

Die pathologische Fraktur bei primär malignen Knochentumoren

F. Zeifang, D. Sabo und V. Ewerbeck

Stiftung Orthopädische Universitätsklinik Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. V. Ewerbeck), Heidelberg

Pathologic fracture – Primary malignant bone tumors

Abstract. Retrospective analysis of 30 patients with pathological fracture out of 336 patients with primary malignant bone tumors should demonstrate the influence a pathologic fracture and the form of surgical therapy have on the survival rate. In 25 out of 30 patients a fracture led to diagnosis of the disease. Pathological fractures occurred cumulatively by malignant fibrous histiocytoma of the bone and in tumor stages IIb and III. Surgery was performed on 26 out of 30 patients (12 ablative therapies, 14 reconstructive therapies). The mortality risk for patients with pathological fractures was more than double the risk for patients without pathological fractures ($P = 0.0062$). When performed correctly, reconstructive therapy does not influence the survival rate.

Keywords: Primary malignant bone tumors – Pathological fracture – Limb salvage procedure.

Zusammenfassung. Die retrospektive Analyse von 30 Patienten mit einer pathologischen Fraktur aus einem Gesamtkollektiv von 336 Patienten mit primär malignen Knochentumoren soll klären, welchen Einfluß das Auftreten einer pathologischen Fraktur und die Form der chirurgischen Therapie auf die Überlebenswahrscheinlichkeit haben. Bei 25 von 30 Patienten führte die Fraktur zur Diagnose des Tumorleidens. Pathologische Frakturen traten gehäuft bei malignen fibrösen Histiocytomen des Knochens und bei Tumoren im Stadium IIb und III auf. 26 von 30 Patienten wurden chirurgisch therapiert (12 ablative Verfahren, 14 Extremitätenerhaltende Verfahren). Das Sterberisiko von Patienten mit pathologischer Fraktur war gegenüber den Patienten ohne pathologische Fraktur mehr als verdoppelt ($p = 0,0062$). Bei Einhaltung adäquater Resektionsgrenzen ist die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einer pathologischen Fraktur durch Extremitätenerhaltende Rekonstruktionsverfahren nicht beeinflusst.

Schlüsselwörter: Primär maligner Knochentumor – pathologische Fraktur – Extremitätenerhaltende Therapie.

Pathologische Frakturen bei primär malignen Knochentumoren sind selten. In der Literatur liegen die Angaben über die Häufigkeit pathologischer Frakturen bei Osteosarkomen und malignen fibrösen Histiocytomen (MFH) des Knochens zwischen 10 und 25 % und bei niedrigmalignen Chondrosarkomen bei 2 % [2, 3, 6, 12].

Anhand einer retrospektiven Auswertung des eigenen Kollektivs ist zu klären, welchen Einfluß das Auftreten einer pathologischen Fraktur auf das Sterberisiko der Patienten hat [3, 9, 12, 17] und ob die Extremitätenerhaltende operative Therapie gegenüber den früher üblichen ablativen Verfahren zu vertreten ist [7, 13, 16, 18, 19].

Material und Methodik

Die retrospektive Auswertung der Daten von 336 Patienten mit primär malignen Knochentumoren aus dem Zeitraum von 1970 bis 1999 erfolgte anhand eines standardisierten Tumorregisters. Neben klinischen, radiologischen und histopathologischen Befunden wurden Angaben zur lokalen und systemischen Therapie, zur Tumorerregression [14] und zum onkologischen Ergebnis erfaßt. Eine pathologische Fraktur trat bei 30 von 336 Patienten auf. Die Daten der 30 Patienten mit pathologischer Fraktur wurden mit den Daten der 306 Patienten ohne pathologische Fraktur verglichen.

Mittels einer multivariaten Analyse (Cox-Regression; Softwareprogramm SPSS Version 9.0, SPSS Inc., Chicago, USA) wurde überprüft, ob die untersuchten Einflußfaktoren voneinander unabhängige Informationen in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit liefern. Folgende Variablen (Kategorien) wurden in die multivariate Analyse einbezogen: Pathologische Fraktur (ja/nein), Tumorentität (Osteosarkom, Chondrosarkom, Ewing-Sarkom/PNET, MFH, Fibrosarkom), klinisches Stadium (Ia/Ib, IIa/IIb, III), Lokalisation (obere Extremität, untere Extremität, Becken/Hüfte, andere), operative Therapie/Resektionsgrenzen (erhaltend/weit, erhaltend/marginal, erhaltend/intraläsional, Amputation/radikal, Amputation/weit (in dieser Kategorie ist ein Patient mit marginalen Resektionsgrenzen enthalten), keine Operation), Regression des Tumors nach adjuvanter Therapie (keine adjuvante Therapie, gute Response, schlechte Response, nicht angebbbar).

Tabelle 1 a. Verteilung der Tumorlokalisation

Lokalisation	Pathologische Fraktur <i>n</i> = 30	Vergleichsgruppe <i>n</i> = 306
Humerus	5 (17%)	31 (10%)
Femur	18 (60%)	107 (35%)
Tibia	1 (3%)	54 (18%)
Fibula	1 (3%)	11 (4%)
Becken/Hüfte	3 (10%)	58 (19%)
WS	2 (7%)	14 (5%)
Sonstige	–	31 (10%)

Tabelle 1 b. Tumorstadien

Tumorstadium	Pathologische Fraktur <i>n</i> = 30	Vergleichsgruppe <i>n</i> = 306
Ia/Ib	6 (20%)	112 (37%)
IIa	3 (10%)	15 (5%)
IIb	16 (53%)	141 (46%)
III	5 (17%)	38 (12%)

Tabelle 1 c. Regressionen bei Patienten mit pathologischer Fraktur und Vergleichsgruppe

Regression	Pathologische Fraktur <i>n</i> = 30	Vergleichsgruppe <i>n</i> = 306
Keine Therapie	13	186
Gute Response (Grad I u. II)	6 (37%)	64 (53%)
Schlechte Response (Grad > II)	10 (63%)	56 (47%)
Abbruch der Therapie	1	–

Ergebnisse

Im untersuchten Kollektiv lag der Anteil der Patienten mit pathologischer Fraktur bei 9% (30 von 336 Patienten). Pathologische Frakturen traten vorwiegend bei Patienten mit MFH des Knochens (21%, 6/28), Osteosarkom (9%, 13/147) und Ewing/PNET (8%, 6/72) auf, seltener bei Patienten mit Chondrosarkom (5%, 4/84). Einer von 5 Patienten mit Fibrosarkom hatte eine pathologische Fraktur.

Häufigste Tumorlokalisation war sowohl bei Patienten mit pathologischer Fraktur als auch bei der Vergleichsgruppe das Femur. Der Humerus stellte die zweithäufigste Lokalisation bei Patienten mit pathologischer Fraktur dar (Tabelle 1 a). Patienten mit pathologischer Fraktur waren in ungünstigeren onkologischen Stadien (53% Stadium IIb, 17% Stadium III) als Patienten der Vergleichsgruppe (Tabelle 1 b).

Das zugrundeliegende Tumorleiden wurde bei 25 von 30 Patienten erst durch Eintritt der pathologischen Fraktur aufgedeckt (83%). Das zeitliche Intervall zwischen ersten klinischen Symptomen und Fraktur war bei Patienten mit Osteosarkom mit 7 Wochen am kürzesten und bei Patienten mit Chondrosarkom mit 24 Wochen am längsten. Zwei Patienten erlitten im Verlauf der systemischen Chemotherapie eine Fraktur. Bei einem Patienten trat nach einem Lokalrezidiv eine pathologische Fraktur auf (Tabelle 2).

Eine protokollgerechte Chemotherapie wurde bei 16 der 30 Patienten mit pathologischer Fraktur durchgeführt, bei einem Patienten mußte sie aufgrund starker

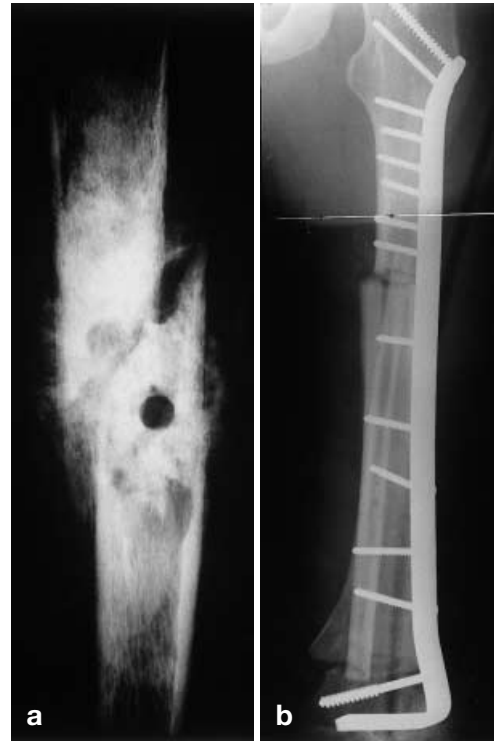


Abb. 1 a, b. 18-jähriger Patient mit pathologischer Fraktur bei Osteosarkom. Defektrekonstruktion mittels Segmentresektion und Interposition einer autologen Fibula mit Plattenosteosynthese

Nebenwirkungen abgebrochen werden. Es zeigte sich bei 10 von 16 Patienten mit pathologischer Fraktur eine Response auf die Chemotherapie schlechter als Grad II (63%). In der Vergleichsgruppe lag der entsprechende Anteil von Patienten mit einer Response schlechter als Grad II mit 47% deutlich niedriger (Tabelle 1 c).

26 von 30 Patienten mit pathologischer Fraktur wurden operativ versorgt. Ablative Verfahren kamen bei 12 Patienten zum Einsatz (46%), davon bei 2 Patienten mittels Borggreve-Umkehrplastik. 14 Patienten wurden extremitätenerhaltend therapiert (54%). In der Vergleichsgruppe wurden 289 von 306 Patienten chirurgisch therapiert. Ablative Maßnahmen erfolgten bei 108 Patienten (37%) und extremitätenerhaltende Rekonstruktionsverfahren bei 181 Patienten (63%).

Acht von 26 operierten Patienten mit pathologischer Fraktur verstarben nach durchschnittlich 21 Monaten. Dabei wurden bei 3 Patienten ablative Maßnahmen und bei 5 Patienten extremitätenerhaltende Verfahren durchgeführt. Zwei der 5 verstorbenen Patienten, die extremitätenerhaltend versorgt wurden, wiesen ausge dehnte Beckentumoren (einmal Chondrosarkom IIb, einmal MFH IIb) auf. In beiden Fällen erfolgte eine innere Hemipelvektomie, bei einem Patienten mit intraläsionalen Resektionsgrenzen. Im 2. Fall trat 8 Monate nach innerer Hemipelvektomie unter Mitnahme des Acetabulums ein Lokalrezidiv auf. Die primären Resektionsgrenzen waren als R0 eingestuft worden. Zwei weitere Patienten (einmal MFH IIb des Femurs, einmal Osteosarkom IIa) wurden extremitätenerhaltend ver-

Tabelle 2. Daten von 30 Patienten mit pathologischer Fraktur bei primär malignem Knochentumor

Nr.	Alter bei Diagnose [Jahre]	Geschlecht	Tumor	Stadium	Frakturzeitpunkt	Lokalisation	Operative Therapie	Resektionsgrenzen	Regression	Follow-up [Monate]	Symptome [Wochen]	Onkologisches Ergebnis
1	21	M	OS	IIb	Enth.	Prox. Humerus	Endoprothese	Weit	5	12	6	DOD
2	19	W	OS	IIb	Enth.	Prox. Humerus	Keine		5	30	8	DOD
3	67	M	OS	IIb	Enth.	Prox. Humerus	Schultergürtelamputation	Radikal	5	5	2	AWM
4	20	M	OS	Ib	Enth.	Dist. Femur	Resektion/Rekonstruktion	Weit	3	50	2	CDF
5	5	M	OS	IIb	Unter Chemo	Dist. Femur	Borggreve	Weit	3	58	3	CDF
6	18	M	OS	III	Unter Chemo	Femurschaft	Amputation	Radikal	4	25	20	DOD
7	20	M	OS	III	Enth.	Femurschaft	Keine		5	4	8	DOD
8	27	M	EW	IIb	Enth.	Prox. Humerus	Amputation	Radikal	1	176	24	CDF
9	12	W	EW	IIb	Enth.	Prox. Femur	Hüftumkehrplastik	Weit	1	47	20	CDF
10	9	M	EW	IIb	Enth.	Prox. Femur	Keine		Abgebrochen	19	24	DOD
11	54	W	CS	III	Enth.	Femurschaft	Amputation	Radikal	0	2	5	DOD
12	76	W	CS	Ib	Enth.	Prox. Tibia	Amputation	Radikal	0	74	16	CDF
13	52	M	CS	IIb	Enth.	Becken/Hüfte	Innere Hemipelvektomie	Intraläsional	0	10	75	DOD
14	31	W	FS	IIb	Enth.	Dist. Femur	Amputation	Radikal	0	58	14	DOD
15	56	W	MFH	IIb	Postop.	Becken	Innere Hemipelvektomie	Weit	0	32	3	DOD
16	46	M	MFH	III	Enth.	Humerus/Thorax	Keine		0	12	40	DOD
17	44	M	MFH	IIb	Enth.	Dist. Femur	Endoprothese	Weit	1	35	8	CDF
18	16	W	EW	IIb	Enth.	Becken/Hüfte	Innere Hemipelvektomie/Endoproth.	Weit	1	4	2	CDF
19	11	W	OS	IIb	Enth.	Dist. Femur	Amputation	Radikal	3	199	20	CDF
20	20	M	OS	IIb	Enth.	Femur	Amputation	Radikal	0	82	x	CDF
21	55	W	MFH	III	Enth.	Femur	Resektion/Rekonstruktion	Intraläsional	0	7	6	DOD
22	12	W	EW	IIb	Enth.	Dist. Fibula	Resektion/Rekonstruktion	Weit	1	10	3	CDF
23	47	W	MFH	IIb	Enth.	BWK VII	Resektion/Rekonstruktion	Intraläsional	5	13	4	AWM
24	54	W	MFH	IIb	Enth.	Femur	Amputation	Radikal	0	97	52	CDF
25	18	M	OS	IIb	Nach PE	Dist. Femur	Resektion/Rekonstruktion	Weit	5	1	8	CDF
26	9	W	OS	IIb	Enth.	Femur	Borggreve	Weit	2	1	1	CDF
27	38	W	OS	IIa	Enth.	Prox. Femur	Endoprothese	Weit	0	87	1	CDF
28	16	M	EW	IIb	Nach PE	Prox. Femur	Resektion/Rekonstruktion	Weit	0	1	58	CDF
29	71	W	CS	Ib	Enth.	Prox. Femur	Endoprothese	Weit	0	17	1	AWR
30	88	M	OS	IIa	Enth.	LWK	Resektion/Rekonstruktion	Intraläsional	0	21	1	DOD

sorgt, die Resektionsgrenzen waren intraläsional. Sie verstarben nach 7 bzw. 21 Monaten.

Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum aller Patienten mit pathologischer Fraktur betrug 40 Monate, bei den 12 verstorbenen Patienten 19 Monate. Fünf Patienten mit initialer Metastasierung verstarben nach durchschnittlich 10 Monaten. Das Sterberisiko von Patienten mit pathologischer Fraktur war gegenüber den Patienten ohne pathologische Fraktur unter Berücksichtigung der anderen signifikanten Einflüßfaktoren (Tabelle 3) mehr als verdoppelt ($p = 0,0062$).

Bei 4 von 30 Patienten erfolgten keine operativen Maßnahmen, sie verstarben nach durchschnittlich

16 Monaten. Fünf der 7 Patienten mit Regression schlechter als Grad III verstarben innerhalb der ersten 30 Monate, 2 Patienten leben mit pulmonalen Metastasen (Tabelle 2).

Diskussion

Die prognostische Bedeutung pathologischer Frakturen bei Patienten mit primär malignen Knochentumoren wird kontrovers diskutiert. Verschiedene Autoren vermuten, daß durch das Frakturereignis Tumorzellen in die Blutbahn und in die umgebenden Weichteile einge-

Tabelle 3. Ergebnisse der schrittweisen Cox-Regression von 336 Patienten mit primär malignem Knochentumor

Variable	Kategorie	Risiko	95 %-Konfidenzintervall des Risikos	<i>p</i>
Pathologische Fraktur	Nein	1		
	Ja	2,4	1,3–4,6	0,0062
Klinisches Stadium	Ia/Ib	1		
	IIa/IIb	2,2	1,3–3,9	0,0043
	III	5,8	2,9–11,7	< 0,0001
Lokalisation	Untere Extremität	1		
	Obere Extremität	1,2	0,6–2,1	0,63 (ns)
	Becken/Hüfte	2,5	1,4–4,4	0,0018
	Andere	0,8	0,3–2,1	0,68 (ns)
Therapie	Erhaltend/weit	1		
	Erhaltend/marginal	2,7	1,2–6,0	0,0178
	Erhaltend/intraläsional	3,2	1,3–7,9	0,0120
	Amputation/radikal	2,0	1,1–3,6	0,0295
	Amputation/weit	1,7	0,9–3,4	0,12 (ns)
	Keine Operation	4,2	1,9–9,2	0,0004
Regression	Keine adjuvante Therapie	1		
	Gute Response (Grad I u. II)	0,4	0,2–0,8	0,0131
	Schlechte Response (Grad > II)	1,0	0,6–1,7	0,89 (ns)
	Nicht angebar	2,7	1,1–6,6	0,0266

Ablesebeispiele. a Das Sterberisiko zu einem beliebigen Zeitpunkt ist bei einem Patienten mit pathologischer Fraktur um das 2,4fache gegenüber einem Patienten ohne pathologische Fraktur erhöht.

b Das Sterberisiko ist bei einem Patienten im klinischen Stadium IIa/IIb gegenüber einem Patienten im klinischen Stadium Ia/Ib um das 2,2fache erhöht. Das Sterberisiko zu einem beliebigen

Zeitpunkt ist bei einem Patienten im klinischen Stadium III gegenüber einem Patienten im klinischen Stadium Ia/Ib um das 5,8fache erhöht. Die Variable Tumorentität war als einzige nicht signifikant ($p = 0,3952$) und ist deshalb nicht in der Tabelle enthalten. Inhaltlich bedeutet dies, daß bei Kenntnis aller anderen Befunde das Wissen um die Tumorentität keine Zusatzinformation enthält.

schwemmt werden und die Überlebenswahrscheinlichkeit damit verkürzt wird [4, 11, 12]. Diese Theorie wird durch die Studie von Scully et al. [16] unterstrichen, die in einem Kollektiv von 187 Patienten mit Osteosarkom eine Verkürzung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit pathologischer Fraktur zeigt. Dagegen finden Hoffmann et al. [9] bei 593 Patienten mit Ewing-Sarkom und Pochananugool et al. [13] bei 130 Patienten mit Osteosarkom keine Beeinflussung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit pathologischer Fraktur.

Im untersuchten Kollektiv ist der Eintritt einer pathologischen Fraktur ein prognostisch ungünstiger Faktor, der das Sterberisiko signifikant erhöht ($p = 0,0062$).

Der Anteil von Enthüllungsfrakturen (25 von 30 Patienten), also Frakturen die zur Aufdeckung des malignen Knochentumors führen, liegt vergleichsweise hoch. Damron et al. [5] finden bei 16 Patienten mit Ewing-Sarkom lediglich eine Enthüllungsfaktur. Es kann bestätigt werden, daß die Häufigkeit pathologischer Frakturen von der jeweiligen Tumorentität abhängig ist [6, 12]. Dabei liegt in diesem Kollektiv die Frakturrate bei Chondrosarkomen bei 5 %, bei Osteosarkomen und Ewing-Sarkomen bei 9 % bzw. 8 % und bei MFH des Knochens bei 21 %. Die Länge des Zeitintervalls zwischen ersten klinischen Symptomen und dem Auftreten der pathologischen Fraktur ist von der Tumorentität abhängig: Beim Osteosarkom beträgt das Zeitintervall durchschnittlich 7 und beim Chondrosarkom 24 Wochen. Häufigste Lokalisation ist unabhängig von der pathologischen Fraktur das Femur [9]. Wäh-

rend in der Vergleichsgruppe der Anteil primär maligner Knochentumoren am Oberarm 10 % beträgt, ist der Anteil pathologischer Frakturen am Humerus mit 17 % hoch. Oberarmtumoren werden aufgrund der geringeren Belastung erst spät klinisch symptomatisch und können daher in diesem Bereich häufiger zu pathologischen Frakturen führen. In der Vergleichsgruppe liegt der Anteil von Tumoren im Stadium IIb bei 46 % und im Stadium III bei 12 %, während 53 % der Patienten mit einer pathologischen Fraktur Stadium IIb und 17 % Stadium III aufweisen (Tabelle 1 b). Somit läßt sich ableiten, daß die Gefahr pathologischer Frakturen mit zunehmender Tumorgroße und wachsendem -volumen steigt.

Verschiedene Faktoren, wie Tumorgroße und -volumen, Alter, Tumorentität und -lokalisation und das Ansprechen auf die Chemotherapie, sind als entscheidende Einflußgrößen auf das Sterberisiko von Patienten mit malignen Knochentumoren bekannt [8, 10, 15, 17]. Das höhere Sterberisiko der untersuchten Patienten mit pathologischer Fraktur wäre somit auch durch Häufung prognostisch ungünstiger Faktoren denkbar. Es konnte jedoch mit Hilfe der multivariaten Analyse gezeigt werden, daß die pathologische Fraktur das Sterberisiko der Patienten unabhängig von anderen Einflußfaktoren erhöht (Tabelle 3). Die pathologische Fraktur kann daher als Ausdruck für eine höhere Aggressivität und Malignität des zugrundeliegenden Tumors gedeutet werden. Diese Theorie wird durch den Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der Regressionserscheinungen unterstützt. Dabei zeigt sich, daß der Anteil von Patienten

mit einer Regression schlechter als Grad II bei Patienten mit pathologischer Fraktur bei 63 %, in der Vergleichsgruppe dagegen bei 47 % liegt (Tabelle 1 c).

Es liegen nur wenige Angaben über die adäquate Behandlung pathologischer Frakturen bei primär malignen Knochentumoren vor. Als gesichert gilt, daß die Einleitung einer neoadjuvanten Chemotherapie, falls erforderlich, auch nach Eintritt einer pathologischen Fraktur vor der definitiv chirurgischen Versorgung angestrebt werden sollte, da die initiale Operation die Überlebenszeit signifikant verschlechtert [9, 16]. Diese Studie unterstreicht, daß auch bei vorliegender pathologischer Fraktur ein extremitätenerhaltendes Verfahren zulässig ist, sofern adäquate Resektionsgrenzen eingehalten werden können. Die Ausdehnung des Frakturhämatoms muß durch die präoperative Diagnostik bestimmt werden. Andernfalls sind eine erhöhte Lokalrezidivrate infolge des kompartmentübergreifenden Frakturhämatoms [1, 13] und eine signifikante Verkürzung der Überlebenszeit [11] möglich. Nur bei ausgedehnter Hämatomausbreitung bzw. bei starker Frakturdislokation ist zur Vermeidung eines Lokalrezidivs, die Indikation zu ablativen Verfahren zu stellen [7, 19]. Im untersuchten Kollektiv wurden ablativ Eingriffe häufiger bei Patienten mit pathologischer Fraktur durchgeführt als in der Vergleichsgruppe.

Diese Studie unterstreicht, daß eine pathologische Fraktur bei primär malignen Knochentumoren einen ungünstigen prognostischen Faktor darstellt. Zur lokalen Therapie einer pathologischen Fraktur können extremitätenerhaltende Verfahren eingesetzt werden, sofern weite Resektionsgrenzen eingehalten werden können und bei chemotherapiesensiblen Tumoren eine protokollgerechte systemische Therapie durchgeführt wird.

Ein besonderer Dank gilt Frau A. Zahlten-Hinguranage für die Mitarbeit bei der Erstellung des Tumorregisters und Herrn D. Brocai für die Unterstützung bei der multivariaten Analyse.

Literatur

1. Abudu A, Sferopoulos NK, Tillmann RM, Carter SR, Grimer RJ (1996) The surgical treatment and outcome of pathological fractures in localised osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 78: 694
2. Burri C, Mutschler W (1989) Der bösartige Tumor (einschließlich Metastasen) als Ursache der pathologischen Fraktur. *Langenbecks Arch Chir [Suppl]* II: 515
3. Casadei R, Ruggieri P, Ferraro A, Mercuri M (1996) Indications for the treatment of pathologic fracture in tumors of bone. *Chir Organi Mov* 81: 21
4. Dahlin DC (1978) Osteosarcoma of bone and a consideration of prognostic variables. *Cancer Treat Res* 62: 189
5. Damron TA, Sim FH, O'Connor MI, Pritchard DJ, Smithson WA (1996) Ewing's sarcoma of the proximal femur. *Clin Orthop* 322: 232
6. Enneking WF (1987) *Musculoskeletal tumor surgery*. Churchill Livingstone, New York
7. Finn H, Simon M (1989) Limb-salvage surgery in the treatment of osteosarcoma in skeletally immature individuals. *Clin Orthop* 262: 108
8. Göbel V, Jürgens G, Etspüler G (1987) Prognostic significance of tumor volume in localised Ewing's sarcoma of bone in children and adolescents. *J Cancer Res Clin Oncol* 13: 187
9. Hoffmann C, Jahar S, Ahrens S, Rödl R, et al (1995) Prognose bei Ewing-Sarkompatienten mit initial pathologischen Frakturen im Primärtumorbereich. *Klin Pädiatr* 207: 151
10. Jürgens H (1994) Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor. *Curr Opin Oncol* 6: 391
11. Lane JM, Healey JH (1993) *Diagnosis and management of pathologic fractures*. Raven Press, New York
12. Mutschler W (1997) Pathologische Frakturen – selten, sensibel, spannend. *Unfallchirurg* 100: 409
13. Pochanugool L, Subhadharaphandou T, Dhanachai M, Hathirat P, et al (1997) Prognostic factors among 130 patients with osteosarcoma. *Clin Orthop* 345: 206
14. Saeter G, Wahlqvist Y, Alvegard TA, Wiebe T, et al (1997) Prognostic factors in bone sarcomas. *Acta Orthop Scand [Suppl 273]* 68: 156
15. Salzer-Kuntschik M, Brand G, Dellling G (1983) Bestimmung des morphologischen Regressionsgrades nach Chemotherapie bei malignen Knochentumoren. *Pathologie* 4: 135
16. Scully SP, Temple HT T, O'Keefe J, Mankin HJ, Gebhardt M (1996) The surgical treatment of patients with osteosarcoma who sustain a pathologic fracture. *Clin Orthop* 324: 227
17. Simon R (1978) Clinical prognostic factors in osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 62: 193
18. Simon MA, Aschliman MA, Thoma N, Mankin HJ (1986) Limb-salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 68: 1331
19. Simon MA (1988) Current concepts review limb salvage for osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 70: 307

Dr. F. Zeifang
Orthopädische Universitätsklinik Heidelberg
Schlierbacher Landstraße 200 a
69118 Heidelberg