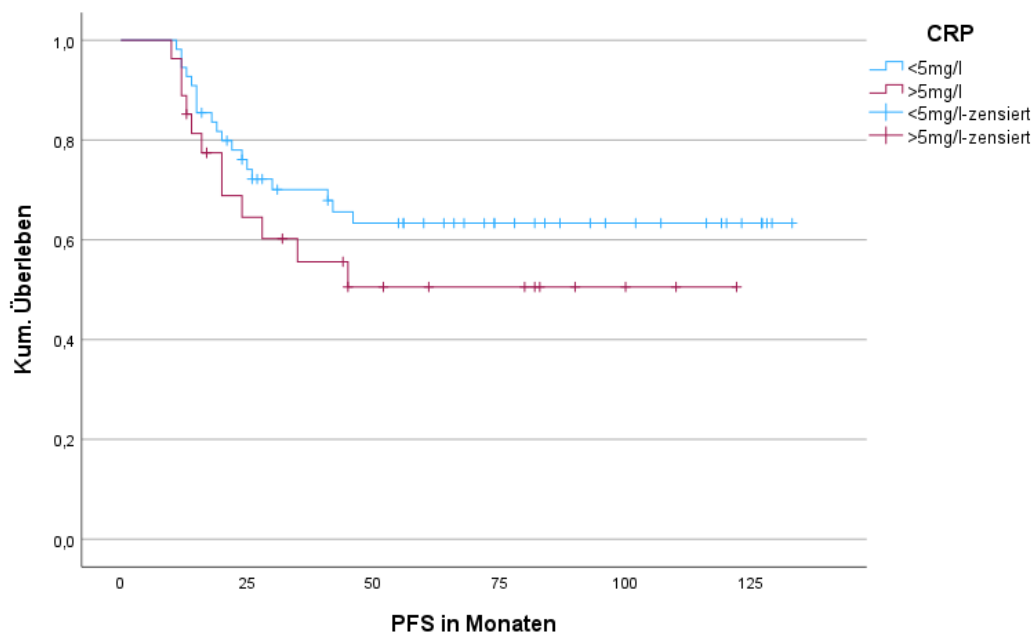


Abbildung 14: PFS bei CRP >5mg/l vs <5mg/l

Auch in der Osteosarkomgruppe konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Krankheitsprogression und den prätherapeutischen CRP-Werten festgestellt werden (p=0,570). In der Ewing-Sarkomgruppe konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden, obwohl vor allem hier eine Tendenz ersichtlich war: Die progressionsfreie 5-Jahresüberlebensrate bei Patient*innen mit physiologischen CRP-Werten lag bei 83%, während sie bei Patient*innen mit pathologischen CRP-Werten bei 54% lag (p=0,140).

Letztendlich fehlte auch in der Weichteilsarkomgruppe ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,505$).

	Osteosarkom	Ewing-Sarkom	Weichteilsarkom
Log-Rank	$p=0,570$	$p=0,140$	$p=0,505$

Tabelle 19: PFS CRP - Osteo-,Ewing-,Weichteilsarkom

3.3.3 Rezidivfreies Überleben (RFS)

Die rezidivfreie Überlebenszeit (RFS) wurde definiert als die Zeit zwischen Therapieabschluss und dem Auftreten des ersten Rezidivs. In 21 Fällen (25,6%) trat ein Tumorrezidiv auf. Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit des Gesamtkollektivs betrug 86 Monate.

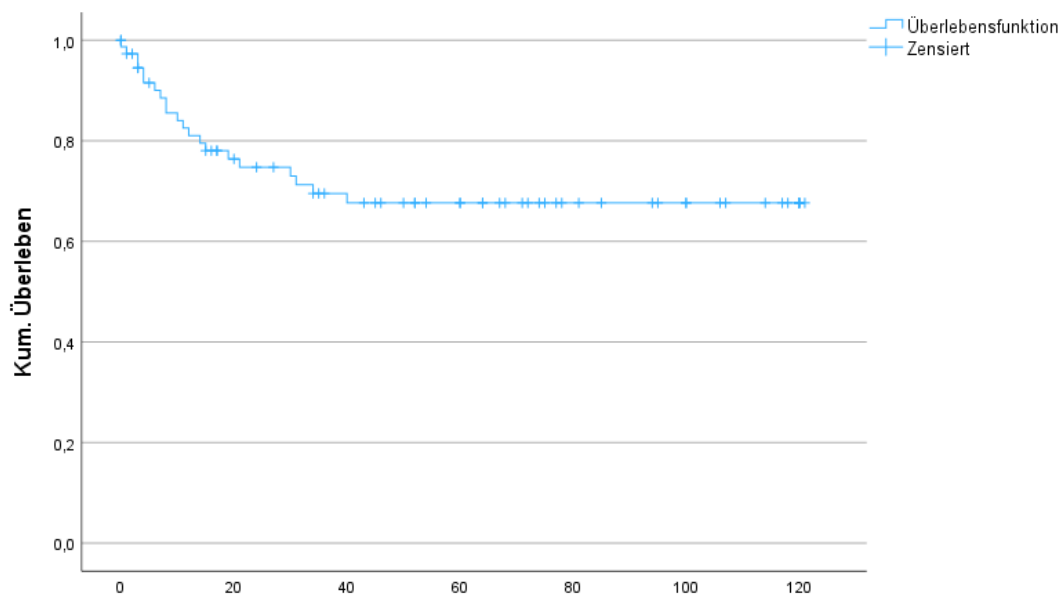


Abbildung 15: RFS Gesamtkollektiv in Monaten

13 Patient*innen (35%) mit Osteosarkom entwickelten ein Tumorrezidiv.

Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit in der Osteosarkomgruppe betrug 80 Monate.

5 Patient*innen (21%) mit Ewing-Sarkom entwickelten ein Rezidiv, die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit betrug 94 Monate.

3 Patient*innen (14%) mit Weichteilsarkom entwickelten ein Rezidiv und die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit betrug 85 Monate.

	Osteosarkom	Ewing-Sarkom	Weichteilsarkom
N	13 (35%)	5 (21%)	3 (14%)
Mittlere PFS	80 Monate	94 Monate	85 Monate

Tabelle 20: RFS - Osteo-,Ewing-,Weichteilsarkom

Geschlecht

Im Gesamtkollektiv bestand zwischen dem rezidivfreien Überleben und dem Geschlecht kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,762$).

Auch in der getrennten Analyse der Patient*innen mit Osteosarkom ($p=0,477$), Ewing-Sarkom ($p=0,997$) und Weichteilsarkom ($p=0,486$) konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

	Osteosarkom	Ewing-Sarkom	Weichteilsarkom
Log-Rank	$p=0,477$	$p=0,997$	$p=0,486$

Tabelle 21: RFS Geschlecht - Osteo-,Ewing-,Weichteilsarkom

Initiale Fernmetastasierung

Auch wenn die durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit bei Patient*innen ohne initialer Fernmetastasierung mit 90 Monaten deutlich besser war, als bei Patient*innen mit initialen Fernmetastasen, welche 67 Monate betrug, konnte im Gesamtkollektiv kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,156$). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte auch bei Osteosarkompatient*innen ($p=0,163$) und Ewing - Sarkompatient*innen ($p=0,969$) festgestellt werden. Bei Patient*innen mit Weichteilsarkom bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen initialen Fernmetastasen und der Entwicklung eines Rezidivs ($p=0,006$).

	Osteosarkom	Ewing-Sarkom	Weichteilsarkom
Log-Rank	$p=0,163$	$p=0,969$	$p=0,006$

Tabelle 22: RFS Fernmetastasierung - Osteo-,Ewing-,Weichteilsarkom

AJCC-Stadium

Auch beim Tumorstadium konnte eine deutliche Tendenz gesehen werden: Patient*innen im fortgeschrittenen Stadium (Stadium III und IV) zeigten mit durchschnittlich 67 Monaten eine kürzere rezidivfreie Überlebenszeit als Patient*innen im Stadium I und II, bei denen die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit 92 Monate betrug. Auch hier war das Ergebnis jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,084$).

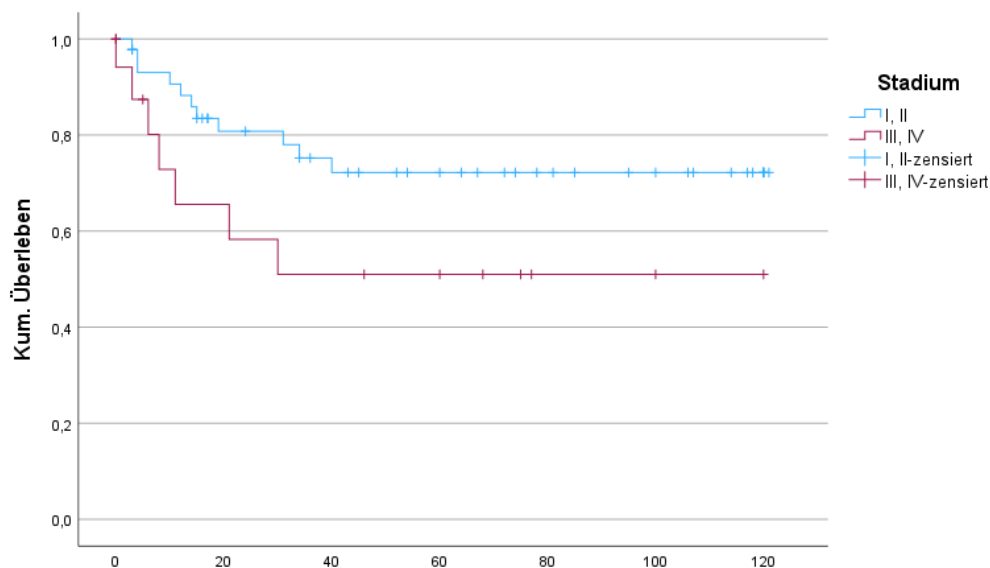


Abbildung 16: RFS im AJCC-Stadium I-IV

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte auch nicht in der getrennten Analyse der Osteosarkompatient*innen ($p=0,460$) und Ewing-Sarkompatient*innen ($p=0,247$) festgestellt werden.

Patient*innen mit Weichteilsarkomen zeigten hingegen einen signifikanten Zusammenhang ($p=0,008$).

	Osteosarkom	Ewing-Sarkom	Weichteilsarkom
Log-Rank	$p=0,460$	$p=0,247$	$p=0,008$

Tabelle 23: RFS AJCC Stadium - Osteo-, Ewing-, Weichteilsarkom

CRP

In der Gruppe mit erhöhten CRP-Werten, entwickelten 8 von 23 Patient*innen Rezidive (35%). In der Gruppe mit physiologischen CRP-Werten entwickelten 13 von 52 Patient*innen Rezidive (25%). Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit bei Patient*innen mit physiologischen CRP-Werten betrug 90 Monate, während sie bei Patient*innen mit erhöhten CRP-Werten bei 77 Monaten lag. Auch wenn eine gewisse Tendenz ersichtlich war, konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,268$).

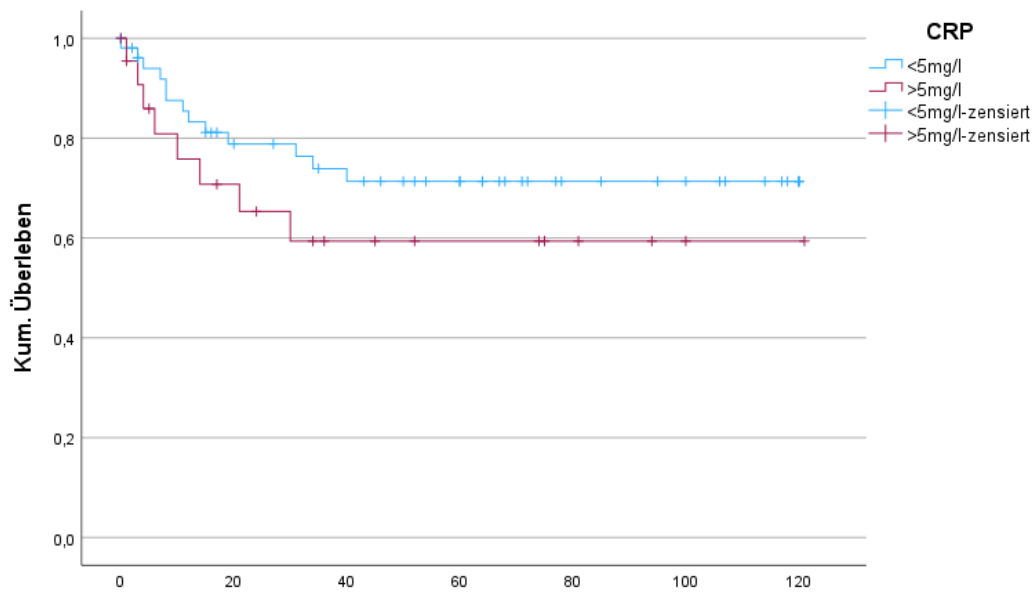


Abbildung 17: RFS bei CRP >5mg/l vs <5mg/l

Auch in der Osteosarkomgruppe fehlte ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,597$). Obwohl Ewing-Sarkompatient*innen mit erhöhten CRP-Werten eine deutlich geringere mittlere rezidivfreie Überlebenszeit von 62 Monaten und einer rezidivfreien 5-Jahresüberlebenszeit von 57% hatten, als Patient*innen mit physiologischen CRP-Werten (112 Monate, 90%), war auch hier das Ergebnis nicht statistisch signifikant ($p=0,063$). In der Weichteilsarkomgruppe konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,430$).

	Osteosarkom	Ewing-Sarkom	Weichteilsarkom
Log-Rank	$p=0,597$	$p=0,063$	$p=0,430$

Tabelle 24: RFS CRP-Osteo-,Ewing-,Weichteilsarkom

3.3.4 Regressionsanalyse

Um unabhängige prognostische Variablen zu evaluieren, wurden uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Die Hazard Ratios (HR) wurden berechnet, um einen Vergleich zwischen den Ausprägungen der Variablen in Bezug auf das Risiko zu versterben, einer Progression, sowie ein Rezidiv zu entwickeln, zu ermöglichen.

Parameter	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95% CI)	p-Wert	HR (95% CI)	p-Wert

Geschlecht	1,307 (0,453-3,772)	0,620	1,040 (0,341-3,171)	0,944
T	1,355 (0,716-2,566)	0,351	0,946 (0,430-2,084)	0,891
N	2,894 (0,376-22,292)	0,308	0,731 (0,063-8,474)	0,802
M	5,561 (2,080-14,868)	<0,001	4,685 (1,415-15,514)	0,011
CRP	1,008 (0,991-1,024)	0,367	1,003 (0,984-1,023)	0,736

Tabelle 25: Prognoseparameter - Krebspezifisches Überleben (CSS)

	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
Parameter	HR (95% CI)	p-Wert	HR (95% CI)	p-Wert
Geschlecht	1,285 (0,605-2,729)	0,514	1,041 (0,466-2,328)	0,921
T	1,461 (0,942-2,266)	0,091	1,452 (0,897-2,350)	0,129
N	5,077 (1,741-14,802)	0,003	4,690 (1,044-21,077)	0,044
M	2,367 (1,111-5,042)	0,026	1,312 (0,523-3,294)	0,563
CRP	1,006 (0,996-1,017)	0,211	0,999 (0,985-1,013)	0,847

Tabelle 26: Prognoseparameter - Progressionsfreies Überleben (PFS)

	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
Parameter	HR (95% CI)	p-Wert	HR (95% CI)	p-Wert
Geschlecht	1,150 (0,464-2,853)	0,762	0,796 (0,297-2,130)	0,650
T	1,508 (0,876-2,597)	0,138	1,632 (0,909-2,930)	0,101

N	8,016 (2,304- 27,890)	<0,001	1,632 (0,909- 2,930)	0,010
M	2,037 (0,745- 5,567)	0,166	0,693 (0,150- 3,198)	0,639
CRP	1,009 (0,994- 1,025)	0,232	0,990 (0,968- 1,012)	0,356

Tabelle 27: Prognoseparameter - Rezidivfreies Überleben (RFS)

In der multivariaten Regressionsanalyse wurden folgende Variablen als unabhängige prognostische Parameter identifiziert:

- M-Stadium im Bezug auf das Krebspezifische Überleben (p=0,011)
- N-Stadium im Bezug auf das progressionsfreie (p=0,044) sowie das rezidivfreie Überleben (p=0,010).

4 Diskussion

Ziel dieser Diplomarbeit war es herauszufinden, ob bei pädiatrischen Patient*innen mit Osteo-, Ewing- und Weichteilsarkomen ein Zusammenhang zwischen prätherapeutisch erhöhten CRP-Werten und dem klinischen Verlauf besteht.

Das Patient*innenkollektiv dieser retrospektiven Studie umfasste 82 Patient*innen, davon wiesen 37 Patient*innen (45,1%) ein Osteosarkom, 24 (29,3%) ein Ewing-Sarkom und 21 (26%) ein Weichteilsarkom auf. Die bereits bekannten epidemiologischen Daten, die eine höhere Prävalenz dieser drei Tumorentitäten bei männlichen Patienten zeigen, konnte auch in dieser Diplomarbeit nachgewiesen werden: 50 Patienten (60,98%) waren männlich und 32 Patientinnen (39,02%) weiblich. Der Altersdurchschnitt bei der Diagnose lag bei 11 Jahren.

In der Osteosarkomgruppe verstarben 12 Patient*innen (32%) während dem Beobachtungszeitraum. Die 5-Jahresüberlebensrate in der Osteosarkomgruppe betrug 71%, insgesamt verstarben 12 Patient*innen (32%) während dem Beobachtungszeitraum. In der Ewing-Sarkomgruppe betrug die 5-Jahresüberlebensrate 91% und 2 Patient*innen (8%) verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums. In der Weichteilsarkomgruppe verstarben 2 Patient*innen (9,5%) während dem Beobachtungszeitraum und die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 87%. Zwischen dem Geschlecht und dem 5-Jahresüberleben konnte kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden.

Bei der differenzierten Analyse der einzelnen Tumorentitäten, zeigte sich in der explorativen Analyse der Ewing-Sarkompatient*innen ein signifikanter Unterschied zwischen den CRP-Werten bei Patient*innen mit und ohne Tumorprogression. Patient*innen mit Progression wiesen einen medianen CRP-Wert von 17,95 mg/l auf, verglichen mit Patient*innen ohne Progression, die einen medianen CRP-Wert von 2,5 mg/l aufwiesen ($p=0,047$).

Dieser signifikante Unterschied konnte in der Analyse der Todesfälle allein nicht nachgewiesen werden, jedoch in der Analyse der Rezidivfälle:

Ewing-Sarkompatient*innen die im Verlauf Rezidive entwickelten, zeigten einen signifikant höheren CRP-Wert als jene, die keine Rezidive entwickelten: Bei Patient*innen, die ein Rezidiv entwickelten, betrug der CRP-Wert im Median 43,45 mg/l und bei Patient*innen ohne Rezidiv betrug der CRP-Wert im Median 2,5 mg/l ($p=0,024$).

Bereits Consalvo et.al (63) konnte zeigen, dass Patient*innen mit schlechtem klinischem Outcome prätherapeutisch signifikant höhere CRP-Werte aufwiesen; dies war jedoch bei Patient*innen, die während der Beobachtungszeit verstarben und bei Patient*innen, die bei der Diagnose Fernmetastasen aufwiesen, zu sehen, nicht jedoch bei Patient*innen, die im Verlauf Rezidive entwickelten. Die fehlende Signifikanz in unserem Patient*innenkollektiv zwischen den CRP-Werten der Verstorbenen und den Überlebenden, könnte durch die geringe Fallzahl der Verstorbenen erklärt sein: 2 von 24 Patient*innen verstarben im Ewing-Sarkomkollektiv, davon wies ein Fall erhöhte CRP-Werte auf. Eine größere Stichprobe und eine homogenere Fallverteilung wären nötig, um weitere Assoziationen zu eruieren.

Letztendlich kann mit den Ergebnissen dieser retrospektiven Studie und den Ergebnissen von Consalvo et.al davon ausgegangen werden, dass die CRP-Werte bei Ewing-Sarkompatient*innen mit einem schlechten klinischen Outcome assoziiert sind.

Es gibt bereits zahlreiche Studien, die zeigen, dass erhöhte CRP-Werte mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind. Viele dieser Studien beziehen sich auf erwachsene Patient*innen. So zeigten Jettoo et. al (42), dass präoperativ erhöhte CRP-Werte ($>5\text{mg/l}$) bei Osteosarkomen mit einem signifikant niedrigerem Gesamtüberleben assoziiert sind; dasselbe galt auch für das Vorhandensein von initialen Metastasen.

Eine retrospektive Studie von Errani et al. (63) konnte zeigen, dass der prätherapeutische CRP-Wert, sowie Metastasen bei der Präsentation, unabhängige Prädiktoren für das Überleben von pädiatrischen Patient*innen mit Ewing-Sarkom darstellen.

Eine im Juli 2011 publizierte Studie von Nakamura et.al. (82) konnte zeigen, dass Patient*innen mit erhöhten prätherapeutischen CRP-Werten ein schlechteres Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben aufwiesen.

Eine 2013 an der Medizinischen Universität Graz durchgeführten Studie von Skzandera et. al. (83) untersuchte ebenfalls die prognostische Rolle von prätherapeutischen CRP-Werten. Ein erhöhter präoperativer CRP-Spiegel stellte auch bei dieser Studie einen unabhängigen prognostischen Faktor für eine schlechte Prognose dar.

Die Analyse der prätherapeutischen CRP-Werte in Bezug auf das Gesamtüberleben und die progressionsfreie Überlebenszeit zeigte in dieser Studie in keiner der Tumorentitäten einen statistisch signifikanten Zusammenhang.

Obwohl vor allem Ewing-Sarkompatient*innen mit erhöhten CRP-Werten eine tendenziell schlechtere rezidivfreie Überlebenszeit zeigten, war auch hier das Ergebnis nicht statistisch signifikant: Patient*innen mit erhöhten CRP-Werten wiesen eine deutlich geringere

rezidivfreie Überlebenszeit von 62 Monaten und einer rezidivfreien 5-Jahresüberlebenszeit von 57% auf, verglichen mit Patient*innen mit physiologischen CRP-Werten (112 Monate, 90%) ($p=0,063$). Diese Zahlen lassen dennoch vermuten, dass ein größeres Patient*innenkollektiv einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Werten und der Überlebenszeit gezeigt hätten, da sich eine deutliche Tendenz zeigte. Das Vorhandensein von Metastasen bei der Diagnose und ein fortgeschrittenes Stadium sind bereits bekannte negativ prognostische Parameter bei Osteo-, Ewing- und Weichteilsarkomen (38)(59)(75).

Dies konnte auch in dieser Diplomarbeit bestätigt werden:

In allen drei Tumorentitäten waren initial vorhandene Fernmetastasen mit einem signifikant schlechteren krebsspezifischen Überleben assoziiert. Bei Patient*innen mit Weichteilsarkom bestand zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen initialen Fernmetastasen und der Entwicklung eines Rezidivs ($p=0,006$).

Ein signifikanter Zusammenhang konnte auch zwischen dem AJCC-Stadium und dem klinischen Verlauf bei Patient*innen mit Ewing- und Weichteilsarkomen festgestellt werden: Patient*innen mit Ewing-Sarkom im fortgeschrittenem Stadium zeigten eine signifikant kürzere 5-Jahresüberlebensrate ($p=0,030$) und verkürzte progressionsfreie Überlebenszeit ($p=0,041$) im Vergleich zu Patient*innen im frühen Stadium.

Patient*innen mit Weichteilsarkom zeigten im fortgeschrittenen Stadium eine signifikant kürzere 5-Jahresüberlebensrate ($p=0,008$), progressionsfreie Überlebenszeit ($p=0,001$), sowie rezidivfreie Überlebenszeit ($p=0,008$).

Die multivariate Analyse zeigte, dass das M-Stadium einen unabhängigen prognostischen Parameter für das krebsspezifische Überleben darstellt. Ebenso wurde das N-Stadium, also das Vorhandensein von initialen Lymphknotenmetastasen, als unabhängiger prognostischer Parameter für das rezidivfreie, sowie progressionsfreie Überleben, identifiziert.

Die Tumorgroße, welche in anderen Analysen ebenfalls als negativer prognostischer Parameter bekannt ist (37,59,77), konnte jedoch in dieser Analyse nicht als unabhängiger prognostischer Parameter identifiziert werden.

Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit legen nahe, dass erhöhte CRP-Werte bei Ewing-Sarkompatient*innen mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert sind. Diese Assoziation wird bereits durch zahlreiche Studien (62)(63) gestützt. Außerdem unterstreichen die Ergebnisse die Signifikanz der frühzeitigen Diagnosestellung sowie der Stadieneinteilung zur Prognosebewertung. Ferner unterstreichen sie die Relevanz der

Identifizierung einfach erhebbarer prognostischer Parameter, wie beispielsweise des CRP-Werts, die eine frühzeitige Diagnosestellung und Prognoseeinteilung erleichtern würden. Aufgrund des kleinen und heterogenen Patient*innenkollektivs, sowie des retrospektiven Charakters, müssen die Ergebnisse sorgfältig interpretiert werden. Weitere Studien mit einem größeren und homogeneren Kollektiv sollten durchgeführt werden, um auf signifikante prognostische Parameter zu identifizieren.

Literaturverzeichnis

- (1) Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Current oncology reports* 2002 Jun 01,;4(3):250-255.
- (2) Shrotriya S, Walsh D, Bennani-Baiti N, Thomas S, Lorton C. C-Reactive Protein Is an Important Biomarker for Prognosis Tumor Recurrence and Treatment Response in Adult Solid Tumors: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2015 -12-30;10(12).
- (3) Hart PC, Rajab IM, Alebraheem M, Potempa LA. C-Reactive Protein and Cancer—Diagnostic and Therapeutic Insights. *Frontiers in immunology* 2020 Nov 19,;11:595835.
- (4) Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Annals of medicine (Helsinki)* 2000;32(4):274-278.
- (5) Li W, Luo X, Liu Z, Chen Y, Li Z. Prognostic value of C-reactive protein levels in patients with bone neoplasms: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2018 Apr 18,;13(4):e0195769.
- (6) Wang X, Liu S, Zhao X, Fang E, Zhao X. The value of C-reactive protein as an independent prognostic indicator for disease-specific survival in patients with soft tissue sarcoma: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2019 Jul 01,;14(7):e0219215.
- (7) Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirilaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE project. *European journal of cancer (1990)* 2013 Feb 01,;49(3):684-695.
- (8) Reaman GH, Smith FO, Arndt Editor CAS. *Sarcomas of Bone and Soft Tissues in Children and Adolescents*.
- (9) Christopher D.M. Fletcher K. Krishnan Unni Fredrik Mertens. *WHO Classification of Tumours - Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. *Pathology* 2002;47:9.
- (10) National Cancer Institute - SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2018. 2021:1-11.

- (11) Cole S, Gianferante DM, Zhu BB, Mirabello L. Osteosarcoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results program-based analysis from 1975 to 2017. *Cancer* 2022;128(11):2107.
- (12) Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, National Cancer Institute, SEER Program. 1999;no. 99-4649.
- (13) Ottaviani G, Jaffe N. The Etiology of Osteosarcoma. *Cancer Treatment and Research* 2009;152:15.
- (14) Ana Patiño-García, Elena Sotillo Piñeiro, Marta Zalacaín Díez, Leire Gárate Iturriagagoitia, Federico Antillón Klüssmann, Luis Sierrasesúmaga Ariznabarreta. Genetic and Epigenetic Alterations of the Cell Cycle Regulators and Tumor Suppressor Genes in Pediatric Osteosarcomas. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2003 May 01;25(5):362-367.
- (15) Ren W, Gu G. Prognostic implications of RB1 tumour suppressor gene alterations in the clinical outcome of human osteosarcoma: a meta-analysis. *European journal of cancer care* 2017 Jan;26(1):e12401-n/a.
- (16) Kansara M, Thomas DM. Molecular Pathogenesis of Osteosarcoma. *DNA and cell biology* 2007 Jan;26(1):1-18.
- (17) M.M. Hawkins, G. J. Draper & J. E. Kingston. Incidence of second primary tumours among childhood cancer survivors. *Br. J. Cancer* 1987:339-347.
- (18) Beghini A, Larizza L. Rothmund-Thomson syndrome (RTS). *Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology* 2011 Feb(1).
- (19) Mark RJ, Poen J, Tran LM, Fu YS, Selch MT, Parker RG. Postirradiation sarcomas. A single-institution study and review of the literature. *Cancer* 1994 -05-15;73(10):2653.
- (20) Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF Jr. (eds). *New Malignancies Among Cancer Survivors:*

SEER Cancer Registries, 1973-2000. NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD, 2006. :313-315.

(21) Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD, Strong LC, Li FP, Stovall M, et al. Bone Sarcomas Linked to Radiotherapy and Chemotherapy in Children. *N Engl J Med* 1987;317(10):588-593.

(22) William A. Newton, Jr., MD, Anna T. Meadows, MD, Hiroyuki Shimada, MD, Greta R. Bunin, PhD, and Gordon F. Vawter, MD. Bone Sarcomas as Second Malignant Neoplasms Following Childhood Cancer. *Cancer* Volume 67, Issue 1 1990 2 July;74(11):193-201.

(23) Garwicz S, Anderson H, Olsen JH, Dillner H, Hertz H, Jonmundsson G, et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood and adolescence: A population-based case-control study in the 5 nordic countries. *Int. J. Cancer* 2000;88(4):672.

(24) Joon Hyuk Choi, Jae Y. Ro. The 2020 WHO Classification of Tumors of Bone - An Updated Review. *Advances in Anatomic Pathology* 2021:119-138.

(25) Casali PG, Bielack S, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO–PaedCan–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2018 Oct;29:iv79-iv95.

(26) Nawaz Khan A, Durr-e-Sabih, Klaus L. Irion, Hamdan AL-Jahdali, Koteyar Shyam Sunder Radha Krishna. *Imaging Osteosarcoma*. : IntechOpen; 2012.

(27) Marilyn M. Bui, MD, PhD, Leslie G. Dodd, MD. *Atlas of Soft Tissue and Bone Pathology*. 2015:283-299.

(28) Kundu ZS. Classification, imaging, biopsy and staging of osteosarcoma. *IJOO* 2014 May 01;48(3):238-246.

(29) Meyer JS, Nadel HR, Marina N, Womer RB, Brown KLB, Eary JF, et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: A report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatric Blood & Cancer* 2008 Aug;51(2):163-170.

- (30) Tanaka K, Ozaki T. New TNM classification (AJCC eighth edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group. Japanese journal of clinical oncology 2019 Feb 01,;49(2):103-107.
- (31) Sobin L.H. GM, Wittekind CH. TNM Classification of Malignant Bone Tumors. 2009.
- (32) Dürr HR, Tunn P-, Schütte J, Hartmann JT, Budach V, Werner M. Seltene Knochentumoren der Extremitäten. Onkologie 2009 Mar;15(3):277-291.
- (33) Maria Yiallourous, Dr. med. Gesche Tallen. Osteosarkom – Kurzinformation. 2024 23.01. Accessed: 07.03.2024 Available at:
https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/erkrankungen/weitere_solide_tumoren/osteosarkom/pohpatinfoosteosarkomkurz20101215/index_ger.html#e66576
- (34) European and American Osteosarcoma Study Group. EURAMOS1 Treatment Guideline. 2011 21 July. Ver.3.0 EudraCT-No: 2004-000242-20
- (35) Isakoff MS, Bielack SS, Meltzer P, Gorlick R. Osteosarcoma: Current Treatment and a Collaborative Pathway to Success. 2015 Sep 20,;33(27):3029-3035.
- (36) Williams RF, MD, Fernandez-Pineda I, MD, Gosain, Ankush, MD, PhD. Pediatric Sarcomas. 2016 Oct 01,;96(5):1107-1125.
- (37) Spałek MJ, Poleszczuk J, Czarnecka AM, Dudzisz-Śledź M, Napieralska A, Matysiakiewicz J, et al. Radiotherapy in the Management of Pediatric and Adult Osteosarcomas: A Multi-Institutional Cohort Analysis. Cells 2021 -02-10;10(2).
- (38) Xin S, Wei G. Prognostic factors in osteosarcoma: A study level meta-analysis and systematic review of current practice. 2020 Apr 01,;21:100281.
- (39) W.-Z. DING, K. LIU, Z. LI, S.-R. CHEN. A meta-analysis of prognostic factors of osteosarcoma. 2020.
- (40) Fu Y, Lan T, Cai H, Lu A, Yu W. Meta-analysis of serum lactate dehydrogenase and prognosis for osteosarcoma. 2018 May 01,;97(19):e0741.

- (41) Xinghan Liu , Lijie Yin , Sunan Shen, Yayi Hou. Inflammation and cancer: paradoxical roles in tumorigenesis and implications in immunotherapies. 2021 26 April.
- (42) Jettoo P, Tan G, Gerrand C, Rankin K. Role of routine blood tests for predicting clinical outcomes in osteosarcoma patients. 2019 May 01,;27(2):2309499019838293.
- (43) Li X, Tian F, Wang F, Li Y. Serum C-reactive protein and overall survival of patients with osteosarcoma. *Tumor Biol* 2015 Jul 01,;36(7):5663-5666.
- (44) Funovics PT, Edelhauser G, Funovics MA, Laux C, Berzaczy D, Kubista B, et al. Pre-operative serum C-reactive protein as independent prognostic factor for survival but not infection in patients with high-grade osteosarcoma. *International Orthopaedics (SICOT)* 2011 Oct 01,;35(10):1529-1536.
- (45) O. Delattre et al. The Ewing family of tumors - a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. 1994.
- (46) Marilyn M. Bui LGD. *Atlas of Soft Tissue and Bone Pathology*. 2015:366-370.
- (47) Jo VY, MD, Doyle LA, MD. Refinements in Sarcoma Classification in the Current 2013 World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 2016 Oct 01,;25(4):621-643.
- (48) Sluga M, Windhager R, Pfeiffer M, Ofner P, Lang S, Dominkus M, et al. Osteosarkom und Ewing-Sarkom - die häufigsten Knochentumoren bei Kindern: Therapie und Ergebnisse. 2022;140(6):652-655.
- (49) Spector LG, Hubbard AK, Diessner BJ, Machiela MJ, Webber BR, Schiffman JD. Comparative international incidence of Ewing sarcoma 1988 to 2012. *Intl Journal of Cancer* 2021 -09-01;149(5):1054.
- (50) Esiashvili N, Goodman M, Marcus J, Robert B. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. 2008 Jun;30(6):425-430.

- (51) Jawad MU, Cheung MC, Min ES, Schneiderbauer MM, Koniaris LG, Scully SP. Ewing sarcoma demonstrates racial disparities in incidence-related and sex-related differences in outcome. 2009 Aug 01,;115(15):3526-3536.
- (52) Fabbri N, Manfrini M. Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions. Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions Cham: Springer International Publishing; 2013. p. 203-209.
- (53) Gargallo P, Yáñez Y, Juan A, Segura V, Balaguer J, Torres B, et al. Review: Ewing Sarcoma Predisposition. Pathol. Oncol. Res 2020 Oct 01,;26(4):2057-2066.
- (54) Spunt SL, Rodriguez-Galindo C, Fuller CE, Harper J, Krasin MJ, Billups CA, et al. Ewing sarcoma-family tumors that arise after treatment of primary childhood cancer. 2006 Jul 01,;107(1):201-206.
- (55) Zöllner SK, Amatruda JF, Bauer S, Collaud S, De Álava E, Dubois SG, et al. Ewing Sarcoma—Diagnosis, Treatment, Clinical Challenges and Future Perspectives. JCM 2021;10(8).
- (56) Maria Yiallourou, Dr. med. habil. Gesche Tallen. Ewing-Sarkom – Kurzinformation. 2022; Available at: https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10591/e77087/e63966/index_ger.html. Accessed 26.10., 2023.
- (57) Internationales Euro Ewing Register. 2023; Available at: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00023469>. Accessed 26.10., 2023.
- (58) Universitätsklinikum Münster. *Ewing2008*. EudraCT Identifier: 2008-003658-13. 2020; Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003658-13/results#trialInformationSection>. Accessed 25.10., 2023.
- (59) Paulussen M, Bielack S, Jürgens H, Casali PG. Ewing's sarcoma of the bone: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. 2009 May 01,;20(suppl-4):iv140-iv142.
- (60) Shi J, Yang J, Ma X, Wang X. Risk factors for metastasis and poor prognosis of Ewing sarcoma: a population based study. 2020 Mar 04,;15(1):88.

- (61) Bosma SE, Ayu O, Fiocco M, Gelderblom H, Dijkstra PDS. Prognostic factors for survival in Ewing sarcoma: A systematic review. 2018 Dec 01,;27(4):603-610.
- (62) Li S, Yang Q, Wang H, Wang Z, Zuo D, Cai Z, et al. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase levels in Ewing's sarcoma: A meta-analysis. 2016 Dec 01,;5(6):832-838.
- (63) Errani C, Traversari M, Cosentino M, Manfrini M, Basoli S, Tsukamoto S, et al. The Prognostic Value of the Serum Level of C-Reactive Protein for Survival of Children with Ewing's Sarcoma. 2023 Mar 01,;15(5):1573.
- (64) Consalvo S, Hinterwimmer F, Harrasser N, Lenze U, Matziolis G, von Eisenhart-Rothe R, et al. C-Reactive Protein Pretreatment-Level Evaluation for Ewing's Sarcoma Prognosis Assessment—A 15-Year Retrospective Single-Centre Study. 2022 Nov 29,;14(23):5898.
- (65) Shmookler B, Bickels J, Jelinek J, Sugarbaker P, Malawer M. Bone and Soft-tissue Sarcomas: Epidemiology, Radiology, Pathology and Fundamentals of Surgical Treatment. Musculoskeletal Cancer Surgery Dordrecht: Springer Netherlands. p. 3-35.
- (66) Vodanovich DA, Choong PFM. Soft-tissue Sarcomas. IJOO 2018 Jan 01,;52(1):35-44.
- (67) Loeb, David M., MD, PhD, Thornton K, MD, Shokek O, MD. Pediatric Soft Tissue Sarcomas. 2008 Jun 01,;88(3):615-627.
- (68) Maria Yiallourous, PD Dr. med. Monika Sparber-Sauer. Weichgewebesarkome und seltene Weichgewebetumoren – Kurzinformation. 2024; Available at: https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/erkrankungen/weitere_solide_tumoren/weichgewebesarkom_tumor/pohpatinfoweichteiltumorkurz20101215/index_ger.html#e79491.
- (69) Kaseb H KJ, Babiker HM. Rhabdomyosarcoma. 2022 Jul 18.
- (70) Hsieh MC, Wu XC, Andrews PA, Chen VW. Racial and Ethnic Disparities in the Incidence and Trends of Soft Tissue Sarcoma Among Adolescents and Young Adults in the United States 1995-2008. 2013 Sep.

- (71) Ferrari A, Brennan B, Casanova M, Corradini N, Berlanga P, Schoot RA, et al. Pediatric Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas: Standard of Care and Treatment Recommendations from the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). 2022 Jan 01,;14:2885-2902.
- (72) Hui, Jane Y.C., MD, MSc, FRCSC. Epidemiology and Etiology of Sarcomas. 2016 Oct 01,;96(5):901-914.
- (73) Kapoor G, Das K. Soft Tissue Sarcomas in Children. Indian J Pediatr 2012 Jul 01,;79(7):936-942.
- (74) Mazanet R, Antman KH. Sarcomas of soft tissue and bone. Cancer 1991 -08-01;68(3):463.
- (75) Henry J. Mankin, MD, and Francis J. Hornicek, MD, PhD. Diagnosis, Classification, and Management of Soft Tissue Sarcomas. 2005 Jan-Feb.
- (76) Tanaka K, Ozaki T. New TNM classification (AJCC eighth edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group. 2019 Feb 01,;49(2):103-107.
- (77) Maria Yiallourous, PD Dr. med. Monika Sparber-Sauer. Weichgewebesarkome und seltene Weichgewebetumoren – Kurzinformation. 2023; Available at: https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/erkrankungen/weitere_solide_tumoren/weichgewebesarkom_tumor/pohpatinfoweichteiltumorkurz20101215/index_ge.html#e79518. Accessed 12.12., 2023.
- (78) Ferrari A, Brennan B, Casanova M, Corradini N, Berlanga P, Schoot RA, et al. Pediatric Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas: Standard of Care and Treatment Recommendations from the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). 2022 Jan 01,;14:2885-2902.
- (79) Han D, Li C, Li X, Huang Q, Xu F, Zheng S, et al. Prognostic Factors in Patients with Rhabdomyosarcoma Using Competing-Risks Analysis: A Study of Cases in the SEER Database. 2020;2020:2635486-13.

(80) Fujibuchi T, Imai H, Kidani T, Morino T, Miura H. Serum lactate dehydrogenase levels predict the prognosis of patients with soft tissue sarcoma. 2022 Mar 01,;16(3):65.

(81) Wang X, Liu S, Zhao X, Fang E, Zhao X. The value of C-reactive protein as an independent prognostic indicator for disease-specific survival in patients with soft tissue sarcoma: A meta-analysis. 2019 Jul 01,;14(7):e0219215.

(82) Nakamura T, Matsumine A, Matsubara T, Asanuma K, Uchida A, Sudo A. Clinical significance of pretreatment serum C-reactive protein level in soft tissue sarcoma. 2012 Feb 15,;118(4):1055-1061.

(83) SZKANDERA J, GERGER A, PICHLER M, LIEGL-ATZWANGER B, ABSENGER G, STOTZ M, et al. Validation of the prognostic relevance of plasma C-reactive protein levels in soft-tissue sarcoma patients. 2013 Oct 29,;109(9):2316-2322.